

Georg Schuster, Riku Honda, Carolina Diamandis

Correspondence to diamandis@lazar-consortium.com

Endokrinologie

Das H63D-Syndrom Typ-2

Abstract

Nach Auswertung von 1082 Patientenfällen hat die Internationale Arbeitsgemeinschaft für die HFE-Gen-H63D-Forschung (International HFE Gene H63D Mutation Research Consortium) nun eine weitere klinische Variante des klassischen H63D-Syndroms (im Folgenden als H63D Syndrom Typ-1 bezeichnet) definiert: Das H63D-Syndrom Typ-2. Seine Merkmale und sein klinisches Bild werden in diesem ersten vorläufigen Papier über das H63D-Syndrom Typ-2 vorgestellt.

Das klassische H63D-Syndrom Typ-1

Das H63D-Syndrom Typ-1 ist eine genetische Erkrankung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass der menschliche Körper mit nicht an Transferin gebundenes Eisen (NTBI) aus der Nahrung aufnimmt, was zu einer NTBI-Eisenüberladung führt. Diese Erkrankung wird häufig mit der hereditären Hämochromatose verwechselt. Es ist jedoch wichtig zu verstehen, dass es sich beim H63D-Syndrom um eine völlig andere Erkrankung handelt, die aufgrund der ähnlichen Symptomkonstellation und der betroffenen Gewebe und Organe auch "der eiserne Bruder des Morbus Wilson" genannt wird. Das H63D-Gen befindet sich auf Chromosom 6 und kodiert für ein Protein namens HFE. HFE trägt zur Regulierung der Eisenaufnahme im Körper bei, indem es mit einem dem Transferrin-Rezeptor 1 interagiert. Mutationen im HFE-Gen H63D können diese

Funktion stören und zu Dysregulationen mit schweren klinischen Folgen führen. Personen, die zwei Kopien der H63D-Mutation haben (eine von jedem Elternteil), haben ein 10%iges Risiko, nach einem "second hit" (z.B. einer Infektionskrankheit, Pubertät, Menopause usw.) das H63D-Syndrom Typ-1 zu entwickeln. Die Symptome einer NTBI-Überlastung sind auf ein schwer detektierbares ROS-bedingtes entzündliches Geschehen zurückzuführen, das auf die Dauer, sofern es nicht spontan sistiert zu erheblichen Funktionsstörungen und Organschäden führen kann, das insbesondere Leber, Gehirn, Herz, Haut und Gonaden betrifft. Die Diagnose eines H63D-Syndroms erfordert dabei nicht das Vorliegen aller in der Literatur genannten Symptome. In der Regel achtet man auf die Trias aus Schäden an Leber, Herz und Substantia nigra, bei männlichen Patienten auch auf Zeichen einer Schädigung der

Gonaden. Eine schwere NTBI-Überladung beim H63D-Syndrom wird in der Regel durch Routine-Bluttests festgestellt, die in etwa 85% der durchgeführten Labortests (abhängig von der Eisenzufuhr in den Tagen vor dem Test) ein niedriges oder normales Ferritin neben einer leichten bis moderaten, jedoch nicht reaktiven Hypotransferrinämie bei hohen Werten der Transferrinsättigung zeigen. Die Behandlung des H63D-Syndroms zielt, frühzeitig erkannt, in der Regel auf die Überwachung des Eisenstoffwechsels und eine Ernährung, welche es dem Körper trotz des Gendefekts (z.B. in Form einer Hypotransferrinämie) ermöglicht, die Transferrinsättigung unter 50% zu halten. Eine Minderung der nutritiven Eisenaufnahme durch Ernährungsumstellung geht somit einer individuellen, fallbezogenen symptomatischen Behandlung in den weiter fortgeschrittenen Stadien voraus. Wird das H63D-Syndrom Typ-1 jedoch zu spät oder gar nicht erkannt, kann es aufgrund von Organversagen oder endocrinen Entgleisungen im Extremfall zu einer deutlichen Verkürzung der Lebenserwartung führen, wenn es nicht adäquat behandelt wird. In dieser und manch anderer Hinsicht hat man sich das H63D-Syndrom Typ-1 hat wie einen 'Morbus Wilson aufgrund von Eisen' vorzustellen.³²⁻³⁵

