

Aus der Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
des Zentrums für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. Reinhard Schneppenheim

Endokrine Komplikationen bei Kindern mit β -Thalassaemia major und intermedia

Langzeitbeobachtungen an 19 Kindern mit Literaturüberblick

**Dissertation
zur
Erlangung des medizinischen Doktorgrades**

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Stefanie Hoyer
aus
Hamburg

Hamburg 2004

Angenommen vom Fachbereich der Medizin
der Universität Hamburg am: 29.06.2005

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuß, die Vorsitzende: Prof. Dr. G. Janka-Schaub

Prüfungsausschuß, 2. Gutachter: Prof. Dr. R.-P. Willig

Prüfungsausschuß, 3. Gutachter: Prof. Dr. W. Fiedler

Inhaltsverzeichnis

1.	<u>Einleitung</u>	1
	<u>Fragestellung dieser Arbeit</u>	3
2.	<u>Literaturübersicht</u>	5
2.1.	Pathophysiologie der β-Thalassämie	5
2.1.1.	Genetische Grundlagen	6
2.1.2.	Veränderungen der Hämoglobinsynthese	6
2.1.3.	Folgen chronischer Anämie	7
2.1.4.	Hämosiderose und Eisentoxizität	8
2.1.5.	Hepatopathie und Kardiomyopathie	11
2.1.6.	Dysfunktionen endokriner Organe	12
2.1.6.1.	Wachstum	12
2.1.6.2.	Gonaden	13
2.1.6.3.	Schilddrüse	14
2.1.6.4.	Pankreas	14
2.1.6.5.	Nebenschilddrüse	15
2.1.6.6.	Nebennierenrinde	16
2.1.6.7.	Adenohypophyse	16
2.1.7.	Prognose der β -Thalassaemia major	17
2.2.	Therapie der β-Thalassämie	18
2.2.1.	Bluttransfusionen	18
2.2.2.	Deferoxamin (DFO)	19
2.2.3.	Oraler Eisenchelator L1	22
2.2.4.	Knochenmarktransplantation	23
2.2.5.	Splenektomie	24
2.2.6.	Vitaminsubstitution	24
2.3.	Methoden zur Quantifizierung der Eisenüberladung	25
2.4.	Zukunftsaussichten für die Therapie der β-Thalassämie	27

3.	<u>Material und Methoden</u>	29
3.1.	Patienten	29
3.2.	Therapie	31
3.2.1.	Transfusionstherapie	31
3.2.2.	Chelattherapie	31
3.2.3.	Knochenmarktransplantation	34
3.2.4.	Hormonsubstitution und andere Medikamente	35
3.3.	Parameter der Eisenüberladung	35
3.4.	Verlaufsdiagnostik	43
3.4.1.	Klinische Untersuchungsparameter	43
3.4.2.	Allgemeine Laboruntersuchungen	45
3.4.3.	Hormonuntersuchungen	46
3.4.4.	Histologische Untersuchungen	49
3.4.5.	Technisch- apparative Untersuchungen	49
4.	<u>Ergebnisse</u>	51
4.1.	Wachstum	51
4.1.1.	Wachstumsverlauf und Körperlänge	51
4.1.2.	Hormonbefunde	56
4.1.3.	Prolongation der Wachstumsperiode	57
4.1.4.	Wachstumsverhalten bei Jungen und Mädchen	57
4.1.5.	Knochenalterretardierung	58
4.1.6.	Skelettveränderungen	58
4.1.6.1.	Skelettdeformierungen	59
4.1.6.2.	Klinische Symptome	59
4.1.6.3.	Röntgenologische Knochenveränderungen	59
4.1.7.	Einflüsse therapeutischer Maßnahmen auf das Wachstumsverhalten	61
4.1.7.1.	Transfusionstherapie	61
4.1.7.2.	Chelattherapie	62

4.2. Gonaden	63
4.2.1. Pubertäre Entwicklung: Klinik und Labor	63
4.2.2. Einflüsse therapeutischer Maßnahmen auf die pubertäre Entwicklung	64
4.2.2.1. Transfusionstherapie	64
4.2.2.2. Chelattherapie	65
4.3. Schilddrüse	65
4.3.1. Hypothyreose: Klinik und Labor	65
4.3.2. Einflüsse therapeutischer Maßnahmen auf die Schilddrüsenfunktion	67
4.3.2.1. Transfusionstherapie	67
4.3.2.2. Chelattherapie	68
4.4. Pankreas	69
4.4.1. Glukosetoleranz	69
4.4.1.1. Nüchtern- Blutzuckerwerte	69
4.4.1.2. Blutzucker- Tagesprofil	69
4.4.1.3. Glykolysierende Hämoglobine	69
4.4.1.4. Glukosetoleranztests	70
4.4.1.5. Insulin und C- Peptid	71
4.4.2. Interpretation der Laborbefunde	72
4.4.2.1. Diabetes mellitus	72
4.4.2.2. Beeinträchtigung der Glukosetoleranz (IGT)	73
4.4.3. Einflüsse therapeutischer Maßnahmen auf die Glukosetoleranz	74
4.4.3.1. Transfusionstherapie	74
4.4.3.2. Chelattherapie	75
4.5. Nebenschilddrüse	76
4.5.1. Klinik	76
4.5.2. Labor	76
4.5.3. Einflüsse therapeutischer Maßnahmen auf die Funktion der Nebenschilddrüse	77
4.5.3.1. Transfusionstherapie	77
4.5.3.2. Chelattherapie	77

4.6.	Nebennierenrinde	78
4.6.1.	Klinik	78
4.6.2.	Labor	78
4.6.2.1.	Kortisol- Basalsekretion	78
4.6.2.2.	Kortisol- Tagesprofil	79
4.6.2.3.	Kortisol- Sekretion nach Provokation	80
4.6.2.4.	ACTH- Basal- und -Spitzensekretion nach Provokation	81
4.6.3.	Einflüsse therapeutischer Maßnahmen auf die Funktion der Nebennierenrinde	82
4.6.3.1.	Transfusionstherapie	82
4.6.3.2.	Chelattherapie	82
4.7.	Adenohypophyse	83
4.7.1.	Labor	83
4.7.2.	Röntgen- Schädel	84
4.7.3.	Cranielle Computertomografie	84
4.7.4.	Einflüsse therapeutischer Maßnahmen auf die Hypophysenfunktion	84
4.7.4.1.	Transfusionstherapie	84
4.7.4.2.	Chelattherapie	85
5.	<u>Diskussion</u>	87
5.1.	Methodenkritik	87
5.1.1.	Patientendokumentation	87
5.1.2.	Quantifizierung der Eisenüberladung	89
5.1.2.1.	Serum- Ferritin	89
5.1.2.2.	SQUID- Messungen	90
5.1.2.3.	Leberbiopsien	91
5.2.	Endokrine Komplikationen	92
5.2.1.	Prävalenz endokriner Komplikationen und Zusammenhänge mit Parametern der Transfusions- und Deferoxamintherapie	92
5.2.1.1.	Wachstum / Minderwuchs	95
5.2.1.2.	Gonaden / Hypogonadismus	101

5.2.1.3.	Schilddrüse / Hypothyreose	105
5.2.1.4.	Pankreas / Diabetes mellitus	108
5.2.1.5.	Nebenschilddrüse / Hypoparathyreoidismus	112
5.2.1.6.	Nebennierenrinde / Hypokortizismus	113
6.	<u>Zusammenfassung</u>	115
7.	<u>Literaturverzeichnis</u>	117
8.	<u>Danksagung</u>	141
9.	<u>Lebenslauf</u>	143
10.	<u>Erklärung</u>	145

1. Einleitung

Die β -Thalassämie ist eine genetisch bedingte Hämoglobinopathie, deren Pathogenese in einer gestörten Hämoglobinsynthese liegt. Cooley beschrieb das Krankheitsbild, das durch typische klinische Veränderungen wie Wachstumsretardierung, Deformierungen der langen Röhrenknochen, eine typische Facies mit Stirnvorwölbung, Prominenz des Oberkiefers und der Jochbeine sowie eine massive Hepatosplenomegalie gekennzeichnet ist, in Zusammenarbeit mit seinem Kollegen Lee erstmals im Jahr 1925 [81]. Der charakteristische Symptomenkomplex wurde ihm zu Ehren als „Cooley-Anämie“ bezeichnet [292]. 1932 waren es Whipple und Bradford, die ihr den Namen „Thalassämie“, hergeleitet aus dem Griechischen *thalassa* (= das Meer), gaben. Die Thalassämie ist eine vor allem in den Mittelmeerländern Italien, Griechenland, Syrien und Türkei sowie Arabien und Südostasien weit verbreitete Erkrankung, der ein autosomal rezessiver Erbgang zugrundeliegt. Die medizinische Betreuung betroffener Patienten gewinnt durch den Zuzug von Menschen aus Gebieten mit hoher Genfrequenz auch in Deutschland zunehmend an Bedeutung.

Heterozygote Träger sind durch eine milde Form der Anämie gekennzeichnet, die als *Thalassaemia minor* bezeichnet wird und keine Einschränkung der Lebensqualität und -erwartung bedeutet. Homozygote Individuen (*Thalassaemia major*) sind demgegenüber von einer die Lebenserwartung extrem einschränkenden Erkrankung betroffen, die durch eine chronische Blutarmut mit ineffektiver Erythropoese und damit verbundener sekundärer Hämosiderose charakterisiert ist. Mit der Umstellung der fetalen auf die adulte Hämoglobinsynthese im Laufe des ersten Lebensjahres entwickeln die *Thalassaemia-major*-Patienten eine mikrozytäre, hypochrome Anämie mit typischen Symptomen in Form von Blässe, Ikterus, fieberhaften Infekten, Diarrhoe, Gedeih- und Wachstumsstörungen sowie zunehmender körperlicher Erschöpfung [86, 293].

Die *Diagnose* wird anhand des Blutbildes mit reduzierter Retikulozytenzahl und des Blutaustriches (Anisozytose, Poikilozytose und Target-Zellen) sowie der Hämoglobin-Elektrophorese gestellt [52, 170, 195, 293]. Typischerweise ist das HbF stark erhöht (20-100 %), das HbA dagegen vermindert (β^+ -Thalassämie), oder es fehlt ganz (β^0 -Thalassämie) [86, 195]. Die osmotische Resistenz der Erythrozyten ist erhöht [303], ebenso wird ein Anstieg der Eisenkonzentration, der Transferrinsättigung sowie des Ferritinspiegels im Serum beobachtet [34, 39, 136, 195]. Eine genaue Identifizierung des Genotyps ist durch DNA-Analyse möglich [52].

An die diagnostischen Tests können sich Familienuntersuchungen zur genetischen Beratung anschließen. Die *pränatale Diagnostik* mittels Chorionzottenbiopsie und anschließender DNA-Analyse sowie Bestimmung des $\alpha : \beta$ -Globulinkettenverhältnisses im fetalen Blut kann bereits jenseits der achten Schwangerschaftswoche eingesetzt werden und ermöglicht eine frühzeitige Beratung der Eltern mit der Möglichkeit eines Schwangerschaftsabbruches [9, 163, 205, 286].

Die *Therapie der Thalassaemia-major-Patienten* beinhaltet eine regelmäßige, dem Schweregrad der Anämie angepaßte Verabreichung von Bluttransfusionen, die, neben der gesteigerten intestinalen Eisenresorption bei ineffektiver Erythropoese, eine zunehmende Eisenüberladung des Körpers mit der Folge hämosiderosebedingter Organschäden zur Folge hat [291]. Eine konsequente Behandlung mit dem Eisenchelatbildner Deferoxamin (DFO) ist daher wesentlicher Bestandteil der Therapie. Die für die Patienten belastende Applikationsform des Medikaments in Form nächtlicher subkutaner Infusionen und das häufige Auftreten therapielimitierender Nebenwirkungen bringen jedoch Compliancestörungen und Dosisreduktionen mit sich, die eine ineffiziente Eiseneliminierung zur Folge haben.

Die hämosiderosebedingten Organläsionen betreffen vor allem endokrine Organe, die mit Funktionsausfällen in Form von Hypogonadismus, Minderwuchs, Hypothyreose, Diabetes mellitus, Hypoparathyreoidismus und Hypokortizismus reagieren [308].

Bei der *Thalassaemia intermedia*, einer milderer Ausprägungsform der β -Thalassämie, wird die Transfusionstherapie meist erst im Schulalter mit erheblich geringeren Transfusionsmengen notwendig, da der Hämoglobinwert auch ohne regelmäßige Bluttransfusionen minimale Werte von 6-7 g/dl nicht unterschreitet und das Körperlängenwachstum der betroffenen Individuen meist ausreichend ist [86, 195, 293]. Kinder mit *Thalassaemia intermedia* entwickeln aufgrund der erhöhten enteralen Eisenresorption ebenfalls, jedoch deutlich später, hämosiderosebedingte Organläsionen [195, 293]. Das Auftreten tumoröser intrathorakaler Raumforderungen und Nervenkompressionen im Bereich der Wirbelsäule infolge extramedullärer Blutbildungsherde ist keine Seltenheit. Aus bisher nicht geklärten Gründen werden gehäuft entzündliche Arthritiden im Bereich der Sprung- und Kniegelenke beobachtet [195]. Chronische Hämolyse und ineffektive Erythropoese haben eine hohe Gallensteininzidenz zur Folge [127, 257].

Hoffnungen zukünftiger Therapiemöglichkeiten liegen in der Reduktion toxischer Eisenüberladung durch die Anwendung nebenwirkungsarmer, oral applizierbarer Chelatbildner bzw. in der Entwicklung neuer Techniken der Knochenmarktransplantation mit dem Ziel, diese Therapieform durch eine bessere Verträglichkeit einem breiten Feld der Thalassämie-Patienten zugänglich zu machen.

Fragestellung dieser Arbeit

Anhand dieser Arbeit sollen Art und Häufigkeit endokriner Störungen bei 15 Patienten mit Thalassaemia major und 4 Individuen mit Thalassaemia intermedia, die über einen Zeitraum von durchschnittlich 10,7 +/- 7,3 Jahren an der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Hamburg - Eppendorf betreut wurden, dargestellt werden.

Zudem soll der Frage eines Zusammenhangs endokriner Komplikationen mit der Höhe der über Transfusionen zugeführten Eisenüberladung nachgegangen werden. In Ermangelung direkter Nachweismethoden der Körpereisenladung soll die Eisenlast jedes Patienten mit Hilfe von Ferritinspiegeln und biosuszeptometrisch ermittelten Lebereisenkonzentrationen unter Berücksichtigung der individuell variierenden Transfusions- und Chelattherapie quantifiziert werden.

Ausgehend von den eigenen Untersuchungsergebnissen wird eine umfassende Darstellung der in der internationalen Literatur beschriebenen Beobachtungen hinsichtlich Pathogenese, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten endokriner Komplikationen bei der β -Thalassaemia major erarbeitet.

2. Literaturübersicht

2.1. Pathophysiologie der β -Thalassämie

Die pathophysiologischen Zusammenhänge, die zur Entstehung der homozygoten β -Thalassämie mit ihren charakteristischen Symptomen beitragen, sind heute weitestgehend bekannt:

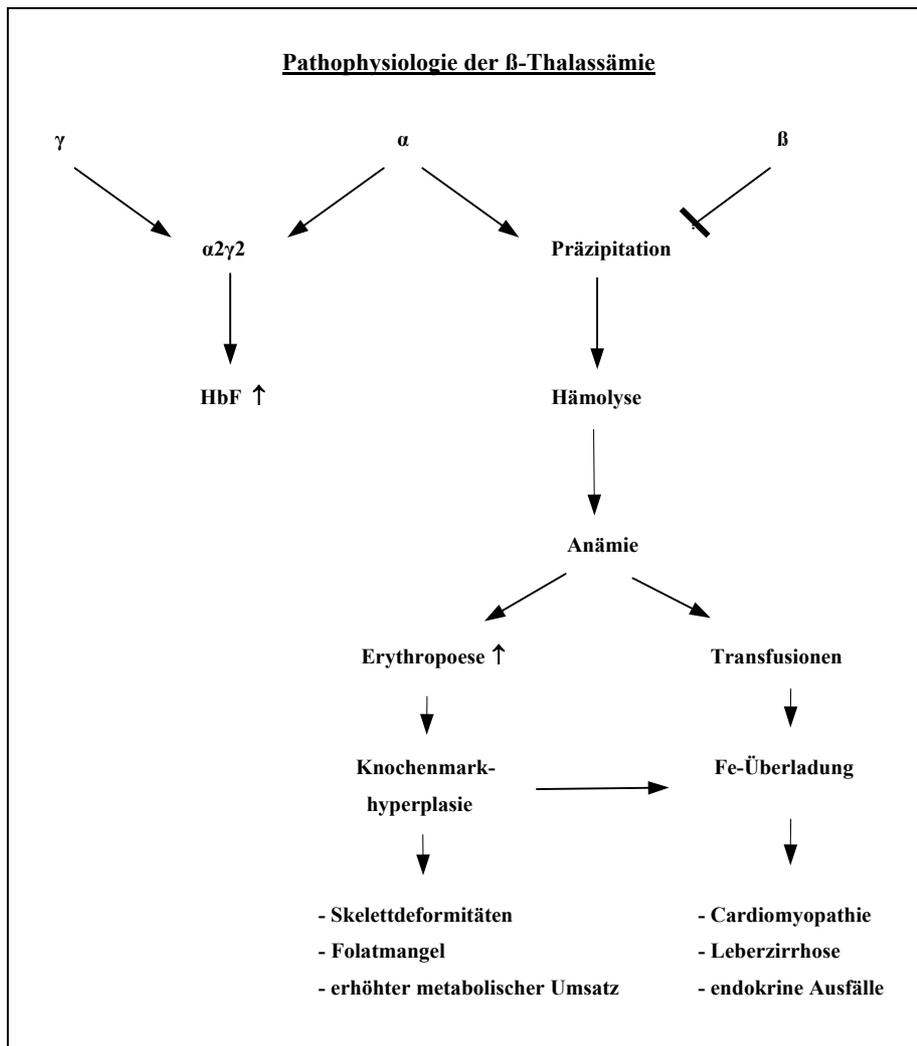


Abb. 1: Schematische Darstellung der Pathophysiologie der homozygoten β -Thalassämie [170]

2.1.1. Genetische Grundlagen

Der β -Thalassämie liegt eine Hämoglobin- Synthesestörung zugrunde, welche durch quantitativ unvollständige (β^{++} , β^{+}) oder fehlende (β^0) Synthese der β - Ketten des tetrameren HbA $\{\alpha\alpha\beta\beta\}$ infolge von Genverlusten und / oder Genmutationen gekennzeichnet ist.

Die *Thalassaemia major* als klinisch schwerste Ausprägungsform ist durch einen homozygoten Trägerstatus für β - Thalassämie mit vollständig fehlender (β^0) oder erheblich reduzierter Syntheseaktivität der β - Globulinketten (β^{+}) charakterisiert. Die Folge ist ein extremes Ungleichgewicht zwischen α - und β - Kettensynthese, die eine ausreichende Hämoglobinproduktion nicht gewährleisten kann und klinisch als chronische, transfusionsbedürftige Anämie in Erscheinung tritt [156, 195].

Bei der *Thalassaemia intermedia* werden homozygote β - Thalassämieformen mit noch geringfügig vorhandener Restsynthese der β - Globulinketten (β^{+} , β^{++}) von gemischt - heterozygoten Varianten (Mischungen aus Thalassämien und anderen Hämoglobinopathien: Hämoglobin S oder E) sowie einigen α - Thalassämie- Formen unterschieden [86, 121, 195]. Das klinische Bild ist sehr variabel und prinzipiell durch die Fähigkeit der Patienten gekennzeichnet, durch die bestehende Restaktivität effektiver Hämoglobinsynthese einen minimalen Hb- Wert von 7 g/dl aufrecht zu erhalten.

2.1.2. Veränderungen der Hämoglobinsynthese

Der Mangel an β - Globulinketten führt zur Synthesesteigerung des fetalen Hämoglobins HbF $\{\alpha\alpha\gamma\gamma\}$. Die HbF- Konzentration, die bei normalen Individuen 0,5 bis 1,0 % der totalen Hämoglobinkonzentration ausmacht, ist bei den Thalassämie- Syndromen auf 20 bis 100 % erhöht. Bei der heterozygoten β - Thalassämie wird zusätzlich eine gesteigerte Hämoglobin A2 $\{\alpha\alpha\delta\delta\}$ - Synthese beobachtet. Der Überschuss der kompensatorisch produzierten α - Ketten führt zur Bildung instabiler Tetramere, die intraerythrozytäre Präzipitate bilden. Die Präzipitate schädigen die Erythrozytenmembran mit der Folge einer Hämolyse und ineffektiver Erythropoese mit frühzeitiger Erythrozytenelimination in Knochenmark, Milzpulpa und Retikuloendotheliales System (RES). Folgen der herabgesetzten Hämoglobinproduktion sind Hypochromie, Mikrozytose, Targetzellen, Zellfragmente und Mikrosphärozyten im Blutaussstrich [195, 291, 293].

2.1.3. Folgen chronischer Anämie

Die veränderte Hämoglobinsynthese führt zu chronischer Anämie mit hypoxämischer Stoffwechsellage, die eine Stimulierung der renalen Erythropoetinausschüttung mit konsekutiver *Knochenmarkhyperplasie* und extramedullärer Blutbildung in Leber und Milz bewirkt. Die bei Thalassaemia-major- Patienten vor Einführung des Hochtransfusionsregimes typische Markhyperplasie führte zu charakteristischen Skelettdeformierungen insbesondere des Gesichtsschädels („Thalassämie-Facies“: Stirnvorwölbung, vorstehende Wangenknochen, Überbiß des Oberkiefers) sowie zu generalisierter Osteopenie mit pathologischen Frakturen [86, 248, 291, 293, 303].

Charakteristische *radiologische Veränderungen der Knochenstruktur* sind Vergrößerung des Trabekelmusters, Erweiterung der Markräume, Verschmälerung der Corticalis und zystische Veränderungen der kleinen und großen Röhrenknochen. In schweren Fällen nehmen die Wirbelkörper eine viereckige Form mit grober Trabekelzeichnung an, die Rippen wirken vergrößert und verplumpt. Der Schädel zeigt typische Alterationen in Form von Verbreiterungen des Diploeraumes, Trabekelanordnung in vertikalen Reihen (Bürstenschädel), fehlender Belüftung des Oberkiefersinus und Makrognathie mit Oberkieferüberbiß [49, 244, 258].

Bei Patienten, deren Erythropoeseaktivität durch ein konsequentes Hochtransfusionsregime begrenzt werden konnte, sind Schädel- und Skelettdeformierungen gering ausgeprägt. Stattdessen werden neuartige Alterationen der langen Röhrenknochen und der Wirbelkörper beobachtet, die an typische Veränderungen bei Rachitis und Scorbut bzw. bei Platyspondylie erinnern und mit pathologischen Frakturen infolge schwerer Osteoporose einhergehen können [43, 89, 179, 203, 210, 288].

Die *Pathogenese der Skelettveränderungen* ist multifaktoriell bedingt und beinhaltet neben Knochenmarkhyperplasie, Hämosiderose, hormonellen Störungen (Hypogonadismus, Hypoparathyreoidismus, Hypothyreose) sowie Mineralien- und Vitaminmangel auch direkte und indirekte Auswirkungen der Chelattherapie (s. Abschnitt 2.2.2.) [43, 100, 116, 126, 200, 203, 304]. In jüngerer Zeit scheint der Hypogonadismus als pathogenetischer Faktor zunehmend an Bedeutung zu gewinnen: Studien an Kindern mit primärem und sekundärem Hypogonadismus brachten signifikante Korrelationen zwischen gonadaler Dysfunktion und dem Ausmaß osteoporotischer Veränderungen zum Nachweis [11, 106].

Rioja et al. untersuchten Knochenbiopsien des Beckenkamms bei 70 polytransfunden Patienten mit homozygoter β -Thalassämie. Alle Kinder zeigten typische radiologische Veränderungen des Skelettsystems im Sinne einer generalisierten Expansion der Markräume und ausgedehnter Osteoporose ohne Anhalt für Störungen des Vitamin-D- Stoffwechsels. Eisenablagerungen wurden im Knochenmark, in der Mark / Knochen- Grenzzone, entlang der Zementschicht und in der Mineralisationszone gefunden [244].

Bei ausgeprägter Erythropoeseaktivität entstehen *ektope Blutbildungsherde* im Bereich von Rippen, Sternum und Wirbelsäule, die zu einer neurologischen Ausfallssymptomatik infolge Rückenmarkskompression führen können [195, 293, 303]. *Gallensteine* aus Calcium und Bilirubin sind häufig bei älteren Patienten anzutreffen, hervorgerufen durch exzessive Exkretion von Produkten des Blutabbaus [127, 195, 257].

Die gesteigerte Sequestration pathologisch veränderter Erythrozyten und Erythropoetin- vermittelte Erythropoese führen zu Milzhypertrophie und Hypersplenismus. Das *Hyperspleniesyndrom* ist durch vermehrten Blutverbrauch mit zunehmender Anämieneigung, gesteigertem Transfusionsbedarf, Leukopenie und Thrombozytopenie gekennzeichnet. Die zum Teil extreme Splenomegalie kann zu lokalen Verdrängungsproblemen führen, die, ebenso wie der Hypersplenismus, bei vielen Patienten mit Thalassaemia major und intermedia eine Splenektomie erforderlich macht [86, 195, 293].

2.1.4. Hämosiderose und Eisentoxizität

Persistierende Anämie und ineffektive Erythropoese führen zu einer gesteigerten *intestinalen Eisenresorption*, deren pathophysiologischer Mechanismus bisher ungeklärt ist [67, 80, 235]. Vermehrte Eisenaufnahme, chronische Hämolyse und ineffektive Erythropoese haben eine zunehmende Eisenüberladung des Organismus mit bevorzugter Beteiligung von Haut, Myokard, Leber, Milz und endokrinen Organen zur Folge [39].

Eine zusätzliche Eisenbeladung des Körpers wird durch die *Transfusion von Erythrozytenkonzentraten* hervorgerufen, die notwendig sind, um das Ausmaß der Anämie gering zu halten. Jede Einheit Erythrozytenkonzentrat (ca. 250 ml) enthält ca. 200 - 250 mg Eisen. Der jährliche Transfusionsbedarf bei vollständiger Transfusionsabhängigkeit beträgt 200 - 300 ml / kg KG x Jahr. Es errechnet sich daraus eine Eisenzufuhr von 0,3 mg / kg KG x Tag.

Diese liegt weit über dem täglichen Bedarf von 0,015 mg / kg KG x Tag [136]. Das transfundierte Eisen wird zunächst im Retikuloendothelialen System (RES) als Ferritin- und Hämosiderineisen gespeichert und akkumuliert dort.

Das *Ferritin* stellt die lösliche, mobile Fraktion des gespeicherten Eisens dar, welches den größten Anteil des Speichereisens ausmacht und durch Zusammenbruch in sekundäre Lysosomen die Hämosiderinverbindungen bildet. Das *Hämosiderin* nimmt die immobile Fraktion in Form unlöslicher Aggregate ein, die mit steigender Eisenüberladung anteilig zunimmt [39, 195].

Sobald intrazelluläre Speicherproteine und Transportproteine für Eisen im Blutkreislauf gesättigt sind, steigt der Anteil an freiem, nicht an Transferrin gebundenem Eisen (Non-Transferrin-Bound-Iron, NTBI), das über die *Bildung von Sauerstoffradikalen* (FENTON- Reaktion) durch Lipidperoxidation zur Schädigung von Zellmembranen führt [19, 135, 136]. Zudem scheint eine zelluläre Eisenüberladung in Form von lysosomalem Hämosiderin gekoppelt mit weiteren noch unbekanntenen Mechanismen zu einer *abnormen Brüchigkeit der Lysosomen* zu führen, so daß proteolytische Enzyme die Zellen schädigen [39, 195]. Das Resultat ist Zelltod und fibrotisch-zirrhotischer Umbau der betroffenen Organe, wobei die Organfibrose auch ohne zelluläre Schäden durch freies Eisen verursacht werden kann, da es intrazellulär die Kollagensynthese direkt stimuliert [225].

Die Anzahl der Membranrezeptoren für Transferrin und die Existenz von Eisenspeicherproteinen sind *Faktoren, die das Ausmaß der Eisentoxizität in der Parenchymzelle maßgeblich beeinflussen* [144]. So sind Hepatozyten und Makrophagen in der Lage, erhebliche Mengen Eisen als Ferritin und Hämosiderin zu speichern. Myokardzellen hingegen produzieren wenig Eisenspeicherproteine und sind daher vulnerabler gegenüber einer Eisenbeladung [136]. Im Inselorgan, Ovar, Hoden, Hypophysenvorderlappen, Schild- und Nebenschilddrüse finden sich schon toxische Eisenmengen, wenn der Körpereisengehalt nur leicht erhöht ist [135].

Vermeehrt *intestinal resorbiertes Eisen* schädigt die Organe, da es mit hoher Affinität in Parenchymzellen gespeichert wird [136]. Im Gegensatz dazu ist *Eisen, das nach Phagozytose alternierender oder defekter Erythrozyten im RES metabolisiert wird*, zunächst unschädlich.

Es wird in Makrophagen gespeichert oder in der Erythropoese metabolisiert [25]. Die Eisenspeicherkapazität im RES wird nach ca. 40 Bluttransfusionen (10 g Eisen) überschritten. Nachfolgend freigesetztes Eisen akkumuliert durch direkte Aufnahme des an Transferrin gebundenen Eisens in den Parenchymzellen [274].

Neben der Eisentoxizität wurde die *Beteiligung weiterer Mechanismen an der Pathogenese endokriner, hepatischer und kardialer Dysfunktionen* bei der β -Thalassämie diskutiert: (1) chronische Anämie [82, 190], (2) vermehrte Kollagensynthese infolge erhöhter Aktivität der eisenabhängigen Protokollagen-Prolin-Hydroxylase-Enzyme mit sekundären Mikrozirkulationsstörungen im Parenchym des Pankreas und der Nebenschilddrüse [144, 294], (3) chronische Lebererkrankungen infolge Häm siderose und viraler Infektionen [6] und (4) individuelle Prädisposition gegenüber hämosiderosebedingten Organschädigungen [90].

Die *Eisenausscheidung* erfolgt bei gesunden Individuen durch Desquamation von Oberflächenzellen der Haut und des Gastrointestinal- und Harntrakts, durch minimale gastrointestinale Blutverluste sowie in geringen Mengen über den Schweiß, die Galle und den Urin. Bei Frauen treten zusätzliche Verluste durch Menstruation und Schwangerschaft auf [39]. Die Gesamtmenge ausgeschiedenen Eisens beträgt bei erwachsenen männlichen Individuen ca. 0,9-1,0 mg / Tag, bei Frauen unter Berücksichtigung der Verluste während der Menstruation und im Falle einer Schwangerschaft etwa 1,4-2,0 mg / Tag [39, 136]. Die basale Eisenausscheidung kann nur in geringem Ausmaß durch die Höhe des Eisengehaltes im Körper beeinflusst werden, so daß im Zustand der Eisenüberladung eine maximale Steigerung der Eisenelimination auf das Zweifache erreicht wird [39].

Die *Thalassaemia intermedia* ist durch eine Restaktivität effektiver Erythropoese gekennzeichnet, durch die in vielen Fällen ein Hämoglobinwert von 6 bis 9 g/dl aufrecht erhalten werden kann. Folgen maximaler Hyperplasie medullärer und extramedullärer Erythropoese sind irreversible Skelettanomalien, pathologische Frakturen und Kompressionssyndrome des Rückenmarks. Weiterhin sind Cholelithiasis, Gicht, Ulcera crures und rezidivierende Infektionen häufige Komplikationen der Thalassaemia intermedia. Trotz gesteigerter intestinaler Eisenresorption werden hämosiderosebedingte Dysfunktionen von Herz, Leber und endokrinen Organen sehr viel später und mit geringerer Ausprägung manifest als bei hochtransfundierte Patienten mit Thalassaemia major [170].

2.1.5. Hepatopathie und Kardiomyopathie

Die *Leber* hat die im Vergleich zu allen anderen Organen höchste Kapazität zur siderosomalen Eisenspeicherung [38]. Barry et al. beschrieben bereits 1974 eine starke Korrelation des Leber-Eisengehaltes mit der Gesamtzahl transfundierter Bluteinheiten [21]. Folgen der Eisentoxizität sind Hepatomegalie, Hepatitis, Leberfibrose und zirrhotischer Umbau [15].

Abhängig vom Transfusionsregime kommt es zur Hyperbilirubinämie, die selten Werte um 2 mg/dl übersteigt [195, 201]. Die Leberenzyme sind selten erhöht. Sonografisch kommen Organveränderungen in Form von Hepatomegalie und diffuser Echogenitätsanreicherung zum Nachweis [219].

Eine Beeinträchtigung der *Myokardfunktion* wird bereits im frühen Stadium der Eisenüberladung manifest, da Myokardzellen nur über geringe Mengen an Eisenspeicherproteinen verfügen und daher in besonderem Maße der Zellschädigung durch radikalvermittelte Oxidationsprozesse ausgesetzt sind [86, 117, 135]. Eine Kardiomyopathie mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion läßt sich, bei einem Großteil der Thalassaemia-major- Patienten durch Szintigraphie (Radionuklid-Ventrikulographie) nachweisen [7, 256]. Weitere auch sonografisch erkennbare Veränderungen sind septale links- und rechtsventrikuläre Myokardhypertrophie, vorzeitige atriale und ventrikuläre Kontraktionen, aurikuläre Fibrillationen, (supra-) ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern [139, 218]. Rezidivierende Perikarditiden können mit charakteristischen Schmerzen, Fieber und typischen Reibegeräuschen einhergehen [195, 218]. Diagnose und Verlaufsbeobachtungen kardialer Dysfunktionen erfolgen in der Regel echokardiographisch, da die Szintigraphie mit einer unnötigen Strahlenbelastung des Patienten einhergeht [195, 218].

Die Therapie der Herzinsuffizienz besteht in der Verabreichung einer salzarmen Diät sowie in der Behandlung mit Diuretika und Digitalispräparaten. Arrhythmien machen die Gabe von Propranolol, Quinidin, Digoxin und / oder Disopyramid erforderlich. Die akute Perikarditis ist in der Regel selbstlimitierend [218]. Im Stadium der kompensierten Kardiomyopathie kann eine hochdosierte intravenöse Deferoxamintherapie eine deutliche Besserung herbeiführen. Die Indikation zu dieser Therapieform sollte aufgrund DFO- assoziierter Nebenwirkungen (allergische Reaktionen, Oculo- und Ototoxizität, Kreislaufchock, akute Nierenschäden) kritisch gestellt werden [149, 191].

2.1.6. Dysfunktionen endokriner Organe

2.1.6.1. Wachstum

50 % bis 83 % der Thalassaemia-major- Patienten sind jenseits des 15. Lebensjahres von Störungen des Körperlängenwachstums und pubertärer Entwicklungsverzögerung betroffen [36, 56, 93, 146, 172]. *Wachstumsstörungen* treten meist jenseits des 10. Lebensjahres in Form von Wachstumsverzögerung und Perzentilensprung in Erscheinung und können ein Absinken der Körperlänge unter die dritte Körperlängenperzentile bzw. um mehr als zwei Standardabweichungen unterhalb des altersentsprechenden Normbereiches zur Folge haben [172, 264, 302].

Die Wachstumsretardierung betrifft nicht alle Körperpartien gleichermaßen: Eine überproportionale *Verkürzung der Rumpfparte im Vergleich zu den Extremitäten* scheint für die Körperproportionen der Thalassämie- Patienten charakteristisch zu sein. Es resultiert eine Diskrepanz zwischen Sitz- und Stehhöhe, die zum Teil auf Deformierungen der Wirbelsäule zurückgeführt wird [58, 87, 89, 108, 186, 245]. Darüber hinaus scheint der fehlende pubertäre Wachstumsschub bei hypogonadotropem Hypogonadismus von Bedeutung zu sein, da dieser durch ein überproportionales Längenwachstum der Rumpfparte im Vergleich zu den Extremitäten gekennzeichnet ist und ein Fehlen des Wachstumsschubes konsekutiv zu relativer Rumpfverkürzung führt [238a, 245, 273a].

Das *Knochenalter* liegt während des ersten Lebensjahrzehnts meist in normalen Grenzen und beginnt jenseits des 10. Lebensjahres zurückzufallen [157, 172, 252, 302]. Es resultiert eine *Prolongation der Wachstumsperiode* bis in das dritte Lebensjahrzehnt, die eine Wiederannäherung der Körperendlänge an normale Zielmaße zur Folge haben kann [59, 156, 223].

Als *ursächliche Faktoren* des Minderwuchses kommen sowohl Störungen der Wachstumshormonsekretion auf hypothalamo-hypophysärer Ebene als auch herabgesetzte Insuline-like-Growth-Factor-I (IGF-I)- Spiegel infolge hepatozellulärer Resistenz gegenüber Wachstumshormon in Betracht [73, 125, 143, 161, 237, 265]. Meist wird eine Kombination mit dem Auftreten pubertärer Entwicklungsstörungen bei hypogonadotropem Hypogonadismus beobachtet [156, 185, 247].

Seltenere Faktoren, die pathogenetisch eine Rolle spielen können, sind assoziierte hormonelle Störungen wie Hypothyreose und Hypoparathyreoidismus, hochdosierte Deferoxamintherapie in den ersten Lebensjahren sowie Anorexie [43, 89, 147].

Die *therapeutischen Möglichkeiten* bestehen in der Substitution von Sexualhormonen bei gleichzeitig bestehendem Hypogonadismus sowie in der Behandlung mit Wachstumshormon (STH). Die Kurzzeitsubstitution (12 Monate) rekombinanten Wachstumshormons hat gezeigt, daß nicht nur bei erwiesenem STH- Mangel, sondern auch bei STH- Resistenz mit konsekutiv reduzierter IGF-I-Synthese in der Leber bei minderwüchsigen Patienten eine Anhebung der Wachstumsgeschwindigkeit erreicht werden kann [16, 61, 162].

2.1.6.2. Gonaden

Der *Hypogonadismus* tritt klinisch als Pubertätsverzögerung, -stillstand, Reduktion oder Ausbleiben des pubertären Wachstumsschubes, primäre und sekundäre Amenorrhoe sowie Dysmenorrhoe, Libidoverlust und Infertilität in Erscheinung. Bei männlichen Thalassaemia-major-Patienten wurden reduzierte Spermienzahlen und / oder eine gestörte Spermienmotilität beobachtet [88, 150, 160].

Als zugrundeliegende *Hormonstörungen* werden sowohl Dysfunktionen der zentralen Regulationsorgane Hypothalamus und Hypophyse als auch pathologische Veränderungen im Bereich der Endorgane (Nebennierenrinde, Ovarien und Testes) diskutiert [8, 74, 90, 91, 217]. Typische Laborbefunde sind reduzierte LH- und / oder FSH- Spitzenwerte nach LHRH- Stimulationstests.

Indikationen für eine *Substitutionsbehandlung mit Östrogenen bzw. Testosteron* sind präpuberale Tanner- Stadien, Hodenvolumina < 3 ml, eine primäre und sekundäre Amenorrhoe sowie ein inadeguater Gonadotropianstieg nach LHRH- Gabe jenseits eines Knochenalters von 13 (Jungen) bzw. 11 Jahren (Mädchen) [170]. Die Hormontherapie ermöglicht in vielen Fällen die Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale, die Förderung osseärer Mineralisation und die Beschleunigung des Körperlängenwachstums [86, 156, 174]. Frauen mit β -Thalassaemia major sind unter optimalen Transfusions- und Chelattherapiebedingungen sowie einer gegebenenfalls erforderlichen hormonellen Ovulationsinduktion in der Lage, eine Schwangerschaft ohne gravierende Komplikationen auszutragen [95, 152].

2.1.6.3. Schilddrüse

Mit einer Prävalenz von 5,7 bis 44 % werden Störungen der Schilddrüsenfunktion bei Patienten mit Thalassaemia major beobachtet [3, 14, 190, 234]. In der Regel ist primär die Schilddrüse als Endorgan der Hormonachse von hämosiderosebedingten Schädigungen betroffen (*primäre Hypothyreose*). Später können auch Störungen der zentralen Regulationsorgane (Hypothalamus / Hypophyse) hinzukommen [175, 192, 195].

Typische Hormonveränderungen einer subklinischen (kompensierten) Hypothyreose in Form erhöhter TSH (Thyroidea-Stimulierendes-Hormon) -Spiegel bei (noch) im Normbereich liegenden peripheren Schilddrüsenhormon- Konzentrationen werden meist durch regelmäßige Laborkontrollen entdeckt. Die Erschöpfung der hypophysären Sekretionsleistung für TSH führt schließlich zum Abfall der peripheren Schilddrüsenhormonwerte (dekompensierte Hypothyreose), die mit typischen *Symptomen* in Form von Antriebslosigkeit, Müdigkeit, Adipositas, Myxödem, reduziertem Hautturgor, Wachstumsverzögerung und Herzinsuffizienz einher gehen kann [86, 175, 190].

Eine *Substitutionstherapie mit Thyroxin* wird bereits im Stadium der subklinischen Hypothyreose empfohlen [156, 223].

2.1.6.4. Pankreas

Ein insulinabhängiger *Diabetes mellitus* wird mit einer Prävalenz von 2,3 bis 20,6 % bei Patienten mit Thalassaemia major beobachtet [17, 97, 103, 154]. Im Gegensatz zum juvenilen Typ I- Diabetes ist der Diabetes mellitus bei Patienten mit Transfusionshämosiderose nicht mit der Produktion von Inselzell- Antikörpern oder der Existenz bestimmter HLA- Phenotypen assoziiert [156, 289].

Viele Individuen entwickeln Monate bis Jahre vor Auftreten des Diabetes eine *verminderte Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance, IGT)* [97, 299], die wahrscheinlich durch eine zunehmende Insulinresistenz infolge Pubertät und Hepatopathie bedingt ist. Die in dieser Phase gesteigerte Insulinsekretion gepaart mit reduziertem Insulinabbau infolge eingeschränkter Leberfunktion führt zur Manifestation eines *Hyperinsulinismus*.

Kommt es zur Erschöpfung der Insulinreserven und / oder zur Schädigung der insulinproduzierenden β - Zellen des Pankreas durch Hämosiderose wird der Diabetes mellitus mit (relativem) Insulinmangel manifest [55, 65, 181, 220, 300].

Die zunehmende Eisenbeladung und Fibrosierung des Pankreasparenchyms führt bei älteren Patienten zu *sonografisch erfaßbaren Organveränderungen* in Form von erhöhter Gewebsechogenität mit normaler oder reduzierter Organgröße, die schon vor der Manifestation eines Insulinmangels auftreten können und mit einem erhöhten Diabetesrisiko einher gehen [105, 219, 281].

Pathogenetische Faktoren, die die Manifestation eines Diabetes mellitus bei Patienten mit Thalassaemia major begünstigen, sind hochgradige Eisenüberladung, die Koexistenz von Hepatopathien (v.a. chronisch aktive Hepatitis, Leberzirrhose) sowie das Vorliegen einer familiären Diabetesdisposition [12, 122, 220].

Die *Therapie* nicht- diabetischer hyperglykämischer Thalassämie- Patienten mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid) oder Biguaniden führt zu einer Normalisierung der Insulin- Antwort auf orale Glukosegaben und verbessert die Gewebssensitivität für Insulin [55, 153, 173]. Bei Insulinmangel ist eine Insulintherapie erforderlich [156].

2.1.6.5. Nebenschilddrüse

Mit einer Prävalenz von 3 bis 5 % wird die Manifestation eines *Hypoparathyreoidismus* mit charakteristischen Veränderungen in Form von Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und herabgesetzten oder normalen Parathormon (PTH) -Spiegeln bei Thalassaemia-major- Patienten jenseits des 15. Lebensjahres beobachtet [5, 90, 156, 223].

Als *ursächliche Faktoren* kommen sowohl eine reduzierte Parathormonsekretion aufgrund hämosiderosebedingter Schädigungen der Epithelkörperchen als auch eine supprimierte PTH-Sekretion infolge accelerierter Knochenresorption bei ineffektiver Erythropoese in Betracht. Darüberhinaus kann die reduzierte Hydroxilierung von Vitamin D zur aktiven Form bei chronischen Lebererkrankungen die Manifestation eines Hypoparathyreoidismus begünstigen [84, 289, 304].

Typische *Symptome* sind Rückenschmerzen und pathologische Frakturen infolge Osteoporose. Muskelschmerzen und -krämpfe, Parästhesien und Krampfanfälle werden selten beobachtet [86, 120, 156].

Die *medikamentöse Therapie* beinhaltet die parenterale Substitution von 1,25- Dihydroxycalciferol (Calcitriol) sowie orale Vitamin D- Gaben [156].

2.1.6.6. Nebennierenrinde

Hypokortizismus und Hypoaldosteronismus sind in der Literatur sehr selten beobachtete Komplikation der β -Thalassämie. Die Eisenablagerungen sind in erster Linie auf die Zona glomerulosa, dem Ort der Mineralocorticoid- Produktion, begrenzt. Die Folge ist eine herabgesetzte Aldosteronproduktion, die durch eine Senkung der Salzkonzentration im Blut kompensatorisch zu erhöhter Reninausschüttung führt [195]. In selteneren Fällen kann die basale Glukokortikoid-Produktion sowie die Kortisolausschüttung nach ACTH- oder Insulin- Stimulation vermindert sein [13, 30, 261].

Die chronische Eisenüberladung der Adenohypophyse kann darüber hinaus zur Dysfunktion zentraler Regulationsmechanismen mit der Folge eines *sekundären Hypokortizismus* führen [30, 285].

2.1.6.7. Adenohypophyse

Nicht nur die peripheren endokrinen Organe – auch die übergeordneten Regulationszentren Hypothalamus und Hypophyse können bei der Thalassämie von hämosiderosebedingten Dysfunktionen betroffen sein. Die häufigsten Beobachtungen sind Störungen der Gonadotropin- und STH- Ausschüttung. Herabgesetzte TSH- und ACTH- Spiegel werden selten manifest [172, 247, 262]. Die Antwort der Prolaktinsekretion auf Stimulation durch Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) liegt meist im Normbereich [192, 195, 270].

Als *ursächliche Faktoren des Hypopituitarismus* wurde der Existenz hochgradiger Eisenüberladung und chronisch anämischer Zustände bei Thalassämie- Patienten die größte Bedeutung beigemessen [287].

Unterschiedliche Meinungen bestehen hinsichtlich der *Lokalisation hormoneller Störungen* in den hormone sezernierenden Zellen des Hypophysenvorderlappens oder im Bereich übergeordneter Zentren des Hypothalamus.

Autopsien verstorbener Thalassämie- Patienten brachten hochgradige Eisenablagerungen im Bereich der Adenohypophyse zum Nachweis [27, 82]. Durch magnetresonanztomographische Untersuchungen des Mittelhirns konnten hämosiderosebedingte Alterationen in Form von reduzierter Signalintensität sowie Hypophysenatrophie mit Verschmälerung des Hypophysenstils dargestellt werden [28, 264, 268].

Unter adäquater Chelattherapie ist die *Partialinsuffizienz der Adenohypophyse* teilweise reversibel [182, 280, 287].