Das H63D-Syndrom Typ-2

Nach langjähriger Arbeit und Forschung an diesem Phänomen hat das 'International HFE Gene H63D Mutation Research Consortium', eine non-profit Arbeitsgruppe von erfahrenen Medizinern und Biologen, nach mühevoller Sammlung, detaillierter Extraktion der Daten und mehrdimensionaler Auswertung derselben von 1082 Patientenfällen eine weitere, zweite klinische Variante des H63D-Syndroms definiert: Das H63D-Syndrom Typ-2. Die Merkmale und das klinische Bild dieser Variante werden in dieser ersten und noch vorläufigen Veröffentlichung vorgestellt. Eine umfassendere Arbeit wird folgen und ist in Arbeit. Es ist allerdings eine moralische Verpflichtung, den Typ-2 des H63D-Syndroms bereits zum jetzigen Zeitpunkt öffentlich zu machen. Die Datenbasis ist derart robust, dass Typ-2 des H63D-Syndroms zumindest im Sinne einer Ausschlussdiagnose schon heute in den klinischen Alltag Einzug halten kann und

sollte, selbst wenn einige Details erst in größeren Veröffentlichungen nachgereicht werden. Ein Nutzen für das Wohlergehen der Erkrankten ist mit dem bisher gesicherten Wissen aus Sicht der Autoren dieser Arbeit sowie des International H63D Mutation Research Consortium gegeben, wodurch ein zurückhalten dieser Erkenntnisse ethisch problematisch wäre. Bisher nicht oder falsch diagnostierten H63D Typ-2 Patienten und ihren behandelnden Ärzten eröffnen sich damit neue Optionen, die weder riskant noch interessengruppengerichtet sind. Vielmehr können bei korrekter Diagnose im Einzelfall auch Überbehandlungen vermieden werden.

Symptome

Die Symptome des H63D-Syndroms Typ-2 sind ausgesprochen vielgestaltig, sodass eine treffsichere Diagnose ein vernetztes Denken weit über die eigenen Fachgrenzen hinaus abverlangt und eine enge Zusammenarbeit mit Kollegen anderer Fachrichtungen erfordert. Auch daher ist die Kenntnis hinsichtlich des Typ-2 von Bedeutung für den klinischen Alltag, denn man erkennt nur das, was man bereits kennt.

Gegenwärtig³⁶ sollten drei klinische Kriterien erfüllt sein, um das H63D-Syndrom Typ-2 als mögliche Diagnose in Erwägung zu ziehen:

- I. Eine homozygote Mutation des HFE Gens H63D.
 - II. Leberfunktionsstörungen, oft mit kryptischer Genese und untypischen Verläufen.
 - III. Mit der Substantia nigra assoziierte neurologische oder neuropsychiatrische Symptome.
 - IV. Fehlfunktionen der Nebennieren und/oder der Hypophyse und/oder der so genannten 'Stressachsen'.
- Punkt I. ist zwingend.
 - Von den anderen drei Aspekten sollten zwei zutreffen.

Sind die genannten Kriterien erfüllt und wurden Differentialdiagnosen ausgeschlossen, zählen die folgend genannten Symptome im Sinne eines syndromalen Geschehens als

häufig (>20% der Patienten) oder sehr häufig (>45% der Patienten) im Rahmen des H63D-Syndroms Typ-2:

- Kryptische Leberfunktionsstörungen
- Steatosis hepatis sine materia
- Hämangiome und Fokal Noduläre Hyperplasien (FNH) der Leber
- Hepatomegalie
- Vergrößerte Milz
- Arthralgie
- Diabetes mellitus Typ-2 und Typ-3-D
- Sprunghafte Anstiege von Cholesterin und/oder den Triglyceriden und/oder des Blutzuckers bei ansonsten normalen Basiswerten
- Herzinsuffizienz
- Herzrhythmusstörungen
- Gelenkschmerzen
- Motilitätsstörungen mit allen daraus folgenden Konsequenzen
- Narcolepsie in diversen Ausprägungen
- Libidoverlust
- Impotenz des Mannes
- milde degenerative Prozesse der Gonaden
- motorische Störungen
- Hochgradige Schlafstörungen, vor allem der REM-Phasen
- Haltungsinstabilität
- kognitive und psychiatrische Störungen
- Organisch bedingte Denkstörungen, vor allem Zwangsgedanken
- Dysfunktion von Nebennieren, Hypophyse und, damit verbunden, den Stressachsen
- alle klassischen Zeichen einer pathologisch gesteigerten Adrenalin-synthese
- Hypertonie
- "Achterbahn"-Hypertonie
- Hyperreagibilität des inneren Aspekts des Immunsystems
- sonstige, vor allem katecholamin-assoziierte Symptome

Wie auch beim H63D-Syndrom Typ-1 sind beim Typ-2 systemische Mikroentzündungen³⁵ ausschlaggebend, die beim Typ-2 jedoch weniger stark mit der Menge von nicht an Transferrin gebundenem Eisen (NTBI) assoziiert sind, wie dies ganz ausgeprägt beim klassischen Typ-1 der Fall ist. Vielmehr führt beim Typ-2 eine homozygote Mutation des HFE Gens H63D zu subtilen sterilen Entzündungsprozessen im Gehirn, dem Herzen, der Leber, des Darmes, sowie

generell in parenchymatösem Gewebe. Ebenso wie beim Typ-1 sind auch beim Typ-2 die Natrium-, Kalium- und Kalziumkanäle meist mitbetroffen.

Im Zentrum des Krankheitsgeschehens stehen beim Typ-2 also weniger oxidative, primär durch Eisen vom Typ NTBI unterhaltene chronisch inflammatorische Prozesse, sondern vielmehr komplexe Entzündungskaskaden bei Überaktivität des inneren Immunsystems. Zu diesen Prozessen gehören grundsätzlich zwar auch eine Einlagerung von NTBI-Eisen, aber daneben auch oxidativer Stress durch die Aktivität freier Radikale (Pathomechanismus bislang unklar), eine Glutamat-Dyshomöostase und ein Anstieg der Tau-Phosphorylierung.

Wie bereits Jacobs, Papadopoulos Kaufmann und Kollegen (2012, 2015, 2017, 2019, 2020, 2021) anhand solider Patientendaten zum Typ-1 zeigten, lassen sich die zahlreichen Schäden im parenchymatösen Gewebe und im Gehirn (Substantia nigra und Basalganglien) durch eine schleichende Vergiftung mit nicht-transferrin-gebundenem Eisen (NTBI) als Folge einer chronischen Transferrin-sättigung von >50% erklären. Connor et al. fanden heraus, dass Patienten, die eine homozygote H63D Mutation haben, früher Anzeichen einer leichten kognitiven Beeinträchtigung und auch einen früheren Beginn von Demenzen aufwiesen als Patienten mit einem Wildtyp des HFE H63D Gens oder als jene, die Träger einer heterozygoten Mutation sind.^{10,11,12,35}

NTBI versus Entzündungskaskaden

Beim Typ-1 des H63D-Syndroms ist ganz zentral das Eisen vom Typ NTBI der Treiber des Geschehens - vor allem in der frühen bis mittleren Phase des Typ-1. Gemeinsam ist beiden, Typ-1 und Typ-2, dass im Labor die Entzündungsparameter, die im Alltag zum Einsatz kommen, meist in der Norm sind. Die meisten Kliniker schließen daraus, daß in solchen Fällen keine Entzündungen vorliegen - und irren. Herde von Mikroentzündungen, vor allem ROS/oxidativ getriebene, sind viel zu subtil und klein als dass sie einen Einfluss auf Standardwerte wie CRP, Blutsenkung, TNF-a, Neopterin etc. haben könnten. Der Beitrag der Mikroentzündungen geht gleichsam wie in

einem Hintergrundrauschen dieser Werte unter. Ebenso sind zwar erhältliche, aber kaum validierte Tests zur Bestimmung oxidativer Prozesse im Körper eher dem Bereich der Lifestyle-‘Medizin’ zuzuordnen als dass es für sie einen Platz in einer seriösen Diagnostik gäbe.³⁶

Hinzu kommt: histopathologisch ist NTBI-Eisen nicht anfärbbar. Dies führt bei Einlagerungen von NTBI stets zur falschen Diagnose *‘kein Eisen nachweisbar’* oder *‘Eisenfärbung unauffällig’* in allen verbalen Variationen. Dabei müsste es korrekt lauten: *‘kein an Transferrin oder sonstige Proteine gebundenes Eisen nachweisbar. Dies schließt eine pathologische Speicherung von NTBI nicht aus’*.