2.1.7. Prognose der β -Thalassaemia major

Die Prognose der β -Thalassaemia major konnte in den vergangenen Jahren durch Optimierung der Transfusions- und Chelattherapie erheblich gebessert werden. M.G. Zurlo et al. ermittelten Ende der 80er Jahre anhand einer 1087 Patienten umfassenden Multicenterstudie in Italien eine *Überlebensrate* von 80,6 % der 1960 - 1964 geborenen Patienten im 15. Lebensjahr. Demgegenüber zeigten die 1965 – 1969 geborenen Individuen einen Anstieg der Überlebensrate auf 84,2 %. Bei den 1970 – 1974 geborenen Individuen gleichen Alters war eine noch höhere Überlebensrate von 96,9 % zu beobachten [308]. Die Auswertungen einer weiteren Multicenterstudie aus Italien (1146 Patienten) hatten 1998 eine Überlebensrate von 89 % der Thalassaemia-major-Patienten im 20. und 82 % im 25. Lebensjahr zum Ergebnis. Die Autoren führten die steigende Lebenserwartung vor allem auf die Einführung des Hochtransfusionsregimes und Intensivierung der Chelattherapie Anfang der 80er Jahre zurück [36].

Die Autoren einer 2000 in Deutschland veröffentlichten Studie (203 Thalassaemia-major-Patienten) ermittelten eine *Prävalenz* von über 50 % für die Manifestation *hämosiderosebedingter Komplikationen*. Bei zwei Drittel der betroffenen Individuen waren Störungen der Pubertätsentwicklung zu beobachten, ein Drittel zeigte Wachstumsstörungen, deren Prävalenz jenseits des 16. Lebensjahres auf 50 % anstieg. 24 % der Individuen entwickelte eine Hypothyreose, 14 % zeigten Störungen der Glukosetoleranz.

In fast allen Fällen wurden erste endokrine Komplikationen im Laufe des zweiten Lebensjahrzehnts manifest. Zu Beeinträchtigungen der kardialen Funktion kam es bei 13 %, zu Hepatopathien bei 20 % der Individuen [56].

Die häufigste *Todesursache* stellen Folgeerscheinungen der Myokardsiderose wie Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Arrhythmien, Perikarditis und Myokardinfarkt dar [37, 195, 308].

Als zweithäufigste Ursache sind Infektionen zu nennen [37, 308], wobei noch nicht geklärt ist, ob die Eisenüberladung oder die Splenektomie im Kindesalter den prädisponierenden Faktor für die fulminanten Krankheitsverläufe darstellt. Seltener Todesursachen der Thalassaemia-major-Patienten sind disseminierte intravasale Gerinnung, Peritonitis, Lebererkrankungen (akute Hepatitis und chronische Leberschäden), Diabetes mellitus, Hypothyreose, vaskuläre Komplikationen und maligne Entartungen [37, 308].

2.2. Therapie der β -Thalassämie

2.2.1. Bluttransfusionen

1964 führte T.J. Wolman das Transfusionsregime in die Therapie der Thalassaemia major ein. Er zeigte, daß durch regelmäßige Bluttransfusionen unter Vermeidung kritischer Hämoglobinwerte unter 8,5 g/dl die Lebensqualität und -erwartung der Patienten ganz entscheidend verbessert werden konnte [298]. Die Arbeitsgruppe um Piomelli (Columbia University New York) demonstrierte 1969, daß mit Einführung des *Hypertransfusionsregimes* (Transfusion bei minimalen Hämoglobinwerten um 10 g/dl), eine deutliche Besserung des Allgemeinbefindens und der Aktivität erreicht sowie Folgen schwerer Hypoxämien wie Kardiomegalie, Knochenalterationen und Dysfunktionen endokriner Organe erheblich reduziert werden konnten [230].

Das Hochtransfusionsregime sorgt durch die Reduktion von Erythropoeseaktivität und gastrointestinaler Eisenresorptionsrate für eine geringere Eisenbeladung des Organismus und wirkt zudem der Entwicklung eines Hypersplenismus entgegen [39, 195, 229]. In der Regel reicht die Verabreichung von zwei bis drei Erythrozytenkonzentraten in regelmäßigen Abständen von drei bis vier Wochen aus, um einen Basis- Hämoglobinwert von 9-10 g/dl aufrecht zu erhalten [117].

Um eine Sensibilisierung gegen erythrozytäre Antigene zu vermeiden und die Transfusionsmorbidity zu minimieren, werden möglichst frische, gefilterte (leukozytenarme), untergruppenkompatible Präparate transfundiert, die auf Virussicherheit (Hepatitis B, C, HIV) geprüft wurden [86, 117, 170, 198, 229].

Die regelmäßige Transfusion von Erythrozytenkonzentraten hat das Auftreten diverser *Komplikationen* zur Folge: Zum einen kann es durch AB0- Unverträglichkeitsreaktionen und Sensibilisierung gegenüber Untergruppen- Antigenen zu akuter Hämolyse kommen. Zum anderen können Fieberreaktionen durch Sensibilisierung gegenüber Leukozytenantigenen und allergische Reaktionen auf transfundierte Plasmabestandteile auftreten [195].

Ein weiteres Risiko birgt die *Übertragung von Hepatitis- Viren und HIV*. Neueste Studien von W. K. Roth et al. (Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Rotes Kreuz, Deutschland), die die Untersuchung von 3,6 Millionen Blutkonserven mittels PCR umfaßten, hatten ein Übertragungsrisiko von 1 : 1,8 Mio. für HIV bzw. 1 : 600 000 für Hepatitis C durch die Transfusion Antikörper- negativen Spenderblutes zum Ergebnis [247a]. Auch das Übertragungsrisiko für Hepatitis B wurde auf 1 : 600 000 geschätzt [247b], wobei die Hepatitis B - Infektion seit Einführung entsprechender Impfstoffe nahezu vollständig vermieden werden kann [156].

2.2.2. Deferoxamin (DFO)

1964 wurde mit Einführung des Chelatbildners Deferoxamin (Desferal der Ciba-Geigy) ein Meilenstein der Thalassämie- Behandlung erreicht [164]. Durch Prävention und Verzögerung eiseninduzierter Organschäden kann Deferoxamin bei adäquater Therapie Lebenserwartung und -qualität der Thalassämie- Patienten erheblich verbessern [47, 202, 213]. Dies ist insbesondere auf die Verhinderung kardialer Erkrankungen [191, 297] und die Reduktion endokriner Komplikationen [48, 117, 123] zurückzuführen.

Deferoxamin (DFO) ist ein Hydroxylamin- Komplex mit besonderer Affinität zu Eisen. Es bindet sowohl parenchymatöses als auch retikuloendotheliales Eisen in einem Verhältnis von 100 mg DFO/9 mg Eisen und erscheint im Serum und in der Galle als *Eisenchelatkomples Feroxamin*. Ca. 70 % des chelierten Eisens wird renal, 30 % über die Galle ausgeschieden [36, 170].

Der Weg, über den das Eisen den Körper verläßt, wird beeinflusst durch (1) die Höhe der Gesamt-Körpereisenladung, (2) die DFO- Dosis, (3) die Applikationsweise und (4) die Erythropoeserate [233].

Zahlreiche Studien belegen, daß bei regelmäßiger intravenöser und subkutaner Deferoxamin-Applikation über eine Infusionspumpe infolge negativer Eisenbilanz eine *Reduktion der Körpereisenladung* und in vielen Fällen eine Verzögerung hämosiderosebedingter Komplikationen erzielt werden kann: N. Bronsiegel- Weintrob et al. zeigten anhand einer Gruppe von 40 Thalassaemia-major- Patienten, daß eine frühzeitige und konsequente Chelattherapie eine normale pubertäre Entwicklung bei 90 % der juvenilen Individuen bewirken kann. Demgegenüber wurde ein Prozentanteil von nur 38 % der Patienten mit regelrechtem Pubertätsverlauf und einem Chelattherapiebeginn bei bereits fortgeschrittener Organhämosiderose beobachtet [48]. Ähnliche Ergebnisse kamen durch longitudinale Studien von C. Borgna- Pignatti et al. anhand eines Kollektivs von 1127 Patienten mit Thalassaemia major zum Nachweis [37]. C. Kattamis et al. demonstrierten eine Normalisierung der Glukosetoleranz und des Insulinbedarfs bei Thalassämie-Patienten mit Diabetes mellitus, die einer konsequenten Behandlung mit Eisenchelatlignern unterzogen wurden [155]. Einer Studie von V. de Sanctis et al. stellte die Besserung der Schilddrüsenfunktion bei Thalassämie- Patienten infolge regelmäßiger Chelattherapie und guter Compliance unter Beweis [87].

Die Behandlung sollte erst beginnen, wenn durch die ansteigende Eisenlast ein ausreichender Eisenpool entstanden ist. Dies ist in der Regel bei einem Ferritinspiegel von 1000 ng/dl - entsprechend einem Transfusionsvolumen von ca. 15 Erythrozytenkonzentraten - der Fall [170]. Da ein frühzeitiger *DFO- Therapiebeginn* mit dem Auftreten von Wachstumsstörungen in späteren Lebensjahren assoziiert ist, wird generell ein Behandlungsbeginn jenseits des dritten Lebensjahres empfohlen [48, 98].

Die bei Thalassaemia-major- Patienten übliche *Dosierung* parenteral zugeführten Desferals beträgt 40-50 mg/kg KG x Tag. Die Applikation erfolgt ca. 5-6 x pro Woche als nächtliche *subkutane Dauerinfusion* über eine Infusionspumpe [86, 117, 170, 232].

Durch eine *hochdosierte intravenöse Therapie*, bei der 2 bis 10 g Desferal (400 bis 500 mg/kg KG) über 24 Stunden im Bypass zur Transfusion verabreicht werden, kann bei Patienten mit ausgeprägter Hämosiderose, kompensierter Kardiomyopathie und eingeschränkter Compliance in Bezug auf die subkutane Pumpentherapie zusätzlich Eisen eliminiert werden [77, 149, 191].

Die Indikation zu dieser Behandlungsform ist nur in Ausnahmefällen zu stellen, da mit Nebenwirkungen wie Kreislaufchock, Hörstörungen und akuten Nierenschäden zu rechnen ist [149].

Auch bei der Thalassaemia intermedia sind regelmäßige Deferoxamin- Gaben indiziert, wenn eine Transfusionstherapie zur Suppression ektopter Blutbildungsherde unerlässlich wird [117].

Der *Therapieerfolg* kann mit Hilfe der Lebereisenmessung durch Biosuszeptometrie kontrolliert werden. Sie stellt die derzeit genaueste, nichtinvasive Untersuchungsmethode zur Evaluation der Körpereisenspeicher bei Patienten mit Eisenüberladung dar (s.u.).

Leider wird die Deferoxamin- Therapie erschwert durch das Auftreten von *Nebenwirkungen*, die das Absetzen der Chelatbehandlung erforderlich machen können:

Typisch sind *lokale Reizerscheinungen* an den Einstichstellen der Infusionsnadel [86, 117, 170]. Eine hochdosierte und das Ausmaß der Eisenspeicher übersteigende Deferoxamin- Therapie kann zu *Innenohrschwerhörigkeit* im Hochtonbereich und zu neurotoxischen *Schäden am Auge* mit Visusverlust, Einschränkungen des Gesichtsfeldes, Störungen des Farben- und Nachtsehens, Katarakt und Pigmentverschiebungen der Retina führen [208, 214].

Ebenso sind hohe DFO -Dosen und ein Therapiebeginn vor dem dritten Lebensjahr mit *Wachstumsverzögerung*, Knochen- und Gelenkschmerzen, *Osteoporose* und *charakteristischen Skelettveränderungen* assoziiert [69, 89, 179, 215]. Diese Veränderungen sind typischerweise durch das Auftreten multipler, symmetrischer Läsionen der Metaphysen langer Röhrenknochen insbesondere im Bereich von Radius, Ulna und Tibia gekennzeichnet und erinnern an Skeletalterationen bei Rachitis und Scorbut. Die Metaphysen erscheinen verdickt mit becherförmiger Deformierung, Verbreiterung der Wachstumsfuge und irregulärer subchondraler Knochenstruktur im Röntgenbild. Klinische Folgen sind Deformierung und Abknickung der proximalen Radius- und Tibiaanteile. [89, 210, 215a].

Im Bereich der Wirbelsäule sind Knochendefekte an den ventralen Anteilen der Wirbelkörper erkennbar. In schweren Fällen kommt es zu biconvexer Verformung der Deckplatten bis hin zu Platyspondylie- artigen Veränderungen mit Abflachung der Wirbelkörper v.a. im Thorakal- und Lumbalbereich [89, 98, 203].

Als *pathogenetische Mechanismen* dieser Nebenwirkungen werden direkte Hemmungen der DNA- Synthese, der Fibroblastenproliferation und der Kollagensynthese sowie indirekte Einflüsse durch die Elimination von Spurenelementen diskutiert [86, 98, 277].

Das Wachstum von *Yersinia enterocolitica* ist eisenabhängig und kann durch Deferoxamin gefördert werden. Infektionen mit diesem Erreger sind bei DFO- behandelten Patienten daher keine Seltenheit [131, 195, 236]. Selten werden *anaphylaktoide Reaktionen* beobachtet, die eine gute Desensibilierungstendenz nach Gabe kleinster DFO- Mengen in steigender Dosierung zeigen [86, 117]. *Pulmonale Komplikationen* werden im Sinne einer restriktiven Ventilationsstörung manifest, die histologisch als lymphozytäre und eosinophile Infiltration der Alveolen imponiert [118, 195]. Weitere seltene Nebenwirkungen sind *akutes Nierenversagen* und letal verlaufende *Kardiomyopathien* unter Kombinationstherapie mit Vitamin C [149, 195].

Ein großes Problem der DFO- Therapie stellt die *mangelhafte Compliance* besonders jugendlicher und erwachsener Patienten in Hinsicht auf die konsequente Anwendung subkutaner DFO- Infusionen dar, da diese unangenehm, schmerzhaft und aufwendig sind und als belastend und sozial einschränkend empfunden werden [26, 99, 117].

Psychische Probleme durch ein gestörtes Selbstwertgefühl der stigmatisierten Patienten, Unsicherheit in Bezug auf die weitere gesundheitliche Entwicklung sowie Todesängste sind weitere Probleme, die die Compliance der betroffenen Individuen beeinträchtigen und eine intensive psychologische Betreuung mit Integration der familiären Bezugspersonen erforderlich machen [141].

2.2.3. Oraler Eisenchelator L1

Um die Compliance der Patienten zu verbessern, die toxischen Nebenwirkungen des Deferoxamins zu umgehen und die Anwendung der Therapie durch niedrigere Kosten weltweit zu erleichtern, wird seit Jahrzehnten nach oral wirksamen Chelatoren gesucht.

Vielversprechend sind die synthetischen Hydroxypyridone, vor allem das 1982 von Hider und Kontogiorghes patentierte *1,2-Dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1, CP20, Deferiprone)* [22, 143a, 168]. L1 ist in zahlreichen Zentren eingesetzt worden [2, 3, 4, 194] und hat sich als effektiver Eisenchelator herausgestellt, wobei unter optimalen Bedingungen bis zu 70 % der unter Deferoxamin chelierten Eisenmenge über die Nieren ausgeschieden werden [211, 229]. Deferiprone kann als Monotherapie oder in Kombination mit Deferoxamin eingesetzt werden. Die übliche Tagesdosis beträgt 75 mg/kg KG und sollte 100 mg/kg KG nicht überschreiten [143a, 212].

Nebenwirkungen umfassen neben Zinkmangel und reversiblen Leberenzymveränderungen vor allem eine pathogenetisch noch unklare Arthropathie mit Muskel- und Skelettschmerzen sowie gastrointestinale Beschwerden [4, 79, 167, 169]. Bei hohen Dosen über 100 mg/kg KG x Tag werden Neutropenien und seltener Agranulozytosen beobachtet, die nach Absetzen des Medikaments reversibel sind [4, 79, 163, 167, 194].

Seit April 2002 ist Deferiprone auf dem europäischen Markt zugelassen. Die zahlreichen Nebenwirkungen und seine nicht immer zuverlässige Wirksamkeit veranlassen viele Zentren nach wie vor, den Einsatz des Medikaments auf jene Patienten zu beschränken, die eine Unverträglichkeit oder mangelhafte Response gegenüber Deferoxamin aufweisen [143a].

2.2.4. Knochenmarktransplantation

Nachdem E.D. Thomas et al. 1982 über die erste erfolgreiche allogene Knochenmarktransplantation (KMT) bei der β -Thalassämie berichteten, ist diese bisher einzige kurative Behandlung bei vielen Patienten mit großem Erfolg durchgeführt worden [188, 189]. 1993 untersuchten G. Lucarelli et al. den Erfolg einer allogenen Knochenmarktransplantation bei 491 Thalassaemia-major-Patienten, die das Knochenmark genotypisch identischer Familienmitglieder erhielten: Abhängig vom Gesundheitsstatus und der Regelmäßigkeit zuvor durchgeführter Chelattherapie wurde ein Letalitätsrisiko von 2 % infolge KMT-assoziierter Komplikationen wie Sepsis, Pneumonie, Graft-Versus-Host-Disease, Herz- und Leberversagen ermittelt. Die Wahrscheinlichkeit der Wiederherstellung des Status vor Transplantation infolge Abstoßungsreaktion lag bei 4 %. 94 % der Patienten konnten durch die Transplantation HLA-identischen Knochenmarks von der Thalassämie geheilt werden [188a].

Leider limitieren das Fehlen genotypisch identischer Knochenmarkspender und die Risiken immunologischer Komplikationen bei Fremd-KMT die Anwendung dieser Therapie. Junge Patienten mit der besten klinischen Konstitution, optimal geführter Chelattherapie und unbeeinträchtigteter Leberfunktion sind bevorzugte Kandidaten für eine Knochenmarktransplantation [195, 229, 232]. Aus diesem Grunde sollte eine HLA-Typisierung möglichst frühzeitig erfolgen.

2.2.5. Splenektomie

Unter regelmäßiger Transfusionstherapie entwickeln die meisten Thalassaemia-major- und intermedia- Patienten einen *Hypersplenismus*, der zu lokalen Verdrängungsproblemen, Granulozytopenie und / oder Thrombozytopenie sowie zu massivem Transfusionsbedarf über 200 ml EK / kg KG x Jahr führen kann (s.o.). Die Splenektomie hat eine Reduktion des Transfusionsbedarfs um ca. 20 % zur Folge [229, 232, 242].

Zur Prophylaxe der Postsplenektomie- Sepsis ist vor der Operation eine Impfung gegen Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* der Gruppe B sowie Meningokokken und danach eine peroral oder intramuskulär durchgeführte Penizillinprophylaxe erforderlich [107, 156, 170, 229].

2.2.6. Vitaminsubstitution

Durch adjuvante *Vitamin C - Gaben* (100 – 200 mg / Tag) kann die Deferoxamin- induzierte renale Eisenexkretion bis auf das Doppelte erhöht werden [39, 195], da es als reduzierende Substanz den Übergang von Eisen aus der dreiwertigen, an Ferritin gebundenen Form in die zweiwertige und damit freie, chelierbare Form erleichtert [148, 156].

Als Nebenwirkung wurde eine plötzliche Verschlechterung der Herzfunktion durch hohe Dosen von Ascorbinsäure (500 mg) bei Patienten mit Eisenüberladung beschrieben [156, 195]. Dies ist möglicherweise auf die Freisetzung großer Mengen toxischen freien Eisens zurückzuführen, welches in besonderem Maße Organe mit geringer Eisenspeicherkapazität schädigt. Zudem wird eine stimulierende Wirkung der Ascorbinsäure auf die eiseninduzierte Lipidperoxidation von Membranlipiden angenommen [195].

Bei Patienten mit unregelmäßiger Transfusionstherapie können ineffektive Erythropoese und Knochenmarkhyperplasie eine *megaloblastäre Anämie* zur Folge haben, die ursächlich auf einen chronischen *Folsäuremangel* zurückzuführen ist. Dieser Mangel ist durch eine reduzierte intestinale Resorption, eine mangelhafte Zufuhr über die Nahrung und den enorm gesteigerten Verbrauch des Vitamins durch das expandierende Knochenmark zu erklären und sollte durch orale Folsäuresubstitution ausgeglichen werden [156, 171, 195].

Ein *Vitamin B12- Mangel* kommt bei Thalassämie- Patienten extrem selten vor; eine Substitution des Vitamins wird daher nicht generell empfohlen [195]. Bei Patienten mit *Hypokalzämie* bei Hypoparathyreoidismus sollte eine Substitutionstherapie mit 1,25- Hydroxycalciferol (Calcitriol) bzw. Vitamin D erfolgen.

2.3. Methoden zur Quantifizierung der Eisenüberladung

Ein *Anstieg des Serumeisens* und ein *Abfall der Totalen Eisen- Bindungskapazität (TEBK)* sind frühe Indikatoren für die Entwicklung von Eisenüberladungszuständen, können jedoch aufgrund geringer Sensitivität und Spezifität nicht zur sicheren Diagnose und Quantifizierung der Eisenüberladung herangezogen werden [34, 136]. Die *Transferrinsättigung* erlaubt den sensitiven Nachweis von Eisenüberladungszuständen. Wegen der schnellen Aufsättigung des Transferrins ist der Sättigungsgrad jedoch nicht geeignet, um das Ausmaß der Eisenüberladung abzuschätzen [136, 170].

Die zuverlässige Quantifizierung der Körpereisenspeicher ist eine grundlegende Voraussetzung für eine optimale Therapie der Thalassaemia major. Es haben sich folgende Verfahren etabliert:

Als spezifische Methode zur Evaluation von Eisenüberladungszuständen kann die *Eisenausscheidung im Urin* (6 -24 h -Sammelurin) nach Gabe einer genormten Deferoxamindosis (10mg/kg KG i.m.) angesehen werden („*Desferaltest*“) [38]. Diese Methode ermöglicht die Quantifizierung des freien, nicht an Transferrin gebundenen Eisens (NTBI), welches durch die Bildung von Sauerstoffradikalen und Beteiligung an der Lipidperoxidation die eigentlich toxische Komponente darstellt. [34]. W.P. Baldus et al. zeigten bei 22 Patienten mit partiell behandelter primärer Hämochromatose und 14 Patienten mit sekundärer Hämochromatose, daß das durch DFO chelierbare Eisen mit den Eisenspeichern in Knochenmark und Leber korreliert [20]. Aufgrund der aufwendigen Untersuchungsbedingungen (Sammelurin über 24 Stunden) wurde diese Methode im Klinikalltag jedoch nicht etabliert.

Die Höhe der *Serum- Ferritinkonzentration* (1972 erster verlässlicher Test von G.M. Addison et al. [1]) korreliert signifikant ($r = 0,84$ [29] bzw. $0,89$ [6]) mit der Eisenkonzentration im Knochenmark und reflektiert indirekt die Gesamt- Eisenbeladung des Körpers. Diese Korrelation gilt vor allem für das im Reticuloendothelialen System gespeicherte Eisen und weniger für die parenchymatöse Eisenbeladung der Hepatozyten und anderer Organe [44, 46, 111].

Der Wert des Ferritins zur Quantifizierung der Körpereisenladung ist limitiert durch eine Reihe von *Störfaktoren* (s. Abschnitt 5.1.2.1.) und verliert mit wachsender Eisenüberladung zunehmend an Präzision [39, 45, 136, 195].

Als sicherste und allen Zentren zugängliche Methode zur Quantifizierung der Körpereisenspeicher gilt die *Leberbiopsie* mit anschließender histologischer und chemischer Untersuchung:

Durch Licht- Mikroskopie (Turnbull- oder Preußischblau- Eisenfärbung) können Hämosiderinablagerungen sowie fibrotische Veränderungen dargestellt werden. Die Bestimmung der Eisenkonzentration pro Gewichtseinheit Lebergewebe erfolgt entweder durch chemische Methoden oder durch Atom-Absorptions- Spektroskopie (AAS) [34, 38, 39, 195]. Da die Leber das größte Eisenspeicherorgan des Menschen darstellt, kann durch die Bestimmung der Leber- Eisenkonzentration eine Schätzung der totalen Eisenlast des Patienten unternommen werden. Allerdings führen inhomogene Eisenverteilungen im Lebergewebe bei Patienten mit hochgradiger Eisenbeladung zu Fehlbestimmungen, wie Leberbiopsien an unterschiedlichen Lokalisationen bestätigten [114]. Durch die Notwendigkeit eines operativen Eingriffs für die Gewinnung des Probenmaterials ist die Leberbiopsie als Verlaufsparmter der Eisenüberladung bei Thalassämie- Patienten nicht geeignet [34].

SQUID (Superconducting Quantum Interference Device) -Biosuszeptometrie und *Magnetresonanztomographie (MRT)* sind elegante, aber auch aufwendige und teure Untersuchungsmethoden, die die paramagnetischen Eigenschaften der Eisenionen nutzen und im magnetischen Feld Aussagen über die Eisenkonzentration in Leber, Herz, Pankreas, Nieren etc. ermöglichen [34, 42].

Bei der *MRT- Untersuchung* werden reduzierte Signalintensitäten mit inhomogener Signalverteilung in hämosiderotisch belasteten Organen dargestellt [33, 166, 246, 278]. Der hohe Aufwand und die Dauer der Untersuchung machen diese Methode für Kinder problematisch. Auch die mangelhafte Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse infolge variabler Meßeigenschaften unterschiedlicher Geräte trägt dazu bei, daß die Magnetresonanztomographie nicht routinemäßig zur Quantifizierung der Eisenbeladung bei Thalassämie-Patienten eingesetzt wird [34].

Die *SQUID- Biosuszeptometrie* nutzt - ähnlich wie die Magnetresonanztomographie - das paramagnetische Verhalten von Ferritin und Hämosiderin zur magnetischen Messung der Lebereisenkonzentration [45, 137, 222]. Dabei wird der Patient in einem Magnetfeld bewegt und die Änderung des magnetischen Feldes während der Bewegung gemessen. Die magnetischen Veränderungen sind über einen weiten Konzentrationsbereich mit der Lebereisenkonzentration korreliert. Die Messung ist wenig belastend und auch bei Kindern ab 3 - 4 Jahren durchführbar. Die Möglichkeit der Messung in hohen Konzentrationsbereichen erlaubt die Evaluierung neuer Therapieverfahren auch bei Patienten mit hochgradiger Hämosiderose. Allerdings stehen die sehr teuren und aufwendigen technischen Einrichtungen bisher weltweit nur vier Zentren zur Verfügung [114, 115, 136].

Computertomographische Untersuchungen ermöglichen die Darstellung der Eisenüberladung in Leber, Milz, Pankreas, adrenergen Drüsen, Hypophyse und Lymphknoten des Abdomens durch den Nachweis erhöhter Dichtewerte. Sie dienen zudem der Lokalisation und Abmessung extramedullärer Blubildungsherde [33, 130, 136, 209]. Die Quantifizierung des Lebereisengehaltes zeigt besonders bei niedrigen Eisenkonzentrationen eine schlechte Korrelation mit chemischen Eisenmessungen aus Leberbiopsien und ist - wie das Serum- Ferritin - in der Zuverlässigkeit von der Existenz einer evtl. bestehenden Leberfibrose oder - zirrrose abhängig [33].

Relativ hohen Kosten und die hohe Strahlenbelastung haben eine routinemäßige Anwendung dieser Methode zur Evaluation der Körpereisenspeicher bei Thalassämie- Patienten bisher verhindert.

Eine israelische Forschergruppe stellte 1978 eine nichtinvasive Methode zur Bestimmung von Eisen in der Haut vor [306]. Mit Hilfe der *Röntgenspektrometrie (DXS)* wird ein kleines Hautareal mit Röntgenstrahlen bestrahlt. Die emittierende sekundäre Röntgenstrahlung, spezifisch für das Element Eisen, wird aufgefangen und gemessen. Grundlage dieser Methode war das Ziel, mit Hilfe einer nichtinvasiven Technik eine Aussage über die parenchymatöse Eisenbelastung der Haut und damit auch anderer parenchymatöser Organe treffen zu können [34, 39, 129]. Aufgrund mangelhafter Korrelationen der Meßergebnisse mit Serum- Ferritinwerten und transfundiertem Blutvolumen hat diese Methode jedoch an Bedeutung verloren [129].

2.4. Zukunftsaussichten für die Therapie der β -Thalassämie

Die Forschungen auf dem Gebiet der Thalassaemia major konzentrierten sich in den letzten Jahren auf folgende Behandlungsstrategien:

1) *Optimierung des Transfusionsregimes*, z.B. durch Transfusion von Neozyten und gefilterter, leukozytenarmer Erythrozytenkonzentrate: Die Transfusion leukozytenarmer Erythrozytenkonzentrate hat sich weltweit durchgesetzt. Die sehr teure und aufwendige Transfusion von Neozyten (junge Erythrozyten mit deutlich verlängerter Überlebenszeit; die durch Dichtegradientenzentrifugation von der Konserve getrennt werden) bleibt bis heute nur wenigen Zentren vorbehalten [39, 195].

- 2) Die *Weiterentwicklung nichtinvasiver Bestimmungsmethoden zur Messung der Eisenüberladung*, z.B. Superconducting-Quantum-Interference-Device (SQUID) -Biosuszeptometrie [115, 136], Dual-Energy-Computertomographie [33, 136], Magnetresonanztomographie [275, 278], Nuclear-Resonance-Scattering (NRS) [296] und Diagnostic X-ray Spectrometry (DXS) [129].

- 3) Die *Entwicklung von oral applizierbaren Chelatbildnern* wie 1,2-Dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1, Deferi-prone), dessen Einsatz aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen derzeit noch jenen Patienten vorbehalten bleibt, die eine Unverträglichkeit oder mangelhafte Response gegenüber Deferoxamin aufweisen. Optimale Dosierungsprotokolle, die eine Maximierung des Wirkungspotentials und eine Minimierung der Nebenwirkungen von L1 zum Ziel haben, müssen noch entwickelt werden [143a, 167, 194].

- 4) Die *Knochenmarktransplantation* [189]: Bei einer begrenzten Anzahl von Patienten ist durch diese Methode eine Heilung der Erkrankung möglich. Eine suffizientere Behandlung der Graft-Versus-Host-Reaktion und die Entwicklung von Technologien, die die Knochenmarktransplantation auch nichtverwandter Spender ermöglichen, haben eine Erweiterung des Spenderpools und eine Besserung der Prognose für Thalassämie- Patienten nach KMT zum Ziel [195].

- 5) Entwicklung von Medikamenten, wie z.B. die 5-Azacytidine und die Butyrate, die durch *Reaktivierung der γ - Gen - Expression und Steigerung der HbF - Produktion* die Erythropoese effektiver machen [54, 145, 180, 224]. Diese Pharmaka haben bisher keine über das experimentelle Stadium hinausreichende Anwendung gefunden.

- 6) *Optimierung der pränatalen Diagnostik* in Bezug auf Automatisierung der DNA - Analyse bei bekannten Genotypen und Neumutationen, Vereinfachung der Pränazeptions- und Präimplantationsdiagnostik sowie Untersuchung des fetalen Trägerstatus durch Analyse fetaler Zellen im mütterlichen Blutkreislauf [51].

- 7) *Gen-therapie*: Verschiedene Techniken, wie Liposomentransfer, Elektroporation, Calciumphosphat- Präzipitation, DNA- Mikroinjektion und retrovirale Vektoren sind zur Übertragung von Fremd- DNA in das Genom von pluripotenten Stammzellen bereits vorgestellt worden. In transgenische Mäuse konnten humane β - Globingene durch retrovirale Vektoren übertragen werden [31, 83, 195, 101].

3. Material und Methoden

3.1. Patienten

Zur Auswertung kamen insgesamt 19 Kinder, Jugendliche und Erwachsene (8 Mädchen, 11 Jungen), die zwischen 1964 und 1997 an der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf (UKE) untersucht und behandelt wurden (Tab. 1).

Patient	Geschlecht ♂ / ♀	Alter (Jahre)	Thalassaemia major (m) intermedia (i)	Herkunft ¹	Beginn der Transfusionen Alter (Jahre)	Beginn der DFO-Therapie Alter (Jahre)	Splenektomie Alter (Jahre)
BI	♂	8,5	m	T	0,7	3,0	-
BM	♂	7,7	m	Li	1,1	4,1	-
CeK	♀	21,5	m	T	0,7	3,8	4,7
ChK	♂	22,1	i	G	2,4	14,2	4,0
DY	♀	7,8	i	T	2,1	2,6 ²	-
HH	♂	13,6	i	A	5,0	-	11,1
HS	♂	36,3	m	P	0,2	2,0 ²	2,5
MP	♀	21,1	m	G	0,3	6,1	11,1
NA	♂	21,1	m	G	2,5	9,7	-
NK	♀	21,8	m	G	4,8	5,1	-
OE	♀	27,8	m	T	7,7	10,4	8,0
PO	♂	11,7	m	A	0,3	6,2 ²	-
PP	♀	10,1	m	A	0,3	3,7 ²	-
SaS	♂	20,1	i	La	14,5	15,0	-
SeS	♂	7,5	m	A	0,8	6,2	-
TS	♀	11,4	m	A	0,5	1,6	-
VM	♀	23,6	m	I	1,4	3,0	10,0
VP	♂	25,1	m	I	0,9	5,0	15,0
YR	♂	8,5	m	Li	0,8	- ³	-
MW +/- SD		17,2 +/- 8,0			2,5 +/- 3,4	6,0 +/- 3,9	8,3 +/- 4,0

Tab. 1: Charakteristika der 19 untersuchten Patienten mit Thalassaemia major und intermedia bei Datenerhebung.

¹ A = Afghanistan, G = Griechenland, I = Iran, La = Laos, Li = Libanon, P = Pakistan, T = Türkei

² Alternierende Gaben von L1 im Alter von 4,7 (DY), 32,0 (HS), 7,2 (PO) und 8,2 (PP) Jahren

³ Monotherapie mit L1 im Alter von 4,4 Jahren, nach wenigen Monaten wegen starker Gelenkschmerzen abgesetzt.

15 Patienten wiesen eine *Thalassaemia major* als Grunderkrankung auf, bei vier Individuen wurde eine *Thalassaemia intermedia* diagnostiziert. Das mittlere *Lebensalter* der weiblichen Individuen bei Datenerhebung betrug 18,1 +/- 6,8 (7,8-27,8) Jahre, das der männlichen Patienten 16,6 +/- 8,8 (7,5-36,3) Jahre. Neun Patienten befanden sich im postpubertären Alter und zeichneten sich durch ein abgeschlossenes Körperlängenwachstum aus.

Die *Diagnose* der Thalassaemia major wurde erstmals im mittleren Lebensalter von 1,1 +/- 1,2 (0,1-5,0) Jahren, die der Thalassaemia intermedia im Alter von 3,9 +/- 2,8 (1,0-8,0) Jahren gestellt. Bei sieben Patienten kam es bereits im jeweiligen Herkunftsland (Türkei, Griechenland, Afghanistan, Pakistan, Iran, Libanon oder Laos) zur Diagnosestellung der Thalassämie. Der *Behandlungsbeginn* in der Kinderklinik des UKE ist demnach einem entsprechend höheren Lebensalter von 6,1 +/- 4,7 (0,2-16,3) Jahren bei den Thalassaemia-major- bzw. 9,4 +/- 6,6 (1,7-17,8) Jahren bei den Thalassaemia-intermedia- Patienten zuzuordnen. Die *Beobachtungszeit* aller Individuen umfaßt einen Zeitraum von 10,7 +/- 7,3 (1,9-33,0) Jahren.

In Deutschland erfolgte die *Diagnose der Thalassämie* durch den Nachweis einer hypochromen Anämie mit typischer Erythrozytenmorphologie (Aniso- und Poikilozytose mit Mikrozytose, Targetzellen, bizarre Fragmente, Hypochromie, Polychromasie, basophile Tüpfelung, Erythroblasten) im Blutausschlag. Die charakteristische Erhöhung der HbF- und Reduktion der HbA-Fraktion in der Hämoglobin-Elektrophorese galt als Beweis für das Vorliegen einer homozygoten β - Thalassämie. Die Unterscheidung zwischen der Thalassaemia-major- und Thalassaemia- intermedia- Variante erfolgte nach klinischen Gesichtspunkten (z.B. Schweregrad der Anämie, Ausmaß der Transfusionsbedürftigkeit).

Genetische Untersuchungen der Familienmitglieder hatten in 16 Fällen den Nachweis einer Heterozygotie der Eltern für β - Thalassämie zum Ergebnis. Bei drei Individuen lagen keine entsprechenden Tests der Angehörigen vor.

Vier Patienten (CeK, NA, SaS, SeS) erkrankten im Alter von 9,2 +/- 4,8 Jahren an einer *Virushepatitis* (chronisch persistierende Hepatitis B, floride Hepatitis C und progrediente non-A-non-B- Hepatitis). 15 Individuen entwickelten im ersten Lebensjahrzehnt einen *Transaminasenanstieg* (GOT und GPT). *Gallenblasenkonkremente* kamen bei zwei Personen mit Thalassaemia major und intermedia (CeK, SaS) im 15. und 17. Lebensjahr zum Nachweis. Eine Patientin (CeK) wurde im 18. Lebensjahr einer Cholecystektomie unterzogen.

Erste Symptome einer *Herzinsuffizienz* traten bei zwei Individuen mit Thalassaemia major im 4. (NK) und 16. Lebensjahr (HS) in Erscheinung. Beide Patienten wurden einer medikamentösen Behandlung mit Digitalispräparaten unterzogen. Sieben weitere Personen entwickelten im mittleren Alter von 11,1 +/- 5,2 Jahren eine echokardiographisch erkennbare *latente Kardiomyopathie*.

Ein *Hyperspleniesyndrom* mit zunehmender Transfusionsbedürftigkeit und reduzierten Thrombozytenzahlen führte bei acht Individuen im Alter von 8,3 +/- 4,0 Jahren zur Splenektomie.

3.2. Therapie

3.2.1. **Transfusionstherapie**

Die Thalassaemia-major- Patienten wurden in Form eines *Hochtransfusionsregimes* unter Verwendung gefilterter (von Leukozyten befreiter) untergruppenkompatibler Erythrozytenkonzentrate regelmäßig transfundiert. Das mittlere *Lebensalter* dieser Individuen *bei erster Bluttransfusion* lag bei 1,5 +/- 2,0 (0,25-7,7) Jahren (s. Tab. 1). Das transfundierte *Blutvolumen* wurde dem bisherigen Transfusionsbedarf angepasst und laufend kontrolliert, um der individuellen Transfusionsbedürftigkeit jedes Patienten gerecht zu werden. Transfusionsvolumina von 3 - 4 Erythrozytenkonzentraten (entspr. 480 - 560 ml) und *Transfusionsintervalle* von ca. 3 Wochen waren in der Regel ausreichend, um einen minimalen *Prätransfusions- Hämoglobinspiegel* von 9,0 - 10,0 g/dl aufrecht zu erhalten. Auslandsaufenthalte und mangelhafte Therapiecompliance mit der Folge längerer Transfusionspausen hatten in einigen Fällen ein Unterschreiten der angestrebten Transfusionsgrenze mit minimalen Hb- Werten um 7 - 8 g/dl zur Folge.

Die Thalassaemia-intermedia- Patienten wiesen ein mittleres Alter von 6,0 +/- 5,0 (2,1-14,0) Jahren bei *Transfusionstherapiebeginn* auf (Tab. 1). Die Restaktivität effektiver Erythropoese ermöglichte die Minimierung der Transfusionstherapie auf ein dem jeweiligen Bedarf der Patienten angepasstes *Low- Transfusionsregime*. Dabei wurden *minimale Prätransfusions- Hämoglobinwerte* bis 7,0 g/dl toleriert.

3.2.2. **Chelattherapie**

Die Chelattherapie wurde bei 14 Thalassaemia-major- Patienten unter Verwendung des Chelatbildners *Deferoxamin* (DFO, Desferal®) durchgeführt. Die Individuen wiesen ein Lebensalter von 5,0 +/- 2,5 (1,6-10,4) Jahren bei *DFO- Therapiebeginn* auf (Tab. 1). Zu diesem Zeitpunkt lag die errechnete transfusionsbedingte Eisenladung bei 441 +/- 284 (11-989) mg/kg KG. Die mittlere *Behandlungsdauer* betrug 11,8 +/- 7,2 (0,25-20,1) Jahre bis Beobachtungsende.

In der Gruppe der Thalassaemia-intermedia- Patienten wurden drei Individuen im Alter von 10,6 +/- 5,7 (2,6-14,2) Jahren bei einer transfusionsbedingten Eisenladung von 426 +/- 423 (0-1003) mg/kg KG mit Deferoxamin behandelt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 6,5 +/- 1,1 (5,1-7,7) Jahre.

Seit 1981 erfolgte die *Applikation des Deferoxamins* in Form nächtlicher Infusionen mit Hilfe einer subcutan - vorzugsweise in der Bauchhaut - plazierten Infusionsnadel einer Infusionspumpe. Die Eltern wurden detailliert über die Handhabung der Pumpe und des Medikaments informiert. Die *mittlere DFO- Dosis* der Thalassaemia-major- Patienten betrug $60 \pm 25,0$ (17-110) mg/kg KG x Tag. Optimale Dosierungen wurden individuell nach Dosis - Wirkungsbeziehung im Desferaltest¹ ermittelt und dem Ausmaß der Körpereisenladung angepaßt. Die Dosis zeigte inter- und intraindividuell zum Teil erhebliche Schwankungen, die in vielen Fällen auf eine mangelhafte *Therapiecompliance* zurückzuführen waren (Abb. 2, 3).

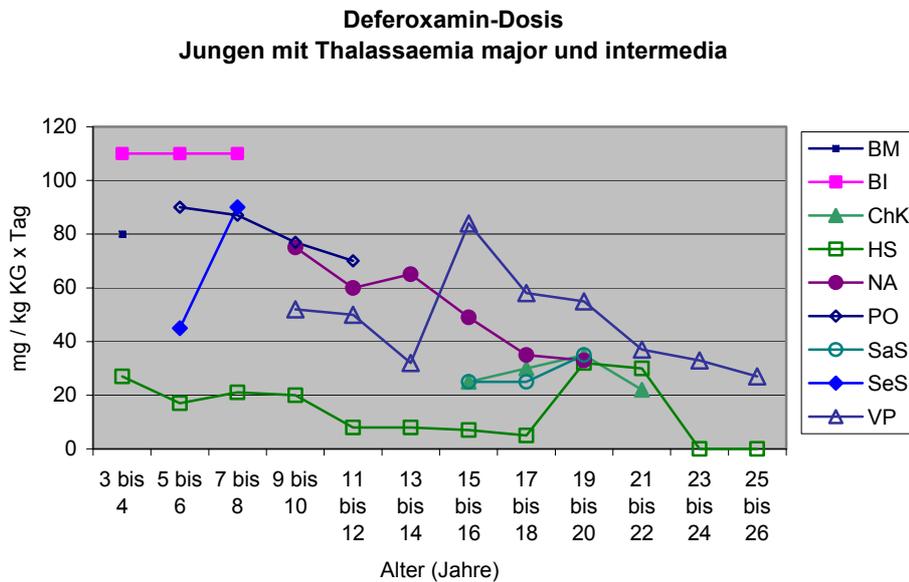


Abb. 2: Deferoxamin-Dosis (mg / kg KG x Jahr) bei Jungen mit Thalassaemia major und intermedia im Alter von 3 bis 26 Jahren als Mittelwerte über zwei Jahre.

¹ Desferaltest: Bestimmung der Eisenausscheidung im Urin nach DFO- Gabe in steigender Dosierung.

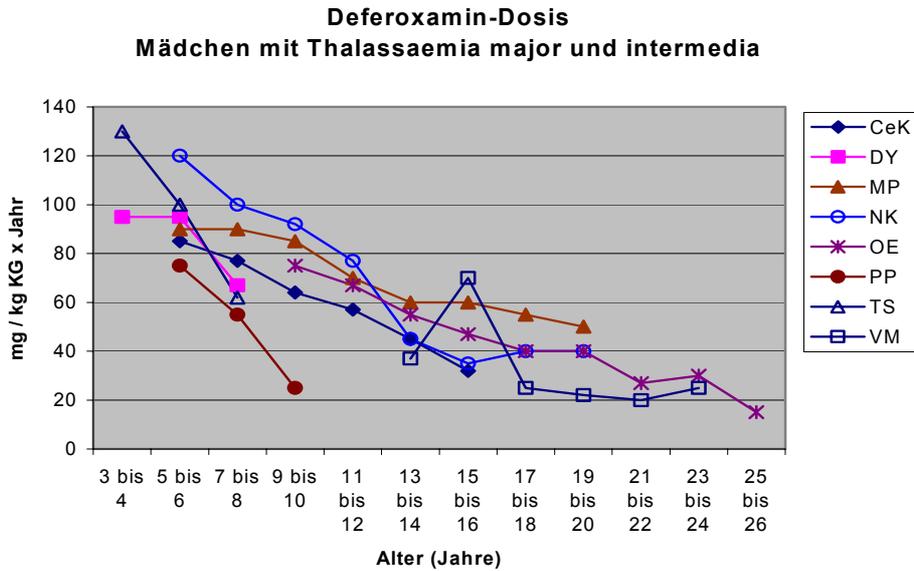


Abb. 3: Deferoxamin-Dosis (mg / kg KG x Jahr) bei Mädchen mit Thalassaemia major und intermedia im Alter von 3 bis 26 Jahren als Mittelwerte über zwei Jahre.

Ein Thalassämie- Patient (HS) erhielt vor 1981 über einen Zeitraum von 18 Jahren Deferoxamin in Form intramuskulärer und intravenöser Infusionen. Bei Thalassaemia-major- Patienten mit hochgradiger Eisenbeladung wurden s.c. DFO- Gaben mit i.v. Desferalininfusionen in einer Dosierung von 300 mg/kg KG zu den Bluttransfusionen kombiniert.

Häufige *Nebenwirkungen* der Deferoxamintherapie waren *Rötungen*, *Schwellungen* und *Juckreiz* an den Einstichstellen der Infusionsnadel. *Haarausfall* trat bei vier Individuen in Erscheinung. Fünf Personen entwickelten nach einer Behandlungsdauer 2,0 +/- 2,0 (0,2-5,9) Jahren (DFO- Dosis 75 +/- 6 mg/kg KG x Tag) *gastrointestinale Beschwerden* (Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall). *Neurologische Auffälligkeiten* in Form von Bewußtseinstrübung und Schwindel sowie krampfartigen Schmerzen im Bereich beider Oberschenkel wurden bei zwei Patienten (HS, VP) nach einer Therapiedauer von 22,7 und 16,1 Jahren (DFO- Dosis 30 bzw. 84 mg/kg KG x Tag) beobachtet. Hinweise für das Vorliegen eines *Hörverlustes* im Hochtonbereich traten bei drei Individuen mit Thalassaemia major (NK, PP, TS; Behandlungsdauer 8,1 +/- 2,1 (5,1-10,9) Jahre, DFO- Dosis 53 +/- 11 (35-62) mg/kg KG x Tag) in Erscheinung. Ein Patient mit Thalassaemia intermedia (SaS) entwickelte 3,0 Jahre nach Therapiebeginn einen *Tinnitus*.

Zwei Individuen (VM, VP) manifestierten nach einer Behandlungsdauer von 10,1 und 15,0 Jahren eine *Farbsehstörung*. Eine andere Patientin (MP) erkrankte wenige Wochen nach DFO-Therapiebeginn an einer *Yersinien- Enterokolitis* und - *Sepsis*. Zu einer *anaphylaktischen Reaktion* kam es bei einem Thalassaemia-major- Patienten (YR), die das vollständige Absetzen der Therapie im Alter von 2,8 Jahren erforderlich machte. Bei neun Individuen mit Thalassaemia major und intermedia wurden Deferoxamin- assoziierte *Skelettalterationen* beobachtet, die in Abschnitt 4.1.6.3. erläutert werden.

Die frühzeitige Erkennung DFO- assoziierter Nebenwirkungen wurde durch klinische Untersuchungen, Blutbild- und Röntgenkontrollen sowie durch Hörtests und augenärztliche Untersuchungen (Fundoskopie, Spaltlampenuntersuchung, Visus- und Farbsehprüfung) in jährlichen Abständen gewährleistet.

Bei vier Individuen mit Thalassaemia major veranlaßte das Auftreten oben genannter Veränderungen und / oder eine mangelhafte Compliance zur Mono- oder Kombinationstherapie mit dem oralen *Eisenchelator 1,2-Dimethyl-3-Hydroxy-pyrid-4-1 (Deferiprone, LI®; s. Tab.1)*.

Alle Patienten wurden einer adjuvanten Therapie mit *Vitamin C* in einer Dosis von 100 - 200 mg / Tag unterzogen.

3.2.3. Knochenmarktransplantation

Bei zwei Patientinnen mit Thalassaemia major (PP, TS) wurde im Alter von 9,0 und 9,1 Jahren eine Knochenmarktransplantation (KMT) durchgeführt. Als HLA- identische Spender dienten die Geschwister der Patientinnen. Nach zunächst erfolgreicher KMT traten *Komplikationen* in Form von Graft-Versus-Host-Disease (GVHD) der Haut, der Leber und des Darms, Streptokokken- Sepsis, interstitieller Pneumonie, Mukositis, kortikoidinduziertem M. Cushing und transientem Diabetes mellitus in Erscheinung.

3.2.4. Hormonsubstitution und andere Medikamente

Drei Thalassaemia-major- Patient(-inn)en (MP, VM, VP), die durch Pubertätsverzögerung und sekundäre Amenorrhoe mit reduzierten Gonadotropinspiegeln im Luteinising-Hormone-Releasing-Hormone (LHRH)- Provokationstest gekennzeichnet waren, erhielten im Alter von 17,0 +/- 0,7 Jahren (Knochenalter 12,7 +/- 0,5 Jahre) eine *Substitutionstherapie mit Sexualhormonen*. Drei Individuen, die im 10. und 16. Lebensjahr einen Diabetes mellitus entwickelten, wurden diätetisch behandelt und in zwei Fällen (MP, VM) im 16. Lebensjahr einer intensiviert konventionellen *Insulintherapie* zugeführt. Eine primäre Hypothyreose führte bei vier Patienten (MP, NK, VM, VP) im Alter von 16,9 +/- 2,5 (14,2-21,0) Jahren zu einer *Substitutionstherapie mit L-Thyroxin*. HS, der einen Hypokortizismus mit peripherem Kortisolmangel entwickelte, wurde im 16. Lebensjahr mit *Glukokortikoiden* behandelt.

Zwei Individuen (HS, NK), die klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz und eine echokardiographisch gesicherte Kontraktilitätsstörung des Ventrikelmyokards zeigten, wurden im Alter von 3,7 und 15,0 Jahren einer *Digitalisbehandlung* unterzogen. Einer dieser Patienten erhielt darüberhinaus im 30. Lebensjahr eine *Kombinationstherapie mit vorlastsenkenden und diuresefördernden Medikamenten* (Isosorbitmononitrat, Captopril und Piretanid).

3.3. Parameter der Eisenbeladung

Eine wenig exakte und den realen Eisenspeichern des Körpers nicht sicher entsprechende Methode zur Quantifizierung der Körpereisenladung stellt die Berechnung der über jede Bluttransfusion zugeführten *Eisenmenge* dar, die als *transfusionsbedingte Körpereisenladung* bezeichnet und für jeden Patienten individuell ermittelt wurde.

Die Berechnung des Eisengehaltes der Erythrozytenkonzentrate beruht auf Angaben der Blutbank des Universitätskrankenhauses Hamburg- Eppendorf: Ein Beutel gefiltertes Konzentrat enthält 243 +/- 19 ml Blut (Netto- Gewicht 228 +/- 18 g) mit einem Hämatokrit von 70 +/- 1 % und einem Hämoglobingehalt von 24,5 +/- 0,69 g/dl. Da der stöchiometrische Eisengehalt des Hämoglobins bekannt ist, läßt sich der Eisengehalt eines Beutels Erythrozytenkonzentrat (mFe [mg]) nach der folgenden Formel berechnen:

$$mFe = Vek \cdot CHb \cdot k$$

mFe Eisen in einem Konzentratbeutel in mg

Vek Transfusionsvolumen (1 Erythrozytenkonzentrat = 243 ml)

CHb Mittlere Hämoglobinkonzentration in 1 Erythrozytenkonzentrat = 0,245 g/ml

k Stöchiometrischer Eisengehalt des Hämoglobins = 3,465 mg Fe / g Hb
(Molekulargewicht 64 kD)

Quelle: Wissenschaftliche Tabellen Geigy

Teilband Hämatologie und Humangenetik, 8. Auflage, Basel 1979.

Die ermittelte Eisenmenge wurde auf das entsprechende Körpergewicht der Patienten bezogen und als Mittelwert über ein Jahr dargestellt (Abb. 4 - 7).

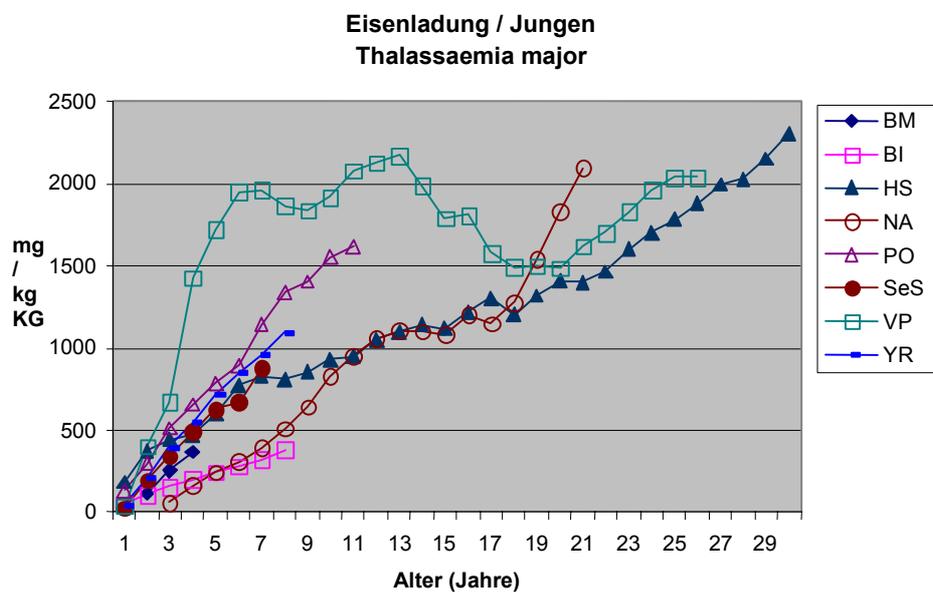


Abb. 4: Transfusionsbedingte Körpereisenladung (mg/kg KG) bei acht Jungen mit Thalassaemia major im 1. bis 30. Lebensjahr als Mittelwerte über ein Jahr.

Eisenladung / Mädchen Thalassaemia major

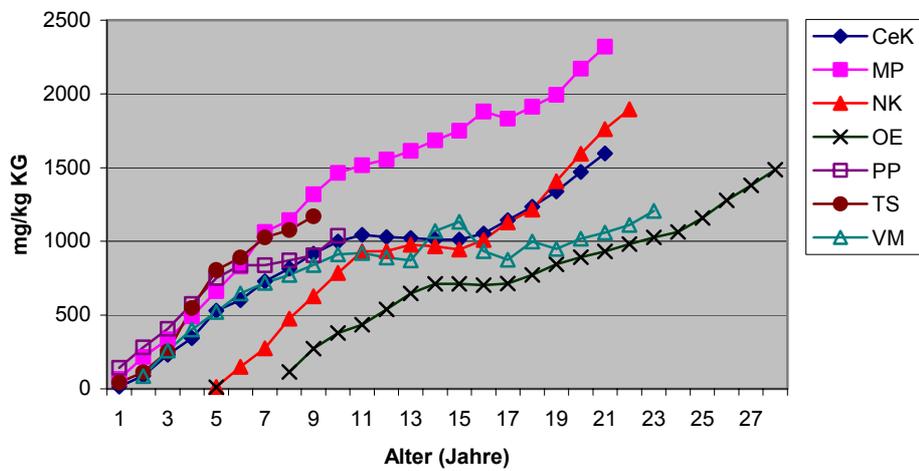


Abb. 5: Transfusionsbedingte Körpereisenladung (mg/kg KG) bei sieben Mädchen mit Thalassaemia major im 1. bis 30. Lebensjahr als Mittelwerte über ein Jahr.

Eisenladung Thalassaemia intermedia

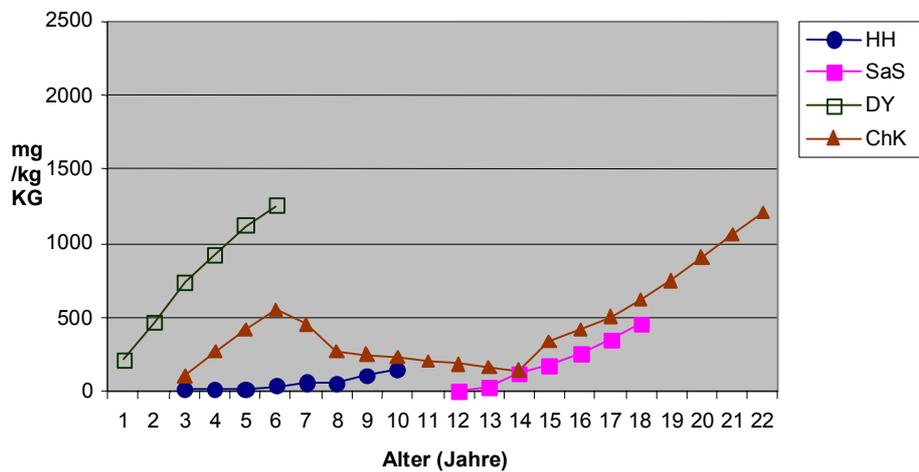


Abb. 6: Transfusionsbedingte Körpereisenladung (mg/kg KG) bei vier Patienten mit Thalassaemia intermedia im 1. bis 22. Lebensjahr als Mittelwerte über ein Jahr.

Eisenladung Thalassaemia major

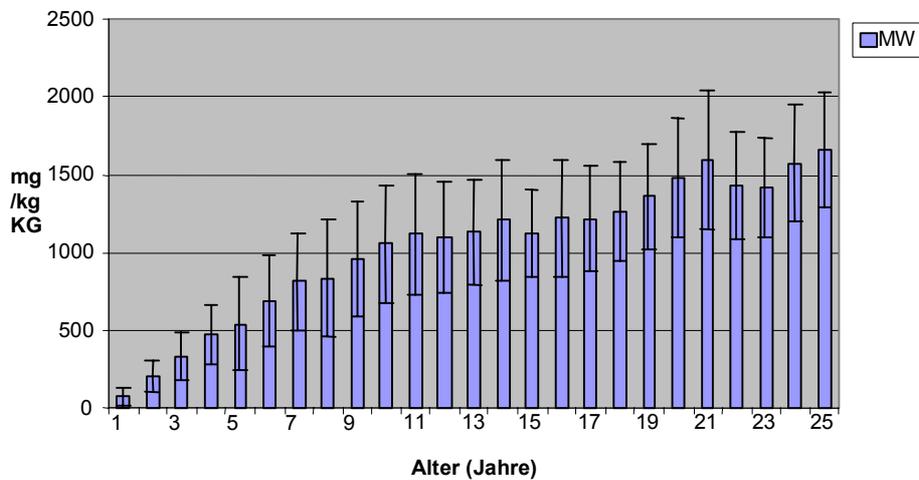


Abb. 7: Transfusionsbedingte Körpereisenladung (mg/kg KG) aller Patienten mit Thalassaemia major im 1. bis 25. Lebensjahr als Mittelwerte mit Standardabweichungen über ein Jahr.

Wie eingangs erwähnt stellt die transfusionsbedingte Körpereisenladung eine wenig exakte Methode zur Quantifizierung der Körpereisenspeicher dar, da Faktoren wie Chelattherapie und intestinale Eisenresorption, die den Eisengehalt im Körper maßgeblich beeinflussen, nicht berücksichtigt werden. Sie kann nur einen vagen Eindruck über die tatsächlich existierende Eisenladung unserer Patienten vermitteln und ist daher bei der Auswertung der Untersuchungsergebnisse in den Hintergrund getreten.

Eine erheblich genauere Nachweismethode der Körpereisenspeicher stellt die *Biosuszeptometrie (SQUID-Messung)* dar, die seit 1991 an der Abteilung für Medizinische Biochemie des Universitätskrankenhauses Hamburg- Eppendorf für unsere Patienten zur Verfügung steht. Die Messungen wurden (je nach Compliance und Indikation) in Abständen von 6 Monaten bis mehreren Jahren durchgeführt. Die Ergebnisse werden anhand folgender Abbildungen dargestellt:

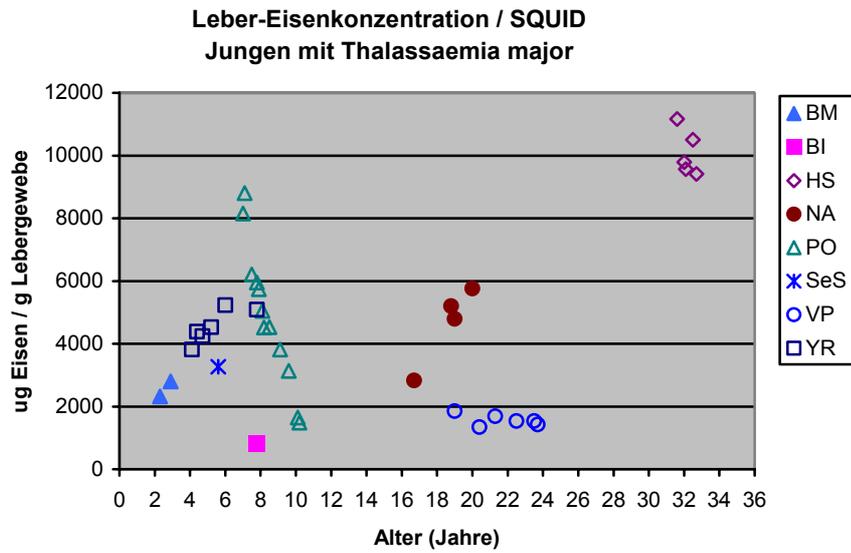


Abb. 8: Biosuszeptometrisch ermittelte Leber-Eisenkonzentration (ug Eisen / g Lebergewebe) bei acht Jungen mit Thalassaemia major im 3. bis 33. Lebensjahr.

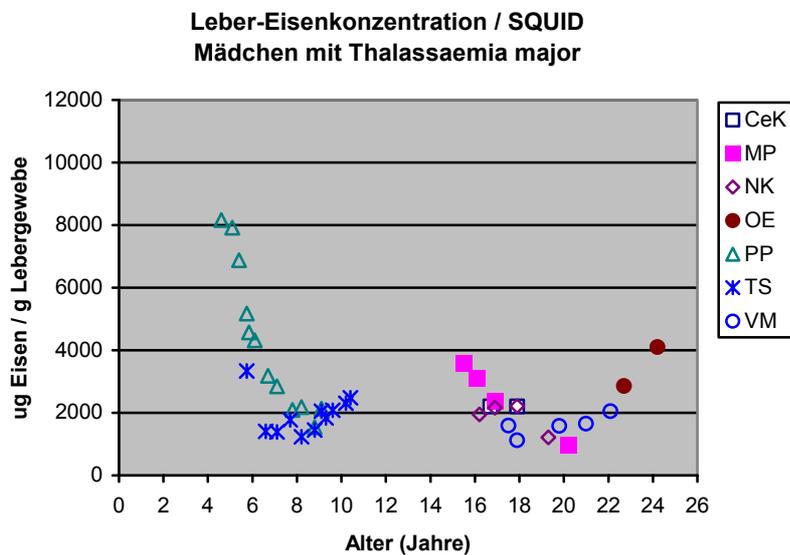


Abb. 9: Biosuszeptometrisch ermittelte Leber-Eisenkonzentration (ug Eisen / g Lebergewebe) bei sieben Mädchen mit Thalassaemia major im 4. bis 24. Lebensjahr.

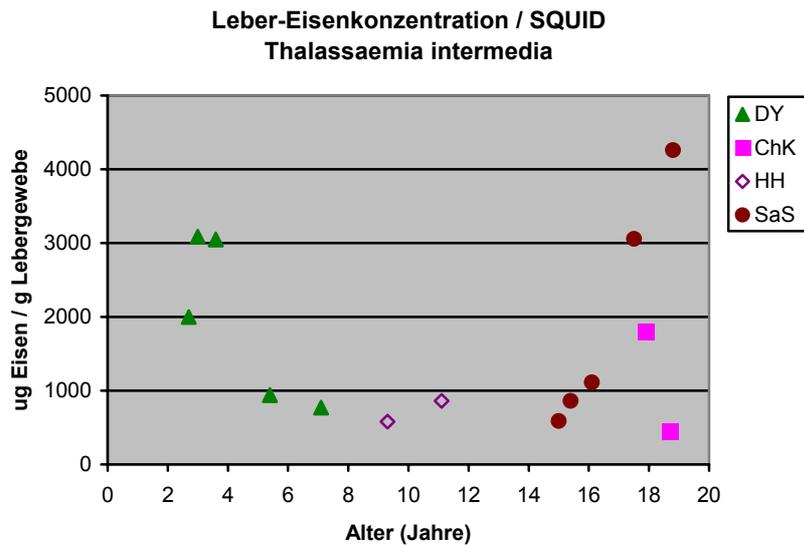


Abb. 10: Biosuszeptometrisch ermittelte Leber-Eisenkonzentration (ug Eisen / g Lebergewebe) bei vier Patienten mit Thalassaemia intermedia im 3. bis 19. Lebensjahr.

Bei vier Individuen erfolgte die Bestimmung der *Eisenkonzentration im Lebergewebe durch eine Leberbiopsie* im Alter von $8,9 \pm 3,9$ Jahren.

Die bei jeder Bluttransfusion ermittelten *Serum- Ferritinkonzentrationen* dienen als indirekte Parameter der Eisenüberladung. Sie wurden als Mittelwerte über Zeiträume von zwei Jahren dargestellt (Abb. 11- 14 auf den folgenden Seiten).

Die Ergebnisse der SQUID- Messungen, Ferritinkonzentrationen sowie individuelle Daten über Beginn und Verlauf der Transfusions- und Chelattherapie wurden den befunden endokrinologischer Untersuchungen gegenübergestellt, um (soweit die begrenzte Anzahl verfügbarer Daten dies zuließen) Aussagen über den Einfluß hochgradiger Eisenüberladung auf die Manifestation endokriner Störungen zu treffen.

**S-Ferritin / Jungen
Thalassaemia major**

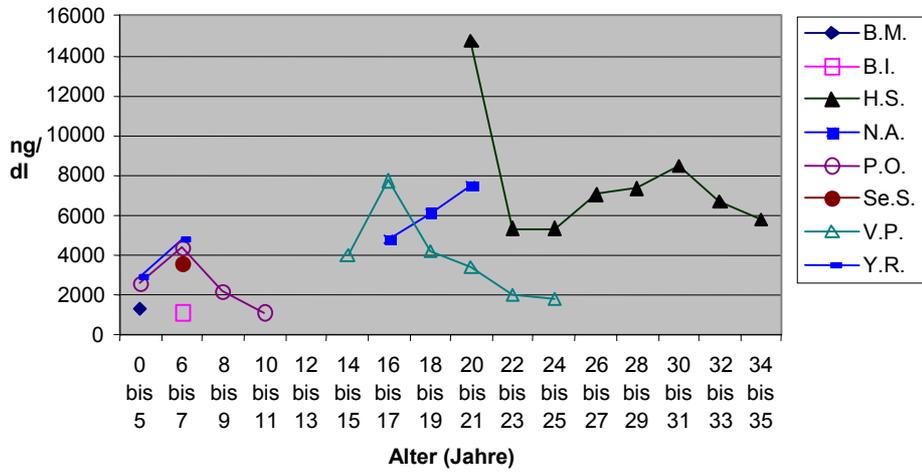


Abb. 11: Serum-Ferritin-Spiegel (ng/dl) bei acht Jungen mit Thalassaemia major im 1. bis 35. Lebensjahr als Mittelwerte über zwei Jahre.

**S-Ferritin / Mädchen
Thalassaemia major**

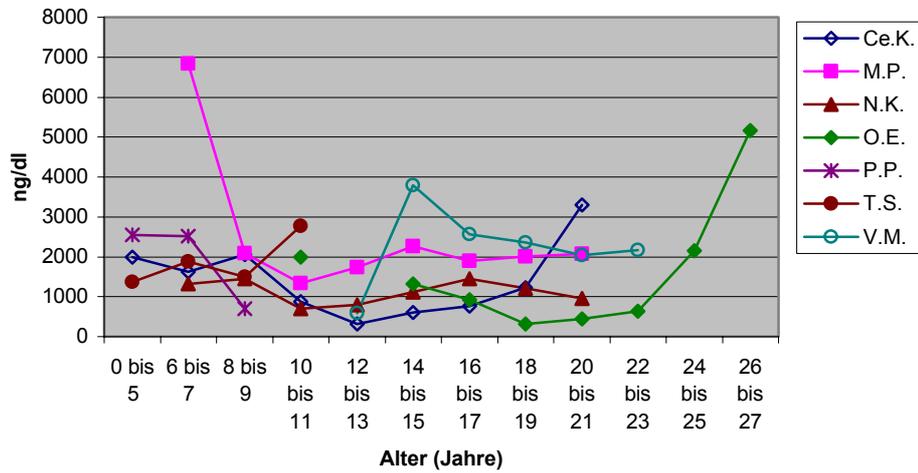


Abb. 12: Serum-Ferritin-Spiegel (ng/dl) bei sieben Mädchen mit Thalassaemia major im 1. bis 35. Lebensjahr als Mittelwerte über zwei Jahre.

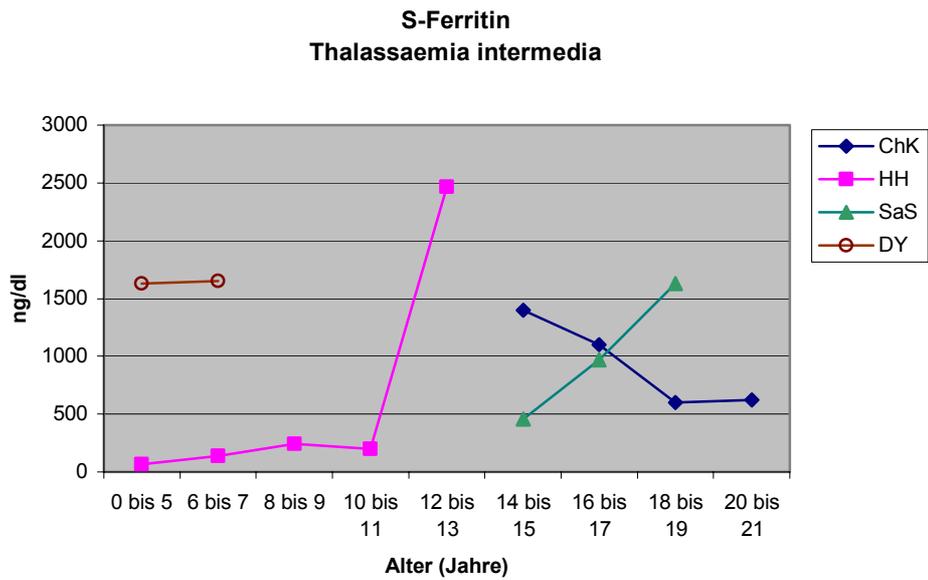


Abb. 13: Serum-Ferritin-Spiegel (ng/dl) bei vier Patienten mit Thalassaemia intermedia im 1. bis 21. Lebensjahr als Mittelwerte über zwei Jahre.

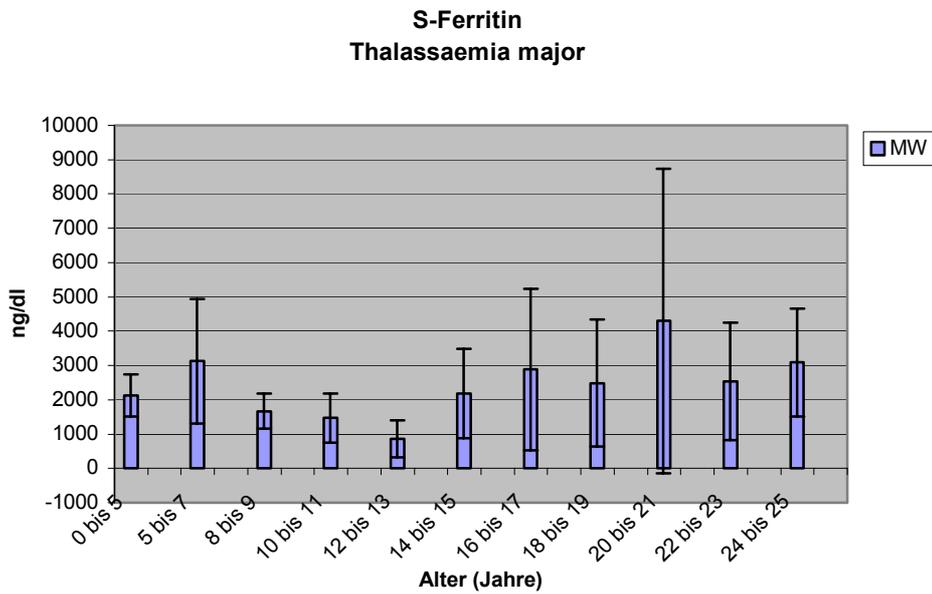


Abb. 14: Serum-Ferritin-Spiegel (ng/dl) aller Patienten mit Thalassaemia major im 1. bis 25. Lebensjahr als Mittelwerte über zwei Jahre.

3.4. Verlaufsdagnostik

Die Daten aller Patienten wurden retrospektiv je nach Alter und Untersuchungszeitraum bis in die sechziger Jahre zurückverfolgt. Folgende Parameter wurden berücksichtigt:

3.4.1. **Klinische Untersuchungsparameter**

Alle Patienten wurden in unregelmäßigen Abständen *körperlicher und neurologischer Untersuchungen* unterzogen und der Wachstumsverlauf anhand von *Perzentilenkurven* dokumentiert (Abb. 17 und 18, Abschnitt 4.1.1.). Da für die unterschiedlichen ethnischen Gruppen unseres Patientenkollektivs keine methodisch einwandfreien Perzentilenkurven verfügbar waren, wurden die Perzentilenkurven von Tanner et al. (1966) herangezogen [279].

Diese schienen uns dem im Vergleich zur nordeuropäisch- angloamerikanischen Bevölkerung kleinen Körperwuchs der mediterranen und asiatischen Bevölkerungsguppen am ehesten Rechnung zu tragen.

Das Längenwachstum der Individuen wurde in Hinsicht auf Wachstumsverzögerung mit Perzentilensprung, Kleinwuchs (Körperlänge < 10. Perzentile), Minderwuchs (Körperlänge < 3. Perzentile), Fehlen oder Verzögerung des pubertären Wachstumsschubes, Prolongation der Wachstumsperiode und geschlechtsgebundene Unterschiede beurteilt.

Der *Standard - Deviation - Score* (SDS = standardisierte Normabweichung) wurde - basierend auf den Normwerttabellen von Tanner, Whitehouse und Takaishi (1966) - nach der folgenden Formel ermittelt (Abb. 19 - 21, Abschnitt 4.1.1.) [279]:

$$\text{SDS} = \frac{\text{Körpergröße des Kindes minus Durchschnittsgröße seiner Altersgruppe}}{\text{dem Alter zuzuordnende Standardabweichung}}$$

Dabei wurde ein Minderwuchs durch einen SDS < -2,0, ein Kleinwuchs durch einen SDS zwischen -2,0 und -1,3 definiert.

Bei vier Individuen lagen Röntgenaufnahmen des Handskeletts zur Bestimmung des Knochenalters vor, so daß die *prospektive Endgröße* nach der Methode von Bayley und Pinneau [23] berechnet und eine Wachstumsprognose erstellt werden konnte.

Unter Einbeziehung der Körperlänge von Mutter und Vater wurde die individuelle *Zielgröße* jedes Patienten berechnet, die eine Abgrenzung hämosiderosebedingter Wachstumsstörungen gegenüber konstitutionellem Kleinwuchs ermöglichte:

$$\text{Zielgröße} = \frac{\text{Körperlänge des Vaters (cm)} + \text{Körperlänge der Mutter (cm)}}{2} \begin{array}{l} - 6,5 \text{ (Mädchen)} \\ + 6,5 \text{ (Jungen)} \end{array}$$

Die *pubertäre Entwicklung* wurde bei Fehlen sekundärer Geschlechtsmerkmale nach Abschluß des 13. Lebensjahres (Knochenalter 11 Jahre) bei Mädchen bzw. des 14. Lebensjahres (Knochenalter 12 Jahre) bei Jungen als pathologisch angesehen. Nach Einsetzen der Pubertät erfolgte eine Beurteilung der weiteren Entwicklung hinsichtlich Menarche und Regelmäßigkeit der Menses, Reifung sekundärer Geschlechtsmerkmale, Vorliegen eines pubertären Wachstumsschubes und erreichter Fertilität. Die Diagnose einer *primären Amenorrhoe* wurde bei fehlender Menarche bis zum 16. Lebensjahr bzw. über drei Jahre nach Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale gestellt. Als *sekundäre Amenorrhoe* galt das Aussetzen der Menses über mindestens drei Monate im zweiten Jahr nach Menarche.

Besondere Beachtung fanden klinische Hinweise für Organschäden wie Hepatosplenomegalie, Zeichen der Herzinsuffizienz, Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit, Knochendeformierungen und muskuloskelettale Beschwerden, Gewichtszunahme und Verhaltensauffälligkeiten als Indikatoren für die Manifestation endokriner Störungen.

3.4.2. Allgemeine Laboruntersuchungen

Die Diagnosestellung der β -Thalassämie erfolgte durch Hämoglobinanalyse mit Beurteilung der HbF- und HbA- Fraktion. Bei unbekanntem Trägerstatus der Eltern und Geschwister wurden Familienuntersuchungen angeschlossen. Der ersten Bluttransfusion ging eine Bestimmung der Blutgruppe inklusive Untergruppen voraus. Ein Antikörpersuchtest wurde in zwei- bis dreimonatigen Abständen, eine Statuserhebung der Hepatitis B- und C-, HIV- sowie CMV- Serologie in ein- bis mehrjährigen Abständen wiederholt.

Bei jeder Transfusion wurden Prä- und Posttransfusions- Hämoglobinwerte, Erythrozytenzahl, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, nüchtern- Glukose, Kalzium, Phosphat und Alkalische Phosphatase (AP) anhand photometrischer Untersuchungsmethoden ermittelt. Die monatliche Ferritinbestimmung erfolgte durch Elektrochemilumineszenz- Immunoassay. Eine Statuserhebung der Leberfunktion mit GOT, GPT, γ -GT, direktem und indirektem Bilirubin, Gesamteiweiß, Albumin, Cholinesterase, Quick, PTT, TZ und Fibrinogen sowie die Bestimmung der Pankreasenzyme (Amylase und Lipase) wurde in jährlichen Abständen mittels photometrischer Untersuchungsmethoden wiederholt. Glykolysierte Hämoglobine (HbA1, HbA1c und Fruktosamin) wurden bei 16 Patienten sporadisch und bei Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz in drei- bis sechsmonatigen Abständen mittels immunologischer Trübungstests und photometrischer Untersuchungsmethoden kontrolliert.

Die nüchtern- Blutzuckerwerte wurden als Mittelwerte über ein Jahr dargestellt:

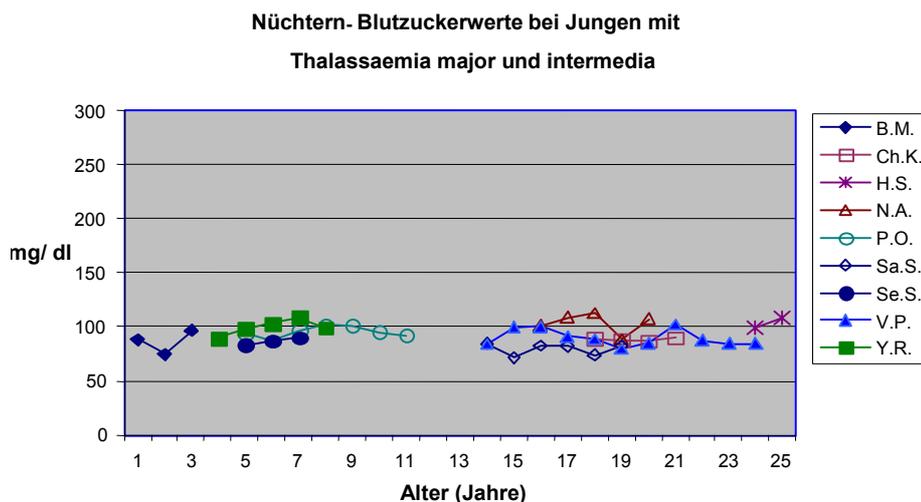


Abb. 15: Nüchtern-Blutzuckerwerte (mg/dl) bei 11 Jungen mit Thalassaemia major und intermedia im 1. bis 25. Lebensjahr als Mittelwerte über ein Jahr.

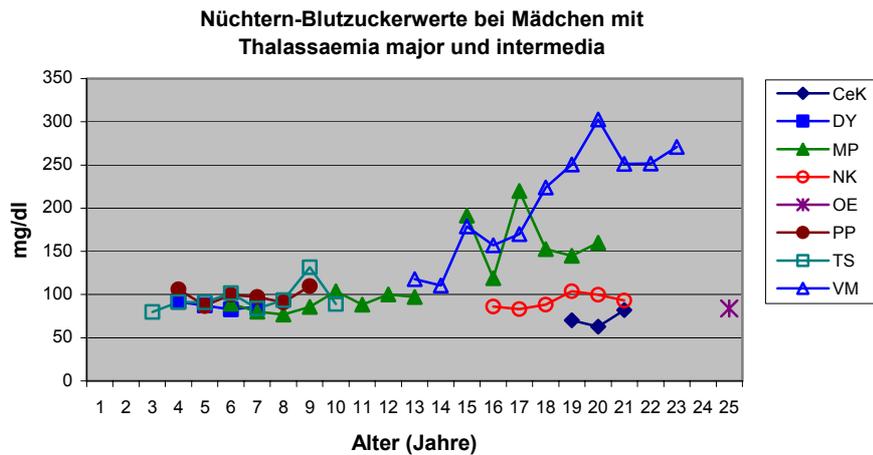


Abb. 16: Nüchtern-Blutzuckerwerte (mg/dl) bei 8 Mädchen mit Thalassaemia major und intermedia im 3. bis 25. Lebensjahr als Mittelwerte über ein Jahr.

3.4.3. Hormonuntersuchungen

Bei allen Patienten wurde individuell unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs, assoziierter Komplikationen und der Höhe der Körpereisenladung eine Evaluation des endokrinen Systems vorgenommen:

Acht Patienten wurden jenseits des 14. Lebensjahres Untersuchungen der *Gonadotropin-Basalsekretion* (Luteinisierendes Hormon, LH und Follikel Stimulierendes Hormon, FSH) durch Radioimmunoassay (RIA, bis 1990) bzw. Enzymimmunoassay (EIA, 1991-1997) unterzogen. Bei sechs Individuen wurden *Stimulationstests* mit Luteinising-Hormone-Releasing-Hormone (LHRH) angeschlossen.

Ein LH- Basalspiegel $\leq 0,1$ IU/l sowie ein FSH- Basalwert von $1,0 \pm 0,4$ IU/l (Mädchen) und $0,9 \pm 0,2$ IU/l (Jungen) galt als präpuberal. Bei einem LH- Basalspiegel $> 0,1$ IU/l sowie einem FSH- Basalwert von $1,8 \pm 1,3$ IU/l (Mädchen) und $1,6 \pm 0,9$ IU/l (Jungen) wurde ein puberaler Hormonstatus angenommen. Das Ansteigen des LH- Basalspiegels über die Basalkonzentration für FSH wurde als adulter Hormonstatus definiert.

Für die Spitzenspiegel nach LHRH- Stimulation wurden präpuberale Werte von 1,6 +/- 0,6 IU/l (Jungen und Mädchen) sowie puberale Werte von 10,2 +/- 5,8 IU/l (Mädchen) und 7,7 +/- 2,1 IU/l (Jungen) für LH zugrundegelegt. Für FSH wurden Spitzenspiegel von 1,6 +/- 0,4 IU/l (Jungen und Mädchen) als präpuberal und Spitzenwerte von 3,6 +/- 1,1 (Mädchen) bzw. 3,8 +/- 3,5 IU/l (Jungen) als puberal angesehen [273].

Eine Bestimmung der *Östradiolwerte* im Serum wurde bei drei Patientinnen jenseits des 14. Lebensjahres durch RIA (bis 1990) bzw. EIA (1991-1997) vorgenommen. Plasmaspiegel ≥ 8 pg/ml galten als puberal, Werte > 30 pg/ml wurden als adult angesehen. Wiederholte Bestimmungen des Serum- *Testosteronwertes* (RIA und EIA) kamen bei einem Patienten jenseits des 16. Lebensjahres (puberal: > 600 ng/l, adult: > 3000 ng/l) zur Anwendung.

Untersuchungen der *STH (Somatotropes Hormon)- Basal- und Spitzensekretion* nach Stimulationstests wurden bei fünf Individuen durchgeführt (RIA) (s. Tab.3, Abschnitt 4.1.2.). Dem Basalwert alleine wurde keine Bedeutung beigemessen, da starke tages- und belastungsabhängige Schwankungen vorliegen können.

Als Screening- Methode wurden drei Individuen einem körperlichen Belastungstest (Treppensteigen über ca. 20 Minuten) ausgesetzt. Bei drei Patienten wurden Insulin- und Arginin- Stimulationstests durchgeführt. Ein Anstieg des STH- Wertes auf ≥ 10 ug/l wurde bei allen Provokationstests als Normalbefund angesehen. Ein Wachstumshormonmangel galt durch den Nachweis eines normalen STH- Spitzenspiegels bei mindestens einem von zwei pharmakologischen Provokationstests als ausgeschlossen [273].

17 Patienten wurden wiederholter Basalwertbestimmungen des *Thyroidea- Stimulierenden Hormons (TSH)* durch RIA (bis 1990) bzw. EIA (1991-1997) unterzogen. Als Normwert wurde ein Basalwert $\leq 3,5$ mU/l zugrundegelegt [273]. Bei sechs Individuen wurde ein Thyreotropin-Releasing-Hormone (TRH) - Stimulationstest angeschlossen. Ein maximaler Anstieg des TSH auf 9 - 34 mU/l 30 Minuten nach TRH- Gabe galt als Normbereich [273].

Bei 16 Individuen wurde eine *Untersuchung der peripheren Schilddrüsenhormone* durchgeführt. Die Bestimmung von Gesamtthyroxin (T4), freiem Thyroxin (fT4) und Trijodthyronin (T3) erfolgte durch RIA (bis 1990) bzw. EIA (1991-1997). Freies Trijodthyronin (fT3) wurde durch den Elektrochemilumineszenztest gemessen. Als Normwerte wurden für T4 5,9 - 11,8 ug/dl, für T3 100 - 220 ng/dl bis 6 Jahre bzw. 65 - 210 ng/dl über 6 Jahre, für fT4 10 - 28 pmol/l und für fT3 5,1 - 10,0 pmol/l zugrundegelegt [276].

Eine *dekompensierte primäre Hypothyreose* galt durch den Nachweis reduzierter Thyroxin- und erhöhter TSH- Spiegel, eine *kompensierte Hypothyreose* durch das Auftreten erhöhter TSH-Werte bei gleichzeitig (noch) im Normbereich liegenden peripheren Hormonwerten als bewiesen.

Bei acht Patienten wurde eine Bestimmung der *Insulin- und / oder C-Peptid- Basalwerte* durch RIA und Chemilumineszenztest vorgenommen. Als Normwerte für Insulin wurden Spiegel von 2,0 - 25,0 uIU/ml bzw. für C-Peptid 0,5 - 3,0 mg/ml zugrundegelegt [276].

Bei jeweils fünf Patienten wurden *Blutzucker- Tagesprofile* sowie orale *Glukosetoleranztests* durchgeführt (s. Abb.23 und 24, Abschnitt 4.4.1.). Drei Patienten wurden Provokationstests mit Arginin unterzogen. Bei einem Individuum (HS) wurde ein intravenöser Glukosetoleranztest durchgeführt. Eine *reduzierte Insulinreserve* wurde bei einem Insulinspitzenpegel < 25,0 uIU/ml angenommen [260]. *Diabetes mellitus* und *gestörte Glukosetoleranz (IGT)* wurden nach den Richtlinien der WHO (1980) klassifiziert.

Eine Untersuchung der Basal - und Spitzenpiegel des *Adrenocorticotropen Hormons (ACTH)* nach Insulin - und LVP - Stimulation wurde bei einer Patientin (OE) mittels Chemilumineszenz-assay durchgeführt. Als Normwert wurde ein ACTH - Basalwert von 20,0 - 104,2 ng/l sowie ein auf mindestens den zweifachen Basalwert ansteigender ACTH- Spitzenpegel angesehen [273].

Bei 17 Patienten wurden die *Kortisol- Basalwerte* durch kompetitive Proteinbindungsmethode im 6. bis 32. Lebensjahr gemessen und Kortisol- Mittelwerte für vier Altersgruppen (6. - 9., 12. - 16., 19. - 25. und 28. - 32. Lebensjahr) ermittelt (s. Tab. 10, Abschnitt 4.6.2.1.). Als Normwerte wurden Basalpegel > 50 ug/l zugrundegelegt. Kortisol- Basalwerte zwischen 30 und 50 ug/l galten als grenzwertig (kontrollbedürftig) und Werte < 30 ug/l als pathologisch. *Kortisol- Tagesprofile* wurden bei vier Patienten durchgeführt (s. Abb. 25, Abschnitt 4.6.2.2.).

Stimulationstests mit Insulin und LVP (Lysin- Vasopressin) wurden bei drei Patienten mit pathologischer Kortisol- Basalsekretion angeschlossen (s. Abb. 26 und 27, Abschnitt 4.6.2.3.). Ein Anstieg des Kortisolspiegels auf den zweifachen Basalwert und darüber galt als Normalbefund.

Die *Parathormon (PTH)- Spiegel* wurden bei vier Individuen im 18. bis 27. Lebensjahr durch Chemilumineszenzassay untersucht (Normwert: 10 - 65 pg/ml). Als Kriterien eines *Hypoparathyreoidismus* galten reduzierte Gesamtkalziumspiegel < 2,0 mmol/l sowie erhöhte Phosphatpegel > 2,3 mmol/l im Serum bei gleichzeitig im Normbereich liegenden Konzentrationen der Alkalischen Phosphatase (Kinder < 300 U/l, im Wachstumsschub bis 700 U/l, Erwachsene 40 - 90 U/l) und normalen oder reduzierten PTH- Spiegeln.

Vier Patienten (BI, OE, VM, VP) wurden *Prolaktin*- Basal- und Spitzenspiegelbestimmungen durch Elektrochemilumineszenztest nach Stimulation durch Thyroidea-Releasing-Hormone (TRH) unterzogen. Als Normbereich wurde ein Basalwert von 2,7- 26,0 ug/l für Mädchen und 2,0 - 14,5 ug/l für Jungen sowie ein auf mindestens den zweifachen Basalwert ansteigender Spitzenspiegel zugrundegelegt [276].

3.4.4. Histologische Untersuchungen

Bei vier Individuen (BI, HS, MP, TS) wurde im Alter von 8,9 +/- 3,9 (4,0-15,0) Jahren eine *Leberbiopsie* durchgeführt und das Lebergewebe auf den Eisengehalt sowie auf entzündliche und fibrotische Veränderungen untersucht. Bei sechs Thalassaemia-major- und zwei Thalassaemia-intermedia- Patienten, die einer Splenektomie unterzogen wurden, erfolgte eine Beurteilung des *Milzgewebes* hinsichtlich Siderose und bindegewebiger Degeneration.

3.4.5. Technisch- apparative Untersuchungen

16 Individuen wurden wiederholter *röntgenologischer Untersuchungen des Skelettsystems* hinsichtlich allgemeiner Demineralisationszeichen, (rachitisartiger) Deformierungen der langen und kurzen Röhrenknochen sowie charakteristischer Alterationen des Schädel-, Stamm- und Extremitätenskeletts bei Knochenmarkhyperplasie unterzogen. Röntgenaufnahmen des Schädels dienten bei sechs Patienten zur Identifikation intracerebraler Verkalkungen.

Bei 14 Kindern wurden Röntgenaufnahmen des Handskeletts zur *Bestimmung des Knochenalters* in ein- bis mehrjährigen Abständen angefertigt. Das Knochenalter wurde durch den Vergleich der Aufnahmen mit Abbildungen aus den Atlanten von Greulich und Pyle [132] ermittelt und dem chronologischen Alter gegenübergestellt. Als Normbereich für das Knochenalter wurde eine Dissoziation von +/- 1,5 Jahren vor dem 7. Lebensjahr sowie von +/- 1,0 Jahr jenseits des 7. Lebensjahres im Vergleich zum chronologischen Alter definiert (s. Abb. 22, Abschnitt 4.1.5.).

Ultraschalluntersuchungen des Abdomens, Elektrokardiographie (EKG) und Echokardiographie wurden in ein- bis mehrjährigen Abständen wiederholt. Die EKG- Untersuchung erfolgte durch bipolare Standard- und unipolare Extremitätenableitungen sowie durch Brustwandableitungen. Bei der Echokardiographie wurde die M- Mode- Technik zur Bestimmung der linksventrikulären / -atrialen Morphometrie und Funktion gemäß den Empfehlungen der American Society of Echocardiography angewendet [138].

Bei fünf Individuen wurden im Alter von $19,2 \pm 4,0$ Jahren *Magnetresonanztomographie (MRT)- und Computertomographie (CT)- Untersuchungen* des Abdomens, bei zwei Patienten im 19. und 36. Lebensjahr ein craniales CT durchgeführt.

Aufgrund der begrenzten Patientenzahl mußte auf *statistische Auswertungen* der Untersuchungsergebnisse ganz verzichtet werden. Die Auswertungen erfolgten daher rein deskriptiv.

4. Ergebnisse

4.1. Wachstum

4.1.1. Wachstumsverlauf und Körperendlänge

13 von insgesamt 19 Patienten mit Thalassaemia major und intermedia entwickelten im Laufe der Wachstumsperiode Störungen des Längenwachstums, die in Form von Wachstumsverzögerung (Abweichen der Wachstumsperzentile von der Körperlängenperzentile), Kleinwuchs (Körperlänge 3. bis 10. Perzentile, SDS -2,0 bis -1,3) und Minderwuchs (Körperlänge < 3. Perzentile, SDS < -2,0) in Erscheinung traten.

Sechs Patienten waren im Alter von 12,2 +/- 3,9 Jahren von einem *Minderwuchs* betroffen. Nach Ablauf des pubertären Wachstumsschubes erreichten drei eine Körperendlänge oberhalb der dritten Längenperzentile.

Vier Patienten manifestierten im Alter von 11,2 +/- 3,7 Jahren ein *Kleinwuchs*, der in den Folgejahren eine zunehmende Tendenz zeigte. Der pubertäre Wachstumsschub führte bei einer Patientin im 14. Lebensjahr zur Normalisierung der Körperlänge mit sprunghaftem Anstieg bis an die 90. Längenperzentile.