Folglich ist dieser gemeinsame Nenner von Typ-1 und Typ-2, das Eisen vom Typ NTBI, auch für erfahrene Endokrinologen leicht zu übersehen. Weiterhelfen kann bisweilen eine gründliche und hochsensitive Analyse des Kynurenin-Stoffwechsels^{38,39,40} (downstream). Dieser kann - muss aber nicht - vor allem in der mittleren Krankheitsphase ein starkes Indiz für microinflammatorische Prozesse im Körper sein. Allerdings sollte man auch hier strikt darauf achten, dass ein spezialisiertes Labor diesen komplexen Test durchführt. Da sich der Kynureninstoffwechsel, wie auch die von ihm abgeleitete Ratios, bislang aufgrund seines Umfangs und Aufwandes nicht als üblicher Labortest durchgesetzt hat, haben einige Lifestyle-‘Medizinlabore’ eigene Tests dafür entwickelt, deren Qualität allerdings unklar und wahrscheinlich eher mangelhaft ist. Achten sollte man im Prozess der Diagnose, so der aktuelle Kenntnisstand, auch auf eine absolute (gelegentlich auch auf eine signifikant abnorm hohe ‘relative’) Eosinophilie oder Basophilie, insbesondere wenn gleichzeitig die Transferrinsättigung im Plasma über der Norm liegt.

Aufgrund der Entzündungskaskaden als Treiber des Krankheitsgeschehens beim Typ-2 des H63D-Syndroms, hat dieses weniger gut abgrenzbare Symptomkonstellationen als Typ-1 und ist leider leicht zu übersehen. Dabei ist auch Typ-2 keineswegs harmlos und erfordert eine engmaschige Überwachung und Behandlung der betroffenen Patienten. In den

Jahren seit der Entdeckung des HFE Gens und der allfälligen Mutationen konzentrierte sich die Forschung vor allem auf die C282Y-Mutation, da sie bei Menschen mit erhöhten Eisenspiegeln besonders häufig auftritt und dies auch noch in Populationen, welche die Mehrzahl der Forschenden ausmacht. Es war auch in der Rückschau wenig hilfreich, die klinische Relevanz einer homozygoten Mutation des Gens H63D nur an der Frage zu messen, wie häufig es im wahren Leben eine hereditäre Hämochromatose auslöst. H63D kann äußerst ernste Gesundheitsprobleme auslösen, die rein gar nichts mit einer wie auch immer gearteten Hämochromatose zu tun haben. Doch, wie oft in der medizinischen Forschung, bekommt man auch hier den die Fakten nur sehr langsam geradegerückt, weil einer vom anderen abschreibt und sich darauf verlässt, dass derjenige, den man zitiert oder als Quelle nimmt, schon die nötige Sorgfalt oder Weitsicht hatte - was leider allzu oft nicht der Fall ist. So tradieren sich Mythen als vermeintliche Erkenntnis fort, ohne korrekt zu sein oder längst widerlegt. Dies ist auch in Bezug auf H63D Mutationen der Fall.^{1 bis 33}

Connor et al. und ihnen nachfolgend viele kleinere Forschungsgruppen erkannten schon zeitig, dass H63D Mutationen weitaus mehr problematisches Potential haben als ‘nur’ bisweilen bei einem ihrer Träger klinisch eine Hämochromatose hervorzubringen. Schon früh fiel auf, dass H63D am Ausbruch oder der Progression bestimmter Krankheiten beteiligt ist und sogar das Ansprechen auf medizinische Therapien erheblich zu beeinflussen in der Lage ist.^{5,10,11,12 et al.}

Träger einer homozygoten H63D-Mutation zu sein ist beispielsweise ein unabhängiger Risikofaktor für ein früheres Auftreten und eine längere Dauer von nephrologischen Leiden bei Typ-2 Diabetikern. Ein bemerkenswerter Nebenfund: heterozygote Mutationen des HFE-Gens H63D sind bei Patienten mit Leberzirrhose unabhängig von der zugrunde liegenden Lebererkrankung mit einem höheren Risiko für Leberkrebs assoziiert. Mutierte Varianten des HFE-Gens H63D finden sich bei 40% der Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, die eine Zirrhose hatten. Eine starke Verbindung besteht zum Auftreten neurodegenerativer Prozesse. Connor et al.

gehörten auch zu den ersten Forschern, die die Rolle von H63D bei der Eisenakkumulation im Gehirn, dem oxidativen Stress und der Neurotransmitterleistung untersuchten. Vor allem das Risiko für non-Alzheimer Demenzen scheint mäßig aber doch signifikant erhöht zu sein, wenn eine homozygote Mutation des HFE Gens H63D vorliegt.⁴¹