Zwei Individuen waren bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung im 8. und 13. Lebensjahr durch eine zunehmende *Wachstumsretardierung* innerhalb normaler Grenzen gekennzeichnet. Eine weitere Patientin, die ebenfalls von Wachstumsstörungen im ersten Lebensjahrzehnt betroffen war, profitierte vom pubertären Wachstumsschub, der ihr eine Endlänge an der 90. Längenperzentile bescherte (Abb. 17 und 18 auf den folgenden Seiten).

Neun Patienten waren bei Datenerhebung durch ein abgeschlossenes Körperlängenwachstum gekennzeichnet: Fünf erreichten eine normale *Endlänge* oberhalb der 10. Perzentile, vier waren (trotz steigender Wachstumsgeschwindigkeit im Zuge des pubertären Wachstumsschubes) von einem Klein- oder Minderwuchs betroffen.

Die Verläufe der *Körperlängenperzentilen* aller Patienten sind den Abbildungen 17 und 18, die entsprechenden *Standard-Deviation-Scores (SDS)* den Abbildungen 19 bis 21 auf den folgenden Seiten zu entnehmen:

Körpergröße von Knaben (Tanner 1966)

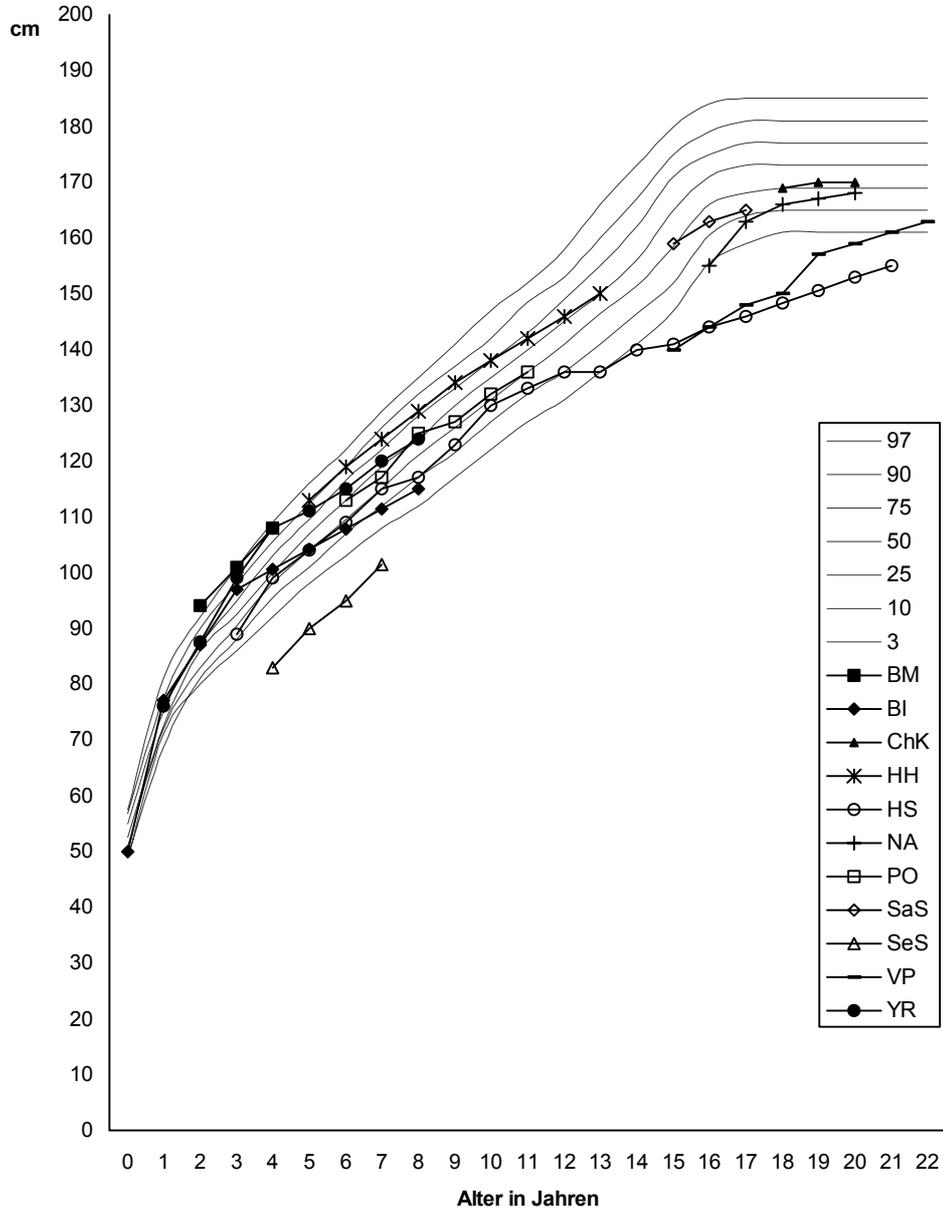


Abb. 17: Körperlängenperzentilen von 11 Jungen mit Thalassaemia major und intermedia im Vergleich zu den Längenperzentilen von Tanner et al. (1966) [279].

Körpergröße von Mädchen (Tanner 1966)

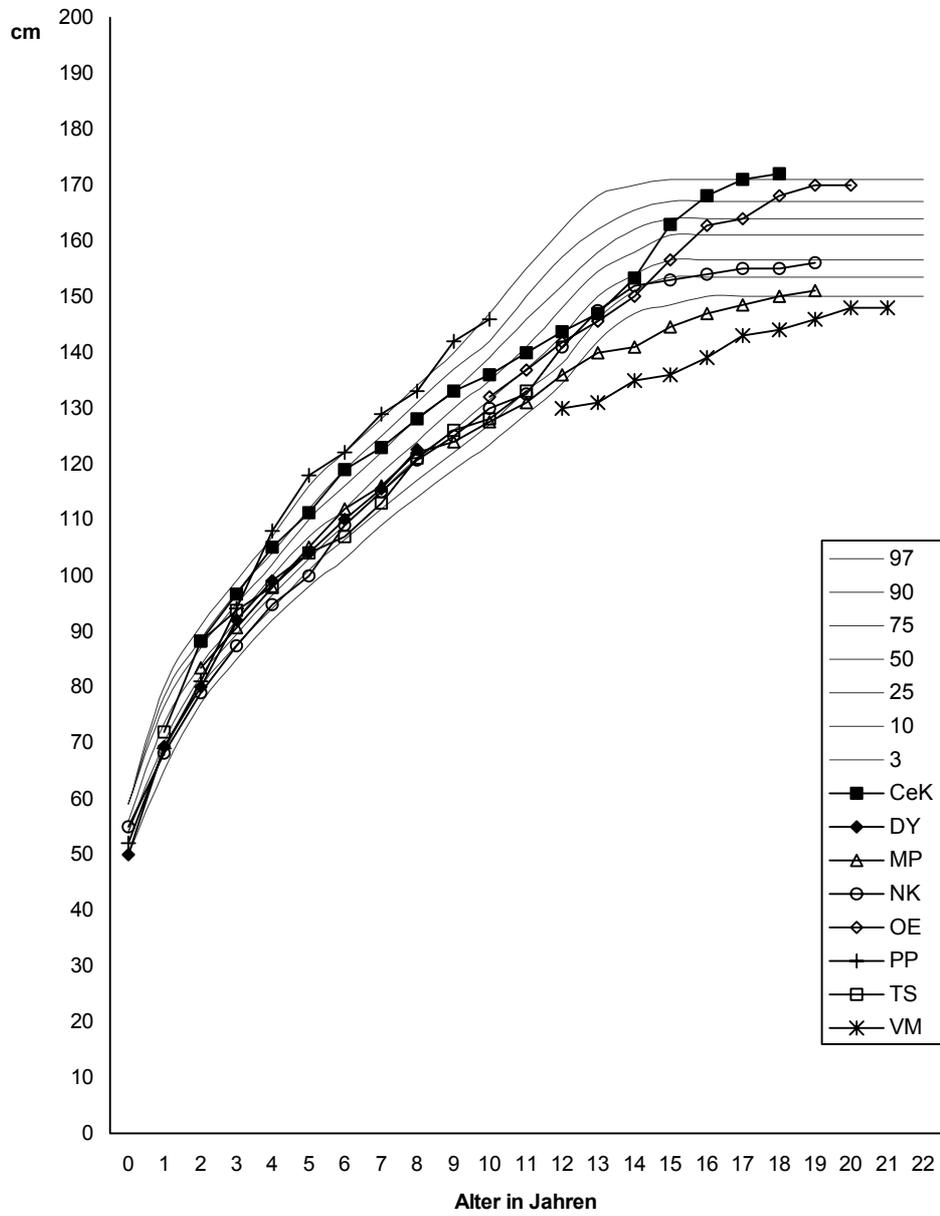


Abb. 18: Körperlängenperzentilen von acht Mädchen mit Thalassaemia major und intermedia im Vergleich zu Längenperzentilen von Tanner et al. (1966) [279].

SDS der Körperlänge bei Jungen mit Thalassaemia major und intermedia

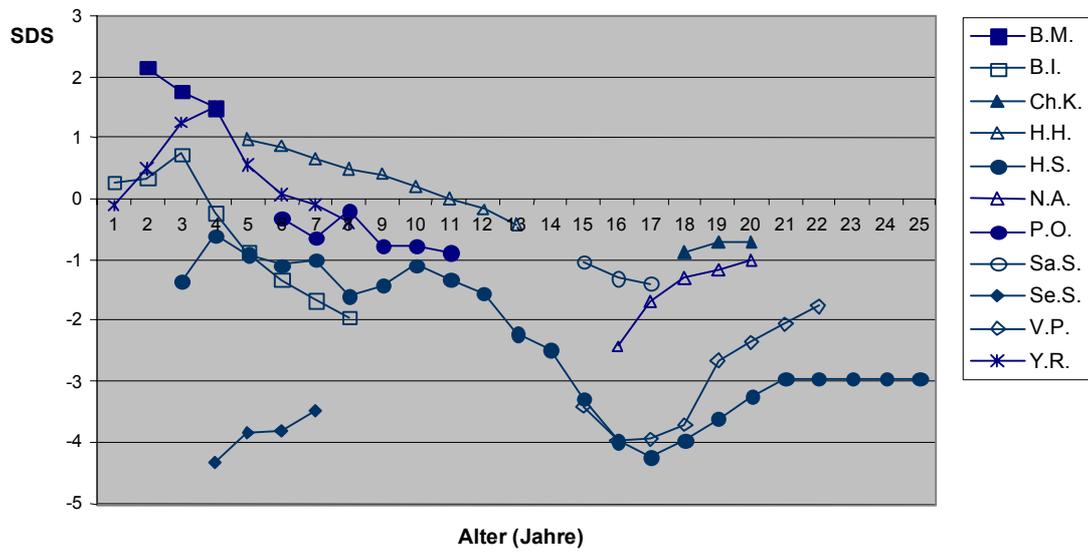


Abb. 19: SDS bei Jungen mit Thalassaemia major und intermedia im 1. bis 25. Lebensjahr.

SDS der Körperlänge bei Mädchen mit Thalassaemia major und intermedia

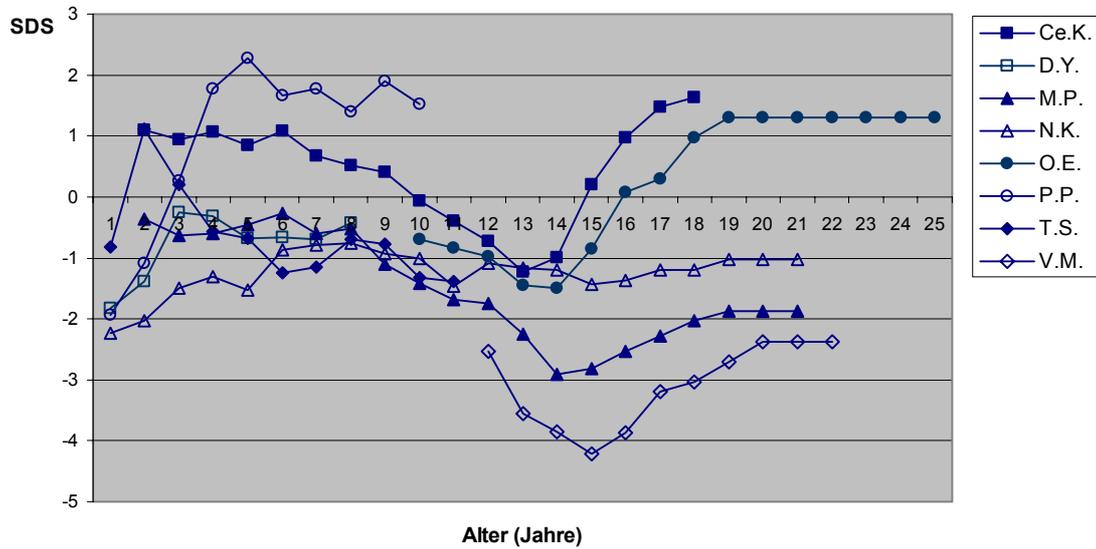


Abb. 20: SDS bei Mädchen mit Thalassaemia major und intermedia im 1. bis 25. Lebensjahr.

SDS der Körperlänge bei Patienten mit Thalassaemia major und intermedia

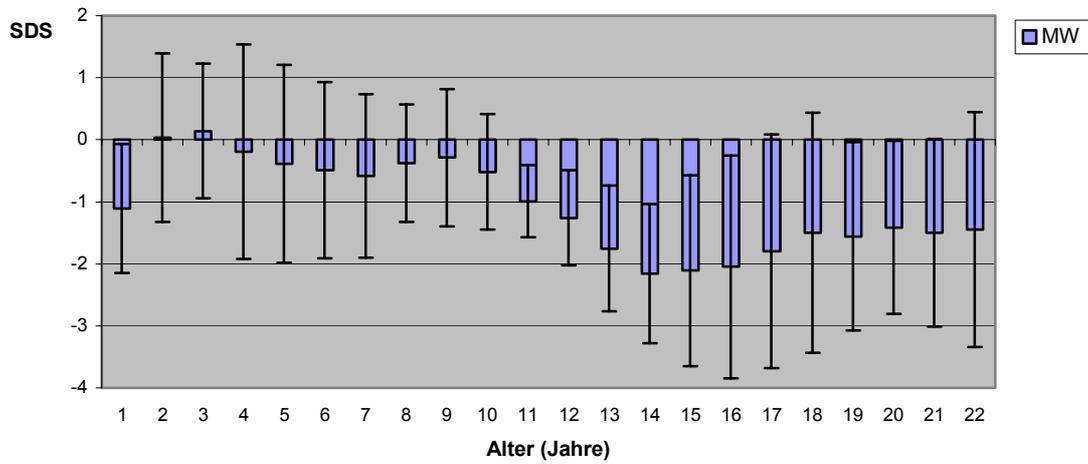


Abb. 21: Mittelwerte und Standardabweichungen der SD- Scores aller Patienten mit Thalassaemia major und intermedia bezogen auf das Lebensalter.

Sechs Patienten mit Wachstumsverzögerung, Klein- oder Minderwuchs, befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch in der Wachstumsphase. Bei drei dieser Kinder konnte unter Berücksichtigung des Knochenalters die *prospektive Endlänge* nach der Methode von Bayley und Pinneau [23] ermittelt werden (Tab. 2).

Patienten	Prospektive Endlänge cm	SDS
BI	161	- 2,1
SaS	165	- 1,46
SeS	140	- 5,22

Tab. 2: Prospektive Endlänge (Methode von Bayley und Pinneau [23]) mit entsprechendem SDS (nach Tanner et al., 1966 [279]) bei Patienten mit Thalassaemia major und intermedia

Rechnerisch ist demnach zwei Individuen nach Abschluß des Längenwachstums ein Minderwuchs zu prognostizieren, ein Patient wird einen Kleinwuchs entwickeln.

Die in den Abbildungen wiedergegebenen Wachstumsverläufe unserer Patienten zeigen, daß erste Wachstumsstörungen bereits vor dem fünften Lebensjahr in Erscheinung traten und mit zunehmenden Alter eine steigende Patientenzahl von Wachstumsverzögerung, Klein- und Minderwuchs betroffen waren. Anhand der Standard-Deviation-Scores ist schnell zu erkennen, daß nicht nur die Häufigkeit der Wachstumsstörungen, sondern auch ihr Schweregrad mit steigendem Alter zunimmt: Das Ausmaß der Wachstumsretardierung erreicht jenseits des 14. Lebensjahres ein Maximum, welches - im Zuge des (meist verzögert einsetzenden) pubertären Wachstumsschubes - in den Folgejahren eine Tendenz zum Ausgleich mit Wiederannäherung der Körperlänge an Normalwerte zeigt (Abb. 19 - 21).

4.1.2. Hormonbefunde

Bei vier Patienten, die einen Minderwuchs aufwiesen und einer Patientin, die einen Kleinwuchs entwickelte, wurden STH -Basalbestimmungen und -Stimulationstests durchgeführt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 3 dargestellt:

Patienten	Alter (Jahre)	STH-Stimulationstest max. STH-Anstieg (ug/l)
HS	13	Arginintest: 1,7
	14	Insulintest: 6,0 Arginintest: 6,4
	19	Insulin-Test: 11,3
MP	9	Körperliche Belastung: 1,5
OE	14	Insulintest: 25,6 Arginintest: 34,7
VM	13	Körperliche Belastung: 15,1
VP	15	Insulintest: 3,0 Arginintest: 12,4
	18	Körperliche Belastung: 10,5

Tab. 3: STH- Stimulationstests bei fünf Patienten mit Thalassaemia major

Die Hormontests beweisen bei nur einem Patienten mit Thalassaemia major (HS) im 14. Lebensjahr das Vorliegen eines *Wachstumshormonmangels*, der im 19. Lebensjahr nach Insulin-Stimulation eine Normalisierung zeigt. Bei drei Individuen (VM, VP, OE) konnte durch körperliche Belastungstests, Insulin- und Arginintests im 13. bis 18. Lebensjahr ein STH- Mangel ausgeschlossen werden.

MP wurde im 9. Lebensjahr einem körperlichen Belastungstest ausgesetzt, der einen pathologischen STH- Anstieg ergab. Pharmakologische Bestätigungstests wurden nicht angeschlossen. Ein Wachstumshormonmangel kann damit nicht als gesichert gelten.

4.1.3. Prolongation der Wachstumsperiode

Das Wachstum unserer Thalassämie- Patienten ist durch eine Prolongation der Wachstumsperiode über das 18. (Mädchen) bzw. 20. (Jungen) Lebensjahr gekennzeichnet. Dieses zusätzliche Wachstumspotential konnte bei einem Teil der Patienten mit hochgradiger Wachstumsretardierung eine Anhebung der Endlänge über die dritte Längenperzentile herbeiführen.

Die Beobachtungen zeigen, daß pubertärer Wachstumsschub und Prolongation der Wachstumsperiode die Wachstumsprognose unserer Thalassämie- Patienten entscheidend beeinflussen.

4.1.4. Wachstumsverhalten bei Jungen und Mädchen

In der Gruppe der insgesamt 13 Thalassämie- Patienten, die Wachstumsstörungen zeigten, sind zwei weibliche Individuen von einem Minderwuchs, zwei von einem Kleinwuchs und eine Patientin von einer Wachstumsverzögerung betroffen. Demgegenüber finden sich vier männliche Individuen mit einem Minderwuchs, zwei mit einem Kleinwuchs und zwei weitere Patienten, die eine Wachstumsretardierung zeigten. Unter Berücksichtigung der Gesamtzahl männlicher und weiblicher Patienten unseres Kollektivs wird eine Häufung von Wachstumsstörungen beim männlichen Geschlecht deutlich.

4.1.5. Knochenalterretardierung

Abbildung 22 gibt das Verhältnis des Knochenalters zum chronologischen Alter bei 14 Patienten mit Thalassaemia major und intermedia wieder:

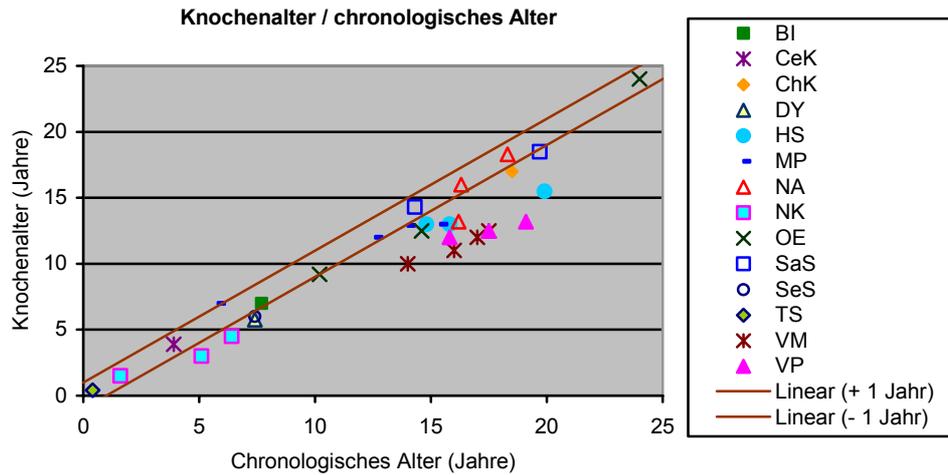


Abb. 22: Knochenalter im Verhältnis zu chronologischem Alter bei 14 Patienten mit Thalassaemia major und intermedia

Die diagonalen Linien markieren einen Bereich, der eine Abweichung von $\pm 1,0$ Jahr vom chronologischen Alter umfaßt und als Normbereich definiert ist. Mit steigendem Lebensalter ist eine zunehmende Retardierung des Knochenalters erkennbar. Diese Diskrepanz zwischen chronologischem und Skelettalter tritt insbesondere bei Patienten mit Minderwuchs in Erscheinung.

4.1.6. Skelettveränderungen

15 von insgesamt 16 unserer Patienten mit Thalassaemia major und intermedia, die regelmäßiger klinischer und röntgenologischer Untersuchungen des Skelettsystems unterzogen wurden, manifestierten meist Jahre vor Einsetzen erster Wachstumsstörungen charakteristische klinische Symptome, Skelettdeformierungen und röntgenologische Knochenveränderungen, die im folgenden Abschnitt erläutert werden:

4.1.6.1. Skelettdeformierungen

Drei Patienten mit Minderwuchs zeigten Veränderungen der Physiognomie in Form von turmschädelartiger Kopfkongfiguration, Vorwölbung des Os frontale, Sattelnase, Maxillahyperplasie und Prominenz des Jochbeins. Ähnliche Veränderungen wurden bei drei Individuen mit unbeeinträchtigtem Körperlängenwachstum beobachtet. Eine Beteiligung des Achsenskeletts im Sinne einer Brustwirbelsäulenkyphose sowie einer Thorakolumbalskoliose trat bei einem Patienten mit Minderwuchs sowie einer Patientin mit normalem Wachstum in Erscheinung. Auch Deformierungen der oberen und unteren Extremitäten in Form einer Achsenknickung der proximalen Tibia (genu valgum) sowie der proximalen Radius- und Ulnaabschnitte wurden gleichermaßen bei Patienten mit und ohne Störungen des Längenwachstums beobachtet.

4.1.6.2. Klinische Symptome

Zu Belastungsschmerzen in den Gelenken der oberen und / oder unteren Extremität kam es bei drei Patienten mit Minderwuchs, drei Individuen mit Kleinwuchs und Wachstumsverzögerung sowie zwei Patienten mit normalem Körperlängenwachstum. Fünf Patienten klagten über Rückenschmerzen im Lumbalbereich. Ein Deckplatteneinbruch des II. Lendenwirbelkörpers sowie eine spontane Epiphysiolyse der Acromionspitze traten bei zwei Patientinnen mit Minderwuchs in Erscheinung. Multiple Frakturen der Unterarme, des Oberschenkels und der Rippen wurden bei zwei Individuen mit unbeeinträchtigtem Körperlängenwachstum beobachtet.

4.1.6.3. Röntgenologische Skelettveränderungen

Röntgenologische Veränderungen der Knochenstruktur waren sowohl bei Individuen mit Minderwuchs, Kleinwuchs und Wachstumsverzögerung, als auch bei Patienten mit unbeeinträchtigtem Körperlängenwachstum nachweisbar.

Diese waren im einzelnen: Erweiterung der Diploe, fleckige Struktur des knöchernen Hirnschädels, Transparenzzunahme im Bereich des Gesichtsschädels, Verbreiterung und Auftreibung des Dorsum Sellae; Verbreiterung der Rippen mit strähniger, aufgelockerter Struktur; strähnige Entkalkung der Wirbelkörper mit typischer vertikaler Streifung, dünne, zum Teil wellig verformte Deckplatten und Einbrüche der Wirbelkörper, Höhenminderung der Intervertebralräume;

Auflockerung der Spongiosastruktur des Beckenknochens, Verplumpung des Sitz- und Schambeins; Verdünnung der Kortikalis, Rarifizierung und Auflockerung der Spongiosa sowie Aufweitung des Markraumes der langen und kurzen Röhrenknochen.

Bei sieben Individuen mit Thalassaemia major und zwei Patienten mit Thalassaemia intermedia traten zum Teil multiple *deferoxaminassoziierte Skelettdysplasien* in Erscheinung (Tab. 4):

Veränderungen der Metaphysen		Veränderungen der Wirbelsäule	
Achsenknickung von Radius oder Tibia	Verbreiterung bzw. Sklerosierung der distalen Femur- und Tibia-Metaphyse	keilförmige Wirbelkörperverformungen	Wirbelkörperabflachungen
ChK, VM	HS	HS, NK, PP, SaS, TS, VP	PO, TS

Tab. 4: Charakteristische Deferoxamin- assoziierte Skelettveränderungen bei sieben Thalassaemia major- und zwei Thalassaemia-intermedia- Patienten

Ein Patient zeigte Deformierungen der Unterarme mit Achsenknickung der proximalen Anteile nach radial. Eine Patientin entwickelte ein genu valgum mit Deformierung der proximalen Tibia. Eine Verbreiterung der distalen Femurmetaphyse sowie feine fleckförmige Verdichtungen im Bereich der distalen Tibia (metaphysäre Sklerosierung) wurden bei einem Patienten beobachtet.

Zu keilförmigen Wirbelkörperdeformierungen im ventralen Bereich der Brustwirbelsäule kam es bei sechs Individuen. Zwei Patienten manifestierten Wirbelkörperabflachungen im BWS- und / oder LWS- Bereich.

Die Beobachtungen zeigen, daß klinische und radiologische Veränderungen des Skelettsystems sowohl bei Patienten mit Wachstumsstörungen unterschiedlichen Ausmaßes als auch bei Patienten mit unbeeinträchtigtem Körperlängenwachstum zu finden sind.

Patienten mit einer Thalassaemia intermedia als Grunderkrankung sind bezüglich Verteilung und Ausmaß von erheblich schwereren Skelettveränderungen als der Großteil der Thalassaemia-major- Patienten betroffen.

4.1.7. Einflüsse therapeutischer Maßnahmen auf das Wachstumsverhalten

4.1.7.1. Transfusionstherapie

Der Zeitpunkt des *Transfusionstherapiebeginns* wurde der gemessenen Endlänge bei neun Thalassaemia-major- Patienten mit abgeschlossenem Längenwachstum gegenübergestellt:

Fünf Patienten, die eine Endlänge oberhalb der 10. Längenperzentile erreichten, wiesen ein mittleres Alter von 3,6 +/- 2,4 Jahren bei erster Transfusion auf. Demgegenüber sind vier Individuen, die eine Endlänge unterhalb der 10. Längenperzentile zeigten, durch ein mittleres Lebensalter von 0,7 +/- 0,5 Jahren bei Therapiebeginn gekennzeichnet.

Die *Ferritinkonzentrationen* im Laufe des ersten Lebensjahrzehnts konnten nicht als Parameter der Eisenüberladung herangezogen werden, da bei vier der untersuchten Patienten entsprechende Daten fehlten. Im 16. bis 17. Lebensjahr sind drei der vier Individuen, die einen Klein- oder Minderwuchs entwickelten (vierter Patient nicht dokumentiert), durch eine mittlere Ferritinkonzentration von 4069 +/- 3205 ng/dl gekennzeichnet.

Demgegenüber wiesen vier Patienten, die eine Endlänge oberhalb der 10. Perzentile erreichten, im gleichen Alter einen mittleren Ferritinwert von 1062 +/- 255 ng/dl auf. Der fünfte Patient erkrankte im 16. Lebensjahr an einer floriden Hepatitis C, die einen periinfektiösen Anstieg des Ferritins auf Werte über 4000 ng/dl zur Folge hatte.

Hinsichtlich der *biosuszeptometrisch ermittelten Lebereisenkonzentrationen* sind vier der Individuen mit normaler Körperlänge im 17. Lebensjahr durch einen Mittelwert von 2247 +/- 428 ug Eisen / g Lebergewebe gekennzeichnet. Drei der Patienten, die einen Klein- oder Minderwuchs entwickelten, wiesen eine mittlere Eisenkonzentration von 1938 +/- 398 ug Eisen / g Lebergewebe auf. Bei zwei der oben genannten Patienten mit abgeschlossenem Körperlängenwachstum lagen im entsprechenden Zeitraum keine SQUID- Untersuchungen vor.

Die Beobachtungen legen die Assoziation eines frühen Transfusionstherapiebeginns mit dem Vorliegen eines Klein- oder Minderwuchses bei den ausgewachsenen Thalassaemia-major-Patienten unseres Kollektivs nahe. Die Ergebnisse der Ferritinbestimmungen, die eine höhere Eisenbeladung bei den Patienten mit Wachstumsretardierung nahelegen, stimmen nicht mit den Befunden der SQUID- Messungen überein.

4.1.7.2. Chelattherapie

Die charakteristischen *Knochenveränderungen* unserer Patienten mit Thalassaemia major und intermedia werden in Abschnitt 4.1.6.3. beschrieben und in Tabelle 4 zusammengefaßt

Die beschriebenen Skelettveränderungen traten sowohl bei fünf Individuen mit Klein- und Minderwuchs, als auch bei vier Patienten mit unbeeinträchtigtem Körperlängenwachstum in Erscheinung. Eine Patientin zeigte trotz ausgeprägter Wirbelkörperdeformierungen und massiver Demineralisation aller Skelettanteile bis ins Erwachsenenalter ein völlig normales Längenwachstum.

Die Beobachtungen lassen demnach keine Assoziation DFO- assoziierter Skelettveränderungen mit der Manifestation von Wachstumsstörungen bei unseren Thalassämie- Patienten erkennen.

In Hinblick auf das Therapieregime sind die Patienten mit Deferoxamin- assoziierten Knochenveränderungen durch ein deutlich geringeres Alter bei *DFO- Therapiebeginn* gekennzeichnet (3,8 +/- 1,6 Jahre) als jene Individuen, die allgemeine Skelettveränderungen im Sinne der Grunderkrankung (Abschnitt 4.1.6.) aufwiesen (mittleres Alter 7,3 +/- 2,6 Jahre).

Auch die Manifestation eines Klein- oder Minderwuchses nach Abschluß der Wachstumsperiode scheint mit einem frühen Beginn erster DFO- Gaben assoziiert zu sein:

Fünf Individuen, die eine Körperendlänge oberhalb der 10. Längenperzentile erreichten, wurden erstmals im Alter von 9,8 +/- 3,7 Jahren mit Deferoxamin behandelt. Demgegenüber sind vier Thalassaemia-major- Patienten, die eine Körperendlänge unterhalb der 10. Längenperzentile zeigten, durch einen DFO- Therapiebeginn im Alter von 4,0 +/- 1,8 Jahren gekennzeichnet.

4.2. Gonaden

4.2.1. Pubertäre Entwicklung: Klinik und Labor

Eine Beurteilung der pubertären Entwicklung sowie gezielte Hormonanalysen konnten bei sieben Patienten mit Thalassaemia major, deren Pubertätsverläufe über die Jahre kontinuierlich dokumentiert wurden, durchgeführt werden (Tab. 5 - 7).

Jungen	Pubertäts- beginn Alter (Jahre)	Pubertärer Wachstumsschub	Abschluß der Pubertätsentwicklung Alter (Jahre)	Abschluß des Längenwachstums Alter (Jahre)	Beginn der Testosteronsubstitution Alter (Jahre)
HS	16,2	fehlt	> 30	20	
NA	15,4	ca. 1 Jahr verzögert	16,2	> 20	
VP	18,5	ca. 3 Jahre verzögert	23,0	> 22	18,0

Tab. 5: Pubertäre Entwicklung, pubertärer Wachstumsschub und Testosteron- Substitution bei drei Jungen mit Thalassaemia major

Mädchen	Pubertäts- beginn Alter (Jahre)	Pubertärer Wachstumsschub	Abschluß der Pubertätsentwicklung Alter (Jahre)	Abschluß des Längenwachstums Alter (Jahre)	Beginn der Östrogensubstitution Alter (Jahre)
MP	17,4	fehlt	20,2	19	16,4
NK	11,7	normaler Verlauf (12.-14. Lebensjahr)	13,1	19	
OE	14,3	ca. 2 Jahre verzögert (14.-16. Lebensjahr)	17,1	19	
VM	14,2	fehlt	17,1	20	16,5

Tab. 6: Pubertäre Entwicklung, pubertärer Wachstumsschub und Östrogen- Substitution bei vier Mädchen mit Thalassaemia major

Mädchen	Menarche Alter (Jahre)	sekundäre Amenorrhoe Alter (Jahre)	Dysmenorrhoe Alter (Jahre)	Oligomenorrhoe Alter (Jahre)	Metrorrhagie Alter (Jahre)
MP	18,2				
NK	13,2		18,7	14,7	21,3
OE	16,1	27,0			
VM	14,2	15,7			

Tab. 7: Menarche und Störungen der Menses bei vier Mädchen mit Thalassaemia major

Bei sechs Thalassaemia-major- Patienten waren *Störungen der pubertären Entwicklung* nachweisbar, die in Form eines um zwei bis fünf Jahre verspäteten Pubertätsbeginns, eines Pubertätsstillstandes, eines verzögert einsetzenden oder vollständig fehlenden pubertären Wachstumsschubes sowie einer Prolongation der Wachstumsperiode in Erscheinung traten.

Eine *normale Pubertätsentwicklung* war bei einer Thalassaemia-major- Patientin erkennbar. Postpubertär fiel diese Patientin durch Menstruationsbeschwerden in Form von Dys- und Oligomenorrhöen sowie durch eine Prolongation der Wachstumsperiode auf.

Oben genannte Patienten, die Störungen der Pubertätsentwicklung aufwiesen, wurden im 14. bis 20. Lebensjahr gezielter *Analysen der Gonadotropin- und Testosteron- bzw. Östradiolspiegel* unterzogen:

LH- und FSH- Basalwerte, LH-RH- Provokationstests sowie periphere Hormonspiegel lagen bei vier Patienten im mittleren Alter von 16,0 +/- 2,4 Jahren im präpuberalen Bereich und bestätigten die Diagnose eines *hypogonadotropen Hypogonadismus*. NA, der eine Pubertas tarda entwickelte und NK, die eine nahezu unbeeinträchtigte Pubertätsentwicklung zeigte, wiesen im 19. Lebensjahr altersentsprechende (adulte) basale Hormonspiegel für LH, FSH, Testosteron und Östradiol auf. Auch die Gonadotropin- und Androgenwerte einer Patientin mit verzögertem Pubertätsbeginn lagen im 14. bis 16. Lebensjahr im puberalen Bereich.

Drei Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus wurden im 16. bis 18. Lebensjahr einer *Substitutionstherapie mit Östrogen- bzw. Testosteronderivaten* unterzogen, die ein Fortschreiten der pubertären Entwicklung ermöglichte. Der vierte Patient, der eine Hormontherapie ablehnte, war hingegen durch einen Stillstand der pubertären Entwicklung mit Persistenz präpuberaler Gonadotropin- und Androgenspiegel bis in das dritte Lebensjahrzehnt gekennzeichnet.

4.2.2. Einflüsse therapeutischer Maßnahmen auf die pubertäre Entwicklung

4.2.2.1. Transfusionstherapie

In Hinsicht auf den *Beginn erster Bluttransfusionen* sind sechs Individuen, die Störungen der pubertären Entwicklung zeigten, durch einen Therapiebeginn im Alter von 2,1 +/- 2,8 Jahren gekennzeichnet. Demgegenüber wies NK als einzige Patientin mit unbeeinträchtigtem Pubertätsverlauf ein Alter von 4,8 Jahren bei erster Bluttransfusion auf.

Biosuszeptometrische Untersuchungen im 17. Lebensjahr ließen keine wesentlichen Unterschiede der Eisenbeladung beider Patientengruppen erkennen: sowohl vier Individuen mit Pubertätsverzögerung als auch jene Patientin mit unbeeinträchtigter Pubertätsentwicklung wiesen mittlere Lebereisenkonzentrationen um 2200 ug Eisen / g Lebergewebe auf

Im gleichen Alter waren vier Patienten mit Pubertätsverzögerung durch *Ferritinkonzentrationen* von 3284 +/- 3051 ng/dl gekennzeichnet, während NK einen mittleren Ferritinspiegel von 1453 +/- 232 ng/dl aufwies. Zwei Individuen konnten aufgrund fehlender Ferritinbestimmungen bzw. der Erkrankung an einer floriden Hepatitis C nicht berücksichtigt werden.

4.2.2.2. Chelattherapie

Die oben genannten sechs Thalassämie- Patienten mit Pubertätsverzögerung sind durch ein Alter von 6,0 +/- 3,4 Jahren bei *DFO- Behandlungsbeginn* gekennzeichnet. NK, die einen nahezu unbeeinträchtigten Pubertätsverlauf zeigte, erhielt erste Deferoxamingaben im Alter von 5,1 Jahren.

Die geringe Anzahl und die große Schwankungsbreite der ausgewerteten Parameter ließen keine Rückschlüsse über den Einfluß hochgradiger Eisenbeladung auf die pubertäre Entwicklung unserer Thalassämie- Patienten zu.

4.3. Schilddrüse

4.3.1. **Hypothyreose: Klinik und Labor**

Charakteristische *Symptome einer Hypothyreose* traten bei zwei Patienten in Form von starker Gewichtszunahme mit myxödemartigen Veränderungen an den Beinen sowie kardialer Dekompensation in Erscheinung. Beide Patienten entwickelten charakteristische Hormonveränderungen einer dekompenzierten *primären Hypothyreose*.

Die Hormonuntersuchungen erbrachten folgende Befunde (Tab. 8):

Bei sieben Individuen hatten wiederholte TSH- Bestimmungen den Nachweis einer *euthyreoten Stoffwechsellage* zum Ergebnis.

Drei Patientinnen manifestierten im Alter von 15,3 +/- 4,5 Jahren eine *kompensierte Hypothyreose* mit erhöhter TSH- Basalsekretion (MW 8,2 +/- 3,8 mIU/ml) bei gleichzeitig im Normbereich liegenden peripheren Schilddrüsenhormonwerten. Bei sieben Individuen war im ersten oder zweiten Lebensjahrzehnt (mittleres Alter 11,1 +/- 4,7 Jahre) eine *dekomensierte Hypothyreose* nachweisbar, die durch einen Abfall des Thyroxins (MW 5,3 +/- 0,3 ug/dl) bei gleichzeitig im Normbereich liegenden Trijodthyroninwerten gekennzeichnet und in drei Fällen von einer Reduktion der fT4-Spiegel (MW 8,7 +/- 1,1 pmol/l) begleitet war.

Die TSH- Sekretionsleistung nach Stimulation durch TRH wurde bei sechs Patienten im 6. bis 19. Lebensjahr untersucht und hatte bei allen Individuen regelrechte TSH- Spitzenspiegel (Mittelwert 24,6 +/- 12,2 mIU/l 30 Minuten nach TRH-Gabe) zum Ergebnis.

Hormonveränderungen im Sinne einer *subklinischen Hypothyreose* (supranormale TSH- Spitzenwerte nach TRH- Stimulation bei normaler TSH- Basalsekretion) wurden nicht beobachtet.

Störungen der Schilddrüsenfunktion wurden ausschließlich bei Patienten mit einer *Thalassaemia major* als Grunderkrankung beobachtet. Die *Thalassaemia-intermedia*- Patienten zeigten dagegen eine *euthyreote Stoffwechsellage*. In allen Fällen handelte es sich um eine *primäre Hypothyreose*, bei der die Schilddrüse als Endorgan von der Hormonstörung betroffen ist.

Vier Patienten wurden im Alter von 16,9 +/- 2,5 Jahren einer *Substitutionstherapie mit L-Thyroxin* unterzogen. Bei zwei Individuen mit dekomensierter Hypothyreose war eine *spontane Normalisierung* der TSH- und T4- Werte zu beobachten.

Das sogenannte *Low-T3- Syndrom*, eine Hormonveränderung, die durch eine Reduktion der T3- Spiegel bei gleichzeitig im Normbereich liegenden TSH- und T4- Werten gekennzeichnet ist, ließ sich bei keinem der untersuchten Thalassämie- Patienten nachweisen.

In Tabelle 8 werden die Hormonbefunde bei 17 Patienten mit *Thalassaemia major* und *intermedia* zusammengefaßt.

Schilddrüsenfunktion	Patient	Alter bei Untersuchung Jahre
euthyreot	BI	7
	ChK	17 - 21
	DY	7
	NA	16 - 20
	SaS	14 - 19
	SeS	5 - 7
	TS	10
subklinische Hypothyreose	-	-
kompensierte Hypothyreose	CeK	21
	NK	15 - 21
	OE	10, 14
dekompenzierte Hypothyreose	HS	15, 20, 30
	MP	18
	PO	6 - 9
	PP	5
	VM	15 - 22
	VP	12 - 24
	YR	7

Tab. 8: Schilddrüsenfunktion bei 17 Patienten mit Thalassaemia major und intermedia

4.3.2. Einflüsse therapeutischer Maßnahmen auf die Schilddrüsenfunktion

Im folgenden Abschnitt werden Transfusions- und DFO- Therapiebeginn, SQUID- Befunde und Ferritinkonzentrationen von vier Thalassaemia-major- Patienten, die im Alter von $11,0 \pm 6,2$ (7 - 20) Jahren eine euthyreote Stoffwechsellage zeigten, den entsprechenden Parametern von sieben Thalassaemia-major- Patienten gegenübergestellt, die im Alter von $12,3 \pm 6,1$ (5 - 20) Jahren eine dekompenzierte Hypothyreose manifestierten (Tab. 8).

4.3.2.1. Transfusionstherapie

In Hinsicht auf den *Transfusionsbeginn* wiesen die Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage ein Alter von $1,1 \pm 0,9$ Jahren bei erster Bluttransfusion auf. Demgegenüber sind jene Individuen mit dekompenzierter Hypothyreose durch einen Therapiebeginn im Alter von $0,6 \pm 0,4$ Jahren gekennzeichnet.

Die zum Zeitpunkt der Hormontests durchgeführten *biomagnetometrischen Untersuchungen* hatten bei den Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage eine mittlere Lebereisenkonzentration von 3043 +/- 2070 ug / g Lebergewebe zum Ergebnis. Demgegenüber wiesen sechs Individuen mit dekompensierter Hypothyreose (für den siebten Patienten lag keine Messung vor) im entsprechenden Zeitraum eine mittlere Eisenkonzentration von 3951 +/- 2425 ug / g Lebergewebe auf.

Die genannten Beobachtungen legen die Assoziation einer frühzeitigen, noch im ersten Lebensjahr einsetzenden Transfusionstherapie und hochgradiger Eisenüberladung mit der Manifestation einer dekompensierten primären Hypothyreose bei den Thalassaemia-major- Patienten unseres Kollektivs nahe.

Die *Ferritinwerte* bestätigen diesen Zusammenhang:

Zwei der oben genannten Patienten, die eine euthyreote Stoffwechsellage zeigten, wiesen im 16. bis 17. Lebensjahr mittlere Ferritinkonzentrationen von 1133 +/- 245 und 2773 +/- 1986 ng/dl auf. Zwei Patienten dieser Gruppe konnten aufgrund zurückliegender Hepatitis -B und -C - Infektionen nicht berücksichtigt werden. Demgegenüber lag bei jenen Individuen, die eine dekompensierte Hypothyreose entwickelten, ein mittlere Ferritinpiegel von 3479 +/- 1075 ng/dl vor.

Interpretationen der SQUID- und Ferritinbefunde sind aufgrund der begrenzten Patientenzahlen natürlich mit Vorbehalt zu betrachten.

4.3.2.2. Chelattherapie

In Hinsicht auf den *Beginn erster Deferoxamingaben* befanden sich vier Thalassaemia-major-Patienten, die eine euthyreote Stoffwechsellage zeigten, im Alter von 5,1 +/- 3,6 Jahren bei erster DFO- Gabe. Demgegenüber wiesen jene Individuen, die eine dekompensierte Hypothyreose manifestierten, ein mittleres Alter von 4,3 +/- 1,7 Jahren bei Therapiebeginn auf.

4.4. Pankreas

4.4.1. Glukosetoleranz

4.4.1.1. Nüchtern- Blutzuckerwerte

Die Nüchtern- Blutzuckerwerte bei Mädchen und Jungen mit Thalassaemia major und intermedia sind den Abbildungen 15 und 16 (Abschnitt 3.4.2.) zu entnehmen.

Bei drei Patientinnen mit Thalassaemia major wurden im 10. (TS) sowie jenseits des 16. Lebensjahres (MP, VM) nüchtern- Blutzuckerwerte über 200 mg/dl gemessen. Sieben Individuen manifestierten intermittierende Hyperglykämien mit nüchtern-BZ- Werten zwischen 110 und 140 mg/dl im Sinne einer beginnenden Glukosetoleranzstörung (IGT). Alle anderen Patienten zeigten normale nüchtern- Glukosespiegel mit Maximalwerten bis 110 mg/dl.

4.4.1.2. Blutzucker- Tagesprofil

Blutzucker- Tagesprofile wurden bei fünf der oben genannten Patienten, die durch pathologische nüchtern-BZ- Werte auffielen, durchgeführt: MP und VM entwickelten mit maximalen BZ- Werten von 285 mg/dl (10.00 Uhr) und 251 mg/dl (11.00 Uhr) im 16. Lebensjahr eine diabetische Stoffwechsellage. Demgegenüber zeigten die übrigen Patienten im fünften (YR) sowie 15. bis 21. Lebensjahr (HS, NA, YR) normale Blutglukosespiegel.

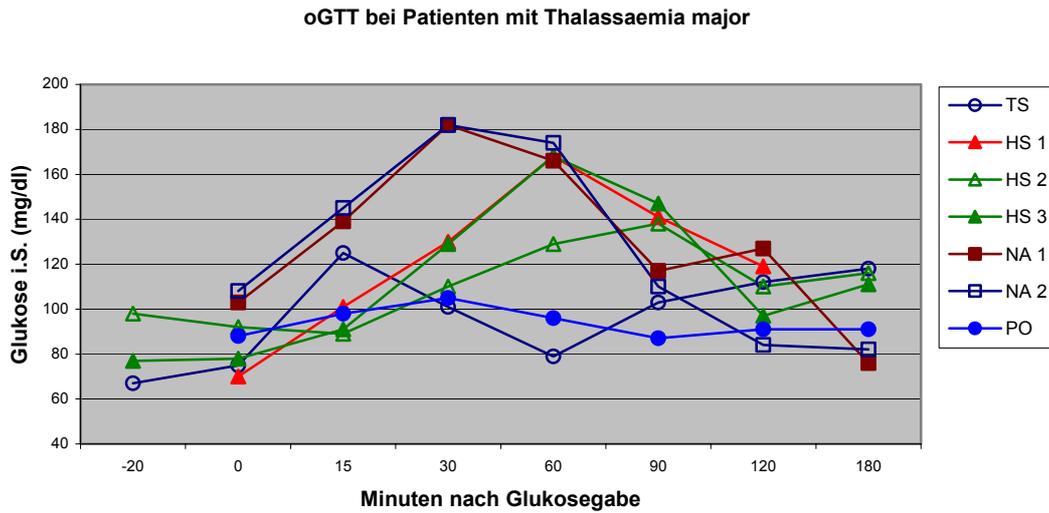
4.4.1.3. Glykolysierte Hämoglobine

Erhöhte HbA1- (Mittelwerte 10,1 bis 14,5 %) und HbA1c- Werte (Mittelwerte 8,3 bis 12,6 %) kamen bei vier Thalassaemia-major- Patienten im 10. (TS), 16. (MP, VM) und 32. Lebensjahr (HS) zum Nachweis. Zwei Patienten manifestierten pathologische HbA1c- Werte bei gleichzeitig im Normbereich liegenden HbA1- Spiegel.

Untersuchungen der Fruktosaminspiegel wurden in fünf Fällen durchgeführt und hatten pathologische Werte über 3 mmol/l bei drei Patientinnen im 10. (TS) und 16. Lebensjahr (MP, VM) zum Ergebnis.

4.4.1.4. Glukosetoleranztest

Vier Patienten, die pathologische nüchtern- Blutzuckerwerte entwickelten, wurden einer Glukosebelastung im oralen Glukosetoleranztest (oGTT) unterzogen. Die ermittelten Blutzuckerwerte können der folgenden Abbildung entnommen werden:



Patient	Alter Jahre	1h mg/dl	2h mg/dl
HS	8,3	168	119
	15,8	129	110
	19,9	168	97
NA	16,4	166	127
	19,8	174	84
PO	11,0	96	91
TS	9,0	79	112

Abb. 23: Orale Glukosetoleranztests bei vier Patienten mit Thalassaemia major.

Alle untersuchten Patienten zeigten regelrechte Blutzucker- Spitzenspiegel bis maximal 182 mg/dl eine Stunde nach oraler Belastung.

HS wurde im 9. und 10. Lebensjahr intravenöser Glukosetoleranztests unterzogen, die ebenfalls Normalbefunde ergaben.

4.4.1.5. Insulin und C- Peptid

Die *Insulin- Basalwerte* wurden bei sechs Patienten untersucht: Zwei Individuen manifestierten pathologische Insulinspiegel im achten (BI) und 20. Lebensjahr (HS). Die Insulinspiegel der übrigen Patienten lagen im Normbereich. Eine bei vier Individuen durchgeführte Untersuchung der *C-Peptid- Basalwerte* ergab ebenfalls Normalbefunde.

Die *Insulinreserve* wurde bei fünf Patienten anhand von Arginin- Stimulationstests und oraler Glukosebelastung ermittelt: Pathologische Auffälligkeiten wurden bei BI (achtes Lebensjahr) und HS (20. Lebensjahr) beobachtet, die eine reduzierte Insulinantwort (Insulin- Spitzenspiegel 23 uIU/ml) bzw. einen verzögerten Insulinanstieg (Maximalwert 37 uIU/ml 90 Minuten nach Glukosegabe) im oGTT aufwiesen (Abb. 24).

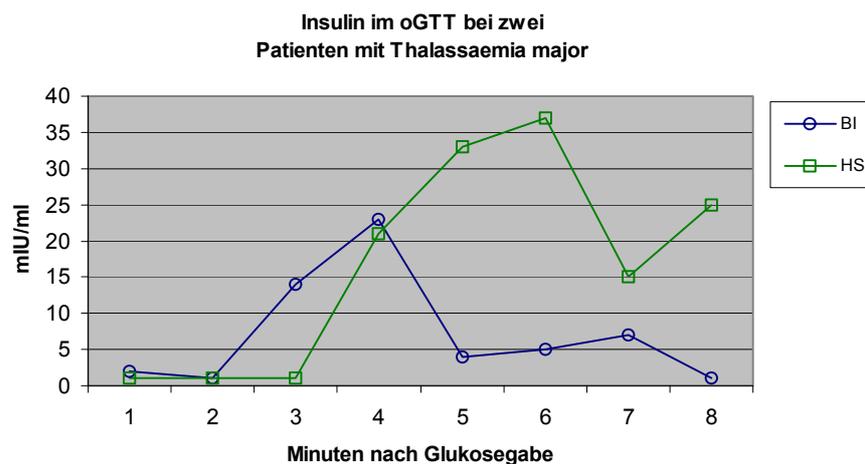


Abb. 24: Insulin im oGTT bei zwei Patienten mit Thalassaemia major im achten (BI) und 20. Lebensjahr (HS)

Drei weitere Patienten (OE, TS, VP) zeigten regelrechte Insulin- Spitzenspiegel nach intravenösem Arginin- und oralem Glukosetoleranztest im 11., 15. und 16. Lebensjahr.

4.4.2. Interpretation der Laborbefunde

Klinik	Patienten n	Alter Jahre	nüchtern-BZ mg/dl	HbA1 %	HbA1c %	Sonografie Echogenität ↑ n
Diabetes Mellitus	3	13,1 +/-3,5	167 +/- 32	12,8 +/- 2,6	9,6 +/- 3,0	3
IGT	7	10,1 +/- 6,3	126 +/- 19	- *	- *	5
normale Glukosetoleranz	9	16,5 +/- 8,1	82 +/- 10	6,8 +/- 1,2	4,9 +/- 1,4	2

Tab. 9: Glukosetoleranz bei 19 Patienten mit Thalassaemia major und intermedia.

Alter: Patienten mit Glukosetoleranzstörung (IGT) / Diabetes mellitus: mittleres Alter bei Erstdiagnose (MW +/- SD)

 Patienten mit normaler Glukosetoleranz: mittleres Alter im letzten Beobachtungsjahr (MW +/- SD)

Nüchtern- BZ, HbA1, HbA1c und Sonographiebefund (Echogenitätsanreicherung des Pankreasparenchyms):

 Patienten mit Glukosetoleranzstörung (IGT) / Diabetes mellitus: Mittelwerte im ersten Jahr nach Diagnosestellung (MW +/- SD)

 Patienten mit normaler Glukosetoleranz: Mittelwerte im letzten Beobachtungsjahr (MW +/- SD)

* = keine Daten im Jahr der Erstmanifestation verfügbar

4.4.2.1. Diabetes mellitus

Bei drei Patientinnen mit Thalassaemia major kam es im 10. (TS) und 16. Lebensjahr (MP, VM) zur Manifestation eines Diabetes mellitus (Tab. 9):

Der Verdacht wurde anhand pathologischer nüchtern- Blutzuckerwerte gestellt und durch pathologische BZ- Tagesprofile (MP, VM) bestätigt. Wiederholte Bestimmungen der glykolysierten Hämoglobine hatten erhöhte Werte für HbA1 und HbA1c zum Ergebnis.

Eine Beeinträchtigung der Insulin- Basalsekretion konnte in zwei Fällen (MP, VM) durch den *Nachweis regelrechter C- Peptid- Basalwerte* ausgeschlossen werden. Die Insulinspitzensekretion nach Glukosebelastung wurde nicht untersucht.

Die dritte Patientin (TS) manifestierte pathologische Blutzuckerwerte als Begleiterscheinung einer Glukokortikoidtherapie, die zur Behandlung einer Graft-Versus-Host-Reaktion nach Knochenmarktransplantation notwendig wurde. Durch den Nachweis eines normalen Insulin- Basalwertes sowie einer physiologischen Glukosetoleranz im oGTT konnte ein primärer Diabetes mellitus mit Beeinträchtigung der Insulinreserve ausgeschlossen werden. Das Absetzen der Kortisontherapie im Alter von 9,5 Jahren brachte eine Normalisierung der Blutzuckerwerte mit sich.

In der *Abdomensonographie* kamen charakteristische Alterationen des Pankreasparenchyms im Sinne einer inhomogenen Echogenitätsanreicherung und einzelner Verkalkungsherde zur Darstellung.

Die *Familienanamnese* einer Patientin (VM) war durch das Vorliegen eines mütterlichen Typ II- Diabetes gekennzeichnet.

4.4.2.2. Beeinträchtigung der Glukosetoleranz (IGT)

Sieben Patienten zeigten Störungen der Glukosetoleranz mit intermittierenden nüchtern-Hyperglykämien bis 140 mg/dl im fünften (DY), sechsten (YR), siebten (PO, PP), 18. (NA, NK) und 22. Lebensjahr (HS, Tab. 9). In vier Fällen (HS, NK, PO, YR) kam es in den folgenden Jahren zu pathologischen Veränderungen der HbA1- und HbA1c- Werte. Durch den Nachweis physiologischer oGTT's (NA, PO), regelrechter C- Peptid- und Insulin- Basalwerte (PO) sowie eines normalen BZ- Tagesprofils (NA) konnte in zwei Fällen die Manifestation eines Diabetes mellitus ausgeschlossen werden.

HS entwickelte eine partielle Störung der Insulinsekretion im Sinne eines *verzögerten Insulinanstiegs* bei gleichzeitig physiologischem Insulin- Spitzenspiegel im oralen Glukosetoleranztest.

Bei vier Patienten ließ sich aufgrund fehlender Anschlußuntersuchungen eine prädiabetische Stoffwechsellage nicht sicher ausschließen.

Fünf der sieben Individuen, die durch Störungen der Glukosetoleranz auffielen, zeigten charakteristische Alterationen des Pankreasparenchyms in der *Abdomensonographie*.

Unter den verbleibenden neun Patienten, die mit nüchtern- BZ- Werten unter 110 mg/dl eine *normale Glukosetoleranz* aufwiesen, entwickelte ein Patient (SeS) im sechsten bis achten Lebensjahr erhöhte HbA1c- Werte. Bei zwei anderen Individuen (CeK, ChK) kam es zu charakteristischen Veränderungen des Pankreasparenchyms in der Abdomensonographie.

4.4.3. Einflüsse therapeutischer Maßnahmen auf die Glukosetoleranz

Um den Einfluß der Transfusions- und Deferoxamintherapie auf die Glukosetoleranz zu untersuchen, wurden die Therapieregime von zwei Patientinnen (MP, VM), die im 16. Lebensjahr einen primären Diabetes mellitus entwickelten, den entsprechenden Daten von drei Thalassaemia-major- Patienten (CeK, OE, VP), die im gleichen Alter eine unbeeinträchtigte Glukosetoleranz aufwiesen, gegenübergestellt.

4.4.3.1. Transfusionstherapie

Die Patientinnen, die einen Diabetes mellitus entwickelten, wiesen ein Alter von 0,3 bzw. 1,3 Jahren bei *Transfusionsbeginn* auf. Demgegenüber sind jene Thalassaemia-major- Patienten, die eine normale Glukosetoleranz zeigten, durch ein Alter von 0,7, 0,9 und 7,7 Jahren bei erster Bluttransfusion gekennzeichnet.

Die *SQUID- Messung* ergab bei MP zum Zeitpunkt der Diabetes- Manifestation eine Lebereisenkonzentration von 3585 ug Eisen / g Lebergewebe. Die Lebereisenwerte der zweiten Patientin mit Diabetes mellitus sowie der Individuen mit unbeeinträchtigter Glukosetoleranz waren zum Zeitpunkt der Diabetes- Manifestation nicht bekannt, so daß auf einen Vergleich der SQUID- Befunde verzichtet werden mußte.

Die Untersuchung der *Ferritinkonzentrationen* ergab folgende Befunde:

Die Patientinnen, die im 16. Lebensjahr einen primären Diabetes mellitus manifestierten, wiesen im gleichen Alter mittlere Ferritinspiegel von 1897 +/- 677 bzw. 2561 +/- 563 ng/dl auf. Demgegenüber waren zwei der Thalassaemia-major- Patienten mit normaler Glukosetoleranz im entsprechenden Alter durch Werte unter 1000 ng/dl gekennzeichnet. Der dritte Patient wies einen extrem hohen Ferritin- Mittelwert von 7750 +/- 2994 ng/dl auf, ohne daß andere Ursachen für einen Anstieg der Ferritinspiegel wie z.B. Lebererkrankungen erkennbar waren.

Die Auswertung der Ferritinkonzentrationen beider Patientengruppen im ersten Lebensjahrzehnt (5. bis 7. Lebensjahr) hatte folgendes Ergebnis: MP, die einen Diabetes mellitus manifestierte, wies zu diesem Zeitpunkt einen mittleren Ferritinwert von 6838 +/- 4299 ng/dl auf. Der Ferritinspiegel der zweiten Patientin, die einen Diabetes entwickelte, war in diesem Alter nicht bekannt. Demgegenüber wies CeK, die im 16. Lebensjahr eine normale Glukosetoleranz zeigte, im 6. Lebensjahr eine Ferritinkonzentration von 1632 ng/dl auf. Bei zwei Patienten dieser Gruppe lagen im entsprechenden Alter keine Ferritinwerte vor.

4.4.3.2. Chelattherapie

In Hinsicht auf den Zeitpunkt des *DFO- Therapiebeginns* wiesen jene Individuen, die einen primären Diabetes mellitus entwickelten, ein Alter von 3,0 bzw. 6,1 Jahren bei erster Deferoxamingabe auf. Demgegenüber sind die Thalassaemia-major- Patienten, die im 16. Lebensjahr eine normale Glukosetoleranz zeigten, durch ein Alter von 3,8, 5,0 und 10,4 Jahren bei Therapiebeginn gekennzeichnet.

Korrelationen des Beginns erster Bluttransfusionen, der Lebereisenkonzentration, der Ferritinwerte oder des Patientenalters bei DFO- Therapiebeginn mit der späteren Manifestation eines Diabetes mellitus lassen sich aus der geringen Anzahl der genannten Daten nicht ableiten.

4.5. Nebenschilddrüse

4.5.1. Klinik

Die Mehrzahl der Thalassaemia-major- und alle Thalassaemia-intermedia- Patienten entwickelten sowohl klinisch als radiologisch erkennbare Deformierungen und typische osteoporotische Veränderungen des Skelettsystems, die in Abschnitt 4.1.6. eingehender beschrieben werden.

Charakteristische Symptome einer Hypokalzämie wie Parästhesien, Muskelkrämpfe, Tetanien oder cerebrale Krampfanfälle wurden nicht beobachtet.

4.5.2. Labor

Bei vier Patienten mit Thalassaemia major und intermedia wurden im 18. bis 27. Lebensjahr Untersuchungen der *Parathormon (PTH)- Spiegel* vorgenommen: Ein Patient (NA) zeigte einen Abfall des PTH- Wertes auf 7,7 pg/ml im 18. Lebensjahr. Bei den verbleibenden drei Individuen (ChK, NK, OE) wurden Normalwerte ermittelt.

NA wies zudem nach Abschluß der Wachstumsperiode (22. Lebensjahr) erhöhte Konzentrationen der *Alkalischen Phosphatase (AP)* auf. Charakteristische *Skelettalterationen* infolge fortgeschrittener Osteoporose waren bereits Jahre zuvor nachweisbar. Pathologische Veränderungen der Kalzium- und Phosphatwerte wurden nicht beobachtet.

ChK, NK und OE entwickelten bereits im ersten Lebensjahrzehnt ausgeprägte Osteoporosezeichen, die bei ChK multiple Knochenbrüche der Arme und Beine zur Folge hatten. Die Kalzium- und Phosphatwerte dieser Patienten lagen ebenfalls im Normbereich.

HS, der jenseits des 20. Lebensjahres rezidivierende *Hypokalzämien* und *Hyperphosphatämien* manifestierte, zeigte zudem ausgeprägte osteoporotische Veränderungen des gesamten Körperskeletts, begleitet von einer Erhöhung der Alkalischen Phosphatase im Serum. Untersuchungen des Parathormonspiegels lagen nicht vor.

Das Vorliegen eines *Hypoparathyreoidismus* kann demnach bei zwei Thalassaemia-major- Patienten (HS, NA) mit einem Manifestationsalter jenseits des 20. Lebensjahres angenommen werden.

4.5.3. Einflüsse therapeutischer Maßnahmen auf die Funktion der Nebenschilddrüse

4.5.3.1. Transfusionstherapie

Die Patienten, die jenseits des 20. Lebensjahres einen Hypoparathyreoidismus manifestierten (HS, NA), erhielten *erste Bluttransfusionen* im Alter von 0,2 bzw. 2,5 Jahren. Demgegenüber sind jene Thalassaemia-major- Patienten, die im gleichen Alter eine unbeeinträchtigte Funktion der Nebenschilddrüse aufwiesen (NK, OE), durch ein Alter von 4,8 und 7,7 Jahren bei Transfusionsbeginn gekennzeichnet.

Die *SQUID- Untersuchungen* ergaben Lebereisenkonzentrationen von 1210 +/- 200 und 2861 +/- 100 ug Eisen / g Lebergewebe bei NK und OE im 20. Lebensjahr. NA wies demgegenüber im gleichen Alter einen Lebereisenwert von 5760 +/- 400 auf. Bei HS lag im entsprechenden Alter keine SQUID- Untersuchung vor.

In Hinsicht auf die *Ferritinkonzentrationen* ist HS, der einen Hypoparathyreoidismus manifestierte, im 20. Lebensjahr durch einen deutlich höheren Mittelwert von 14760 +/- 3229 gekennzeichnet als jene Individuen, die im 20. Lebensjahr eine unbeeinträchtigte Funktion der Nebenschilddrüse zeigten (951 +/- 303 und 451 +/- 214 ng/dl). NA konnte aufgrund einer im 17. Lebensjahr diagnostizierten Hepatitis-C- Infektion mit konsekutivem Ferritinanstieg nicht berücksichtigt werden.

4.5.3.2. Chelattherapie

HS und NA wiesen ein Alter von 2,0 und 9,7 Jahren bei *DFO- Therapiebeginn* auf. Demgegenüber erhielten NK und OE erste Deferoxamingaben im Alter von 5,1 und 10,4 Jahren.

Die Assoziation frühzeitiger Transfusionstherapie und hochgradiger Eisenüberladung (gemessen an Lebereisen- und Ferritinkonzentrationen) mit der Manifestation eines Hypoparathyreoidismus, die oben genannte Untersuchungen erkennen lassen, sind aufgrund der geringen Patientenzahlen natürlich mit Vorbehalt zu betrachten.

4.6. Nebennierenrinde

4.6.1. Klinik

Bei zwei Patienten mit Thalassaemia major (HS, VP) kam es im 16. Lebensjahr zur Manifestation eines *Hypokortizismus*. Die Symptome einer adrenalen Unterfunktion (Antriebslosigkeit, reduzierte Belastbarkeit, Hypoglykämie) sind von unspezifischer Natur und in der Regel von den Folgeerscheinungen der Anämie sowie von Störungen anderer Organsysteme (z.B. sekundäre Kardiomyopathie, Hypothyreose) nicht zu unterscheiden. Klinische Zeichen eines Hypokortizismus lassen sich demnach bei den Individuen unseres Kollektivs nicht mit Sicherheit ableiten.

4.6.2. Labor

4.6.2.1. Kortisol- Basalsekretion

Die mittleren Kortisol- Basalwerte der Patienten mit Thalassaemia major und intermedia, die zwischen dem 6. und 32. Lebensjahr einer entsprechenden Untersuchung zugeführt wurden, sind in Tabelle 10 dargestellt:

Patient	Alter Lebensjahr	MW +/- SD ug/l
HS PO PP	6. bis 9.	66,7 +/- 9,2
HS OE PO VM VP	12. bis 16.	77,8 +/- 25,5
CeK HS MP NA NK SaS VP	19. bis 25.	134,3 +/- 67,2
HS OE.	28. und 32.	96,5 +/- 20,5

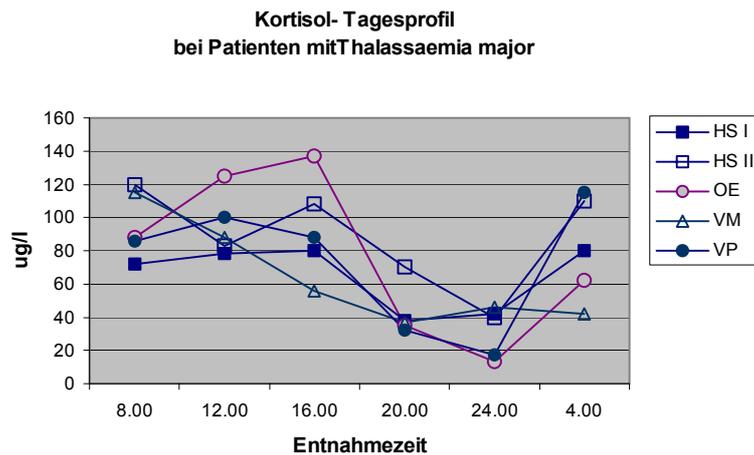
Tab. 10: Kortisol- Basalspiegel als Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) bei 11 Patienten mit Thalassaemia major und intermedia im 6. bis 32. Lebensjahr.

Pathologische Kortisol- Basalwerte sind bei nur einem Thalassaemia-major- Patienten (HS) im neunten (29 ug/l) und 14. Lebensjahr (15 ug/l) nachweisbar. Alle anderen Individuen, die einer Kortisolbestimmung unterzogen wurden, zeigten Normalwerte.

4.6.2.2. Kortisol- Tagesprofil

Vier Patienten wurden im 14. bis 20. Lebensjahr einer Untersuchung der Kortisol- Tagesprofile unterzogen.

Die Ergebnisse sind Abbildung 25 zu entnehmen:



Patient	Alter	Entnahmezeit					
	Jahre	8.00	12.00	16.00	20.00	24.00	4.00
HS I	16	72	78	80	38	42	80
HS II	20	120	83	108	70	40	110
OE	15	88	125	137	35	13	62
VM	14	115	88	56	37	36	42
VP	16	86	100	88	32	17	115

Abb. 25: Kortisolwerte (ug/l) im Tagesprofil bei vier Patienten mit Thalassaemia major im 14. bis 20. Lebensjahr

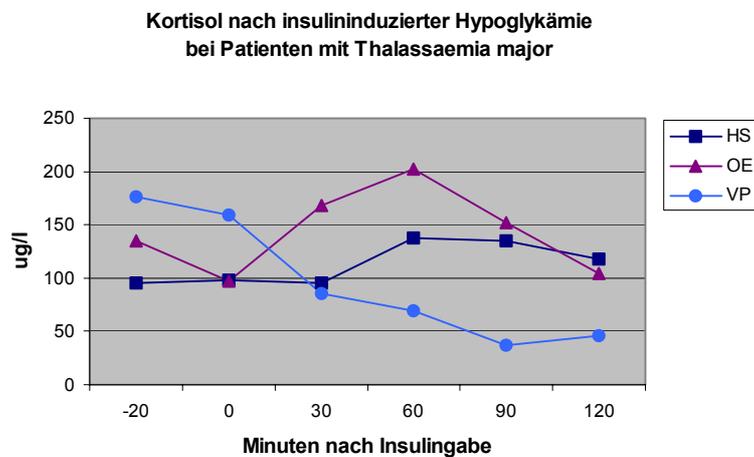
Die Kortisolwerte der Patienten erreichten einen physiologischen Gipfel zwischen 8.00 und 16.00 Uhr. Die tiefsten Werte waren um 20.00 und 24.00 Uhr nachweisbar.

Zwei Patienten (OE, VP) manifestierten pathologische Talspiegel um 24.00 Uhr. Alle anderen Individuen wiesen im gleichen Zeitraum Kortisolspiegel im unteren Normbereich (30 - 50 ug/l) auf. Die morgendliche Kortisolausschüttung hatte einen Wiederanstieg der Werte in physiologische Bereiche zur Folge.

4.6.2.3. Kortisolsekretion nach Provokation

Bei drei Patienten, die im 15. und 16. Lebensjahr pathologische (OE, VP) bzw. grenzwertige (HS) Kortisolspiegel im Kortisol- Tagesprofil zeigten, wurden weitere Untersuchungen durch Provokationstests vorgenommen:

I. Kortisolspiegel nach insulininduzierter Hypoglykämie

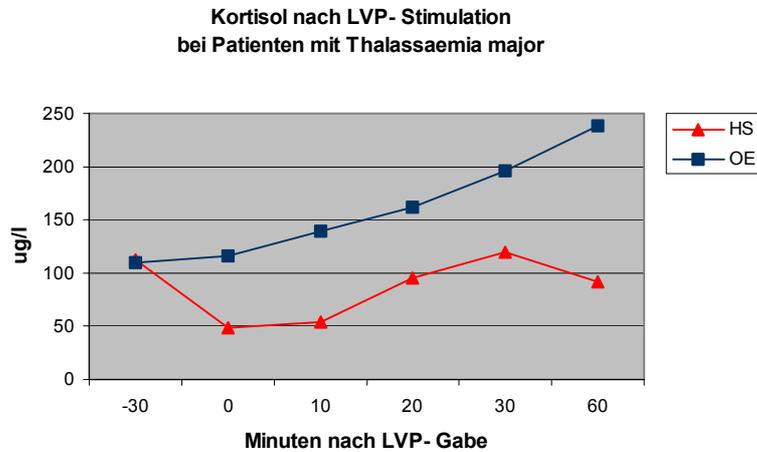


Patient	Entnahmezeit (Minuten)					
	-20	0	30	60	90	120
HS	95	98	95	138	135	118
OE	135	97	168	202	152	104
VP	176	159	85	69	37	46

Abb. 26: Kortisol (ug/l) nach insulininduzierter Hypoglykämie bei drei Patienten mit Thalassaemia major im 15. (OE), 16. (VP) und 20. (HS) Lebensjahr.

Pathologische Ergebnisse waren bei HS und VP nachweisbar (Abb. 26): HS zeigte 60 Minuten nach Insulingabe einen mangelhaften Kortisolanstieg auf 138 ug/l, VP ließ keinerlei Antwort des Kortisolspiegels auf Provokation erkennen. Bei OE wurde mit 202 ug/l 60 Minuten nach Insulingabe ein ausreichender Kortisolanstieg beobachtet.

II. Kortisol nach Lysin- Vasopressin (LVP) -Stimulation



Patient	Entnahmezeit (Minuten)					
	-30	0	10	20	30	60
HS	112	49	54	95	120	92
OE	110	116	139	162	196	238

Abb. 27: Kortisol (ug/l) nach LVP- Stimulation bei zwei Patienten mit Thalassaemia major im 15. (OE) und 16. (HS) Lebensjahr.

Durch den LVP- Test konnte bei OE im 15. Lebensjahr eine Dysfunktion der Nebennierenrinde ausgeschlossen werden. Demgegenüber zeigte HS mit einem maximalen Kortisolspiegel von 120 ug/l 30 Minuten nach LVP- Gabe eine pathologische Kortisolreserve (Abb. 27).

4.6.2.4. ACTH -Basal- und -Spitzensekretion nach Provokation

OE, die im 15. Lebensjahr eine ausreichende Kortisolausschüttung nach Provokation durch Insulin und LVP zeigte, wurde weiteren Untersuchungen des ACTH- Basalspiegels sowie der ACTH- Spitzensekretion nach Stimulation (Insulin und LVP) unterzogen: Der ACTH- Basalspiegel lag mit 22,9 ng/l im Normbereich. Auch die Provokationstests bewiesen mit Maximalwerten von 50,5 ng/l (Insulin-Test) und 87,6 ng/l (LVP-Test) einen ausreichenden Kortisolanstieg.

4.6.4. Einflüsse therapeutischer Maßnahmen auf die Funktion der Nebennierenrinde

4.6.4.1. Transfusionstherapie

In Hinsicht auf die *Beginn der Transfusionstherapie* wiesen HS und VP, die im 16. Lebensjahr einen Hypokortizismus entwickelten, ein Alter von 0,2 und 0,9 Jahren bei erster Bluttransfusion auf. Demgegenüber sind OE und VM, bei denen im gleichen Alter eine Dysfunktion der Nebennierenrinde ausgeschlossen werden konnte, durch ein Alter von 7,7, und 1,4 Jahren bei Therapiebeginn gekennzeichnet.

SQUID- Untersuchungen der genannten Patienten lagen bei Erstmanifestation des Hypokortizismus im 16. Lebensjahr nicht vor.

Die mittlere *Ferritinkonzentration* lag bei VP, der einen Hypokortizismus manifestierte, deutlich höher (7750 +/- 2994 ng/dl) als bei jenen Patienten, die im 16. Lebensjahr eine unbeeinträchtigte Funktion der Nebennierenrinde zeigten (930 +/- 368 und 2561 +/- 563 ng/dl). Bei HS waren die Ferritinspiegel im entsprechenden Alter nicht bekannt.

4.6.4.2. Chelattherapie

Die Thalassaemia-major- Patienten, die einen Hypokortizismus manifestierten, wiesen ein Alter von 2,0 und 5,0 Jahren bei *DFO- Therapiebeginn* auf. Demgegenüber sind die Patienten der Vergleichsgruppe durch ein Alter von 10,4 und 3,0 Jahren bei erster Deferoxamingabe gekennzeichnet.

Einflüsse der Transfusions- oder Chelattherapie auf die spätere Manifestation eines Hypokortizismus lassen sich aus der geringen Anzahl vorliegender Daten nicht ableiten.

4.7. Adenohypophyse

4.7.1. Labor

Bei einem Patienten mit Thalassaemia major (HS) wurde im 14. Lebensjahr durch gezielte Provokationstests ein *Wachstumshormonmangel* nachgewiesen (s. Abschnitt 4.1.2.). Derselbe sowie drei weitere Patienten (MP, VM, VP) entwickelten im 17. bis 20. Lebensjahr *pathologische (präpuberale) Gonadotropin- Basal- und Spitzenspiegel*, die zur Diagnose eines hypogonadotropen Hypogonadismus führten (Abschnitt 4.2.1.). Diese Patienten sowie sechs weitere Individuen mit Thalassaemia major zeigten zudem *erhöhte TSH- Basalwerte* im Sinne einer primären Hypothyreose (Abschnitt 4.3.1.). Eine reduzierte *ACTH- Sekretionsleistung* der Adenohypophyse war nicht nachweisbar. Allerdings wurden bei nur einer Patientin entsprechende Stimulationstests vorgenommen (Abschnitt 4.6.2.4.). Bei vier Individuen mit Thalassaemia major (BI, OE, VM, VP) wurden Untersuchungen der *Prolaktin- Basalspiegel* durchgeführt, die Normwerte ergaben. Demgegenüber fielen VM und VP im 17. bzw. 18. Lebensjahr durch pathologische Prolaktin- Spitzenspiegel nach TRH- Stimulation im Sinne einer *reduzierten Prolaktinreserve* auf.

Bei drei Thalassaemia-major- Patienten können die genannten Hormonbefunde als *Partialinsuffizienz der Adenohypophyse* (Beeinträchtigung von mindestens zwei Hormonsystemen) zusammengefaßt werden (Tab. 11).

Patient	LH / FSH	Prolaktin	STH	TSH
HS	↓	*	↓	n
MP	↓	*	*	n
VM	↓	↓	n	n
VP	↓	↓	n	n

Tab. 11: Gonadotropin-, Prolaktin-, STH- und TSH-Sekretion bei vier Patienten mit Thalassaemia major im 14. bis 20. Lebensjahr.
↓ = reduziert
n = normal
* = nicht untersucht

4.7.2. Röntgen- Schädel

Röntgenuntersuchungen des Schädels ergaben bei fünf Individuen mit Thalassaemia major und einem Patienten mit Thalassaemia intermedia im fünften bis 17. Lebensjahr Normalbefunde ohne Anhalt für intracerebrale Verkalkungen.

4.7.3. Cranielle Computertomografie

CT- Untersuchungen des Schädels bei zwei Individuen mit Thalassaemia major (HS, VM) im 19. bzw. 36. Lebensjahr boten keinen Anhalt für das Vorliegen intracerebraler Eisenablagerungen.

4.7.4. Einflüsse therapeutischer Maßnahmen auf die Hypophysenfunktion

4.7.4.1. Transfusionstherapie

In Hinsicht auf den *Beginn erster Bluttransfusionen* wiesen die Patienten, die eine Partialinsuffizienz der Adenohypophyse manifestierten (Tab. 11), ein mittleres Lebensalter von 0,8 +/- 0,6 Jahren bei Therapiebeginn auf. Demgegenüber sind jene Individuen, die um das 16. Lebensjahr eine unbeeinträchtigte körperliche Entwicklung und unauffällige Hormontests zeigten (OE, NA, NK), durch ein mittleres Alter von 5,0 +/- 2,6 Jahren bei Therapiebeginn gekennzeichnet.

Die *SQUID- Untersuchungen* erbrachten folgende Befunde:

Während die Lebereisenkonzentrationen der Patienten, die eine Partialinsuffizienz der Adenohypophyse manifestierten, einen Bereich um 1600 ug Eisen / g Lebergewebe erreichten, entwickelten jene Individuen mit unbeeinträchtigter Hypophysenfunktion sowohl geringere (NK: 1210 +/- 200 ug Eisen / g Lebergewebe) als auch deutlich höhere Lebereisenwerte (NA: 4790 +/- 350 ug Eisen / g Lebergewebe). Bei HS und OE lagen im entsprechenden Zeitraum keine SQUID- Befunde vor.

Die *Ferritinkonzentrationen* lassen demgegenüber eine höhere Eisenbeladung bei jenen Individuen vermuten, die einen Hypopituitarismus entwickelten:

Während zwei Patienten mit unbeeinträchtigter Hypophysenfunktion im 16. bis 17. Lebensjahr mittlere Ferritinspiegel von 930 +/- 368 bzw. 1453 +/- 232 ng/dl aufwiesen, sind jene Individuen, die eine Partialinsuffizienz der Adenohypophyse manifestierten, durch mittlere Ferritinwerte von 2561 +/- 563 ng/dl (VM) und 7750 +/- 2994 ng/dl (VP) gekennzeichnet. NA konnte aufgrund einer floriden Hepatitis-C- Infektion mit konsekutivem Ferritinanstieg im 17. Lebensjahr nicht berücksichtigt werden.

4.7.4.2. Chelattherapie

In Bezug auf den *DFO- Therapiebeginn* wiesen die Patienten, die eine Partialinsuffizienz der Hypophyse entwickelten, ein Alter von 3,3 +/- 1,5 Jahren bei erster Deferoxamingabe auf. Jene Individuen, die keinen Anhalt für das Vorliegen eines Hypopituitarismus zeigten, sind demgegenüber durch ein Alter von 8,4 +/- 2,9 Jahren bei erster DFO- Gabe gekennzeichnet.

Die genannten Beobachtungen legen die Assoziation eines frühen Transfusionsbeginns im ersten Lebensjahr sowie einer vergleichsweise früh einsetzenden Deferoxamintherapie mit der späteren Manifestation einer Partialinsuffizienz der Adenohypophyse bei unseren Thalassaemia-major- Patienten nahe.

5. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung endokriner Komplikationen bei 19 Patienten mit Thalassaemia major und intermedia, die derzeit an der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Hamburg – Eppendorf betreut werden.

Die Untersuchungsergebnisse wurden den individuellen Therapieprotokollen (Erythrozytenkonzentrate und Deferoxamin) sowie den Parametern der Eisenüberladung (Ferritinkonzentrationen, Biosuszeptometrie) gegenübergestellt. In einigen Fällen konnte eine Aussage über den Eisenbeladungsstatus unserer Patienten getroffen werden und so Rückschlüsse auf die schädigende Wirkung hochgradiger Eisenbeladung auf die Funktion endokriner Organe getroffen werden. Eine kritische Analyse der zur Auswertung herangezogenen Parameter wurde vorgenommen.

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse diskutiert und in einen Zusammenhang mit der aktuellen Literatur gestellt.

5.1. Methodenkritik

5.1.1. Patientendokumentation

Gegenstand dieser Arbeit sind Verlaufsbeobachtungen und Untersuchungsergebnisse bei 15 Thalassaemia-major- und vier Thalassaemia-intermedia- Patienten im Alter von 7,5 bis 36,3 Jahren. Die geringe Patientenzahl ließ keine statistischen Auswertungen zu, so daß eine rein *deskriptive Darstellung* der Untersuchungsergebnisse erfolgte.

Bei einigen Patienten wurde die *Erstdiagnose der Thalassämie in den Kliniken der jeweiligen Herkunftsländer* gestellt und die Transfusionstherapie schon Jahre vor der Einwanderung nach Deutschland begonnen. Da für diesen Zeitraum keine Untersuchungsbefunde vorlagen, mußte auf weniger exakte Angaben aus Arztbriefen und / oder der Eltern zurückgegriffen werden.

Auch an unserer Klinik stellte die *unvollständige Dokumentation klinischer Untersuchungsbefunde* - insbesondere in Hinsicht auf Beginn und Verlauf der pubertären Entwicklung, der Beschreibung klinischer Auffälligkeiten, die der Identifikation hormoneller Störungen dienten sowie der Eintragung der Körpermaße - ein Problem bei der Auswertung der Krankenakten dar.

Angaben über die transfundierten Erythrozytenkonzentrate wurden in Milliliter, in Gramm oder in Anzahl der Konzentrate (z.B. „3 E“) angegeben, wobei für ein Erythrozytenkonzentrat - nach Angaben der Blutbank des UKE - ein Blutvolumen von 240 ml angenommen wurde.

Die *Deferoxamin- Therapie* stellte ebenfalls einen Unsicherheitsfaktor dar, da die verordnete und in der Patientenakte dokumentierte DFO- Dosis zum Teil erheblich von der tatsächlich verabreichten DFO- Menge abwich. Diese Unterschiede beruhten vor allem auf der wechselnden und in vielen Fällen stark *beeinträchtigten Compliance* unserer Patienten. Jugendliche schienen die Behandlung weniger zuverlässig zu verfolgen als kleinere Kinder, die von ihren Eltern zur nächtlichen DFO- Infusion angehalten wurden. Weitere Therapiepausen wurden durch technische Defekte der Infusionspumpen und längere Auslandsaufenthalte verursacht. In wenigen Fällen war das Aussetzen der Therapie infolge DFO- assoziierter Nebenwirkungen unumgänglich.

Darüberhinaus führte die *mangelhafte Akzeptanz zeitaufwendiger Untersuchungen* (z.B. Hormontests, Sonographie, SQUID- Messung) in einigen Fällen zu Befundlücken, die die Verlaufsbeurteilung der Patienten erschwerten. So wurden die Mittelwerte der zur Auswertung herangezogenen Laborwerte aus einer variierenden Anzahl von 3 bis ca. 20 Einzelwerten über Zeiträume von ein bis zwei Jahren ermittelt. Wegen der oft fehlenden Röntgenaufnahmen des Skelettsystems mußte in einigen Fällen auf Skeletalter- Bestimmungen verzichtet werden.

Der individuelle *Wachstumsverlauf* jedes Patienten wurde mit den Körperlängenperzentilen von Tanner et al. (1966) verglichen [279]. Diese schienen uns dem im Vergleich zur nordeuropäisch- angloamerikanischen Bevölkerung kleinen Körperwuchs mediterraner und asiatischer Bevölkerungsgruppen am ehesten Rechnung zu tragen. Mögliche Abweichungen vom tatsächlichen Wachstumsverhalten entsprechender ethnischer Gruppen können jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Trotz der genannten Ungenauigkeiten konnten gravierende Störungen der körperlichen Entwicklung wie Kleinwuchs, Pubertätsverzögerung und Beeinträchtigung der körperlichen Aktivität sowie eventuell zugrundeliegende Hormonstörungen bei fast allen Patienten aus der Gesamtheit der dokumentierten Untersuchungsbefunde abgeleitet werden. Die Quantifizierung der individuellen Eisenlast unter Zuhilfenahme multipler Parameter (Ferritinkonzentrationen, Biosuszeptometrie, Therapieprotokolle) ließ in einigen Fällen Rückschlüsse auf die Bedeutung der Eisenüberladung für die Pathogenese hormoneller Dysfunktionen zu.

5.1.2. Quantifizierung der Eisenüberladung

5.1.2.1. Serum- Ferritin

Serum- Ferritinbestimmungen wurden bei allen Patienten mit Thalassaemia major in monatlichen Abständen durchgeführt. Der *Wert des Serum- Ferritins als quantitativer Verlaufsparemeter der Eisenüberladung* bei Patienten mit Transfusionshäm siderose wurde in der Literatur kontrovers diskutiert:

Ältere Studien zeigen, daß die Höhe des Ferritinspiegels signifikant mit der Eisenkonzentration im Knochenmark korreliert und damit auch die Gesamteisenladung des Körpers reflektiert [6, 29]. Diese Korrelation gilt sowohl für das im RES gespeicherte Eisen als auch für die parenchymatöse Eisenbeladung der Hepatozyten [44, 46, 111]. Auch aktuellere Untersuchungen von R. Fischer et al. stellten signifikante Korrelationen ($r = 0,64$) der Ferritinspiegel mit der biomagnetometrisch ermittelten Körpereisenladung ihrer Thalassaemia-major- Patienten unter Beweis [115].

Die Bedeutung des Serum- Ferritins als Indikator der Körpereisenladung ist jedoch begrenzt durch eine Reihe von *Störfaktoren* wie chronische Leberentzündung, Infektionen, Hämolyse, Malignome und rheumatische Erkrankungen, die eine Anhebung des Ferritins in seiner Eigenschaft als Akutephase- Protein verursachen [34, 39, 45, 136]. So war bei einem unserer Thalassaemie- Patienten, der an einer Virushepatitis erkrankte, ein Ferritinanstieg auf über 4000 ng/dl zu beobachten. Bei Hinweisen für infektiöse Allgemeinerkrankungen oder Hepatitiden mußte daher auf die Auswertung entsprechender Ferritinkonzentrationen verzichtet werden.

Darüber hinaus wurde festgestellt, daß die Beziehung zwischen der Serum- Ferritinkonzentration und der Größe der Eisenspeicher mit wachsender Eisenüberladung an Präzision verliert.

Drei Ursachen kommen hierfür in Betracht: (1) Der durch die Eisenüberladung induzierte Gewebsschaden führt zu einer vermehrten Ferritinfreisetzung insbesondere aus Hepatozyten; (2) Die Sekretion von Ferritin aus Zellen des RES erreicht möglicherweise ein Plateau bei maximaler Syntheserate; (3) Ascorbinsäuremangel erzeugt fälschlich herabgesetzte Serum- Ferritinkonzentrationen, wobei Eisenüberladung zu Ascorbinsäuremangel prädisponiert [45].

Eine direkte Beziehung zwischen der Serum- Ferritinkonzentration und der Größe der Eisenspeicher kann daher oberhalb eines Ferritinspiegels von 4000 ng/dl bzw. jenseits eines Transfusionsvolumens von 100 Einheiten Erythrozytenkonzentrat nicht mehr angenommen werden [34, 39, 45, 301].

Ähnliche Konzentrationsbereiche des Ferritins waren bei sieben unserer Thalassaemia-major-Patienten vorübergehend nachweisbar, ohne daß infektiöse oder inflammatorische Erkrankungen als Ursache des Ferritinanstiegs erkennbar waren (Abb. 11 und 12, Abschnitt 3.3.).

Zusammenfassend können Änderungen der Ferritinkonzentrationen bei unseren Thalassämie-Patienten nur zum Teil auf quantitative Veränderungen der Eisenspeicher zurückgeführt werden. Rückschlüsse auf die tatsächliche Körpereisenladung sind daher mit Vorbehalt zu betrachten.

5.1.2.2. SQUID- Messungen

Seit 15 Jahren dient die SQUID- Biosuszeptometrie als direkte Meßmethode zur Quantifizierung der Körpereisenladung bei Patienten mit Thalassaemia major und intermedia, die an der Abteilung für Medizinische Biochemie des Universitätsklinikums Hamburg - Eppendorf betreut werden.

Die biosuszeptometrischen Untersuchungen unserer Patienten mußten infolge mangelhafter Compliance und längerer Auslandsaufenthalte zum Teil langfristig unterbrochen werden, so daß eine kontinuierliche Evaluation der Körpereisenspeicher oft nicht möglich und die Höhe der Eisenladung bei Manifestation endokriner Komplikationen meist nicht bekannt war.

Das *Prinzip der SQUID (Superconducting- Quantum- Interference- Device) -Biosuszeptometrie* besteht in der Nutzung des paramagnetischen Verhaltens von Ferritin und Hämosiderin zur magnetischen Messung der Lebereisenkonzentration [45, 46a, 137, 222]. Dabei wird der Patient in einem Magnetfeld bewegt und die Änderung des magnetischen Feldes während der Bewegung gemessen. Zahlreiche Studien zeigten, daß die magnetischen Veränderungen über einen weiten Konzentrationsbereich mit der Lebereisenkonzentration korrelieren [46a, 113, 114, 115].

Darüber hinaus wurde eine signifikante Korrelation der Lebereisenkonzentration mit der Gesamtkörpereisenladung ($0,47 \pm 0,06$ mg Eisen / g Lebergewebe pro g Körpereisen) beobachtet [113].

R. Fischer et al. führten bei 38 Patienten mit primärer und sekundärer Hämochromatose bio-magnetometrische Messungen der Lebereisenkonzentration durch. Der Vergleich mit dem Eisengehalt in entsprechenden Leberbiopsien ergab lineare Korrelationen mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,99$ in einem Konzentrationsbereich von 0 - 5 mg Eisen / g Lebergewebe (Feuchtgewicht). Die bei hochgradiger Eisenüberladung beobachtete Abweichung von dieser Korrelation wurde auf eine inhomogene Eisenverteilung im Lebergewebe in hohen Konzentrationsbereichen zurückgeführt, die zu Fehlbestimmungen der Eisenkonzentration in der Leberbiopsie führte [114].

Das bei zunehmender Eisenbeladung ansteigende Hämosiderin / Ferritin - Verhältnis im Lebergewebe hat jedoch Ungenauigkeiten zur Folge, die auf eine geringere Magnetsuszeptibilität des Hämosiderinkomplexes zurückzuführen sind [114].

Eine weitere *Fehlermöglichkeit der SQUID- Messung* besteht in der Existenz unterschiedlicher Dichtewerte von Wasser und Körperfett, die eine Abschwächung der Gewebssuszeptibilität besonders bei adipösen Patienten zur Folge hat [114]. Diese Meßungenauigkeit kann durch die simultane Messung der Magnetsuszeptibilitäten von Leber und Körpergewebe sowie die Anwendung eines 2- Schichten- Modells mit multipler Regressionsanalyse minimiert werden [113].

Trotz der genannten Fehlermöglichkeiten stellt die SQUID- Biosuszeptometrie als nicht- invasive Untersuchungsmethode die zur Zeit sensitivste direkte Meßmethode zur Quantifizierung der Körpereisenladung bei Patienten mit Thalassaemia major und intermedia dar [45]. Leider ist die Anwendung dieser Methode jedoch limitiert durch ihre geringe Verfügbarkeit: sie steht bisher weltweit nur in vier Zentren zur Verfügung.

5.1.2.3. Leberbiopsien

Die Leberbiopsie und histologische Bestimmung der Eisenkonzentration pro Gewichtseinheit Lebergewebe durch Atom- Absorptions- Spektroskopie (AAS) gilt nach wie vor als *Goldstandard zur Evaluierung des Eisenbeladungsstatus* bei Patienten mit Thalassaemia major [34, 38, 39, 195]. Da die Leber das größte Eisenspeicherorgan des Menschen darstellt, kann über eine Bestimmung der Lebereisenkonzentration eine ungefähre Aussage über die totale Eisenladung des Patienten getroffen werden. Leider hat diese Untersuchungsmethode jedoch den Nachteil einer invasiven Technik zur Gewinnung des Probenmaterials [34].