Auftreten und Behandlung von Typ-2

Es ist im Kontakt zu neuen Patienten mit einem unklaren syndromatischen Geschehen wichtig zu bedenken, dass Typ-2 des H63D-Syndroms sich möglicherweise erst im mittleren oder höheren Lebensalter klinisch bemerkbar macht (vermutlich durch Alterungsprozesse des Immunsystems und/oder der erhöhten Wahrscheinlichkeit von 'second hits' je länger ein Mensch lebt), während beim H63D-Syndrom Typ-1 die erste Symptome bzw. Funktionsanomalien, und seien sie auch noch so mild oder auf einzelne Organe begrenzt, in der Regel bereits in der Kindheit und Jugend auftreten. Die Prognose für am H63D-Syndrom Typ-2 erkrankte Menschen ist, so die gegenwärtige Datenlage, offenbar erheblich günstiger als jene, die man vom Typ-1 kennt. Dies gilt, wenn frühzeitig die korrekte Diagnose gestellt und der Patient angemessen behandelt wird. Bleibt ein H63D-Syndrom vom Typ-2 jedoch unerkannt und in der Folge unbehandelt, kann es bspw. zu strukturellen Hirnschäden, chronischer Herzinsuffizienz oder ernsten Leberleiden führen, sowie potentiell zu allen anderen oben genannten Symptomen.

Gegenwärtig erfolgt die Behandlung noch hauptsächlich symptomorientiert. Wie bereits erwähnt, kann ein umfangreicher Test des Kynureninstoffwechsels im Urin (downstream) Indizien für das Vorhandensein des Syndroms liefern, ein negatives Ergebnis schließt das Vorhandensein eines H63D-Syndroms Typ-2 jedoch keineswegs aus. Auch andere Marker für eine erhöhte Aktivität des inneren Immunsystems können bisweilen im Labor nachgewiesen werden, doch auch diese nur als Indiz. Entscheidend für die Diagnose bleiben bis zur differenzierten Auswertung weiterer Datensätze die zuvor genannten Kriterien im Sinne einer Ausschlussdiagnostik.

Korrekt kodiert wird der Typ-2 des H63D-Syndroms gemäß ICD-10 mit der Ziffer D83.9, wobei die individuellen Symptome eines Typ-2 Patienten auch kodiert werden sollten, jedoch klar gekennzeichnet nicht als eigenständige Erkrankungen, sondern als Folge des H63D-Syndroms Typ-2; es sei denn eine andere Genese liegt nachweislich zugrunde.

Die Patienten sollten nach erfolgreicher Diagnose engmaschig überwacht werden. Umso jünger die Patienten sind, desto enger engmaschiger sollten die Checkups stattfinden. Besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Leber, die Milz, den Pankreas, die Gonaden, die Nieren, die Substantia nigra, das Differentialblutbild und ein großes Labor gelegt werden. Die genannten Organe mit modernen Ultraschallgeräten zu untersuchen, gegebenenfalls bei der Leber und den Nieren mit Kontrastmittel, müsste ausreichend sein.⁴³

Mehrere Forschungsgruppen befassen sich derzeit mit der Frage nach Diagnose- und Behandlungsalgorithmen. Auf der Grundlage der Analyse der Patientendaten, die der Arbeitsgruppe zur Verfügung standen und abgeleitet aus dem, was über das bereits weitgehend beschriebene H63D-Syndrom Typ-1 bekannt ist, könnte theoretisch eine niedrig dosierte Basistherapie mit Prednisolon (normalerweise 2mg bis 7,5mg einmal täglich, in schwereren Fällen auch höher) vorsichtig von einem erfahrenen Endocrinologen als individueller Therapieversuch unter enger Führung des Patienten probiert werden. Dieser hinsichtlich seiner Signifikanz und Risiken aufgrund fehlender Datenmengen noch nicht wirklich einschätzbare Ansatz zeigt jedoch bereits eine gewisse Tendenz in positiver Richtung. Wie immer bei dem Einsatz von Kortison gilt auch hier der Grundsatz: so viel wie nötig, aber so wenig wie möglich. Entscheidend für die Behandlung des H63D-Syndroms, Typ-1 und Typ-2, ist zudem, dass die über mehrere Organsysteme verteilten Symptome als syndromale Einheit, also als eine einzige Krankheit mit heterogenen Symptomen verstanden und auch so behandelt wird. Die medizinische Therapie sollte daher bei einem einzigen Arzt koordinierend zusammenlaufen, damit dieser den Überblick behält und alle nötigen Maßnahmen bzw. Behandlung mit den entsprechenden Ärzten

anderer Fachrichtung koordinieren kann.¹⁻³¹ Wie bei jeder Beschreibung eines nicht neuen, aber neu erkannten Krankheitsbildes in der Medizin, bei einem relativ seltenen zumal, wird es gewiss Jahre bis Jahrzehnte und vieler weiterer Veröffentlichungen bedürfen, bis der nun beschriebene Typ-2 des H63D-Syndroms in der klinischen Medizin allseits bekannt sein wird. Eine Realität ist er, wie Typ-1 auch, schon heute - und wahrscheinlich bereits ein Begleiter der Menschheit seit es den Menschen gibt.