5.2. Endokrine Komplikationen

5.2.1. Prävalenz endokriner Komplikationen und Zusammenhänge mit Parametern der Transfusions- und Deferoxamintherapie

Endokrine Komplikationen wurden vor allem bei den *Thalassaemia-major*- Patienten unseres Kollektivs beobachtet. Patienten mit einer *Thalassaemia intermedia* als Grunderkrankung waren überwiegend durch eine normale körperliche Entwicklung ohne Anzeichen für die Manifestation hormoneller Störungen gekennzeichnet.

Die häufigsten endokrinen Komplikationen der Individuen, die das 15. Lebensjahr überschritten, waren Störungen des Körperlängenwachstums in Form von Klein- und Minderwuchs, pubertäre Entwicklungsverzögerung sowie primäre Hypothyreose. Ein geringerer Anteil der *Thalassaemia-major*- Patienten manifestierte einen Diabetes mellitus, einen Hypoparathyreoidismus und / oder einen Hypokortizismus. Bei drei Patienten kam es zu einer Partialinsuffizienz der Adenohypophyse mit Ausfällen der Gonadotropin-, Wachstumshormon- und / oder Prolaktinsekretion. Die Häufigkeit endokriner Komplikationen innerhalb unserer Patientengruppe stimmt mit den Beobachtungen zahlreicher Studien überein, die eine Häufigkeit von 40 - 83 % für Wachstumsstörungen und Pubertätsverzögerung [56, 93, 146, 151], 5,7 - 60 % für primäre Hypothyreose [3, 14, 56, 93, 175], 2,3 - 20,6 % für Diabetes mellitus [56, 93, 97, 146, 151, 289], 1,5 - 13 % für den Hypoparathyreoidismus [93, 146, 151, 289] und 2,4 % für den Hypokortizismus [197] feststellten.

Die in dieser Untersuchung relativ hohe Prävalenz der dekompensierten primären Hypothyreose steht in Kontrast zu den Ergebnissen anderer Studien, die eine vergleichsweise geringe Prävalenz von 4,4 – 10 % der untersuchten Patienten feststellten und das Vorliegen einer relativen Resistenz des Schilddrüsenparenchyms gegenüber hämosiderosebedingten Schädigungen vermuteten [93, 146, 151, 175]. Auch die Häufigkeit des Diabetes mellitus unterliegt gewissen Schwankungen: Zwei große italienische Multicenter- Studien beschrieben eine deutlich geringere Prävalenz um 5 % in einer Gesamtzahl von 1861 bzw. 566 Patienten [53, 146]. Demgegenüber wurde eine dem Ergebnis unserer Untersuchungen ähnliche Prävalenz von 25 % bei 97 *Thalassaemia-major*- Patienten einer britischen Kohorte beobachtet [151].

Ähnliches gilt für den *Hypoparathyreoidismus* und den *Hypokortizismus*, die im Allgemeinen mit Prozentzahlen unter 10 % innerhalb der Patientenkollektive anderer Studien [93, 146, 151, 172, 289] eine im Vergleich zu unseren Ergebnissen deutlich geringere Häufigkeit zeigen.

Die Diskrepanzen sind wahrscheinlich auf die geringe Patientenzahl unseres Kollektivs zurückzuführen, die, aufgrund individueller Unterschiede bezüglich Thalassämie-Form, Therapieverlauf und Compliance, erhebliche Abweichungen von den Ergebnissen großer Patientenkohorten zur Folge haben kann.

Eine vielfach in der Literatur beschriebene Beobachtung ist das Vorliegen einer *positiven Korrelation des Patientenalters mit der Prävalenz endokriner Komplikationen* [146, 151, 234]. Auch bei unseren Patienten war mit zunehmendem Alter eine Häufung endokriner Störungen - mit einem Maximum um das 16. Lebensjahr - zu beobachten. Nur ein kleiner Teil der Patienten war bereits im ersten Lebensjahrzehnt durch Hormonstörungen in Form von Wachstumsretardierung und Hypothyreose gekennzeichnet. Die mit steigendem Patientenalter zunehmende Dysfunktion endokriner Organe ist wahrscheinlich das Resultat progredienter Organschädigungen infolge langjähriger Transfusionen und einer durch mangelhafte Compliance und DFO-assoziierte Nebenwirkungen beeinträchtigten Deferoxamin-Therapie [151].

Die *Eisenüberladung* scheint eine besondere Rolle bei der Pathogenese endokriner Komplikationen innerhalb unseres Kollektivs zu spielen: Fast alle Thalassaemia-major-Patienten, die eine oder mehrere Hormonstörungen entwickelten, sind im Vergleich zu jenen Individuen, die eine physiologische Entwicklung und / oder regelrechte Hormonspiegel zeigten, durch einen früheren Transfusionsbeginn (in der Regel innerhalb der ersten drei Lebensjahre), höhere Ferritinspiegel (meist über 2000 ng/dl) und (soweit SQUID-Messungen vorlagen) höhere Lebereisenkonzentrationen gekennzeichnet.

In der Literatur wird die *Bedeutung der Eisenüberladung* für die Manifestation endokriner Komplikationen bei Patienten mit Thalassaemia major kontrovers diskutiert: Zusammenhänge zwischen Therapieregime (Hochtransfusionstherapie, differierende Deferoxamin-Regime) und sekundärer Eisenüberladung sowie der Manifestation endokriner Komplikationen konnten oft nicht festgestellt werden [35, 109, 172, 193, 261]. Einige Autoren beobachteten direkte Korrelationen zwischen DFO-Regime, sekundärer Eisenladung und Prävalenz endokriner Komplikationen bei ihren Patienten [104, 154].

Bronspiegel-Weintrob et al. beschrieben einen positiven Effekt subcutaner Deferoxamin- Infusionen auf die pubertäre Entwicklung bei 90 % der insgesamt 40 Thalassaemia-major- Patienten, die ein mittleres Alter von 7,5 Jahren bei DFO- Therapiebeginn aufwiesen [48].

Das in Form von *Hämosiderin im Gewebe endokriner Organe* sichtbare Eisen zeigt keine Korrelation mit dem Ausmaß endokriner Dysfunktion: Histologische Untersuchungen von D. Sonakul an 81 Thalassämie- Patienten brachten signifikante Eisenablagerungen in der Hypophyse, der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse und im Pankreas sowohl bei Patienten mit Dysfunktion als auch unbeeinträchtigter Funktion des betroffenen Organs zur Darstellung. Höchste Eisenkonzentrationen wurden in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde gefunden, dem Ort der Mineralokortikoidproduktion, der bei Thalassaemia-major- Patienten im Allgemeinen nicht von Störungen der Hormonsynthese betroffen ist [267].

Auch die *Bedeutung des Serum- Ferritinspiegels* als prognostischer Parameter der Eisenüberladung wird kontrovers diskutiert (Abschnitt 5.1.2.1.):

Untersuchungen von C.E. Jensen et al. an einer Gruppe von 97 Thalassaemia-major- Patienten stellten die Assoziation hoher Ferritinspiegel mit der Prävalenz mindestens einer endokrinen Komplikation unter Beweis. Zudem war die überwiegende Zahl der Individuen durch eine starke Beeinträchtigung der Compliance hinsichtlich regelmäßiger DFO- Infusionen gekennzeichnet [151]. Eine italienische Multicenter- Studie, die eine Zahl von 1861 Thalassaemia-major- Patienten umfaßte, bestätigte die Korrelation hoher Serum- Ferritinwerte mit der Manifestation endokriner Dysfunktionen [146]. Serum- Ferritinwerte unter 2500 ng/dl werden im Allgemeinen als Konzentrationsbereich angesehen, der mit einer erheblichen Besserung der Lebenserwartung bei polytransfundierte Patienten mit Thalassaemia major einhergeht [208a, 213].

Demgegenüber konnten andere Autoren keine Zusammenhänge stark erhöhter Ferritinkonzentrationen mit der Manifestation endokriner Komplikationen feststellen. Sie beobachteten einen hohen Patientenanteil, der trotz endokriner Komplikationen Ferritinspiegel unter 2000 ng/dl aufwies [146, 234, 250].

Die Fehlermöglichkeiten bei der Quantifizierung der Körpereisenladung mit Hilfe des Ferritinwertes liegen in der Existenz diverser *Störfaktoren* begründet, die in Abschnitt 5.1.2.1. erläutert werden.

5.2.1.1. Wachstum / Minderwuchs

Klein- und Minderwuchs sind die häufigsten Komplikationen der Thalassaemia-major- Patienten unseres Kollektivs. Erste Wachstumsstörungen in Form von *Wachstumsverzögerung* mit „Herausfallen“ aus der Körperlängenperzentile traten bereits vor dem fünften Lebensjahr in Erscheinung. Sechs Thalassaemia-major- Patienten entwickelten im Alter von 12,2 +/- 3,9 Jahren einen *Minderwuchs*. Bei drei Thalassaemia-major- und einem Thalassaemia-intermedia- Patienten kam es mit 11,2 +/- 3,7 Jahren zu einem *Kleinwuchs*.

Mit zunehmendem Alter stieg die *Prävalenz hochgradiger Wachstumsretardierung*, die gegen Ende des zweiten Lebensjahrzehnts - infolge des pubertären Wachstumsschubes und der prolongierten Wachstumsperiode - eine Tendenz zur Normalisierung zeigte. Die bei Patienten mit Thalassaemia major häufig zu beobachtende *Prolongation der Wachstumsperiode* war bei allen Individuen unseres Kollektivs, die das 20. Lebensjahr überschritten, nachweisbar. Fünf von insgesamt neun adolescenten Patienten erreichten eine Endlänge oberhalb der 10. Längenperzentile, bei vier Individuen war ein Klein- oder Minderwuchs nachweisbar.

In Bezug auf die *Geschlechterverteilung* war ein größerer Anteil männlicher Individuen von Störungen des Längenwachstums betroffen.

Die *Wachstumsretardierung* ist eine häufige Komplikation bei Patienten mit Thalassaemia major [35, 157]. In der Literatur wird eine weite Diskrepanz hinsichtlich *Prävalenz und Schweregrad* der bei polytransfundierte Individuen beobachteten Wachstumsstörungen deutlich. Wahrscheinlich liegen diese Unterschiede sowohl in der klinischen und hämatologischen Heterogenität der verschiedenen Thalassaemia-major- Phänotypen als auch in differierenden Behandlungskonzepten und Complianceunterschieden begründet [156].

In der von C. Borgna-Pignatti et al. veröffentlichten Multicenter- Studie, die 250 Thalassaemia-major- Patienten im Alter von 10 bis 25 Jahren umfaßte, entwickelten 37 % einen *Minderwuchs*. Die Wachstumsstörungen traten gehäuft bei älteren Individuen mit einer um Zweidrittel höheren Belastung des männlichen Geschlechts in Erscheinung. 83 % der männlichen und 75 % der weiblichen Individuen entwickelten darüber hinaus eine Knochenalterretardierung, die eine Prolongation der Wachstumsperiode in das Erwachsenenalter zur Folge hatte [35].

Eine deutsche Multicenter- Studie, die eine Population von 203 Thalassaemia-major- Patienten im Alter von 0,9 bis 38,3 Jahren umfaßte, stellte eine *Minderwuchs- Prävalenz* von 33 % mit einem Anstieg auf über 50 % bei den Individuen jenseits des 15. Lebensjahres unter Beweis [56].

E.Y.W. Kwan et al. beobachteten einen ähnlich sprunghaften Anstieg der Minderwuchs- Prävalenz von 40 % der insgesamt 68 Thalassaemia-major- Patienten auf ca. 70 % bei den Individuen jenseits des 12. Lebensjahres. Auch die Knochenalterretardierung zeigte mit steigendem Patientenalter eine zunehmende Tendenz [172]. Die positive Korrelation zwischen Prävalenz und Ausmaß der Wachstumsstörungen einerseits und dem Alter betroffener Patienten andererseits wird durch die Untersuchungen zahlreicher Autoren bestätigt [60, 123, 157, 193, 302].

Die Studie von C. Kattamis et al., in der das Wachstumsverhalten von 405 Patienten mit Thalassaemia major analysiert wurde, zeigte, daß (1) alle Individuen im ersten Lebensjahrzehnt ein unbeeinträchtigt Körperlängenwachstum aufwiesen (2) nach dem 10. Lebensjahr eine steigende Patientenzahl von zunehmenden Wachstumsstörungen bis hin zu Klein- und Minderwuchs betroffen waren, (3) eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts auftrat und (4) jenseits des 20. Lebensjahres eine Tendenz zur Normalisierung auftrat, die bei einem großen Teil der Patienten zu einer Anhebung der Endlänge über die 3. Körperlängenperzentile führte [157].

Die Wiederannäherung der Körperendlänge an normale Zielwerte wird von C. und A. Kattamis durch eine *Prolongation der Wachstumsperiode* bei Mädchen über das 20., bei Jungen über das 22. Lebensjahr hinaus erklärt [156].

Wachstumsstörungen bei Thalassämie- Patienten sind im Allgemeinen mit *osteoporotischen Veränderungen und Deformierungen des Skelettsystems* assoziiert:

15 von 16 Individuen unseres Kollektivs, die regelmäßiger klinischer und röntgenologischer Untersuchungen des Körperskeletts unterzogen wurden, entwickelten meist Jahre vor Einsetzen der Wachstumsretardierung *charakteristische Symptome, Skelettdeformierungen und röntgenologische Alterationen des Skelettsystems*, die in Abschnitt 4.1.6. erläutert werden.

Die genannten Knochenveränderungen traten sowohl bei Patienten mit schweren Wachstumsstörungen als auch bei Individuen mit unbeeinträchtigtem Körperlängenwachstum in Erscheinung. In 10 Fällen waren *assoziierte Hormonstörungen* nachweisbar: Sechs Patienten entwickelten eine Pubertätsverzögerung, bei vier wurde ein hypogonadotroper Hypogonadismus diagnostiziert. Sieben Individuen manifestierten eine dekompensierte primäre Hypothyreose, bei jeweils zwei Patienten war ein Hypoparathyreoidismus sowie ein Diabetes mellitus nachweisbar. Die Patienten mit einer Thalassaemia intermedia waren durch deutlich schwerwiegendere Veränderungen der Skelettstruktur (Osteopenie) als die Thalassaemia-major- Patienten gekennzeichnet.

Die ausgeprägte *Demineralisation und Deformierung des Skelettsystems* ist *multifaktoriell* bedingt: Einige Autoren beobachteten eine Assoziation osseärer Veränderungen mit Pubertätsverzögerung und hypogonadotropem Hypogonadismus [11, 44, 121]. Auch kamen DFO- assoziierte Nebenwirkungen, Knochenmarkexpansion [276, 342], eiseninduzierte Osteoblasten- Dysfunktion, Diabetes mellitus, Hypoparathyreoidismus, Hypothyreose [125, 131, 242] sowie Vitamin-C- [230] und D- Mangel [145] ursächlich in Betracht.

Auch die *Pathogenese des Minderwuchses* scheint bei der Thalassaemia major komplexen Mechanismen zu unterliegen und ist in vielen Punkten noch ungewiß:

Vor Einführung des Hochtransfusionsregimes wurden *chronische Anämie und persistierende Gewebshypoxie* als wesentliche pathogenetische Faktoren der Wachstumsretardierung angesehen [298, 298a]. Longitudinale Studien an Thalassämie- Patienten unter gering- bis hochdosierter Transfusionstherapie stellten signifikante Korrelationen des Körperlängenwachstums mit der Höhe mittlerer Prätransfusions- Hämoglobinspiegel unter Beweis [48a, 298a]. So demonstrieren C. Kattamis et al. bei 74 Patienten mit Thalassaemia major die Assoziation chronisch anämischer Zustände (Hämoglobinspiegel unter 8,0 g/dl vor Transfusion) mit der Manifestation hochgradiger Wachstumsretardierung [158].

Seit Einführung des Hochtransfusionsregimes in den 80er Jahren hat die *Eisenüberladung* für die Pathogenese des Minderwuchses bei der Thalassaemia major an Bedeutung gewonnen:

Die schädliche Wirkung hochgradiger Eisenbeladung insbesondere in den ersten Lebensjahren wurde durch den Nachweis positiver Korrelationen zwischen Serum- Ferritinspiegeln und Patientenalter bei DFO- Therapiebeginn einerseits sowie dem Ausmaß sekundärer Wachstumsretardierung andererseits vielfach bestätigt [60, 120a, 123, 157].

Darüberhinaus wies der Nachweis negativer Korrelationen zwischen Serum- Ferritinkonzentrationen und STH- Spitzenspiegeln nach Provokationstests auf hämosiderosebedingte Schädigungen der Wachstumshormon- Sekretion [133, 263].

Innerhalb unseres Kollektivs waren alle Individuen, die eine Endlänge unterhalb der 10. Längenperzentile zeigten, durch einen vergleichsweise frühen Transfusionsbeginn gekennzeichnet.

Die Quantifizierung der Eisenüberladung anhand von Ferritin- und SQUID- Messungen im 16. bis 17. Lebensjahr ergab keine übereinstimmenden Befunde.

Neben der Eisenüberladung wird der *hochdosierten und die realen Eisenspeicher des Patienten weit überschreitenden Chelattherapie* im ersten Lebensjahrzehnt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Wachstumsstörungen zugeschrieben [43, 98, 120b]. Darüberhinaus wurden charakteristische *Deformierungen des Skelettsystems* beobachtet, die den Knochenveränderungen bei Rachitis und Scorbut ähneln (s. Abschnitt 2.2.2.) [43, 89, 98, 210, 215]. N. Olivieri et al. beschrieben Alterationen der Wachstumsfugen im distalen Bereich der Radius-, Ulna- und Tibia- Metaphysen assoziiert mit signifikanter Wachstumsretardierung bei 11 von 37 Patienten mit Thalassaemia major, die einer hochdosierten und früh (vor dem zweiten Lebensjahr) einsetzenden Deferoxamin- Therapie bei geringgradiger Eisenbeladung zugeführt wurden [210].

Auch 17 unserer Patienten zeigten typische *rachitisartige Skelettdeformierungen* in Form metaphysärer Alterationen langer Röhrenknochen und Wirbelkörperdeformierungen (s. Abschnitt 4.1.6.). Die betroffenen Thalassaemia-major- Patienten wiesen ein deutlich geringeres Alter bei DFO- Therapiebeginn (3,8 +/- 1,6 Jahre) auf als jene Individuen, die unspezifische Skelettveränderungen im Sinne der Grunderkrankung zeigten (mittleres Alter 7,3 +/- 2,6 Jahre).

Möglicherweise ist diese Beobachtung auf toxische Schädigungen der Knochensubstanz durch frühzeitige DFO- Therapie in den ersten Lebensjahren zurückzuführen. Das Auftreten DFO- assoziierter Knochenveränderungen bei zwei Thalassaemia-intermedia- Patienten unseres Kollektivs, die erst im zweiten Lebensjahrzehnt mit DFO behandelt wurden, stellt allerdings die Rolle des Chelatbildners bei der Manifestation rachitisartiger Skelettveränderungen in Frage.

Als *Mechanismen DFO- assoziierter Wachstumsretardierung* wurden (1) eine direkte toxische Wirkung des Medikaments, (2) sekundärer Zink- und Kupfermangel, (3) Interferenz mit eisenabhängigen Enzymen der Kollagensynthese und (4) Hemmung der Zellproliferation diskutiert [98, 172, 183, 210, 277].

Die negativen Auswirkungen hochdosierter Deferoxamintherapie wurden von zahlreichen Autoren widerlegt und sogar positive Effekte auf die Wachstumsgeschwindigkeit und die Pubertätsentwicklung ihrer Thalassaemia-major- Patienten unter Beweis gestellt [48, 59, 120b, 123, 169a].

Der *Ernährungszustand* ist ein Faktor, dem bei der Pathogenese des Minderwuchses bei Thalassaemia-major- Patienten - insbesondere in Ländern der dritten Welt - besondere Bedeutung zugeschrieben werden muß. G.J. Fuchs et al. untersuchten den Einfluß kalorienreicher Ernährung (täglicher Energiequotient 150 kcal/kg KG) auf das Wachstumsverhalten bei 12 Kindern mit

Thalassaemia major im Alter von 1 bis 3 Jahren. Sie beobachteten eine Zunahme des Körpergewichts mit signifikantem Anstieg der Wachstumsgeschwindigkeit und zogen die Schlußfolgerung, daß Mangelernährung Wachstumsstörungen begünstigen und hochkalorische Ernährung das Wachstumsverhalten bei Patienten mit Thalassaemia major positiv beeinflussen kann [119].

Als *hormonelle Ursachen des Minderwuchses* werden sowohl Störungen der Wachstumshormonsekretion auf hypothalamo- hypophysärer Ebene als auch herabgesetzte Insuline-like-Growth-Factor-I (IGF-I) -Spiegel infolge hepatozellulärer Resistenz gegenüber Wachstumshormon diskutiert [125, 142, 143, 161, 237]. In vielen Fällen sind Wachstumsstörungen *mit pubertärer Entwicklungsverzögerung und hypogonadotropem Hypogonadismus assoziiert* [157, 186, 264, 302]. Als Ursache wird die Modulation IGF-I- vermittelter Zellantwort durch Androgenmangel vermutet [76]. In seltenen Fällen kommen die *Auswirkungen kombinierter Hormonstörungen* wie Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus und Diabetes mellitus als pathogenetische Mechanismen der Wachstumsretardierung in Betracht [89, 98, 185, 210, 223].

Innerhalb unseres Kollektivs war ein *Wachstumshormonmangel* bei einem Patienten mit Minderwuchs und hypogonadotropem Hypogonadismus infolge exzessiver Eisenüberladung nachweisbar. Drei Individuen mit hochgradiger Wachstumsretardierung wiesen regelrechte STH-Spitzenpiegel im körperlichen Belastungstest und / oder nach pharmakologischer Stimulation auf.

Die Mehrzahl wachstumsretardierter Patienten zeichnete sich jenseits des 16. Lebensjahres durch die *Koexistenz eines hypogonadotropen Hypogonadismus* aus. Bei nur einem Individuum war der Minderwuchs mit der Manifestation einer dekompensierten Hypothyreose assoziiert. Kombinationen mit anderen Hormonstörungen wurden nicht beobachtet.

Die *Rolle des Wachstumshormons bei der Pathogenese des Minderwuchses* ist umstritten [121a, 161, 177, 227, 285]: Hormonanalysen an 41 Individuen mit Thalassaemia major und Minderwuchs in Hongkong hatten bei nur 12 % den Nachweis einer reduzierten STH- Spitzensekretion nach Insulin- induzierter Hypoglykämie zum Ergebnis [172]. Andere Studien stellten trotz regelrechter STH- Spitzensekretion nach Provokationstest eine *Beeinträchtigung der Spontansekretion in Bezug auf Pulsfrequenz und Pulsamplitude* unter Beweis [73, 142, 247, 259]. P. Pasquelatti et al. beschrieben eine Reduktion der Pulsamplitude bei erhaltenem zirkadianen STH- Sekretionsmuster [221]. Die Störung der STH- Spontansekretion wird als *neurosekretorische Dysfunktion* bezeichnet und ist wahrscheinlich auf die Schädigung hypothalamischer Neuronen infolge fortschreitender Häm siderose zurückzuführen [60, 247, 268a].

Die STH- Spitzensekretion nach pharmakologischen Stimulationstests scheint mit steigendem Alter abzunehmen und einem *negativen Einfluß durch Pubertätsverzögerung und hypogonadotropem Hypogonadismus* zu unterliegen [203, 204]. R. Chatterjee et al. untersuchten den Einfluß pubertärer Entwicklung auf die STH- Spitzensekretion nach GHRH- und Arginin- / Insulin-Stimulationstests bei 35 Individuen mit Thalassaemia major. Das Ergebnis war eine herabgesetzte STH- Sekretionsrate bei Patienten mit pubertärer Entwicklungsverzögerung, die unter Substitutionstherapie mit Androgen- oder Gonadotropinderivaten vollständig rückläufig war [73]. M. Bozzola et al. gelang der Nachweis zunehmender Wachstumsgeschwindigkeit und steigender STH- Sekretion nach L-Dopa- Stimulation durch die Behandlung wachstumsretardierter Thalassämie- Patienten mit HCG (Human Chorionic Gonadotropin) [40].

Eine weitere Hormonstörung, die als Ursache der Wachstumsretardierung bei Patienten mit Thalassaemia major eine Rolle spielt, ist der *Insulin-like-Growth-Factor-I (IGF-I)- Mangel* [140, 172, 251, 263, 295]. Die Kombination reduzierter IGF-I- Konzentrationen mit der Existenz normaler STH- Spiegel führte zu der Vermutung, daß die Schädigung im Bereich der STH- Rezeptoren der Leber oder nachgeschalteter Prozesse zu suchen ist [124, 140, 172, 238, 295]. So werden chronische Lebererkrankungen infolge Häm siderose und / oder viraler Infektionen als Ursache reduzierter IGF-I- Synthese angesehen [251, 263, 295].

Die Tatsache, daß herabgesetzte IGF-I- Werte auch bei Patienten mit normalem Körperlängenwachstum zu finden sind, stellt die Bedeutung des IGF-I- Spiegels für die Pathogenese des Minderwuchses bei Thalassaemia-major- Patienten jedoch in den Hintergrund [172].

Bei STH- Mangel kann eine *Substitutionstherapie mit rekombinantem humanen Wachstumshormon* eine Normalisierung der Wachstumsgeschwindigkeit präpubertärer Thalassaemia- major- Patienten herbeiführen [16, 142, 255, 282]. A.T. Soliman et al. beobachteten eine signifikante Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit bei sechs präpubertären Thalassämie- Patienten mit Kleinwuchs und gesichertem STH- Mangel nach STH- Substitutionstherapie über ein Jahr. Das bessere Ansprechen der Kontrollgruppe (Kinder mit Kleinwuchs und isoliertem STH- Mangel) auf die STH- Therapie erklärten die Autoren als Ausdruck einer partiellen peripheren STH- Resistenz infolge Eisenüberladung bei Patienten mit Thalassaemia major [263].

Zusammenfassend spiegeln sowohl unsere als auch in der Literatur beschriebene Untersuchungen wieder, daß Wachstumsstörungen bei Thalassämie- Patienten einer multifaktoriellen Pathogenese unterliegen und sowohl Wachstumshormon- und IGF-I- Mangel, als auch Hypoxie, Hämosiderose, Deferoxamintherapie und assoziierte Hormonstörungen pathogenetisch eine Rolle spielen können.

5.2.1.2. Gonaden / Hypogonadismus

Bei Patienten mit hochgradiger Eisenüberladung gehören Störungen der pubertären Entwicklung zu den häufigsten endokrinologischen Komplikationen. Das Vollbild des *Hypogonadismus* tritt klinisch in Form eines verzögerten oder vollständig fehlenden Pubertätsbeginns, Verzögerung der Pubertätsentwicklung mit Fehlen des pubertären Wachstumsschubes, Libidoverlust und Infertilität in Erscheinung. Bei weiblichen Patienten kommt es zur primären und sekundären Amenorrhoe [94, 289], männliche Individuen sind durch reduziertes Hodenwachstum und fehlenden Stimmbruch gekennzeichnet [156, 262, 289]. Zudem stellt der Hypogonadismus eine wichtige Ursache für die bei bis zu 80 % der Thalassämie- Patienten vorkommende Osteopenie dar [41].

Die Tabellen 5 bis 7 (Abschnitt 4.2.1.) geben den Verlauf der pubertären Entwicklung bei drei männlichen und vier weiblichen Patienten unseres Kollektivs wieder. Sechs der sieben Thalassaemia-major- Patienten, die das 15. Lebensjahr überschritten, manifestierten Störungen der pubertären Entwicklung in Form von verspätetem Pubertätsbeginn und Pubertätsstillstand mit reduziertem oder fehlendem Wachstumsschub. Die weiblichen Individuen wiesen ein Alter von 15,4 +/- 1,9 Jahren bei Menarche auf. Zwei Patientinnen entwickelten im 16. und 27. Lebensjahr eine sekundäre Amenorrhoe. Die Menses einer anderen Patientin waren durch anhaltende Dys- und Oligomenorrhoeen gekennzeichnet.

Die in der Literatur beschriebene *Prävalenz* des Hypogonadismus bei Patienten mit Thalassaemia major ist mit unseren Ergebnissen vergleichbar:

In einer von C. Kattamis et al. untersuchten Kohorte von 262 Patienten im Alter von 12 bis 35 Jahren zeigten 42 % eine pubertäre Entwicklungsverzögerung. Zudem wurde ein hoher Anteil weiblicher Individuen beobachtet, die eine primäre Amenorrhoe bis in das dritte Lebensjahrzehnt (64 %) und / oder eine sekundäre Amenorrhoe jenseits des 20. Lebensjahres manifestierten (23 %) [156].

Eine italienische Multicenter- Studie, die eine Population von 1861 Patienten mit Thalassaemia major umfaßte, hatte bei 51 % der männlichen und 47 % der weiblichen Individuen den Nachweis einer Pubertätsverzögerung zum Ergebnis. Ein Stillstand der pubertären Entwicklung war bei 15,7 % der männlichen und 12,6 % der weiblichen Individuen zu beobachten. 23 % der Patientinnen entwickelte eine sekundäre Amenorrhoe. Das mittlere Alter bei Menarche betrug 14,2 +/- 2,1 Jahre [146].

In Hongkong hatte die Untersuchung von 68 Thalassaemia-major- Patienten bei 37,5 % der weiblichen und 50 % der männlichen Individuen das Vorliegen einer Pubertätsverzögerung zum Ergebnis. Hormontests bei den betroffenen Individuen führten bei 75 % der Mädchen und 56 % der Jungen zum Nachweis präpubertärer Gonadotropinspiegel im LHRH- Stimulationstest [172]. Noch höher lag die Prävalenz des Hypogonadismus bei 72 Thalassaemia-major- und 110 Sichelzellanämie-Patienten (mittleres Alter 13 bis 21 Jahre), die im Rahmen einer Multicenter-Studie von A.T. Soliman et al. untersucht und einer nahezu identischen Transfusions- und Chelattherapie unterzogen wurden: 73 % der männlichen und 42 % der weiblichen Patienten zeigten Störungen der pubertären Entwicklung [264].

Auf hormoneller Ebene liegen dem Hypogonadismus bei Thalassaemia-major- Patienten in der Regel *zentrale Störungen der Gonadotropinausschüttung* zugrunde (*hypogonadotroper Hypogonadismus*), die sich in Form einer reduzierten Basalsekretion, fehlender Pulsatilität über 24 Stunden sowie mangelhafter Spitzensekretion im Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH)-Stimulationstest äußern können [71, 72, 74, 85, 160, 195a].

N. Skordis, der ein Kollektiv von 51 männlichen Patienten mit Thalassaemia major untersuchte, brachte bei 30 Individuen mit Pubertätsverzögerung das Vorliegen reduzierter Gonadotropin-Spitzenwerte nach GnRH- Stimulation zum Nachweis. Die gestörte Gonadotropinsekretion in Kombination mit dem Nachweis unbeeinträchtigter Testosteronsekretion im Human-Chorionic-Gonadotropin (HCG)- Test führte zur Diagnose eines hypogonadotropen Hypogonadismus [262].

Auch *periphere Störungen der Hormonausschüttung* sind als pathogenetische Faktoren pubertärer Entwicklungsverzögerung bei Patienten mit Thalassaemia major beobachtet worden [75, 156, 160, 247, 262]. Entsprechende Hormonveränderungen (reduzierte basale Androgenspiegel, herabgesetzte Androgen- Spitzensekretion nach Provokation mit Human-Menopausal-Gonadotropin (HMG) und Human-Chorionic-Gonadotropin (HCG)) wurden auf hämosiderosebedingte Schädigungen der Gonaden und der Nebennierenrinde zurückgeführt [8, 223, 228, 266, 289].

De Sanctis et al. stellten das Vorliegen einer ovariellen Dysfunktion als Ursache des Hypogonadismus bei 45 Thalassämie- Patientinnen mit primärer und sekundärer Amenorrhoe unter Beweis: Die Mehrzahl der Patientinnen zeigte pathologische Östradiol- Spitzenwerte nach HMG-Stimulation. Eine zentrale Hormonstörung konnte durch das Vorliegen normaler bis niedrig-normaler Gonadotropin- Spitzenspiegel im LHRH- Provokationstest ausgeschlossen werden [93].

Auch die *Kombination zentraler und peripherer Störungen* der Hormonausschüttung kommt als Ursache pubertärer Entwicklungsverzögerung bei Patienten mit Thalassaemia major in Betracht [8, 86a, 92a, 94, 290].

Innerhalb unseres Kollektivs wurden sechs Thalassaemia-major- Patienten, die eine Pubertätsverzögerung entwickelten, gezielter Hormontests (Gonadotropin-Basal- und Spitzensekretion nach LHRH- Stimulation, Testosteron- bzw. Östrogen- Basalspiegel) unterzogen: Zwei männliche und zwei weibliche Individuen zeigten im Alter von 16,0 +/- 2,4 Jahren pathologische Gonadotropin- Spitzenspiegel und Östradiol- bzw. Testosteron- Basalwerte, die das Vorliegen einer zentralen Hormonstörung nahelegten. Periphere Dysfunktionen konnten aufgrund fehlender HMG- und / oder HCG- Stimulationstests nicht sicher ausgeschlossen werden.

Die genaue Lokalisation *zentraler Hormonstörungen im Bereich des Hypothalamus und / oder der Adenohypophyse* wird kontrovers diskutiert: A. Allegra et al. beobachteten eine signifikante Abnahme der LH- Spitzenwerte nach Gabe von zwei aufeinanderfolgenden LHRH- Boli und interpretierten diesen LH- Abfall als Unfähigkeit der Adenohypophyse, Gonadotropine zu synthetisieren und / oder zu speichern [8]. Demgegenüber sprechen die Untersuchungsergebnisse von R. Chatterjee et al., die anhand einer Gruppe von 15 Thalassämie- Patientinnen multiple Pulsdefekte der Gonadotropinsekretion in Form von Amplitudenreduktion, signifikanter Zunahme des SE („sleep-entrained“) -Pulsanteils und Fehlen der Pulsvariabilität feststellten, eher für eine Schädigung im Bereich des Hypothalamus [74, 75].

Histologische Untersuchungen des Hypophysenvorderlappens brachten eine präferenzielle Lokalisation von Eisenablagerungen im Bereich der gonadotropen Zellen der Adenohypophyse zur Darstellung. Hämosiderosebedingte Schädigungen im Bereich der Hypophyse scheinen somit zumindest teilweise eine Rolle bei der Pathogenese des Hypogonadismus zu spielen [27].

Drei unserer Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus wurden jenseits des 16. Lebensjahres einer *Substitutionstherapie mit Östrogen- bzw. Testosteronderivaten* unterzogen, die das Einsetzen der Menarche, die Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale sowie das Wiederansteigen der Wachstumsgeschwindigkeit zur Folge hatte.

Die *Substitution von Sexualhormonen und Gonadotropinen* stellt ein erfolgversprechendes Behandlungsprinzip bei Thalassämie- Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus dar [40, 94, 174]: H. Landau et al. untersuchten den Einfluß der Androgentherapie auf die pubertäre Entwicklung von fünf weiblichen und neun männlichen Individuen mit Pubertätsverzögerung. Die Mehrzahl der Patienten reagierte nicht nur mit einem Fortschreiten der Pubertät sondern zeigte zudem ein Wiederansteigen der Wachstumsgeschwindigkeit [174].

De Sanctis et al. behandelten 10 Thalassämie- Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus über ein bis vier Jahre mit exogenen Gonadotropinen. Nach HCG- Administration war eine Zunahme des Hodenvolumens bei allen sowie ansteigende Spermienzahlen bei sieben Individuen zu beobachten. Bei fünf von acht Patienten konnte durch die zusätzliche Gabe von HMG eine weitere Zunahme des Hodenvolumens sowie der Spermienzahl und -motilität induziert werden. Demgegenüber zeigten drei Individuen eine persistierende Azoospermie trotz kontinuierlicher Kombinationstherapie mit HCG und HMG. Bei neun Patienten war ein positiver Effekt der Gonadotropinsubstitution auf die Wachstumsgeschwindigkeit zu verzeichnen [94].

Die Gabe von HMG- und HCG stellt darüberhinaus eine vielversprechende Methode zur Behandlung der *Anovulation* bei Thalassämie- Patientinnen dar, durch die in vielen Fällen ein Kinderwunsch erfüllt werden kann [50, 95].

In Hinblick auf die *Eisenüberladung* konnten zahlreiche Autoren eine Assoziation signifikant erhöhter *Serum- Ferritinspiegel* mit der Manifestation einer Pubertätsverzögerung bei Patienten mit Thalassaemia major feststellen [48, 146, 172]. Weitere Studien brachten das Vorliegen negativer Korrelationen zwischen Ferritinkonzentrationen und Gonadotropin- sowie Androgen-Spitzenpiegeln nach Stimulationstests zum Nachweis [94, 217].

Auch die Vermeidung einer hochgradigen Eisenüberladung durch früh einsetzende und intensive *Deferoxamintherapie* scheint einen positiven Einfluß auf den Pubertätsverlauf der Thalassämie- Patienten zu haben und stellt somit die pathogenetische Bedeutung der Eisentoxizität für die Manifestation pubertärer Entwicklungsstörungen bei Thalassaemia-major- Patienten in den Vordergrund:

N. Bronsiegel-Weintrob et al., die eine Gruppe von 40 Patienten mit Thalassaemia major untersuchten, beobachteten einen unbeeinträchtigten Pubertätsverlauf bei 90 % der Individuen, die erste DFO- Gaben im ersten Lebensjahrzehnt erhielten. Demgegenüber waren nur 38 % der Patienten, deren Deferoxamintherapie im zweiten Lebensjahrzehnt einsetzte, durch eine normale Pubertätsentwicklung gekennzeichnet [48]. Durch die Untersuchungen von W. Beck et al. konnte die Reversibilität pathologischer Gonadotropinsekretion infolge intensiver Chelattherapie bestätigt werden. Die Studie umfaßte fünf Mädchen mit Pubertätsverzögerung und fehlender nächtlicher Gonadotropin- Pulsatilität, die eine Normalisierung des Gonadotropinrhythmus sowie ansteigende Östradiolkonzentrationen nach intensiver Chelattherapie über 12 bis 18 Monate zeigten [24].

Andere Studien konnten den positiven Effekt intensiver Chelattherapie auf die Pubertätsentwicklung bei Patienten mit Thalassaemia major nicht bestätigen [35, 192, 193, 261]. So beobachteten C. Wang et al. eine Persistenz pubertärer Entwicklungsverzögerung bei sechs Thalassämie- Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus, die über drei Jahre einer intensiven Deferoxamintherapie unterzogen wurden. Die Autoren führten dies auf eine Irreversibilität hämosiderosebedingter Schädigungen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium der Thalassämie zurück [290].

Unsere Untersuchungen konnten keine eindeutigen Hinweise über den Einfluß hochgradiger Eisenbeladung und intensiver Chelattherapie auf die pubertäre Entwicklung der Thalassaemia-major- Patienten liefern. Die Auswertungen bestätigen jedoch – in Übereinstimmung mit der Literatur - eine hohe Prävalenz pubertärer Entwicklungsverzögerung bei den männlichen und weiblichen Thalassaemia-major- Patienten unseres Kollektivs. Als hormonelle Ursache wurde bei der Mehrzahl der Individuen ein hypogonadotroper Hypogonadismus mit mangelhafter Gonadotropinsekretion festgestellt.

5.2.1.3. Schilddüse / Hypothyreose

Die in der Literatur angegebene *Prävalenz* der Hypothyreose bei Patienten mit Thalassaemia major zeigt mit Prozentzahlen zwischen 4,4 und 60 % eine große Variabilität [3, 36, 56, 93, 109, 151, 234, 250]: Im Rahmen einer italienischen Multicenter- Studie, die eine Population von 1861 Patienten mit Thalassaemia major umfaßte, wurde eine Prävalenz von 6,2 % sowie ein mittleres Lebensalter von 15,8 +/- 5 Jahren bei Erstmanifestation einer primären Hypothyreose

ermittelt [146]. E.Y.W. Kwan et al. untersuchten 68 Thalassämie- Patienten in Hongkong und brachten eine Hypothyreose- Prävalenz von nur 4,4 % zum Nachweis [172]. Demgegenüber stellten S. Andò et al. anhand einer longitudinalen Studie, die 45 Thalassaemia-major- Patienten im Alter von 8 bis 35 Jahren umfaßte, eine Prävalenz von 11,1 % (dekompensierte primäre Hypothyreose) bzw. 33,3 % (subklinische Hypothyreose) unter Beweis [14].

Die Unterschiede in der Häufigkeit thyroïdaler Dysfunktionen liegen einerseits im variierenden Durchschnittsalter der untersuchten Patienten begründet und können andererseits auf die Anwendung differierender Behandlungsprotokolle zurückgeführt werden.

Innerhalb unseres Kollektivs waren sieben von insgesamt 17 untersuchten Individuen im Alter von 11,1 +/- 4,7 Jahren von einer *dekompensierten primären Hypothyreose* betroffen. Drei Patienten entwickelten eine *kompensierte Hypothyreose* (Manifestationsalter 15,3 +/- 4,5 Jahre) mit (noch) im Normbereich liegenden peripheren Schilddrüsenhormonwerten.

In der Regel ist zuerst die Schilddrüse als Endorgan der Hormonachse von hämosiderosebedingten Schädigungen betroffen [175, 192]. Später können in seltenen Fällen Störungen der zentralen Regulationsmechanismen (Hypothalamus-Hypophysen- Ebene) hinzukommen [175]. Unsere Patienten zeigten ausnahmslos *pathologische Veränderungen der peripheren Schilddrüsenhormone*, die mit (infolge negativer Rückkopplungsmechanismen) erhöhten TSH- Konzentrationen einhergingen.

Die charakteristischen Hormonveränderungen einer *kompensierten Hypothyreose* mit erhöhter TSH- Sekretion bei (noch) im Normbereich liegenden Thyroxin (T4)- und Trijodthyronin (T3) - Spiegeln werden bei polytransfundierte Thalassämie- Patienten subklinisch, im Rahmen der Routine- Laboruntersuchungen aufgedeckt. Die Erschöpfung der hypophysären TSH- Sekretion führt schließlich zur *dekompensierten Hypothyreose*, die durch einen Abfall der peripheren Schilddrüsenhormone gekennzeichnet ist und *charakteristische Symptome* in Form von Antriebslosigkeit, Müdigkeit, Adipositas, Myxödemem, reduziertem Hautturgor, Wachstumsverzögerung und Herzinsuffizienz zur Folge haben kann [175, 182, 190, 286b].

Typische Symptome in Form von starker Gewichtszunahme, myxödemartigen Veränderungen an den Beinen, Wachstumsretardierung sowie kardialer Dekompensation traten bei zwei unserer Patienten mit dekompensierter Hypothyreose in Erscheinung. Zwei Individuen mit ähnlich gravierenden Störungen der Schilddrüsenfunktion zeigten mildere Symptome wie Wachstumsverzögerung und Leistungsminderung.

Die Zusammenhänge *thyroidaler Dysfunktion mit Parametern der Eisenüberladung* werden in der Literatur kontrovers diskutiert: Diverse Autoren stellten eine Korrelation hoher Ferritinwerte und hochgradiger Transfusionssiderose (gemessen am transfundierten Blutvolumen) mit dem Auftreten thyroidaler Funktionsstörungen bei Patienten mit *Thalassaemia major* unter Beweis [3, 14, 109, 146, 147, 197]. Andere Untersuchungen widerlegten diese Zusammenhänge [62, 175, 192, 234, 286b].

Innerhalb unseres Kollektivs waren die Patienten, die eine dekompensierte Hypothyreose entwickelten, durch deutlich höhere Lebereisenkonzentrationen und Ferritinspiegel gekennzeichnet als jene Individuen, die im gleichen Lebensalter eine euthyreote Stoffwechsellage zeigten. Die Auswertung der Chelattherapie ließ keine Rückschlüsse über die Auswirkungen frühzeitiger DFO- Therapie auf die spätere Manifestation einer Hypothyreose bei unseren Patienten zu.

In der Literatur ist der protektive Effekt einer früh (im ersten Lebensjahrzehnt) einsetzenden Deferoxamin- Therapie auf die Schilddrüsenfunktion bei Patienten mit *Thalassaemia major* eine häufige Beobachtung [3, 109, 146]. Darüberhinaus brachten longitudinale Studien von H. Landau et al. und V. De Sanctis et al. die Erkenntnis, daß die *Hypothyreose* im frühen Stadium der Hormonstörung *durch intensive Deferoxamintherapie reversibel* sein kann [93, 175].

Unsere Untersuchungen bestätigten diese Beobachtung: Zwei Individuen, die im fünften und sechsten Lebensjahr eine dekompensierte primäre Hypothyreose manifestierten, zeigten unter regelmäßiger Chelattherapie eine konstante Abnahme der biomagnetometrisch ermittelten Lebereisenkonzentration von initial über 8000 ug Eisen / g Lebergewebe auf unter 3000 ug Eisen / g Lebergewebe, worauf im 7. bzw. 11. Lebensjahr eine spontane Normalisierung der Schilddrüsenhormonwerte zu beobachten war.

Die bei zahlreichen Studien ermittelte geringgradige Eisenüberladung bei jenen *Thalassaemia-major*- Patienten, die von einer primären Hypothyreose betroffen waren, führte zu der Annahme, daß *weitere Pathomechanismen bei der Entstehung thyroidaler Dysfunktionen* von Bedeutung sein müssen [175, 192, 234]:

S. Magro et al. vermuteten einen schädigenden Einfluß rezidivierender *Hypoxien* auf das Schilddrüsen- gewebe, insbesondere bei jenen Patienten, die durch ein geringdosiertes Transfusionsregime dauerhaft Hämoglobinwerten um 7 - 8 g/dl ausgesetzt waren. Zusätzlich führte die gesteigerte intestinale Eisenresorption bei Patienten mit chronischen Anämiezuständen zu irreversiblen Organschäden durch Häm siderose [190].

Entsprechend beobachteten M.F. Celani et al. an einer Gruppe von fünf präpubertären Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage und einer Patientin mit primärer Hypothyreose einen signifikanten Anstieg der T3- und fT3- Spiegel nach Anhebung der mittleren Hämoglobinwerte durch Intensivierung der Transfusionstherapie. Als Ursache für diese Veränderung vermuteten sie eine Aktivitätssteigerung des peripheren T4-Monodejodierungsprozesses durch die erhöhte Sauerstoffzufuhr [68].

Auch der *Koexistenz von Lebererkrankungen* mit der Folge reduzierter peripherer Umwandlung des inaktiven Schilddrüsenhormons zur aktiven Form wurde als pathogenetischer Faktor der primären Hypothyreose bei Thalassaemia-major- Patienten Bedeutung beigemessen [184, 250]. Diese Vermutung beruhte auf dem Nachweis reduzierter T3 und fT3- Spiegel bei gleichzeitig im Normbereich liegenden TSH-, T4- und fT4 -Werten und wurde als „*Low-T3- Syndrome*“ bezeichnet [63, 250].

Die für das Low-T3- Syndrom charakteristischen Hormonveränderungen waren bei den Individuen unseres Patientenkollektivs nicht nachweisbar.

Die Beobachtungen zeigen, daß die primäre Hypothyreose eine relativ häufige Hormonstörung bei Patienten mit Thalassaemia major darstellt, die in einer Schädigung der Schilddrüse als Endorgan der Hormonachse begründet liegt und unter intensiver Chelattherapie in einigen Fällen reversibel sein kann. Pathogenetisch kommen Eisenüberladung, rezidivierende Hypoxien und Lebererkrankungen in Betracht.

5.2.1.4. Pankreas / Diabetes mellitus

Zwei von insgesamt 10 unserer Thalassämie- Patienten, die das 15. Lebensjahr überschritten, manifestierten im Alter von 16 Jahren einen *Diabetes mellitus*. Eine weitere Patientin zeigte im neunten Lebensjahr eine diabetische Stoffwechsellage, die als Begleiterscheinung einer hochdosierten Glukokortikoidtherapie interpretiert wurde, die im Rahmen einer Graft-Versus-Host-Reaktion nach Knochenmarktransplantation erforderlich war.

Sieben Individuen entwickelten im ersten und zweiten Lebensjahrzehnt (mittleres Alter 10,1 +/- 6,3 Jahre) nüchtern- Blutzuckerwerte zwischen 110 und 140 mg/dl im Sinne einer *beeinträchtigten Glukosetoleranz (IGT)* (Abschnitt 4.4.2.).

Die *Prävalenz* des Diabetes mellitus bei Patienten mit Thalassaemia major ist wechselnd und liegt im Allgemeinen bei 2 bis 20 % [54a, 97, 146, 154, 172, 289]. Unter 1861 Thalassaemia-major-Patienten, die im Rahmen einer italienischen Multicenter-Studie untersucht wurden, waren 4,9 % von einem Diabetes mellitus betroffen. Das mittlere Lebensalter bei Erstdiagnose betrug 18,1 +/- 4,8 Jahre [146]. Ähnlich lagen die Ergebnisse von E.Y.W. Kwan et al., die anhand einer Gruppe von 68 Thalassämie-Patienten in Hongkong eine Diabetes-Prävalenz von 5,9 % mit Erkrankungsbeginn jenseits des 13. Lebensjahres feststellten [172]. Die Untersuchungen von C. Kattamis et al. an 43 Thalassaemia-major-Patienten im Alter von 14 bis 20 Jahren hatten eine Prävalenz von 21 % für IGT und 7 % für Diabetes mellitus zum Ergebnis. Unter den verbleibenden Patienten mit unbeeinträchtigter Glukosetoleranz wiesen 32 % eine erhöhte Insulinantwort im oralen Glukosetoleranztest auf [156].

Der Nachweis überschießender Insulin-Spitzenpiegel im oralen Glukosetoleranztest ist eine häufige Beobachtung bei Thalassaemia-major-Patienten, die sonst eine unbeeinträchtigte Glukosetoleranz aufweisen [181, 239, 243]. P.A. Merkel et al. stellten die Existenz eines *Hyperinsulinismus* bei pubertären Thalassämie-Patienten unter Beweis und führten dies auf das Vorliegen einer reduzierten Gewebssensitivität für Insulin bei fortgeschrittener Häm siderose zurück [199].

Ein Hyperinsulinismus war bei den Individuen unseres Kollektivs nicht erkennbar. Demgegenüber ließ ein Thalassaemia-major-Patient mit gestörter Glukosetoleranz einen reduzierten Insulin-Basalwert sowie einen verzögerten Insulinanstieg im oralen Glukosetoleranztest erkennen. Die Patienten, die einen Diabetes mellitus entwickelten, zeigten keine Auffälligkeiten der Insulinsekretion.

Wie oben genannte Studien zeigen, werden Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei Patienten mit Thalassaemia major meist im Laufe des zweiten Lebensjahrzehnts manifest. Darüber hinaus sind signifikante Korrelationen von Inzidenz und Schweregrad der IGT mit dem Lebensalter betroffener Individuen erkennbar [156].

Als *pathogenetische Faktoren* des Diabetes werden sowohl hämosiderosebedingte Schädigungen des Pankreas als auch Störungen des Glukosestoffwechsels durch chronische Hepatopathien sowie verabreichte Medikamente - insbesondere Hormone - angesehen [12, 18, 97, 156].

Die Pathogenese des Diabetes mellitus ist noch nicht ganz geklärt: Meist wird Jahre vor Auftreten des Diabetes mellitus eine *gestörte Glukosetoleranz (IGT)* beobachtet [55, 97, 307]. Die IGT wird wahrscheinlich durch eine zunehmende Insulinresistenz im Laufe der Pubertät und / oder bei gestörter Leberfunktion ausgelöst und kann vorübergehend durch eine erhöhte Insulinsekretion kompensiert werden. In diesem Stadium ist die Manifestation einer *Hyperinsulinämie* infolge vermehrter β -Zellsekretion und / oder reduziertem Insulinabbau bei eingeschränkter Leberfunktion möglich. Kommt es zur Erschöpfung der Insulinreserven und / oder zur Schädigung der β -Zellen des Pankreas durch Eisenüberladung wird der *Diabetes mellitus* mit (relativem) Insulinmangel manifest [65, 97, 181, 199, 220, 300].

Die zunehmende Eisenbeladung und Fibrosierung des Pankreasparenchyms führt bei älteren Patienten zu *sonografisch erfaßbaren Organveränderungen* in Form von erhöhter Gewebsechogenität mit normaler oder reduzierter Organgröße, die schon vor dem Auftreten endokriner Störungen erkennbar sind und mit einem erhöhten Diabetesrisiko einhergehen [105, 134, 219, 281]. M. Theochari et al. untersuchten den *prognostischen Wert der Pankreassonographie* bei 34 Patienten mit Thalassaemia major und beobachteten signifikant erhöhte Blutglukosewerte im oralen Glukosetoleranztest bei jenen Individuen, die eine angehobene Echogenität des Pankreasparenchyms in der Sonographie zeigten [281].

Die Ultraschalluntersuchungen unserer Patienten brachten Echogenitätsanreicherungen des Pankreas sowohl bei Patienten mit Diabetes mellitus und IGT als auch bei fast einem Drittel der Individuen mit unbeeinträchtiger Glukosetoleranz zur Darstellung. Ein direkter Zusammenhang mit dem Schweregrad der Erkrankung war nicht erkennbar. Darüberhinaus zeigte eine Patientin mit Diabetes mellitus eine inhomogene Echogenitätsverteilung und disseminierte Verkalkungsherde innerhalb des Pankreasparenchyms.

Im Gegensatz zu den von M. Theochari et al. beobachteten Korrelationen sonographisch erfaßbarer Pankreasveränderungen mit der Manifestation von Störungen der Glukosetoleranz ließen *histologische Untersuchungen* von D. Sonakul keine Rückschlüsse auf die pathogenetische Bedeutung der Eisenüberladung für die Entstehung des Diabetes bei Patienten mit Thalassaemia major zu: Der Autor untersuchte das Pankreasparenchym bei 81 Thalassämie-Patienten (β -Thalassämie, β -Thalassämie / HbE-Disease und HbH-Disease) und brachte bei der Mehrzahl der Individuen inklusive zwei Patienten, die an einer diabetischen Ketoazidose verstarben, eine nur geringgradige Hämosiderinbeladung des Pankreasgewebes zum Nachweis.

Demgegenüber kamen schwere siderotische Veränderungen mit begleitender Gewebsfibrose bei einem Diabetes- Patienten und drei Individuen mit euglykämischer Stoffwechsellaage zur Darstellung. Die Eisenablagerungen korrelierten mit dem Patientenalter und nahmen bei splenektomierten Patienten deutlich schwerere Ausmaße an [267]. Der Nachweis einer β -Zell- Hyperplasie bei Thalassämie- Patienten mit (noch) unbeeinträchtigter Glukosetoleranz wurde als Folge einer peripheren Insulinresistenz bei prädiabetischer Stoffwechsellaage interpretiert [241].

Zahlreiche Autoren beobachteten signifikante Korrelationen der Serum- Ferritinwerte mit der Prävalenz gestörter Glukosetoleranz bei den Thalassaemia-major- Patienten ihrer Kohorten und stellten dadurch die Bedeutung der *Eisenüberladung* für die Pathogenese des Diabetes mellitus in den Vordergrund [12, 64, 146, 154, 289, 300]. Eine Studie von P.A. Merkel et al. brachte zudem eine Assoziation hochgradiger (anhand des Transfusionsvolumens ermittelter) Eisenbeladung mit dem Auftreten einer beeinträchtigten Glukosetoleranz zum Nachweis [199].

Entsprechend vermag das *Deferoxamin* - in seiner Eigenschaft als Eisenchelator - Prävalenz und Schweregrad des Diabetes mellitus signifikant zu reduzieren [216]. Auch bereits manifeste Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels können bei Patienten mit hochgradiger Eisenbeladung unter intensiver Chelattherapie reversibel sein [97, 156, 300].

Eine Langzeitstudie von V. De Sanctis et al., die ein Kollektiv von 448 Thalassaemia-major-Patienten umfaßte, stellte den protektiven Einfluß des Deferoxamins auf den Kohlenhydratstoffwechsel bei Thalassämie- Patienten jedoch in Frage: Die Autoren beobachteten ein geringeres Manifestationsalter für IGT und Diabetes mellitus insbesondere bei jenen Individuen, die einer intensiven Chelattherapie unterzogen wurden und führten dies auf die Existenz einer *diabetogenen Eigenschaft des Deferoxamins* zurück. Auch schädigende Wirkungen einer hochgradigen Eisenüberladung bei jüngeren Individuen, die eine inadäquate, den höheren Bedürfnissen nicht angepaßte Chelattherapie erhielten, wurde ursächlich in Betracht gezogen [97].

Innerhalb unseres Patientenkollektivs waren aufgrund der geringen Anzahl verfügbarer Daten keine Einflüsse hochgradiger Eisenbeladung auf die Manifestation von Störungen der Glukosetoleranz erkennbar: Sowohl die Patienten, die einen Diabetes mellitus entwickelten als auch jene Individuen, die eine normale Glukosetoleranz zeigten, waren durch einen überwiegend frühen Transfusionsbeginn, mäßig bis stark erhöhte Ferritinspiegel und eine ähnliche Altersverteilung bei DFO- Therapiebeginn gekennzeichnet.

Die Manifestation eines Diabetes mellitus scheint bei Patienten mit Thalassaemia major darüberhinaus *familiären Risikofaktoren* zu unterliegen: So beschrieben zahlreiche Studien die Beobachtung, daß die Mehrzahl der Thalassaemia-major- Patienten, die eine gestörte Glukosetoleranz zeigten, durch die Existenz eines an Diabetes mellitus erkrankten Elternteils gekennzeichnet waren [54a, 97, 154, 253, 300].

Innerhalb unseres Patientenkollektivs war eine Patientin, die einen primären Diabetes mellitus entwickelte, durch das Vorliegen einer mütterlichen Erkrankung an einem Typ-II- Diabetes gekennzeichnet. Alle anderen Individuen mit diabetischer Stoffwechsellage oder IGT zeigten diesbezüglich keine Auffälligkeiten.

Zusammenfassend ist der Diabetes mellitus bei Patienten mit Thalassaemia major eine seltener beobachtete Hormonstörung, die sowohl auf eine mangelhafte Ansprechbarkeit des Körpergewebes auf Insulin (Insulinresistenz) als auch auf Störungen der Insulinsekretion bei zunehmender Erschöpfung der Insulinreserven zurückzuführen ist. Neben der Eisenüberladung als wichtigstem Faktor scheinen Lebererkrankungen, diabetogene Eigenschaften des Deferoxamins und eine familiäre Disposition gegenüber Diabetes mellitus pathogenetisch eine Rolle zu spielen.

5.2.1.5. Nebenschilddrüse / Hypoparathyreoidismus

Der Hypoparathyreoidismus ist eine mit einer *Prävalenz* von 1,5 bis 5 % eher selten beobachtete endokrine Komplikation bei Patienten mit Thalassaemia major, die im zweiten Lebensjahrzehnt in Erscheinung tritt und eine steigende Prävalenz jenseits des 15. Lebensjahres zeigt [5, 92, 146, 156, 172, 223]. Gelegentlich werden *Symptome* der Osteoporose wie Rückenschmerzen und pathologische Frakturen beobachtet. Muskelschmerzen und -krämpfe, Parästhesien und Krampfanfälle treten selten in Erscheinung [120, 156].

Die *Diagnose* wird durch den Nachweis einer Hypokalzämie (Gesamtkalziumspiegel unter 2,0 mmol/l), Hyperphosphatämie (anorganisches Phosphat über 2,26 mmol/l), normaler oder herabgesetzter Konzentrationen der Alkalischen Phosphatase (AP) und normaler oder reduzierter Parathormon (PTH)- Spiegel gestellt [86, 120, 156].

Als *ursächliche Faktoren* des Hypoparathyreoidismus kommen reduzierte PTH- Spiegel aufgrund hämosiderosebedingter Schädigungen der Epithelkörperchen sowie infolge vermehrter Knochenresorption bei ineffektiver Erythropoese in Betracht [92, 289, 305].

Die Folge verminderter PTH- Ausschüttung und chronischer Hepatopathien ist eine reduzierte Synthese von 1,25- Dihydroxicholecalciferol (Calcitriol), die konsekutiv zu verminderter intestinaler Resorption sowie erhöhter renaler Ausscheidung von Kalzium und Phosphat führt. Die Resultate sind gestörte Mineralisation, Osteoporose und sekundäre Deformierungen des Skelettsystems [84, 156, 286a, 304, 305].

Innerhalb unseres Kollektivs entwickelten zwei Thalassaemia-major- Patienten im 18. und 20. Lebensjahr einen *Hypoparathyreoidismus*. Beide Patienten waren durch ausgeprägte osteoporotische Veränderungen des gesamten Körperskeletts gekennzeichnet.

Die Auswertung der Hämosiderose- Parameter hatte den Nachweis einer hochgradigen Eisenbeladung (gemessen an Lebereisen- und Ferritinkonzentrationen) sowie eines frühen Transfusionsbeginns bei den betroffenen Thalassaemia-major- Patienten zum Ergebnis.

Die *Korrelation hoher Ferritinwerte mit der Prävalenz parathyroidaler Dysfunktion* ist eine häufige Beobachtung bei Patienten mit Thalassaemia major [146, 151]. V. de Sanctis et al. konnten diesen Zusammenhang nicht bestätigen und vermuteten das Vorliegen einer individuellen Vulnerabilität der Nebenschilddrüse gegenüber hämosiderosebedingten Schädigungen. Auch Auswirkungen hochgradiger Eisenbeladung vor Einführung einer Chelattherapie in frühen Lebensjahren wurden ursächlich für die Manifestation eines Hypoparathyreoidismus in Betracht gezogen [92].

5.2.1.6. Nebennierenrinde / Hypokortizismus

Der *Hypokortizismus* ist – wie der Hypoparathyreoidismus - eine selten beobachtete endokrine Komplikation bei Patienten mit Thalassaemia major [82, 172, 289]. Die basale Glukokortikoid-Produktion und die Antwort auf Stimulation durch ACTH und Insulin fallen bei jüngeren Patienten im Allgemeinen normal aus, können bei älteren Patienten – bedingt durch Dysfunktionen der Nebennierenrinde - jedoch vermindert sein [13, 30, 195a, 223, 261]. Auch hämosiderosebedingte Schädigungen der Hypophyse mit konsekutivem ACTH- Mangel können ursächlich bei der Manifestation des Hypokortizismus eine Rolle spielen [27, 285].

Eine Untersuchung von 68 Thalassaemia-major- Patienten in Hongkong hatte bei nur einem Patienten den Nachweis reduzierter Kortisol- Spitzenspiegel nach Insulin- induzierter Hypoglykämie zum Ergebnis [172]. Im Rahmen einer italienischen Multicenter- Studie, die eine Population von 1861 Thalassaemia-major- Patienten umfaßte, trat kein einziger Fall eines Hypokortizismus in Erscheinung [146]. Auch C. Vullo et al. beobachteten normale Serum-Kortisol-, ACTH- und Urin-Kortisolspiegel bei 22 Patienten mit Thalassaemia major [289].

Innerhalb unseres Kollektivs entwickelten zwei Thalassaemia-major- Patienten im 16. Lebensjahr einen Hypokortizismus. Reduzierte Kortisol- Basalwerte und pathologische Kortisol- Spitzenspiegel nach Insulin- / LVP- induzierter Hypoglykämie wiesen auf eine Schädigung im Bereich des Endorgans - der Nebennierenrinde. Aufgrund fehlender ACTH- Basal- und Provokationstests konnte eine Störung im Bereich der Adenohypophyse nicht sicher ausgeschlossen werden. Beide Patienten sind durch die Manifestation multipler Hormonstörungen und hochgradiger Eisenbeladung im zweiten Lebensjahrzehnt gekennzeichnet.

Die Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen zahlreicher Studien überein, die Assoziationen des Hypokortizismus mit multiplen Endokrinopathien, hochgradiger Eisenbeladung und mangelhafter DFO- Therapie bzw. -Compliance bei den Thalassaemia-major- Patienten ihrer Kohorten feststellten [13, 30, 223, 261].

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden 19 Patienten mit Thalassaemia major und intermedia, die zwischen 1964 und 1997 an der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Hamburg - Eppendorf betreut wurden, in Hinsicht auf die Häufigkeit und das Manifestationsalter endokriner Komplikationen untersucht. Die Ergebnisse wurden mit Parametern der Eisenüberladung (Beginn der Transfusions- und Deferoxamintherapie, Ferritinwerte, biosuszeptometrisch ermittelte Lebereisenkonzentrationen) verglichen und in einigen Fällen Rückschlüsse auf die Auswirkungen hochgradiger Eisenbeladung für die Manifestation endokriner Störungen gezogen. Alle Patienten erhielten regelmäßige Bluttransfusionen auf der Basis eines Hochtransfusionsregimes sowie Deferoxamin nach allgemein üblichen Therapiestandards.

Übereinstimmend mit Ergebnissen der Literatur stellten Klein- und Minderwuchs sowie Beeinträchtigungen der pubertären Entwicklung die häufigsten endokrinen Komplikationen der Individuen unseres Kollektivs dar. Weniger häufig wurden primäre Hypothyreose, Diabetes mellitus, Hypoparathyreoidismus und Hypokortizismus beobachtet. Die Mehrzahl der Patienten entwickelte charakteristische, rachitisartige Alterationen des Skelettsystems sowie eine Retardierung des Skeletalters um mehr als ein Jahr. Schwerste Knochenveränderungen wurden bei Patienten mit einer Thalassaemia intermedia als Grunderkrankung beobachtet.

Bei drei Thalassaemia-major- Patienten war im zweiten Lebensjahrzehnt ein partieller Hypopituitarismus mit Beeinträchtigung von mindestens zwei Hormonsystemen nachweisbar. Alle Individuen zeigten Störungen der Gonadotropinsekretion. Bei zwei Patientinnen waren darüberhinaus reduzierte Prolaktinkonzentrationen, bei einem Patienten eine verminderte STH- Ausschüttung nach entsprechenden Provokationstests zu beobachten. Die TSH- Basal- und Spitzensekretion lag bei allen untersuchten Individuen im Normbereich.

Die Ursache für die Hypothyreose war in allen Fällen eine primäre Hormonstörung im Bereich des Endorgans. Der Hypogonadismus ließ sich in vier Fällen auf Dysfunktionen der gonadotropinsezernierenden Zellen der Adenohypophyse zurückführen. Eine assoziierte Schädigung im Bereich der Nebennierenrinde bzw. der Gonaden konnte aufgrund fehlender Hormontests nicht sicher ausgeschlossen werden. Zwei Individuen, die einen primären Diabetes mellitus entwickelten, zeigten normale Insulin- Basal- und Spitzenwerte im oralen Glukosetoleranztest - hinweisend auf das Vorliegen einer peripheren Insulinresistenz als Ursache für die beeinträchtigte Glukosetoleranz.

In wenigen Fällen kam es zur Manifestation endokriner Störungen (Wachstumsretardierung und Hypothyreose) im Laufe des ersten Lebensjahrzehnts. Die höchste Prävalenz endokriner Komplikationen wurde jenseits des 15. Lebensjahres beobachtet. Diese Entwicklung ist wahrscheinlich durch die zunehmende Eisenbeladung v.a. der Thalassaemia-major- Patienten bedingt, die durch das Hochtransfusionsregime einem steigenden Risiko für hämosiderosebedingte Schädigungen von Herz, Leber und endokrinen Organen ausgesetzt sind.

Der genaue Mechanismus eiseninduzierter Organschädigungen ist noch ungewiß. Wahrscheinlich spielen die Bildung freier Radikale und Lipidperoxidation mit der Folge mitochondrialer, lysosomaler und sarcolemmaler Membranschädigungen eine Rolle.

Durch die Einführung des Hochtransfusionsregimes und Intensivierung der Chelattherapie konnte die Lebenserwartung von Thalassämie- Patienten in den vergangenen Jahrzehnten erheblich gebessert werden. Die weiterhin bestehende, mit steigendem Lebensalter zunehmende Eisenbeladung der betroffenen Individuen, stellt die Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen und gegebenenfalls sorgfältiger Behandlung endokriner Komplikationen zunehmend in den Vordergrund. Weitere Anstrengungen werden zukünftig in Hinblick auf die Entwicklung oraler Chelatbildner, die Minimierung der Risiken einer Knochenmarktransplantation sowie den Einsatz und die Optimierung der Gentherapie erforderlich sein.

7. Literaturverzeichnis

1. Addison GM, Beamish MR, Hales CN, Hodgkins M, Jacobs A, Llewellyn P: An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol.* 1972, 25: 326-329
2. Agarwal MB, Gupte SS, Viswanathan C, Vasandani D, Ramanathan J, Desai N, Puniyani RR, Chhablani AT: Long-term assessment of efficacy and safety of L1, an iron chelator, in transfusion-dependent thalassaemia: Indian trial. *Brit J Haematol.* 1992, 82: 460-466
3. Agarwal MB, Shah S, Vishwanathan C, Rajadhyaksha G, Bhave AA, Dube SR, Billa V, Malkan G, Bajan K: Thyroid dysfunction in multi-transfused iron loaded thalassaemia patients. *Indian Pediatr.* 1992, 8: 997-1002
4. Al-Refaie FN, Wonke B, Hoffbrand AV, Wickens DG, Nortey P, Kontoghiorghes GJ: Efficacy and possible adverse effects of the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1) in thalassaemia major. *Blood.* 1992, 80: 593-599
5. Alagna S, Masala A, Gallisai D, Ginanni A, Burrari C, Pinna A, Rassa S, Rovasio P, Devilla L: Parathyroid function and bone metabolism in beta thalassaemia major: effects of sex steroid treatment. *Eur J Med.* 1992, 1 (3): 153-157
6. Aldouri MA, Wonke B, Hoffbrand AV, Flynn DM, Laulicht M, Fenton LA, Scheuer PJ, Kibbler CC, Allwood CA, Brown D: Iron state and hepatic disease in patients with thalassaemia major, treated with long-term subcutaneous desferrioxamine. *J Clin Pathol.* 1987, 40: 1353-1359
7. Aldouri MA, Wonke B, Hoffbrand AV, Flynn DM, Ward SE, Agnew JE, Hilson: High incidence of cardiomyopathy in beta-thalassaemia patients receiving regular transfusion and iron chelation: reversal by intensified chelation. *Acta Haematol.* 1990, 84: 113-117
8. Allegra A, Capra M, Cuccia L, Pulejo ML, Raineri L, Corselli F, Traina MC, Giannola C, La Grutta A: Hypogonadism in β -thalassemic adolescents: a characteristic pituitary-gonadal impairment. The ineffectiveness of long-term iron chelation therapy. *Gynecol Endocrinol.* 1990, 4: 181-191
9. Alter BP: Advances in the prenatal diagnosis of hematologic diseases. *Blood.* 1984, 64: 329-340
10. Alter HJ: Post transfusion hepatitis: clinical features, risk and donor testing. *Prog Clin Biol Res.* 1985, 182: 47-61
11. Anapliotou MLG, Kastanias IT, Psara P, Evangelou EA, Liparaki M, Dimitriou P: The contribution of hypogonadism to the development of osteoporosis in thalassaemia major: new therapeutic approaches. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995, 42: 279-287
12. Anastasi S, Caruso V, Cantone M, Magnano C: Insulin-dependent Diabetes mellitus in a Group of young people with beta-Thalassaemia major. In: Andò S, Brancati C (eds): *Endocrine disorders in thalassaemia.* Springer-Verlag, Berlin. 1995, pp 149-152

13. Andò S, Giacchetto C, Bria M, Tagarelli A, Piro A, Seidita F, Brancati C: Endocrine correlates of adrenal and testicular function with circulating ferritin plasma levels in adult thalassaemic patients. *Birth Defects: Original article series*. 1988, 23: 459-468
14. Andò S, Maggiolini M, De Luca G, Bria M, Sisci D, Lanzino M, Aquila S, Pezzi V, Giorno A, Caracciolo M, Bisconte MG, Carcioni E, Brancati C: Short-term follow-up study of thyroid function in polytransfused thalassaemic patients. In: Andò S, Brancati C (eds): *Endocrine disorders in thalassaemia*. Springer-Verlag, Berlin. 1995, pp 11-17
15. Angelucci E, Baronciani D, Lucarelli G, Giardini C, Galimberti M, Polchi P, Martinelli F, Baldassarri M, Muretto P: Liver iron overload and liver fibrosis in thalassaemia. *Bone Marrow Transplant*. 1993, 12 (suppl 1): 56-58
16. Arcasoy A, Ocal G, Kemahli S, Berberoglu M, Yildirmak Y, Canatan D, Akcurin S, Akar N, Uysal Z, Adiyaman P, Cetinkaya E: Recombinant human growth hormone treatment in children with thalassaemia major. *Pediatr Int*. 1999, 41 (6): 655-661
17. Arrigo T, Crisafulli G, Meo A, Sturiale M, Lombardo F, Miceli M, Cucinotta D, De Luca F: Glucose tolerance, insulin secretion and peripheral sensitivity in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998, 11 (suppl 3): 863-866
18. Atti G, Capra L, De Sanctis V, Vullo C, Bagni B: Beta-cell function assessed by plasma C-peptide evaluation in diabetic thalassaemic patients. *Helv Paediatr Acta*. 1983, 38: 123-132
19. Bacon BR, Britton RS: The pathology of hepatic iron overload: a free radical mediated process? *Hepatology*. 1990, 11: 127-137
20. Baldus WP, Fairbanks VF, Dickson ER, Baggenstoss AH: Deferoxamin-chelatable iron in hemochromatosis and other disorders of iron overload. *Mayo Clin Proc*. 1978, 53: 157-165
21. Barry M, Flynn DM, Letsky EA, Risdon RA: Long-term chelation therapy in thalassaemia major: effect on liver iron concentration, liver histology and clinical progress. *Br Med J*. 1974, 2: 16-20
22. Bartlett AN, Hoffbrand AV, Kontoghiorghes GJ: Long-term trial with the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1). II. Clinical observation. *British Journal of Haematology*. 1990, 76: 301-304
23. Bayley N, Pinneau SR: Tables for predicting adult height from skeletal age. *J Pediatr*. 1952, 40: 423
24. Beck W, Schroter W, Konig R, Tillmann W: Puberty-specific gonadotropin rhythm in girls with homozygous beta-thalassaemia during continuous subcutaneous desferrioxamine infusions and a simultaneous blood transfusion regimen. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1983, 131 (1): 38-41
25. Bentley DP, Cavill I, Ricketts C, Peake S: A method for the investigation of reticuloendothelial iron kinetics in man. *Brit J Haematol*. 1979, 43: 619-624
26. Beratis S: Noncompliance with iron chelation therapy in patients with β -thalassaemia. *J psychosom Res*. 1989, 33: 739-745

27. Bergeron C, Kovacs K: Pituitary siderosis. A histologic, immunocytologic and ultrastructural study. *Am J Pathol.* 1978, 93: 295-309
28. Berkovitch M, Bistritzer T, Milone SD, Perlman K, Kucharczyk W, Olivieri NF: Iron deposition in the anterior pituitary in homozygous beta-thalassemia: MRI-evaluation and correlation with gonadal function. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000, 13 (2): 179-184
29. Bezwoda WR, Bothwell TH, Torrance JD, MacPhail AP, Charlton RW, Kay G, Levin J: The relationship between marrow iron stores, plasma ferritin concentrations and iron absorption. *Scand J Haematol.* 1979, 22: 113-120
30. Bisbocci D, Camaschella C, Sperone D, Livorno P, Gambino M, Modena P: Hypothalamic pituitary adrenal function in patients with Thalassemia major. *Recenti Progressi in Medicina.* 1989, Vol. 80, No. 10, pp 551-556
31. Blau CA: Current status of stem cell therapy and prospects for gene therapy for the disorders of globin synthesis. *Baillieres Clin Haematol.* 1998, 11 (1): 257-275
32. Bonkovsky HL: Iron and the liver. *Amer J Med.* 1991, 301: 32-43
33. Bonkovsky HL, Slaker DP, Bills EB, Wolf DC: Usefulness and limitations of laboratory and hepatic imaging studies in iron storage disease. *Gastroenterology.* 1990, 99: 1079-1091
34. Borgna-Pignatti C, Castriota-Scanderberg A: Methods for evaluating iron stores and efficacy of chelation in transfusional hemosiderosis. *Haematologica.* 1991, 76: 409-413
35. Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Zonta L, Vullo C, De Sanctis V, Melevendi C, Naselli A, Masera G, Terzoli S, Gabutti V, Piga A: Growth and sexual maturation in thalassemia major. *J Pediatr.* 1985, 106: 150-155
36. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, Sabato V, Melevendi C, Cappellini MD, Verlato G: Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci.* 1998, 850: 227-231
37. Borgna-Pignatti C, Zurlo MG, De Stefano P, Boffa C, Desanctis V, Dipalma A, Digregorio L, Melevendi C, Piga A, Savato V: Outcome of thalassemia treated with conventional therapy. *Bone marrow transplant.* 1993, 1: 2-4
38. Bothwell TH, Charlton RW, Cook SD et al: *Iron metabolism in man.* Oxford, Blackwell, Scientific Publications. 1979
39. Bothwell TH, Charlton RW, Motulsky AG: Hemochromatosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (editors): *The metabolic basis of inherited disease.* New York, McGraw Hill. 1989, pp 1433-1462
40. Bozzola M, Argente J, Cisternino M, Moretta A, Valtorta A, Biscaldi I, Donnadiu M, Evain-Brion D, Severi F: Effect of human chorionic gonadotropin on growth velocity and biological growth parameters in adolescents with thalassaemia major. *Eur J Pediatr.* 1989, 148: 300-303
41. Brändle M, Galeazzi RL, Morant R, Oesterle M: Osteopenie bei β -Thalassaemia major. *Schweiz Med Wochenschr.* 1996, 126: 1867-1874

42. Brasch RC, Wesbey GE, Gooding CA, Koeper MA: Magnetic resonance imaging of transfusional hemosiderosis complicating Thalassemia major. *Radiology*, 1984, 150: 767-771
43. Brill PW, Winchester P, Giardina PJ: Deferoxamine-induced bone dysplasia in patients with thalassemia major. *A JRoentgenol*. 1991, 156 (3): 561-565
44. Brittenham GM: Disorders of iron metabolism: deficiency and overload. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H (eds): *Hematology: Basic Principles and Practice*. New York, Churchill Livingstone, 1991, pp 327-349
45. Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE, Martin MB, Griffith PM, Nienhuis AW, Young NS, Allen CJ, Farrel DE, Harris JW: Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Amer J Haematol*. 1993, 42: 81-85
46. Brittenham GM, Danish EH, Harris JW: Assessment of bone marrow and body iron stores: old techniques and new technologies. *Seminars in Hematology*. 1981, Vol 18, no 3, 195-221
- 46a. Brittenham GM, Farrel DE, Harris JW, Feldman ES, Danish EH, Muir WA, Tripp JH, Bellon EM: Magnetic-susceptibility measurement of human iron stores. *N Engl J Med*. 1982, 307: 1671-1675
47. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, Allen CJ, Farrell DE, Harris JW: Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with Thalassemia major. *New Engl J Med*. 1994, 331: 567-573
48. Bronsiegel-Weintrob N, Olivieri NF, Tyler B, Andrews DF, Freedman MH, Holland FJ: Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in β -thalassemia major. *N Engl J Med*. 1990, 323: 713-719
- 48a. Brook CG, Thompson EN, Marschall WC, Whitehouse RH: Growth in children with thalassaemia major and effect of two different transfusion regimens. *Arch Dis Child*. 1969, 44: 612
49. Cambouris T: Radiological bone changes in Thalassemia major. In: Papavasiliou C, Cambouris T, Fessas P (eds): *Radiology of thalassemia*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1989, pp 21-43
50. Canale VC, Steinherz P, New M, Erlandson M: Endocrine function in thalassaemia major. *Ann NY Acad Sci*. 1974, 232: 333-345
51. Cao A, Galanello R, Rosatelli MC: Prenatal diagnosis and screening of the hemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol*. 1998, 11 (1): 215-238
52. Cao A, Rosatelli MC: Screening and prenatal diagnosis of the hemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol*. 1993, 6 (1): 263-286
53. Cao A, Rosatelli MC, Argiolu F, De Virgillis S: Clinical experience of management of thalassemia: the sardinian experience. *Semin Hematol*. 1996, 33: 66-75
54. Cappellini MD, Graziadei G, Cicerci L, Comino A, Bianchi P, Pomati M, Fiorelli G: Butyrate trials. *Ann NY Acad Sci*. 1998, 850: 110-119

- 54a. Capra L, Atti G, De Sanctis V, Candini G: Glucose tolerance and chelation therapy in patients with thalassemia major. *Haematologica (Pavia)*. 1983, 68: 63-67
55. Caprio S, Amiel SA, Merkel P, Tamborlane WV: Insulin-resistant syndromes in children. *Hormone Research*. 1993, 39 (suppl 3): 112-114
56. Cario H, Stahnke K, Sander S, Kohne E: Epidemiological situation and treatment of patients with thalassemia major in Germany: results of the German multicenter beta-thalassemia study. *Ann Hematol*. 2000, 79 (1): 7-12
57. Carlson HE, Jacobs LS, Daughaday WH: Growth hormone, thyrotropin and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone following diethyl stilbestrol pretreatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973, 37: 488-490
58. Caruso-Nicoletti M, De Sanctis V, Capra M, Cardinale G, Cuccia L, Di Gregorio F, Filosa A, Galati MC, Lauriola A, Malizia R, Mangiagli A, Massolo F, Mastrangelo C, Meo A, Messina MF, Ponzi G, Raiola G, Ruggiero L, Tamborino G, Saviano A: Short stature and body proportion in thalassaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998, 11 (Suppl 3): 811-816
59. Cavallo L, De Mattia D, Giobbe T, Liuzzi S, Acquafredda A, Sabato V, Schettini F: Growth in homozygous β -thalassemia patients. In: Cavallo L, Jacob JC, New MI (eds): *Growth Disorders: the State of the Art*. Serono Symposia, New York, Raven Press. 1991, pp 47-54
60. Cavallo L, Gurrado R, Gallo F, Zacchino C, De Mattia D, Tato L: Growth deficiency in polytransfused β -thalassaemia patients is not growth hormone dependent. *Clin Endocrinol*. 1997, 46: 701-706
61. Cavallo L, Gurrado R, Zecchino C, Manolo F, De Sanctis V, Cisternino M, Caruso-Nicoletti M, Galati M: Short-term therapy with recombinant growth hormone in polytransfused thalassaemia major patients with growth deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998, 11 (suppl 3): 845-849
62. Cavallo L, Licci D, Acquafredda A, Marranzini M, Beccasio R, Scardino ML, Altomare M, Mastro F, Sisto L, Schettini F: Endocrine involvement in children with β -thalassemia major. Transverse and longitudinal studies. I. Pituitary-thyroidal axis function and its correlation with serum ferritin levels. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1984, 107: 49-53
63. Cavallo L, Mautone A, Altomare M, Licciulli M, Pascazio A, Schettini F: Pituitary-thyroidal function in children with β -thalassaemia major. *Acta Endocrinol*. 1981, 96: 917-921
64. Cavallo L, Trentadue F, Liuzzi S, Giobbe T, Leuzzi R, Sabato V, De Mattia D, Schettini F: A transverse and longitudinal study of pancreatic function and glucose tolerance in thalassaemic patients. In: Andò S, Brancati C (eds): *Endocrine disorders in thalassemia*. Springer-Verlag, Berlin. 1995, pp 153-155
65. Cavallo-Perin P, Pacini G, Cerutti F, Bessone A, Condo C, Sacchetti L, Piga A, Pagano G: Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous beta-thalassemia. *Metabolism*. 1995, 44 (3): 281-286

66. Cazzola M, Finch CA: Iron balance in thalassemia. In: Buckner CD, Gale RP, Lucarelli G (eds): *Advances and controversies in thalassemia therapy*. Liss AR Inc, New York. 1989, pp 93-100
67. Cazzola M, Pootrakul P, Huebers HA, Eng M, Eschbach J, Finch CA: Erythroid marrow function in anemic patients. *Blood*. 1987, 69: 296-301
68. Celani MF, Corradini MC, Rota C, Massolo F: A rise in haemoglobin levels may enhance serum triiodothyronine (T3) concentrations in prepubertal patients with β -thalassaemia major. *Exp Clin Endocrinol*. 1990, 96 (2): 169-176
69. Chan YL, Li CK, Pang LM, Chik KW: Desferrioxamine-induced long bone changes in thalassemic patients – radiographic features, prevalence and relations with growth. *Clin Radiol*. 2000, 55 (8): 610-614
70. Chaptal J, Jean R, Pages A, Bonnet H, Lloret R, Roustan J: Hemochromatose secondaire de la maladie de Cooley: étude clinique, biologique et anatomique. *Pédiatrie*. 1984, 19: 677
71. Chatterjee R, Katz M: Reversible hypogonadotropic hypogonadism in sexually infantile male thalassaemic patients with transfusional iron overload. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000, 53 (1): 33-42
72. Chatterjee R, Katz M: Evaluation of gonadotrophin insufficiency in thalassemic boys with pubertal failure: spontaneous versus provocative tests. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001, 14 (3): 301-312
73. Chatterjee R, Katz M, Cox T, Bantock H: Evaluation of growth hormone in thalassaemic boys with failed puberty: spontaneous versus provocative tests. *Eur J Pediatr*. 1993, 152: 721-726
74. Chatterjee R, Katz M, Cox T, Porter JB: Prospective study of the hypothalamic-pituitary axis in thalassaemic patients who developed secondary amenorrhoea. *Clin Endocrinol*. 1993, 39: 287-296
75. Chatterjee R, Katz M, Wonke B, Porter JB: Long-term follow up of hypothalamic-pituitary axis in patients with secondary amenorrhoea. In: *International Mediterranean Conference on Endocrine Disorders in Thalassaemia*. 1992, p 20, abstr 10
76. Chen TL, Liu F, Bates RL, Hintz RL: Further characterisation of insulin-like growth factor binding proteins in rat osteoblastic-like cell culture: modulation by 17-beta-estradiol and human growth hormone. *Endocrinology*. 1991, 128: 2489-2496
77. Cianciulli P, Forte L, Sorrentino F, Palombi M, Papa G, Marciani MG: Intensive long-term intravenous iron-chelation therapy with Deferoxamine in thalassemic patients. *Bone Marrow Transplant*. 1993, 12 (1): 5-8
78. Cohen A: Treatment of transfusional iron overload. *Amer J Pediatr Hematol Oncol*. 1990, 12 (1): 4-8
79. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F: Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *Br J Haematol*. 2000, 108 (2): 305-312
80. Cook JD: Adaption in iron metabolism. *Amer J Clin Nutr*. 1990, 51: 301-308

81. Cooley TB, Lee P: A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Trans Am Pediatr Soc.* 1925, 37: 29-30
82. Costin G, Kogut MD, Hyman CB, Ortega JA: Endocrine abnormalities in thalassemia major. *Am J Dis Child.* 1979, 133: 497-502
83. Cournoyer D, Caskey CT: Gene transfer into humans: a first step. *N Engl J Med.* 1990, 323: 601
84. Dandona P, Menon RK, Houlder S, Thomas M, Hoffbrand AV, Flynn DM: Serum 1,25 dihydroxyvitamin D and osteocalcin concentrations in thalassaemia major. *Arch Dis Child.* 1987, 62(5): 474-477
85. Danesi L, Scacchi M, De Martin M, Dubini A, Massaro P, Majolo AT, Cavagnini F, Polli EE: Evaluation of hypothalamic-pituitary function in patients with thalassemia major. *J Endocrinol Invest.* 1992, 15 (3): 177-184
86. Davies SC, Wonke B: The management of haemoglobinopathies. *Baillière's Clinical Haematology.* 1991, Vol. 4, No. 2, pp 361-389
- 86a. De Sanctis V, Atti G, Lucci M, Vullo C, Bagni B, Candini G, Cavallini AR, Sabato A: Endocrine assessment of hypogonadism in patients affected by thalassaemia major. *La Ricerca Clin Lab.* 1980, 10: 663-671
87. De Sanctis V, Katz M, Vullo C, Bagni B, Ughi M, Wonke B: Effect of different treatment regimens on linear growth and final height in β -thalassemia major. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994, 40: 791-798
88. De Sanctis V, Katz M, Wonke B, Hoffbrand V, Di Palma A, Mazzotta D, Vullo C: Semen parameters in patients with homozygous β -thalassemia. *Infertility.* 1989, 12: 167-174
89. De Sanctis V, Pinamonti A, Di Palma A, Sprocati M, Atti G, Gamberini MR, Vullo C: Growth and development in thalassaemia major patients with severe bone lesions due to desferrioxamine. *Eur J Pediatr.* 1996, 155: 368-372
90. De Sanctis V, Pintor C, Andó S et al: Prevalence of endocrine complications in patients with β -thalassaemia major: an Italian multicentre study. In: *International Mediterranean Conference on Endocrine Disorders in Thalassaemia.* 1992, p 9, abstr 1
91. De Sanctis V, Tangerini A, Testa MR, Lauriola AL, Gamberini MR, Cavallini AR, Rigolin F: Final height and endocrine function in thalassaemia intermedia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998, 11 (suppl 3): 965-971
92. De Sanctis V, Vullo C, Bagni B, Chiccoli L: Hypoparathyroidism in beta-Thalassemia major. Clinical and laboratory observations in 24 patients. *Acta Haematol.* 1992, 88: 105-108
- 92a. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Hoffbrand VA, Bagni B: Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in thalassaemic patients with secondary amenorrhea. *Obstet Gynecol.* 1988 1, 72 (4): 643-647

93. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Hoffbrand VA, Di Palma A, Bagni B: Endocrine complications in thalassaemia major. *Progress in Clinical and Biological Research*. 1989, 309: 77-83
94. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Tanas R, Bagni B: Gonadal function in patients with β -thalassaemia major. *J Clin Pathol*. 1988, 41: 133-137
95. De Sanctis V, Vullo C, Negri P, Codemi L, Mollica G, Bagni B: Induction of ovulation in a thalassaemic patient. *Acta Europaea Fertilitatis*. 1989, 20 (4): 223-225
96. De Sanctis V, Wonke B, Vullo C, Nannetti C, Katz M, Bagni B: Induction of spermatogenesis in thalassaemia. *Fertil Steril*. 1988, 50: 969
97. De Sanctis V, Zurlo MG, Senesi E, Boffa C, Cavallo L, Di Gregorio F: Insulin dependent diabetes in thalassaemia. *Arch Dis Child*. 1988, 63: 58-62
98. De Virgilis S, Congia M, Frau F, Argioli F, Diana G, Cucca F, Varsi A, Sanna G, Podda G, Fodde M, Pirastu GF, Cao A: Desferrioxamine-induced growth retardation in patients with thalassaemia major. *J Pediatr*. 1988, 113 (4): 661-669
99. Di Palma A, Barrai I, Gandini G, Vullo C: Compliance alla terapia chelante die soggetti affetti da anemia di Cooley. *Riv Ital Ped*. 1982, 8: 183-187
100. Dresner-Pollack R, Rachmilewitz E, Blumenfeld A, Idelson M, Goldfarb AW: Bone mineral metabolism in adults with beta-thalassaemia major and intermedia. *Br J Haematol*. 2000, 111 (3): 902-907
101. Dzierzak EA, Papayannopoulou T, Mulligan RC: Lineage-specific expression of human β -globin gene in murine bone marrow transplant recipients reconstituted with retrovirus-transduced stem cells. *Nature*. 1988, 331: 35-41
102. Ehlers KH, Giardina PJ, Lesser ML, Engle MA, Hilgartner MW: Prolonged survival in patients with beta-thalassaemia major treated with deferoxamine. *J Pediatr*. 1991, 118: 540-545
103. El-Hazmi MAF, al-Swailem A, al-Fawas I, Warsey AS, al-Swailem A: Diabetes mellitus in children suffering from beta-thalassaemia. *J Trop Pediatr*. 1994, 40 (5): 261-266
104. El-Hazmi MAF, Warsy AS, Al-Fawaz I: The pituitary-thyroid-gonadal axis in Saudi β -thalassaemia patients. In: Andò S, Brancati C (eds): *Endocrine disorders in thalassaemia*. Springer-Verlag, Berlin. 1995, pp 145-147
105. Erttmann R, Hausdorf G, Landbeck G: Pancreatic sonography in Thalassaemia major. *Klein Pädiat*. 1983, 195: 97-99
106. Fabbri G, Petraglia F, Segre A, Maietta-Latessa A, Galassi MC, Cellini M, Sardelli S, Massolo F, Genazzani A, Genazzani AR: Reduced spinal bone density in young women with amenorrhoea. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 1991, 41: 117-122
107. Fielding AK: Prophylaxis against late infection following splenectomy and bone marrow transplant. *Blood Reviews*. 1994, 8: 179-191

108. Filosa A, Di Maio S, Baron I, Esposito G, Galati MG: Final height and body disproportion in thalassaemic boys and girls with spontaneous or induced puberty. *Acta Paediatr.* 2000, 89 (11): 1295-1301
109. Filosa A, Di Maio S, Saviano A, Aponte S: Thyroid function in thalassemia major. In: Andò S, Brancati C (eds): *Endocrine disorders in thalassemia.* Springer-Verlag, Berlin. 1995, pp 125-129
110. Filosa A, Di Maio S, Vocca S, Saviano A, Esposito G, Pagano L: Longitudinal monitoring of bone mineral density in thalassaemic patients: genetic structure and osteoporosis. *Acta Paediatr.* 1997, 86: 342-346
111. Finch CA, Bellotti V, Stray S, Lipschitz DA, Cook JD, Pippard MJ, Huebers HA: Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med.* 1986, 145: 657-663
112. Fink HE: Transfusion hemochromatosis in Cooley's anemia. *Ann NY Acad Sci.* 1964, 119: 680-685
113. Fischer R, Eich E, Engelhardt R, Heinrich HC, Kessler M, Nielsen P. In: Williamson SJ et al (eds): *Advances in Biomagnetism.* Plenum Press, New York. 1989, pp 497-504
114. Fischer R, Engelhardt R, Nielsen P, Gabbe EE, Heinrich HC, Schmiegel WH, Wurbs D: Liver iron quantification in the diagnosis and therapy control of iron overload patients. In: Hoke M et al (eds): *Biomagnetism: Clinical aspects.* Elsevier Science Publishers BV, 1992, pp 585-588
115. Fischer R, Tiemann CD, Engelhardt R, Nielsen P, Durken M, Gabbe EE, Janka GE: Assessment of iron stores in children with transfusion siderosis by biomagnetic liver susceptometry. *Am J Hematol.* 1999, 60 (4): 289-299
116. Flynn DM, Fairney A, Jackson D, Clayton BE: Hormonal changes in thalassemia major. *Archives of disease in childhood.* 1976, 51: 828
117. Fosburg MT, Nathan DG: Treatment of Cooley's Anemia. *Blood.* 1990, Vol 76, No 3, pp 435-444
118. Freedman MH, Grisaru D, Olivieri N, MacLusky I, Thorner PS: Pulmonary syndrome in patients with thalassaemia major receiving intravenous deferoxamine infusions. *Amer J Dis Child.* 1990, 144: 565-569
119. Fuchs GJ, Tienboon P, Khaled MA, Niemsakul S, Linpisarn S, Faruque ASG, Yutraboort Y, Dewier M, Suskind RM: Nutritional support and growth in thalassaemia major. *Arch Dis Child.* 1997, 76: 509-512
120. Gabutti V, Piga A, Sacchetti L, Sandri A, Biginelli M, Saracco P, Ferri M: Quality of life and life expectancy in thalassaemic patients with complications. *Advances and controversies in thalassemia therapy: Bone marrow transplantation and other approaches.* Liss AR, New York, 1989, pp 35-41
- 120a. Gabutti V, Piga A, Davico S et al: Evaluation and prevention of iron overload in thalassaemic patients. In: Sirchia G, Zanella A (eds): *Thalassemia today.* Milan, Italy, Centro Transfusionale Ospedale Maggiore Policlinico Di Milano, editore. 1985, pp 95-100