Schlussfolgerung

Das H63D-Syndrom Typ-2 wird zwar noch weiter erforscht, ist aber bereits heute klinisch hoch relevant, da eine homozygote H63D Mutation vergleichsweise häufig vorkommt. Das H63D-Syndrom Typ-2 abzutun, weil es noch nicht vollständig erforscht ist, wäre unethisch und als Kunstfehler zu werten, da seine Pathomechanismen und Symptome nicht neu sind und bereits jedem Mediziner bekannt sein sollten. Neu ist einzig die formale Beschreibung. Diese ist dahingehend von erheblicher Bedeutung ist, weil sie Menschen, die bislang als H63D Mutationsträger und vermeintlich multimorbide Patienten durch das Gesundheitssystem mäandern, nun eine benennbare und koordiniert behandelbare Erkrankung haben. Man bedenke auch die zahlreichen allgegenwärtigen Krankheiten die bis heute noch nicht erschöpfend erforscht sind, von Krebs über Hepatitis E bis hin zum Diabetes Typ-2, vom Typ-3 mit seinen Untergruppen ganz zu schweigen. Daher hat man nicht zu warten, bis eine nächste Generation Wissenschaftler eines fernen Tages alle Fragen zu diesen Krankheiten vollständig geklärt haben wird, sondern man sollte die leidenden Patienten hier und jetzt mit dem sich ständig erweiternden Wissen behandeln, das bereits verfügbar ist. Warum sollte dies beim H63D-Syndrom anders sein, sowohl beim bereits relativ gut erforschten Typ-1 als auch beim jetzt neu beschriebenen Typ-2?

Interessenskonflikte

Keine.

Dank an

- CERN / openAIRE (EU)
- Milad Medical Center (IR)
- CPN (JP)
- LCG Research (GR)
- Adams Research (SA)
- Luzia Healthcare Society (ZW)
- JUC (USA)

...

Referenzen

1. Environ Health Perspect. 2010; HFE H63D Polymorphism as a Modifier of the Effect of Cumulative Lead Exposure on Pulse Pressure: the Normative Aging Study. Zhang A, Park SK, Wright RO, Weisskopf MG, Mukherjee B, Nie H, Sparrow D, Hu H.
2. Pol Arch Med Wewn. 2010;120(4):127-31. HFE gene mutations in patients with alcoholic liver disease. A prospective study from northwestern Poland. Raszeja- Wyszomirska J, Kurzawski G, Zawada I, Suchy J, Lubinski J, Milkiewicz P.
3. Respirology. 2010 Jan;15(1):141-9. Population-based study of cystic fibrosis disease severity and haemochromatosis gene mutations. Prata U, Quinn S, Blizzard LB, Reid DW.
4. J Exp Clin Cancer Res. 2010 Mar 2;29:18. Association between C282Y and H63D mutations of the HFE gene with hepatocellular carcinoma in European populations: a meta-analysis. Jin F, Qu LS, Shen XZ.
5. J Alzheimers Dis. 2010 Apr;20(1):333-41. Prevalent iron metabolism gene variants associated with increased brain ferritin iron in healthy older men. Bartzokis G, Lu PH, Tishler TA, Peters DG, Kosenko A, Barrall KA, Finn JP, Villablanca P, Laub G, Altshuler LL, Geschwind DH, Mintz J, Neely E, Connor JR.
6. J Diabetes Complications. 2010 Mutation H63D in the HFE gene confers risk for the development of type 2 diabetes mellitus but not for chronic complications. Colli ML, Gross JL, Canani LH. -Diabetes Care. 2001 Jul;24(7):1187-91. Role of hemochromatosis C282Y and H63D mutations in HFE gene in

- development of type 2 diabetes and diabetic nephropathy.
7. *Diabetes Metab.* 2002 Feb;28(1):33-8. Clinical expression and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients with heterozygous mutations for haemochromatosis. Van Lerberghe S, Hermans MP, Dahan K, Buyschaert M.
 8. *Endocrine.* 2004 Jul;24(2):111-4. The HFE gene is associated to an earlier age of onset and to the presence of diabetic nephropathy in diabetes mellitus type 2. Oliva R, Novials A, Sánchez M, Villa M, Ingelmo M, Recasens M, Ascaso C, Bruguera M, Gomis R. *Gut.* 2002 Nov;51(5):723-30. Mild iron overload in patients carrying the HFE S65C gene mutation: a retrospective study in patients with suspected iron overload and healthy controls. Holmström P, Marmur J, Eggertsen G, Gåfväls M, Stål P.
 9. *J Hepatol.* 2002 Apr;36(4):474-9. Frequency of the S65C mutation of HFE and iron overload in 309 subjects heterozygous for C282Y. Wallace DF, Walker AP, Pietrangelo A, Clare M, Bomford AB, Dixon JL, Powell LW, Subramaniam VN, Dooley JS.
 10. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Apr;1802(4):389-95. Prolyl-peptidyl isomerase, Pin1, phosphorylation is compromised in association with the expression of the HFE polymorphic allele, H63D. Hall EC 2nd, Lee SY, Simmons Z, Neely EB, Nandar W, Connor JR.
 11. *Neurobiol Aging.* 2009 Expression of the HFE allelic variant H63D in SH-SY5Y cells affects tau phosphorylation at serine residues. Hall EC 2nd, Lee SY, Mairuae N, Simmons Z, Connor JR.
 12. *Neurobiol Aging.* 2009 HFE polymorphisms affect cellular glutamate regulation. Mitchell RM, Lee SY, Simmons Z, Connor JR.
 13. *Neurobiol Aging.* 2004 Apr;25(4):465-74. Evaluation of HFE (hemochromatosis) mutations as genetic modifiers in sporadic AD and MCI. Berlin D, Chong G, Chertkow H, Bergman H, Phillips NA, Schipper HM.
 14. *Ann Hematol.* 2009 An extensive analysis of the hereditary hemochromatosis gene HFE and neighboring histone genes: associations with childhood leukemia. Davis CF, Dorak MT.
 15. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Dec 15;53(7):1242-8. Hereditary hemochromatosis gene (HFE) variants are associated with birth weight and childhood leukemia risk. Dorak MT, Mackay RK, Relton CL, Worwood M, Parker L, Hall AG.
 16. *Leuk Lymphoma.* 2006 Nov;47(11):2331-4. HFE gene mutations in patients with acute leukemia. Viola A, Pagano L, Laudati D, D'Elia R, D'Amico MR, Ammirabile M, Palmieri S, Prossomariti L, Ferrara F.
 17. *Leuk Lymphoma.* 2006 Nov;47(11):2269-70. HFE H63D variant and leukemia susceptibility. Dorak MT.
 18. *Hepatology.* 2010 Apr;51(4):1311-8. HFE C282Y homozygotes are at increased risk of breast and colorectal cancer. Osborne NJ, Gurrin LC, Allen KJ, Constantine CC, Delatycki MB, McLaren CE, Gertig DM, Anderson GJ, Southey MC, Olynyk JK, Powell LW, Hopper JL, Giles GG, English DR.
 19. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009 Feb;2(1):34-7. HFE C282Y homozygosity is associated with lower total and low-density lipoprotein cholesterol: The hemochromatosis and iron overload screening study. Adams PC, Pankow JS, Barton JC, Acton RT, Leiendecker-Foster C, McLaren GD, Speechley M, Eckfeldt JH.
 20. *Gastroenterology.* 2010 Mar;138(3):905-12. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, Dongiovanni P, Galmozzi E, Vanni E, Canavesi E, Lattuada E, Roviario G, Marchesini G, Fargion S.
 21. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Nov;94(11):4391-7. Mutations in HFE causing hemochromatosis are associated with primary hypertriglyceridemia. Solanas-Barca M, Mateo-Gallego R, Calmarza P, Jarauta E, Bea AM, Cenarro A, Civeira F.
 22. *Hepatology.* 2009 Jul;50(1):94-101. HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. Gurrin LC, Bertalli NA, Dalton GW, Osborne NJ, Constantine CC, McLaren CE, English DR, Gertig DM, Delatycki MB, Nicoll AJ, Southey MC, Hopper JL, Giles GG, Anderson GJ, Olynyk JK, Powell LW, Allen KJ; HealthIron Study Investigators.
 23. *Mod Pathol.* 2010 May;23(5):637-43. HFE mutations in alpha-1-antitrypsin deficiency: an examination of cirrhotic explants. Lam M, Torbenson M, Yeh MM, Vivekanandan P, Ferrell L.

24. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 The H63D genetic variant of the HFE gene is independently associated with the virological response to interferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C. Carneiro MV, Souza FF, Teixeira AC, Figueiredo JF, Villanova MG, Secaf M, Passos A, Ramalho LN, Carneiro FP, Zucoloto S, Martinelli AL.
25. World J Gastroenterol. 2009 Jan 7;15(1):106-11. Iron homeostasis and H63D mutations in alcoholics with and without liver disease. Machado MV, Ravasco P, Martins A, Almeida MR, Camilo ME, Cortez-Pinto H.
26. Mol Biol Rep. 2009 Sep;36(7):1709-14. Hereditary haemochromatosis gene (HFE) H63D mutation shows an association with abnormal sperm motility. Gunel-Ozcan A, Basar MM, Kisa U, Ankarali HC.
27. Neurobiol Aging. 2009 Feb;30(2):330-2. HFE variants, APOE and Alzheimer's disease: findings from the population-based Rotterdam study. Alizadeh BZ, Njajou OT, Millán MR, Hofman A, Breteler MM, van Duijn CM.
28. Rev Esp Enferm Dig. 2007 Jul;99(7):376-81 The H63D mutation in the HFE gene is related to the risk of hepatocellular carcinoma Ropero P, Briceño O, López-Alonso G, Agúndez JA, González Fernández FA, García-Hoz F, Villegas Martínez A, Díaz-Rubio M, Ladero JM.
29. Hepatol Res. 2008 Mar;38(3):319-23. Epub 2007 Oct 16. Non-prescription supplement-induced hepatitis with hyperferritinemia and mutation (H63D) in the HFE gene. Fujii H, Takagaki N, Yoh T, Morita A, Ohkawara T, Yamaguchi K, Minami M, Sawa Y, Okanoue T, Ohkawara Y, Itoh Y.
30. Tissue Antigens. 2007 Oct;70(4):294-300. Elevated MCP-1 serum levels are associated with the H63D mutation and not the C282Y mutation in hereditary hemochromatosis. Lawless MW, White M, Mankan AK, O'Dwyer MJ, Norris S.
31. Am J Hematol. 2007 Dec;82(12):1076-9. Hemochromatosis-associated gene mutations in patients with myelodysplastic syndromes with refractory anemia with ringed sideroblasts. Nearman ZP, Szpurka H, Serio B, Warshawsky I, Theil K, Lichtin A, Sekeres MA, Maciejewski JP.
32. Researchsquare, 2021: Incidence of a clinically relevant H63D syndrome in carriers of a homozygous mutation of HFE gene H63D. Diamandis C. et al.
33. Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loréal O. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. Biochim Biophys Acta. 2012 Mar;1820(3):403-10. doi: 10.1016/j.bbagen.2011.07.014. Epub 2011 Aug 9. PMID: 21855608.
34. H63D H63D Syndrome Consortium 2020: Consensus Paper of the International H63D Research Consortium (English Edition). Sørensen S. et al.
35. Carolina Diamandis, Ali Shirazi, Riku Honda, et al. The seductive temptation of ignorance: how micro-inflammation can cause serious diseases such as diabetes, obesity, heart problems or cancer - and yet be ignored because they are difficult to detect in the laboratory . Authorea. February 21, 2023. doi: 10.22541/au.167701296.62598991/v1
36. Die Diagnosekriterien sind vorläufig auf dem Stand der Kenntnisse heute. Sie sind Teil der weiteren Arbeit und können sich dementsprechend noch verändern.
37. Die Daten dazu wurden von der Arbeitsgruppe um Dr. Ghasemi (Team von Dr. Carolina Diamandis) erhoben und sind für eine spätere Veröffentlichung in einer eigenständigen Studie vorgesehen.
38. Savitz, J. The kynurenine pathway: a finger in every pie. Mol Psychiatry 25. (2020). doi.org/10.1038/s41380-019-0414-4
39. Schroecksnadel K, Kaser S, Ledochowski M, Neurauter G, Mur E, Herold M, Fuchs D (September 2003). "Increased degradation of tryptophan in blood of patients with rheumatoid arthritis". *The Journal of Rheumatology*. 30 (9)
40. Suzuki Y, Suda T, Furuhashi K, et al. (March 2010). "Increased serum kynurenine/tryptophan ratio correlates with disease progression in lung cancer". *Lung Cancer* (Amsterdam, Netherlands). 67 (3) doi:10.1016/j.lungcan.2009.05.001
41. H63D: The other mutation (original article) Iron Disorders Institute nanograms: April 2010
42. Verlaufsbeobachtungen finden bereits statt. Erste belastbare Ergebnisse sind jedoch nicht vor 2028 zu erwarten.