- 120b. Gabutti V, Sandri A, Capaldo P et al: Toxicity of desferrioxamine treatment. In: Kattamis C (ed): Iron overload and chelation in thalassemia. Bern, Germany, Hans Huber. 1986, pp 26-33
121. Galanello R, Cao A: Relationship between genotype and phenotype. *Thalassemia intermedia*. *Ann NY Acad Sci*. 1998, 850: 325-333
- 121a. Galati MC, Raiola G, Puzzon P, Consarino C, Grimaldi S, Morgione S, Santilli E, Mancuso R, Vero A, Magro S: Growth in homozygous β -thalassemic patients. In: Andò S, Brancati C (eds): *Endocrine disorders in thalassemia*. Springer-Verlag, Berlin. 1995, pp 97-101
122. Gamberini MR, Fortini M, Gilli G, Testa MR, De Sanctis V: Epidemiology and chelation therapy effects on glucose homeostasis in thalassaemic patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998, 11 (suppl 3): 867-869
123. Garcia-Mayor RV, Andrade OA, Fernandez CP, Castro M, Rego Iraeta A, Reparaz A: Linear growth in thalassaemic children treated with intensive chelation therapy. A longitudinal study. *Horm Res*. 1993, 40: 189-193
124. Garcia-Mayor RV, Perez Mendez LF, Paramo C, Fernandez Catalina P, Luna R, Andrade A: Significance of the growth hormone response to provocation tests and of the insulin-like growth factor I level on the prognosis for short stature in patients with thalassaemia. *Acta Paediatr Suppl*. 1992, 383: 108-111
125. Garcia-Major RV, Perez Mendez LF, Paramo C, Luna R, Andrade A: Relationship between GH response to stimuli, levels of IGF-I and final height. In: Andò S, Brancati C (eds): *Endocrine disorders in thalassemia*. Springer-Verlag, Berlin. 1995, pp 103-105
126. Giardina PJ, Schneider R, Lesser M, Simmons B, Rodriguez A, Gertner J, New M, Hilgartner MW: Abnormal bone metabolism in Thalassemia. In: Andò S, Brancati C (eds): *Endocrine disorders in thalassemia*. Springer-Verlag, Berlin. 1995, pp 39-46
127. Goldfarb A, Grisaru D, Gimmon Z, Okon E, Lebensart P, Rachmilewitz EA: High incidence of cholelithiasis in older patients with homozygous beta-thalassemia. *Acta Haematol*. 1990, 83: 120-122
128. Goni MH, Markussis V, Tolis G: Bone mineral content by single- and dual-photon absorptiometry in thalassaemic patients. In: Andò S, Brancati C (eds): *Endocrine disorders in thalassemia*. Springer-Verlag, Berlin. 1995, pp 47-52
129. Gorodetsky R, Goldfarb A, Dagan I, Rachmilewitz EA: Noninvasive analysis of skin iron and zinc levels in beta-thalassemia major and intermedia. *J Lab Clin Med*. 1985, 105 (1): 44-51
130. Gouliamos AD: Computed tomography evaluation of the upper abdomen in β -Thalassemia. In: Papavasiliou C, Cambouris T, Fessas P (eds): *Radiology of thalassemia*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1989, pp 70-76
131. Green NS: Yersinia infections in patients with homozygous beta-Thalassemia associated with iron overload and its treatment. *Pediatric Hematology and Oncology*. 1992, 9: 247-254

132. Greulich WW, Pyle SI: Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford University Press, 1959
133. Grundy RG, Woods KA, Savage MO, Evans JPM: Relationship of endocrinopathy to iron chelation status in young patients with thalassaemia major. *Archives of Disease in Childhood*. 1994, 71: 128-132
134. Gullo L, Corcioni E, Brancati C, Bria M, Pezzilli R, Sprovieri G: Morphologic and functional evaluation of the exocrine Pancreas in β -Thalassemia major. Raven Press. 1993, Vol. 8, No. 2, pp. 176-180
135. Gutteridge J, Halliwell B: Iron toxicity and oxygen radicals. *Ballière's Clin Haematol*. 1989, 2: 195-256
136. Hartmann W: Eisenstoffwechsel – Regulation und Störungen. In: Kleihauer E, Kulozik AE (eds): *Pädiatrische Hämatologie*. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart. 1994, pp 19-29
137. Hartmann W, Schneider L, Wirth A et al: Liver susceptometry for the follow up of transfusional iron overload. In: Hoke M, Erne SN, Okada YC, Romani GL (eds): *Biomagnetism – clinical aspects exerpta medica*. Amsterdam, 1992, pp 589-593
138. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, Sahn DJ, Schiller NB, Tajik A, Teichholz LE, Weyman AE: Report of the american society of echocardiography committee on nomenclature and standards in two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1980, 62 (2) : 212-215
139. Henry WL, Nienhuis AW, Wiener M, Miller R, Canale VC, Piomelli S: Echocardiographic abnormalities in patients with ransfusion-dependent anemia and secondary myocardial iron deposition. *Amer J Med*. 1978, 64: 547-555
140. Herington AC, Werther GA, Mathews RN, Burger HG: Studies on the possible mechanism for deficiency of nonsuppressible insulin-like activity in thalassemia major. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981, 52: 393-398
141. Hoch C, Gobel U, Janssen G: Psychosocial support of patients with homozygous beta-thalassaemia. *Klin Pädiatr*. 2000, 212 (4): 216-219
142. Hochberg Z, Rudolf MCJ, Shehadeh N, Hazani A: Spontaneous Growth Hormone (GH) secretion and results of therapy with GH in thalassemic patients. In: Andò S, Brancati C (eds): *Endocrine Disorders in Thalassemia*. Springer-Verlag, Berlin. 1995, pp 3-5
143. Hochberg Z, Shehadeh N, Rudolf MCJ, Peleg I, Hazani A: Neurosecretory dysfunction of growth hormone secretion in thalassaemia major. *Acta Paediatr Scand (Suppl)*. 1990, 370: 198
- 143a. Hoffbrand V, Cohen A, Hershko C: Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood*. 2003, 102 (1): 17-24
144. Iancu TC: Biological and ultrastructural aspects of iron overload: an overview. *Pediatr Pathol*. 1990, 10 (1-2) : 281- 296

145. Ikuta T, Atweh G, Boosalis V, White GL, Da Fonseca S, Boosalis M, Faller DV, Perrine SP: Cellular and molecular effects of a pulse butyrate regimen and new inducers of globin gene expression and hematopoiesis. *Ann NY Acad Sci.* 1998, 850: 87-99
146. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases: Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. *Clin Endocrinol.* 1995, 42: 581-586
147. Jain M, Sinha RS, Chellani H, Anand NK: Assessment of thyroid functions and its role in body growth in thalassaemia major. *Indian Pediatr.* 1995, 32 (2): 213-219
148. Janka G: Medikamentöse Eisenelimination bei transfusionsabhängigen Kindern. *Med Klein.* 1985, 80: 13-16
149. Janßen G, Authmann E, Quermann D, Göbel U: Therapie der β -Thalassämia major. *Der Kinderarzt,* 1988, 4: 455-461
150. Jensen CE, Abdel-Gadir A, Cox C, Tuck SM, Wonke B: Sperm concentrations and quality in β -thalassaemia major. *International Journal of Andrology.* 1996, 19: 362-364
151. Jensen CE, Tuck SM, Old J, Morris RW, Yardumian A, De Sanctis V, Hoffbrand AV, Wonke B: Incidence of endocrine complications and clinical disease severity related to genotype analysis and iron overload in patients with β -thalassaemia. *Eur J Haematol.* 1997, 59: 76-81
152. Jensen CE, Tuck SM, Wonke B: Fertility in β -thalassaemia major: a report of 16 pregnancies, preconceptual evaluation and a review of the literature. *British Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1995, 102: 625-629
153. Jones TW, Boulware SD, Caprio S, Merkel P, Amiel SA, Pearson HA, Sherwin RS, Tamborlane WV: Correction of hyperinsulinemia by glyburide treatment in nondiabetic patients with thalassaemia major. *Pediatr Res.* 1993, 33: 497-500
154. Karagiorga-Lagana M, Chatziliami A, Katsantoni A, Karabatsos F, Fragodimitri C, Tapaki G, Jousef J, Giannaki M, Al-Qadreh A: Secondary diabetes mellitus in thalassaemic patients. In: Andò S, Brancati C (eds): *Endocrine disorders in thalassaemia.* Springer-Verlag, Berlin. 1995, pp 161-165
155. Kattamis C: Experience with desferrioxamine in thalassaemia patients in Greece. In: Aksoy M, Birdwood GFB (eds): *Hypertransfusion and iron chelation in thalassaemia.* Toronto, Canada, Hans Huber. 1985, pp 30-46
156. Kattamis C, Kattamis A: Management of thalassaemias: Growth and development, hormone substitution, vitamin supplementation, and vaccination. *Semin Hematol.* 1995, Vol. 32, 4: 269-279
157. Kattamis C, Liakopoulou T, Kattamis A: Growth and development in children with thalassaemia major. *Acta Paediatr Scand.* 1990 (Suppl), 366: 111-117
158. Kattamis C, Touliatos N, Haidas S, Matsaniotis N: Growth of children with thalassaemia: effect of different transfusion regimens. *Arch Dis Child.* 1970, 45: 502-505

159. Katz M, De Sanctis V, Vullo C, Wonke B, Ughi M, Pinamonti A, Sprocati M, Gamberini MR, Bagni B: Spermatogenesis in patients with β -Thalassaemia major and intermedia. In: Andò S, Brancati C (eds): Endocrine disorders in thalassemia. Springer-Verlag, Berlin. 1995, pp 19-24
160. Katz M, De Sanctis V, Wonke B, Vullo C, Bagni B, Zucchi F, Hoffbrand AV: Sexual performance and fertility potential in patients with beta thalassemia major. *Prog Clin Biol Res.* 1989, 309: 57-66
161. Katzos G, Harsoulis F, Papadopoulou M, Athanasiou M, Sava K: Circadian growth hormone secretion in short multitransfused prepubertal children with thalassaemia major. *Eur J Pediatr.* 1995, 154: 445-449
162. Katzos G, Papakostantinou-Athanasidou E, Athanasiou-Metaxa M, Harsoulis F: Growth hormone treatment in short children with beta-thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000, 13 (2): 163-170
163. Kazazian HH: The thalassemia syndromes: Molecular basis and prenatal diagnosis in 1990. *Semin Hematol.* 1990, 27: 209-228
164. Keberle H: The biochemistry of desferrioxamine and its relation to iron metabolism. *Ann NY Acad Sci.* 1964, 119: 758-768
165. Kelly TH, Edwards CQ, Neikle AW, Kushner JP: Hypogonadism in hemochromatosis: reversal with iron depletion. *Annals of Internal Medicine.* 1984, 101: 629-633
166. Kessing P, Falke T, Steiner R, Bloem H, Peters A: Magnetic resonance imaging in hemosiderosis. *Diagn Imaging Clin Med.* 1985, 54: 7-10
167. Kontoghiorghes GJ: Present status and future prospects of oral iron chelation therapy in thalassaemia and other diseases. *Indian J Pediatr.* 1993, 60 (4): 485-507
168. Kontoghiorghes GJ, Aldouri MA, Hoffbrand AV, Barr J, Wonke B, Kourouclaris T, Sheppard L: Effective chelation of iron in beta thalassaemia with the oral chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one. *British Medical Journal.* 1987, 295: 1509-1512
169. Kontoghiorghes GJ, Bartlett AN, Hoffbrand AV, Goddard JG, Sheppard L, Barr J, Nortey P: Long-term trial with the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1). I. Iron chelation and metabolic studies. *Br J Haematol.* 1990, 76: 295-300
- 169a. Krüger N, Stubbe P, Tillman W, Schröter W: Längenwachstum bei Patienten mit homozygoter β -Thalassämie während kontinuierlicher subkutaner Deferoxamin- Infusionen. *Dtsch med Wschr.* 1986, 111: 176-181
170. Kulozik AE: β -Thalassämie – Grundlagen, derzeitige Therapieempfehlungen und Perspektiven. In: Kleihauer E, Kulozik AE (eds): Pädiatrische Hämatologie. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart. 1994, pp 30-42
171. Kumar R, Saraya AK, Choudhry VP, Sundaram KR, Kailash S, Sehgal AK: Vitamin B12, folate and iron studies in homozygous beta thalassemia. *Amer J Clin Path.* 1985, 84: 668-671

172. Kwan EYW, Lee ACW, Li AMC, Tam SCF, Chan CF, Lau YL, Low LCK: A cross-sectional study of growth, puberty and endocrine function in patients with thalassaemia major in Hong Kong. *J Paediatr Child Health*. 1995, 31: 83-87
173. Ladis V, Theodorides C, Palamidou F, Frissiras S, Berdousi H, Kattamis C: Glucose disturbances and regulation with glibenclamide in thalassemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998, 11 (suppl 3): 871-878
174. Landau H, Gross V, Dagan I, Palti Z, Rachmilewitz EA, Spitz IM: Growth and sexual development before and after sex steroid therapy in patients with thalassemia major. *Arch Intern Med*. 1984, 144 (12): 2341-2346
175. Landau H, Matoth I, Landau-Cordoca A, Goldfarb A, Rachmilewitz EA, Glaser B: Cross-sectional and longitudinal study of the pituitary-thyroid axis in patients with thalassaemia major. *Clinical Endocrinology*. 1993, 38: 55-61
176. Landau H, Spitz IM, Cividalli G, Rachmilewitz EA: Gonadotrophin, thyrotrophin and prolactin reserve in β -thalassaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1978, 9: 163-173
177. Leger J, Girot R, Crosnier H, Postel-Vinay MC, Rappaport R: Normal growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in children with thalassemia major before puberty: A possible age-related effect. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989, 69: 453-456
178. Leheup BP, Cisternino M, Bozzola M, Dousset B, Marradi PL, Antoniazzi F, Tato L, Severi F, Sommelet D, Pierson M: Growth hormone response following growth hormone releasing hormone injection in thalassemia major: Influence of pubertal development. *J Endocrinol Invest*. 1991, 14: 37-40
179. Levin TL, Sheth S, Berdon WE, Ruzal-Shapiro C, Piomelli S: Deferoxamine-induced platyspondyly in hypertransfused thalassaemic patients. *Pediatr Radiol*. 1995, 25: 122-124
180. Ley TJ, Desimone J, Anagnostou NP, Keller GH, Humphries RK, Turner PH, Young NS, Keller P, Nienhuis AW: 5-Azacytidine selectively increases gamma-globin synthesis in a patient with beta-plus thalassemia. *N Engl J Med*. 1982, 307: 1469-1475
181. Livadas DP, Economou E, Sofroniadou K, Fotiadou-Pappa H, Van Melle GD, Temler E, Felber JP: A study of beta-cell function after glucagon stimulation in thalassaemia major treated by high transfusion programme. *Clinical Endocrinology*. 1987, 27: 485-490
182. Livadas DP, Sofroniadou K, Souvatzoglou A, Boukis M, Siafaka L, Koutras DA: Pituitary and thyroid insufficiency in thalassaemic haemosiderosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1984, 20 (4): 435-443
183. Lladós I, Vallory EA, Girot R, Lenoir G, Payet M, Houze P, Bourden R: Studies of variations of subcutaneously infused desferrioxamine and iron movements in thalassaemia children. *Eur J Paediatr*. 1989, 148: 503-506
184. Long RG: Endocrine aspects of liver disease. *Br Med J*. 1980, 1: 225-228
185. Low LCK: Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1997, 10 (2): 175-184

186. Low LCK, Kwan EYW, Cheung PT, Li MC, Ha SY, Lau YL, Karlberg J: The effect of platyspondyly and lack of pubertal growth spurt on the stature of children with β -thalassaemia major. *Chin Med J (Engl)*. 1998, 111 (8): 731-735
187. Low LCK, Postel-Vinay MC, Kwan EYW, Cheung PT: Serum growth hormone (GH) binding protein, IGF-I and IGFBP-3 in patients with β -thalassaemia major and the effect of GH treatment. *Clin Endocrinol*. 1998, 48: 641-646
188. Lucarelli G, Angelucci E, Giardini C, Baronciani D, Galimberti M, Polchi P, Bartolucci M, Muretto P, Albertini F: Fate of iron stores in thalassaemia after bone marrow transplantation. *Lancet*. 1993, 342: 1388-1391
- 188a. Lucarelli G, Angelucci E, Giardini C, Baronciani D, Galimberti M, Polchi P, Erer B: Bone marrow transplantation for thalassemia. *Indian J Pediatr*. 1993, 60: 517-523
189. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, Andreani M, Agostinelli F, Albertini F, Clift RA: Marrow transplantation in patients with thalassemia responsive to iron chelation therapy. *New Engl J Med*. 1993, 329: 840-844
190. Magro S, Puzzonina P, Consarino C, Galati MC, Morgione S, Porcelli D, Grimaldi S, Tancre D, Arcuri V, De Sanctis V: Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta Haematol*. 1990, 84: 72-76
191. Marcus R, Davies S, Bantok H, Underwood SR, Walton S, Huehns ER: Desferrioxamine to improve cardiac function in iron-overloaded patients with thalassemia major. *Lancet*. 1984, 1: 392-393
192. Masala A, Meloni T, Gallisai D, Alagna S, Rovasio PP, Rassu S, Milia AF: Endocrine functioning in multitransfused prepubertal patients with homozygous β -thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984, 58: 667-670
193. Maurer HS, Lloyd-Still JD, Ingrisano C, Gonzalez-Crussi F, Honing GR: A prospective evaluation of iron chelation therapy in children with severe beta-thalassemia: A six year study. *Am J Dis Child*. 1988, 142 (3): 287-292
194. Mazza P, Amurri B, Lazzari G, Masi C, Palazzo G, Spartera MA, Giua R, Sebastio AM, Suma V, De Marco S, Semeraro F, Moscogiuri R: Oral iron chelating therapy . A single center interim report on deferiprone (L1) in Thalassemia. *Haematologica*. 1998, 83 (6): 496-501
195. McDonagh KT, Nienhuis AW: The Thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA (eds): *Hematology of Infancy and Childhood*. WB Saunders Company, 4th edition. 1993, pp 832-879
- 195a. McIntosh M: Threshold adrenocortical function in children with thalassemia. *J Endocrinol*. 1976, 69: 159-160
196. Meadows K: A successful pregnancy outcome in transfusion dependent thalassaemia major. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1984, 24 (1) : 43-44
197. Mengreli C, Chatziliami A, Katsantoni A, Fragodimitri C, Karagiorga M, Pantelakis S: Thyroid function in Thalassaemia. *Hormone Research*. 1991, 35 (suppl 2): 47, abstr 181

198. Menitove J: The decreasing risk of transfusion associated AIDS. *N Engl J Med.* 1989, 321: 966-968
199. Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, Plewe G, Sherwin RS, Pearson HA, Tamborlane WV: Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med.* 1988, 318: 809-812
200. Michelson J, Cohen A: Incidence and treatment of fractures in thalassemia. *Journal of Orthopedics and Trauma.* 1988, 2: 29-32
201. Modell B, Berdoukas V: *The clinical approach to thalassemia.* Grune & Stratton, London. 1984
202. Modell B, Letsky EA, Flynn DM, Peto R, Weatherall DJ: Survival and desferrioxamine in thalassaemia major. *Br Med J.* 1982, 284: 1081-1084
203. Naselli A, Vignolo M, Di Battista E, Garzia P, Forni GL, Traverso T, Aicardi G: Long-term follow-up of skeletal dysplasia in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998, 11 (suppl 3): 817-825
204. Necheles TF, Chung S, Sabbah R, Whitten D: Intensive transfusion therapy in thalassemia major: an eight-year follow-up. *Ann NY Acad Sci.* 1974, 232: 179-185
205. Old JM, Fitches A, Heath C, Thein SL, Weatherall DJ, Warren R, McKenzie C, Rodeck CH, Modell B, Petrou M: First-trimester fetal diagnosis for haemoglobinopathies: report on 200 cases. *Lancet.* 1986, 2: 763-767
206. Olivieri NF: Thalassaemia: clinical management. *Baillieres Clin Haematol.* 1998, 11: 147-162
207. Olivieri NF: The β -Thalassemyias. *Medical Progress.* 1999, 341: 99-109
208. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, Gallant T, Harrison RV, Keenan N, Logan W, Mitchell D, Ricci G, Skarf B: Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous desferrioxamine infusions. *New Engl J Med.* 1986, 314: 869-873
- 208a. Olivieri NF, Brittenham GM: Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood.* 1997, 89: 739-761
209. Olivieri NF, Grisaru D, Dandmain A, Martin D, Rose V, Freedman M: Computed tomography scanning of the liver to determine efficacy of iron chelation therapy in thalassemia major. *J Pediatr.* 1989, 114: 427-430
210. Olivieri NF, Koren G, Harris J, Khattak S, Freedman MH, Templeton DM, Bailey JD, Reilly BJ: Growth failure and bony changes induced by deferoxamine. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1992, 14: 48-56
211. Olivieri NF, Koren G, Louis PS, Freedman MH, McClelland RA, Templeton DM: Studies of the oral chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one in thalassemia patients. *Semin Hematol.* 1990, 27: 101-104

212. Olivieri NF, Matsui D, Liu PP, Blendis L, Cameron R, McClelland RA, Templeton DM, Koren G: Oral iron chelation with 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1) in iron loaded thalassemia patients. *Bone Marrow Transplant.* 1993, 12 (suppl 1): 9-11
213. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen AR: Survival in medically treated patients with homozygous β -thalassemia. *New Engl J Med.* 1994, 331: 574-578
214. Orton R, Veber L, Sulh H: Ocular and auditory toxicity of high dose subcutaneous deferoxamine therapy. *Can J Ophthalmol.* 1985, 20: 153-156
215. Orzincolo C, Castaldi G, De Sanctis V, Scutellari PN, Ciaccio C, Vullo C: Rickets and / or scurvy-like bone lesions in beta thalassemia major. *Radiol Med.* 1990, 80 (6): 823-829
- 215a. Orzincolo C, Scutellari PN, Castaldi G: Growth plate injury of the long bones in treated β -thalassemia. *Skeletal Radiol.* 1992, 21: 39-44
216. Pantelakis S: Thyroid disorders and diabetes mellitus as complications of thalassaemia major. *Acta Paediatr Suppl.* 1994, 406: 111-113
217. Papadamis J, Mandala E, Pados G, Kokkas B, Georgiadis G, Tarlatzis B, Bontis J, Sinakos Z, Mantalenakis S: Pituitary-testicular axis in men with beta-thalassaemia major. *Hum Reprod.* 1996, 11 (9): 1900-1904
218. Papaioannou AC, Antoniadis S: Cardiac complications in Thalassemia syndromes: clinical and radiological considerations. In: Papavasiliou C, Cambouris T, Fessas P (eds): *Radiology of thalassemia.* Springer, Berlin Heidelberg New York, 1989, pp 96-104
219. Papanicolaou A, Gourtsoyiannis NC: Abdominal ultrasonography in β -Thalassemia. In: Papavasiliou C, Cambouris T, Fessas P (eds): *Radiology of thalassemia.* Springer, Berlin Heidelberg New York, 1989, pp 86-95
220. Pappas S, Donohue SM, Denver AE, Mohammed-Ali V, Goubet S, Yudkin JS: Glucose intolerance in thalassemia major is related to insulin resistance and hepatic dysfunction. *Metabolism.* 1996, 45 (5): 652-657
221. Pasqualetti P, Collacciani A, Natali GF, Colantonio D, Casale R: Persistence of human growth hormone circadian rhythm in patients with homozygous beta-thalassemia. *Panminerva Med.* 1992, 34: 124-127
222. Paulson DN, Engelhardt R, Fischer R, Heinrich HC: The Hamburg biosusceptometer for liver iron quantification. In: Williamson SJ et al (eds): *Advances in biomagnetism.* Plenum Press, New York, 1989, pp 497-500
223. Perignon F, Brauner R, Souberbielle JC, De Montalemert M, Girot R: Croissance et fonction endocrine dans la thalassemie majeure. *Archives francaises de pediatrie;* Paris. 1993, 50 (8): 657-663
224. Perrine SP, Ginder GD, Faller DV, Dover GH, Ikuta T, Witkowska HE, Cai S, Vichinsky EP, Olivieri NF: A short term trial of butyrate to stimulate fetal-globin-gene expression in the β -globin disorders. *New Engl J Med.* 1993, 328: 81-86

- 224a. Peters TJ, Raja KB, Simpson RJ, Snape S: Mechanisms and regulation of intestinal iron absorption. *Ann NY Acad Sci.* 1988, 526: 141-147
225. Pietrangelo A, Rocchi E, Schiaffonati L, Ventura E, Cairo G: Liver gene expression during chronic dietary iron overload in rats. *Hepatology.* 1990, 11: 798-804
226. Piga A, Luzzatto L, Capalbo P, Gambotto S, Tricta F, Gabutti V: High dose desferrioxamine as a cause of growth failure in thalassemic patients. *Europ J Hematol.* 1988, 40: 380-381
227. Pintor C, Cella G, Manso P, Corda R, Dessi C, Locatelli V, Müller EE: Impaired growth hormone (GH) response to GH releasing hormone in thalassemia major. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986, 62: 263-267
228. Pintor C, Loche S, Faedda A, Puggioni R, Nurchi AM, Fanni V, Corda R: Sexual maturation and adrenal function in girls with thalassemia. *J Endocrinol Invest.* 1984, 7: 181-184
229. Piomelli S: Management of Cooley's anaemia. *Baillière's Clinical Haematology.* 1993, Vol. 6, No. 1, pp 287-298
230. Piomelli S, Dannof SJ, Becker MH, Lipera MJ, Travis SF: Prevention of bone malformation and cardiomegaly in Cooley's anemia by early hypertransfusion regimen. *Ann NY Acad Sci.* 1969, 165: 427-436
231. Piomelli S, Hart D, Graziano J, Grant G, Karpatkin M, McCarthy K: Current strategies in the management of Cooley's anemia. *Ann NY Acad Sci.* 1985, 445: 256-267
232. Piomelli S, Loew T: Management of Thalassemia major (Cooley's Anemia). In: *Hematology / Oncology Clinics of North America.* 1991, Vol. 5, No. 3, pp 557-569
233. Pippard MJ, Callender S, Finch CA: Ferrioxamine excretion in iron-loaded man. *Blood.* 1982, 60: 288-294
234. Pitrolo L, Pinto CL, D'Angelo P, Malizia R, Lo Iacono F: Evaluation of thyroid function in thalassemic patients undergoing long-term blood transfusion and iron-chelation therapy. . In: Andò S, Brancati C (eds): *Endocrine disorders in thalassemia.* Springer-Verlag, Berlin. 1995, pp 117-120
235. Pootrakul P, Kitcharoen K, Yansukon P, Wasi P, Fucharoen S, Charoenlarp P, Brittenham G, Pippard MJ, Finch CA: The effect of erythroid hyperplasia on iron balance. *Blood.* 1988, 71: 1124-1129
236. Porter JB, Huehns ER: The toxic effects of desferrioxamine. *Baillieres clin Haematol.* 1989, 2: 459-474
237. Postel-Vinay MC, Fonoura M, De Montalembert M, Perignon F, Brauner R, Rappaport R, Girot R: Plasma growth hormone-binding protein and liver receptor in thalassemic patients. In: Ando S, Brancati C (eds): *Endocrine disorders in thalassemia.* Berlin: Springer, 1995, pp 7-10

238. Postel-Vinay MC, Girot R, Leger J, Hocquette JF, McKelvie P, Amar-Costesec A, Rappaport R: No evidence for a defect in growth hormone binding to liver membranes in thalassemia major. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989, 68: 94-98
- 238a. Preece MA, Pan H, Ratcliffe SG: Auxiological aspects of male and female puberty. *Acta Paediatr Suppl.* 1992, 383: 11-13
239. Proietto J, Nankervis A, Aitken P, Dudley FJ, Caruso G, Alford FP: Insulin resistance in cirrhosis: Evidence for a postreceptor defect. *Clin Endocrinol.* 1984; 21: 677
240. Propper RD, Cooper B, Rufo RR, Nienhuis AW, Anderson WF, Bunn HF, Rosenthal A, Nathan DG: Continuous subcutaneous administration of deferoxamine in patients with iron overload. *New Engl J Med.* 1977, 297: 418-422
241. Rahier JR, Loozen S, Goebbels RM, Abraham M: The hemochromatic human pancreas: a quantitative immunohistochemical and ultrastructural study. *Diabetologica.* 1985, 30: 5-12
242. Rebullà P, Modell B: Transfusion requirements and effects in patients with thalassaemia major. *Lancet.* 1991, 337: 277-280
243. Riggio O, Merli M, Cangiano C, Capocaccia R, Cascino A, Lala A, Leonetti F, Mauceri M, Pepe M, Rossi-Fanelli F, Savioli M, Tamburrano G, Capocaccia L: Glucose intolerance in liver cirrhosis. *Metabolism.* 1982, 31: 627
244. Rioja L, Girot R, Garabedian M, Cournot-Witmer G: Bone disease in children with homozygous β -thalassemia. *Bone and Mineral.* 1990, 8: 69-86
245. Rodda CP, Reid ED, Johnson S, Doery J, Matthews R, Bowden DK: Short stature in homozygous β -thalassemia is due to disproportionate truncal shortening. *Clin Endocrinol.* 1995, 42: 587-592
246. Rossi L, Castriota-Scanderberg A, Ferrozzi F, Butturini A, Rossi A: Lemosiderosi nella talassemia major. *Radiologica Medica Torino.* 1992, 83 (3): 237-242
247. Roth C, Pekrun A, Bartz M, Jarry H, Eber S, Lakomek M, Schröter W: Short stature and failure of pubertal development in thalassaemia major: evidence for hypothalamic neurosecretory dysfunction of growth hormone secretion and defective pituitary gonadotropin secretion. *Eur J Pediatr.* 1997, 156: 777-783
- 247a. Roth WK, Weber M, Buhr S, Drosten C, Weichert W, Sireis W, Hedges D, Seifried E: Yield of HCV and HIV-1 NAT after screening of 3,6 million blood donations in central Europe. *Transfusion.* 2002, 42 (7): 862-868
- 247b. Roth WK, Weber M, Petersen D, Drosten C, Buhr S, Sireis W, Weichert W, Hedges D, Seifried E: NAT for HBV and anti-HBc testing increase blood safety. *Transfusion.* 2002, 42 (7): 869-875
248. Rund D, Rachmilewitz E: Thalassemia major 1995: older patients, new therapies. *Blood Rev.* 1995, 9: 25-32
249. Russo G: Iron chelating therapy in thalassemia: current problems. *Haematologica (Suppl).* 1990, 75: 84-87

250. Sabato AR, Se Sanctis V, Atti G, Capra L, Bagni B, Vullo C: Primary hypothyroidism and the low T3 syndrome in thalassaemia major. *Arch Dis Child*. 1983, 58: 120-127
251. Saenger P, Schwartz E, Markenson AL, Graziano JH, Levine LS, New MI, Hilgartner MW: Depressed serum somatomedin activity in beta-thalassemia. *J Pediatr*. 1980, 96: 214-218
252. Saka N, Sukur M, Bundak R, Anak S, Neyzi O, Gedikoglu G: Growth and puberty in thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1995, 8 (3): 181-186
253. Saudek CD, Hemm RM, Peterson CM: Abnormal glucose tolerance in β -thalassemia major. *Metabolism*. 1977, 26: 43-52
254. Savona-Ventura C, Grech ES: Pregnancy complications in homozygous thalassaemia patients. *J Obstet Gynaecol*. 1991, 11: 175-176
255. Scacchi M, Danesi L, De Martin M, Dubini A, Forni L, Masala A, Gallisai D, Burrai C, Terzoli S, Boffa C, Marzano C, Cavagnini F: Treatment with biosynthetic growth hormone of short thalassaemic patients with impaired growth hormone secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991, 35: 335-339
256. Scopinaro F, Banci M, Vania A, Tavolaro R, Schillaci O, Tisei A, Werner B, Digilio G, Ventriglia F, Colloridi V: Radioisotope assessment of heart damage in hypertransfused thalassaemic patients. *Eur J Nucl Med*. 1993, 20: 603-608
257. Scutellari PN, Bigmi S, Orzincolo C, Cervi PM, Nibbio A: The incidence of biliary calculosis in beta-thalassaemic syndromes. *Minerva Pediatr*. 1981, 33: 983-990
258. Scutellari PN, Orzincolo C, Franceschini F, Bagni B: The radiographic appearances following adequate transfusion in β -thalassaemia. *Skeletal Radiol*. 1989, 17: 545-550
259. Shehadeh N, Hazan A, Rudolf MCJ, Peleg I, Benderly A, Hochberg Z: Neurosecretory dysfunction of growth hormone secretion in thalassemia major. *Acta Pediatr Scand*. 1990, 79: 790-795
260. Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornbostel H, Waller HD: *Lehrbuch der inneren Medizin*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 3. Auflage, 1992
261. Sklar CA, Lew LQ, Yoon DJ, David R: Adrenal function in thalassemia major following long-term treatment with multiple transfusions and chelation therapy: Evidence for dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion. *Am J Dis Child*. 1987, 141: 327-330
262. Skordis N: Endocrine complications in cyprian thalassaemic patients. In: Andò S, Brancati C (eds): *Endocrine disorders in thalassemia*. Springer-Verlag, Berlin. 1995, pp 83-89
263. Soliman AT, el Banna N, Ansari BM: GH response to provocation and circulating IGF-I and IGF-binding protein-3 concentrations, the IGF-I generation test and clinical response to GH therapy in children with β -thalassaemia. *Eur J Endocrinol*. 1998, 138: 394-400
264. Soliman AT, el Zalabany MM, Amer M, Ansari BM: Growth and pubertal development in transfusion-dependent children and adolescents with thalassaemia major and sickle cell disease: a comparative study. *J Trop Pediatr*. 1999, 45 (1): 23-30

265. Soliman AT, el Zalabany MM, Mazloun Y, Bedair SM, Ragab MS, Rogol AD, Ansari BM: Spontaneous and provoked growth hormone (GH) secretion and insulin-like growth factor I (IGF-I) concentration in patients with beta thalassaemia and delayed growth. *J Trop Pediatr.* 1999, 45 (6): 327-337
266. Soliman AT, el Zalabany MM, Ragab M, Abdel Fattah M, Hassab H, Rogol AD, Ansari BM: Spontaneous and GnRH-provoked gonadotropin secretion and testosterone response to human chorionic gonadotropin in adolescent boys with thalassaemia major and delayed puberty. *J Trop Pediatr.* 2000, 46 (2): 79-85.
267. Sonakul D: Endocrine pathology in thalassemia. In: Andò S, Brancati C (eds): *Endocrine disorders in thalassemia.* Springer-Verlag, Berlin. 1995, pp 75-82
268. Sparacia G, Midiri M, D'Angelo P, Lagalla R: Magnetic resonance imaging of the pituitary gland in patients with secondary hypogonadism due to transfusional hemochromatosis. *MAGMA.* 1999, 8 (2): 87-90
- 268a. Spiliotis BE, August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB: Growth hormone neurosecretory dysfunction. *JAMA.* 1984, 251: 2223-2230
269. Spitz IM, Halperin Y, Zylber-Haran E, Shilo S, Leroith D, Liely, Livshin J, Laufer N, Schenker J: Prolactin response to metoclopramide and chlorpromazine in primary testicular failure and isolated gonadotrophin deficiency. *Clin Endocrinol.* 1981, 14: 375-380
270. Spitz IM, Landau H, Gross V, Trestian S, Palti Z, Rachmilewitz E: Prolactin responsiveness to TRH and metoclopramide in thalassaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1982, 16: 275-282
271. Spitz IM, Zybler E, Cohen H, Almaliach U, Leroith D: Impaired prolactin response to TRH in isolated gonadotropin deficiency and exaggerated response in primary testicular failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979, 48: 941-945
272. Spitz IM, Zylber-Haran EA, Trestian S, Dickstein Y, Palti Z, Schenker JG: The decreased basal and stimulated prolactin levels in isolated gonadotropin deficiency: a consequence of the low oestrogen state. *Clin Endocrinol.* 1982, 16: 423-432
273. Stahnke N, Willig RP: Evaluation of endocrine function in children with hypothalamic-pituitary disorders. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1981, 129 (2) : 81-90
- 273a. Stanhope R, Albanese A, Shalet S: Delayed puberty. *BMJ.* 1992, 305(6857): 790
274. Stark DD: Hepatic iron overload: paramagnetic pathology. *Radiology.* 1991, 179: 333-335
275. Stark DD, Moseley ME, Bacon BR, Moss AA, Goldberg HI, Bass NM, James TL: Magnetic resonance imaging and spectroscopy of hepatic iron overload. *Radiology.* 1985, 154 (1): 137-142
276. Stolecke H: *Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters.* Springer-Verlag, 2. Auflage, 1991
277. Summers MR, Jacobs A, Tudway D, Perera P, Ricketts C: Studies in desferrioxamine and ferrioxamine metabolism in normal and iron-loaded subjects. *Br J Haematol.* 1979, 42: 547-555

278. Tamburrini O, Andó S, Della Sala M, Maggiolini M, Sessa M: Emocromatosi epatica secondaria: diagnosi e quantificazione con risonanza magnetica 0,5 T. *Radiol Med.* 1993, 86: 841-846
279. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M: Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. II. *Arch Dis Child.* 1966, 41 (220) : 613-635
280. Tatò L, Lahlou N, Zamboni G, De Sanctis V, De Luca F, Arrigo T, Antoniazzi F, Roger M: Impaired response of free alpha-subunits after luteinizing hormone-releasing hormone and thyrotropin-releasing hormone stimulations in beta-thalassemia major. *Horm Res.* 1993, 39: 213-217
281. Theochari M, Ioannidou D, Nounopoulos H, Bouloukos A, Papadogiannis M, Katsikari M, Karpathios T, Bartsocas CS: Ultrasonography of the pancreas, as a function index, in children with beta-thalassemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000, 13 (3): 303-306
282. Theodoridis C, Katis C, Ladis V et al: Effect of recombinant human growth hormone on growth of thalassaemic children with growth hormone deficiency. XX International Congress of Pediatrics, Rio de Janeiro, Brazil. 1992, abstr T 914 / ii
283. Theodoridis C, Ladis V, Paptheodorou A, Berdousi H, Palamidou F, Evagelopoulou C, Athanassaki K, Konstantoura O, Kattamis C: Growth and management of short stature in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998, 11 (suppl 3): 835-844
284. Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, Papayannopoulou T, Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Sullivan KM, Clift RA, Storb R: Marrow transplantation for thalassemia. *Lancet.* 1982, 2: 227-228
285. Tollis G, Politis C, Kontopoulou I et al: Pituitary somatotropic and corticotropic function in patients with beta-thalassaemia on iron chelation therapy. *Birth Defects.* 1988, 23: 449-452
286. Trent RJ, Le H, Yu B: Prenatal diagnosis for thalassaemia in a multicultural society. *Prenat Diagn.* 1998, 18 (6): 591-598
- 286a. Tsitoura S, Amarilio N, Lapatsanis P, Pantelakis S, Doxiadis S: Serum 25-hydroxyvitamin D levels in thalassemia. *Arch Dis Child.* 1978, 53: 347-348
- 286b. Tutar HE, Öcal G, Akar N, Arcasoy A: Pituitary-thyroid function in children with β -thalassaemia major. In: Andò S, Brancati C (eds): *Endocrine disorders in thalassemia.* Springer-Verlag, Berlin. 1995, pp 121-124
287. Vannasaeng S, Fucharoen S, Pootrakul P, Ploybutr S, Yansukon P: Pituitary function in thalassaemic patients and the effect of chelation therapy. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1991, 124: 23-30
- 287a. Vassilopoulou-Sellin R, Oyedeji CO, Foster PL, Thompson MM, Saman NA: Haemoglobin as a direct inhibitor of cartilage growth in vitro. *Horm Metab Res.* 1989, 21: 11-14
288. Vichinsky EP: The morbidity of bone disease in thalassemia. *Ann NY Acad Sci.* 1998, 850: 344-348

289. Vullo C, De Sanctis V, Katz M, Wonke B, Hoffbrand AV, Bagni B, Torresani T, Tolis G, Masiero M, Di Palma A, Borgatti L: Endocrine abnormalities in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 1990, 612: 293-310
290. Wang C, Tso SC, Todd D: Hypogonadotropic hypogonadism in severe β -thalassemia: effect of chelation and pulsatile Gonadotropin-Releasing Hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989, 68 (3): 511-516
291. Weatherall DJ: Pathophysiology of thalassaemia. *Baillieres Clin Haematol.* 1998, 11 (1): 127-146
292. Weatherall DJ, Clegg JB: *The Thalassemia Syndromes.* Oxford, Blackwell, 3rd edition, 1981
293. Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR, Wood WG: The Hemoglobinopathies. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (editors) *The metabolic basis of inherited disease.* McGraw Hill, New York. 1989, pp 2281-2339
294. Weintraub LR, Goral A, Grasso J, Franzblau C, Sullivan A, Sullivan S: Collagen biosynthesis in iron overload. *Ann NY Acad Sci.* 1988, 526: 179-184
295. Werther GA, Mathews RN, Burger HG, Herington AC: Lack of response of nonsuppressible insulin-like activity in thalassemia major. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981, 53: 806-809
296. Wielopolski L, Zaino EC: Noninvasive in-vivo measurement of hepatic and cardiac iron. *J Nucl Med.* 1992, 33 (7): 1278-1282
297. Wolfe L, Olivieri N, Sallan D, Colan S, Rose V, Propper R, Freedman N, Nathan D: Prevention of cardiac disease by subcutaneous desferrioxamine in patients with thalassemia major. *N Engl J Med.* 1985, 291: 448
298. Wolman IJ: Transfusion therapy in Cooley's Anemia: growth and health as related to long-range hemoglobin-levels. A progress report. *Ann NY Acad Sci.* 1964, 119: 736-747
- 298a. Wolman IJ, Ortolani M: Some clinical features of Cooley's anemia patients as related to transfusion schedules. *Ann NY Acad Sci.* 1969, 165: 407-414
299. Wonke B, De Sanctis V: Endocrine manifestations in haemoglobinopathies. In: Grossman A (ed): *Clinical Endocrinology.* Blackwell Science, Oxford. 1992, pp 988-995
300. Wonke B, Hanslip JI: Glucose intolerance and diabetes in Thalassaemia major. In: Andò S, Brancati C (eds): *Endocrine disorders in thalassemia.* Springer-Verlag, Berlin. 1995, pp 65-67
301. Worwood M, Cragg SJ, Jacobs A, McLaren C, Ricketts C, Economidou J: Binding of serum ferritin to concanavalin A. patients with homozygous beta thalassaemia and transfusional iron overload. *Br J Haematol.* 1980, 46: 409-416
302. Yesilipek MA, Bircan I, Oygür N, Ertug H, Yegin O, Güven AG: Growth and sexual maturation in children with thalassemia major. *Haematologica.* 1993, 78: 30-33
303. Zaino EC: Pathophysiology of thalassemia. *Ann NY Acad Sci.* 1980, 344: 284-304

304. Zaino EC, Yeh JK, Aloia J: Defective vitamin D metabolim in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci.* 1985, 445: 127-134
305. Zamboni G, Marradi P, Tagliaro F, Dorizzi R, Tatò L: Parathyroid hormone, calcitonin and vitamin D metabolites in beta-thalassaemia major. *Eur J Pediatr.* 1986, 145: 133-136
306. Zeimer R, Belkin M, Leitersdorff E, Rachmilewitz EA: A noninvasive method for the evaluation of tissue iron deposition in beta-thalassemia major. *J Lab Clin Med.* 1978, 91(1): 24-31
307. Zuppinger K, Molinari B, Hirt A, Imbach P, Gugler E, Tönz O, Zurbrügg RP: Increased risk of diabetes mellitus in beta thalassemia major due to iron overload. *Helv Paediat Acta.* 1979, 34: 197-207
308. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, Di Palma A, Piga A, Melevendi C, Di Gregorio F, Burattini MG, Terzoli S: Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet.* 1989, 2: 27-30

8. Danksagung

Ich bedanke mich bei Frau Prof. Janka-Schaub für das Vertrauen, daß sie mir durch die Überlassung des Dissertationsthemas und die Möglichkeit einer weitgehend selbständigen wissenschaftlichen Ausarbeitung entgegenbrachte.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben. An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Willig erwähnen, der durch aufmerksame Begutachtung und wertvolle Anregungen die Fertigstellung der Dissertation positiv beeinflußt hat.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mich auch in schwierigen Phasen der umfangreichen Ausarbeitung des Dissertationsthemas unterstützend begleitet haben. Schließlich danke ich meinem Freund und Partner Jens Denecke, der die Fertigstellung der Arbeit vor allem in der Schlußphase durch liebevolle Unterstützung und stete Motivation vorangetrieben hat.

9. Lebenslauf

Stefanie Hoyer

Kinderärztin

geboren am 18.01.1971 in Hamburg

ledig, keine Kinder

August 2004

Anerkennung als Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin,
Bad Segeberg

Juli 2002 bis Juni 2003

Nebentätigkeit in der Praxis von Dr. med. T. Bingert,
Facharzt für Kinderheilkunde und Homöopathie, Schenefeld

seit April 2000

Assistenzärztin in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Klinikum Itzehoe

April 1998 – März 2000

Ärztin im Praktikum und Assistenzärztin an der Klinik für
Kinder- und Jugendmedizin, Marienhospital, Osnabrück

Oktober 1996 - September 1997

Praktisches Jahr:

10/1996-01/1997: Innere Medizin, AK Altona, Hamburg

02/1997-06/1997: Chirurgie, Addington Hospital, Durban,
Südafrika

06/1997-09/1997: Kinderheilkunde, Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf, Hamburg

September 1996

Erste Arbeiten an der Dissertation („Endokrine Komplikatio-
nen bei Kindern mit β -Thalassaemia major und minor“), be-
treut durch Frau Prof. Janka-Schaub, Klinik für Pädiatrische
Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf

April 1991 – Oktober 1997

Studium der Humanmedizin, Universität Hamburg

Dezember 1997

Ärztliche Prüfung, Gesamtnote: gut

1977 – 1990

Gorch-Fock-Grundschule und Gymnasium Kirstenstraße,
Hamburg-Blankenese

Juni 1990

Allgemeine Hochschulreife, Gesamtnote: gut

10. Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, November 2004