





Bildgebende und verwandte Verfahren zur Beurteilung des Eisenhaushalts Peter Nielsen

PD Dr.med. Dr. rer.nat. Peter Nielsen "Eisenstoffwechselambulanz"

Interdisziplinäre klinische Gruppe Eisenstoffwechsel (Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin/Zentrum für Experimentelle Medizin): Roland Fischer, Regine Grosse, Jin Yamamura, Bjoern Schoennagel, Christoph Berliner, Sarah Keller, Enver Tahir, Gerhard Adam ,Gritta Janka

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Hamburg GERMANY, <u>www.eiseninfo.de</u>

Zielorgane für Eisenüberladung bei transfusionabhängigen Patienten





ERFASSUNG VON EISEN-ASSOZIERTER KOMPLIKATIONEN

Komplikationen

Fe-Messung

Funktions-DIAGNOSTIK

- Herzversagen
- Leberfibrose/cirrhose
- Diabetes
- Hypothyroidismus
- Hypoparathyroidismus
- Adrenale Insuffizienz
- Hypogonadismus, Infertility
- Wachstumshormon-Def
- Osteoporosis

- Herz-Fe (MRI)
- Leber-Fe (MRI, SQUID)
- Pankreas Fe/Fett (MR)^{1-4,7,8}
- Thyroid-Fe, Liver-Fe?
- Thyroid-Fe, Leber-Fe?
- Adrenal Gland⁹, Liver Iron?⁵
- Hypophysen-Fe & Volumen⁶
- Hypophysen-Fe & Volumen⁶
- Hypophysen-Fe, Leber-Fe?
- ¹Au-2007; ²Noetzli-2009; ³Papakonstantinou-2009;
 ⁴Noetzli-2010; ⁵Scacchi-2010; ⁶Wood-2010; ⁷Pfeifer-2014; ⁷Yamamura ⁸Drakonaki-2005

- EKG, Echocardio, Holter
- 个ALT, AST, 个Fibroscan
- OGTT, Lipase, Amylase
- **↑**TSH, **↓**fT3, **↓**fT4
- Ψ PTH, Ψ Ca,
- **↓**1,25(OH)₂VitD3
- ↓ACTH test
- Ψ LH, Ψ FSH, Ψ sex hormones
- о ↓GH, ↓IGF-I
- ↓BMD (DEXA, micro-CT)

MESSUNG VON GEWEBE-EISEN

basierend auf der Differenz zwischen paramagnetischer Susceptibilität (↑) von Speichereisen und der diamagnetischen Susceptibilität (↓) von biologischen Geweben

Biomagnetic Liver Susceptometry (BLS)

 Iow T_c (SQUID, LHe), high T_c (LN₂), room T (MID-Genoa) (auch mit MRI: MR Cardio-Susceptometry, *Wang et al (2010);* Quant. Susceptibility Mapping (QSM), *Sharma et al (2014)*)

quantitative MRI

- Spin Echo (SE): R2 (= 1/T2)

klassische Single SE (Gottschalk 1990; Engelhardt 1994, St.Pierre et al, 2005), *slow* single" SE (Hahn) (Wood et al, 2005): *breathhold*

- Gradient Recalled Echo (GRE): R2* (= 1/T2*)

Gandon 1994, 2004 multi-echo breathhold (Anderson et al, 2001),

Gemeinsamkeiten & Unterschiede zwischen MRI- $R_2(R_2^*)$ and BLS



Die Bedeutung der Lebereisenmessung bei Eisenüberladungserkrankungen

80 % des exzessiv gespeicherten Eisens (total body iron, TBI) befindet sich in Leber und Milz \rightarrow TBI = (LIC•VoI + SIC•VoI) / 0.8



→ Leber-Fe: wichtige Information f
ür die Initiierung der Chelatortherapie und zur Dosisanpassung!

Fischer et al: Am J Hematol 1999;60:289-9

Ach ja, bevor ich das vergesse:

Leberbiopsie

histologische/histochemische Aussage (klassischer Nutzen) + Messung der Eisenkonzentration

keine Routinemethode mehr für Fe-Bestimmung, methodisch anfällig (Wiegefehler), brauchbar in Studien mit möglichst demselben Experimentator
10 mg Probe nicht repräsentativ für eine "unruhige" Leber/Lebercirrhose

Die unlösbare Normdebatte

Feuchtgewicht (mg/g Leber)

stammt aus nichtinvasiven Messungen an lebenden Menschen (mg Fe/g Leber) MRT oder SQUID

Trockengewicht (mg/g d.w.)

stammt aus der Biopsie, 10 mg Gewebe wird getrocknet

Umrechnung sehr problematisch (1:3, 1:6?), weil der Wassergehalt variiert

In Studien sollte man tunlichst immer Werte einer Methode vergleichen!

Hamburger Biosuszeptometer zur nichtinvasiven Lebereisenquantifizierung



Fe(c_{Fer}) = Funktion der SQUID-Spannung



ähnliche Geräte in Turin/Italien, Oakland/USA



signal = magnetic flux
integral
$$\int M(\chi, \mathbf{r}) \cdot \mathbf{B}_{d} dV = \Delta \chi / \chi_{Fe} = LIC$$

 χ_{Fe} (ferritin/hemosiderin) = 1600·10⁻⁶ [SI_{units}·g_{tis}/g_{Fe}]

Hamburg SQUID Biosusceptometer (1989 - 2015): ca. 2500 Patienten, ca. 6000 Messungen



Leber-Fe = Interventionsparameter für den Beginn einer Chelatortherapie

LIC und Ferritin in Thalassämie-Patienten vor einer Chelatortherapie (n = 11, Alter: 1.8 - 6.3 y) liver iron conc. 8000 8000 🔺 serum ferritin $R^2 = 0.94$ 6000 6000 LIC [µg/gliver] 20 ECs or LIC =2000 $\mu g/g_{liver}$ ferritin [µg/| $R^2 = 0.60$ 4000 4000 2000 2000 recommended range Olivieri, Brittenham (1997) 0 0 12 0 8 16 20 Δ transfused iron [g]

Patient mit ß-Thalassämia major, Messungen mit SQUID-Biomagnetometer



Patient mit ß-Thalassämia major, Messungen mit SQUID-Biomagnetometer



Das Serum Ferritin korreliert signifikant mit dem Leber-Eisen, aber die individuelle Vorhersage ist sehr schlecht



NTBI-Bildung bei verschiedenen Transfusionssiderosen (TDTM, DBA, SIC) (MSIO pilot)



Leber-Eisen im Kontext von Bluttransfusionen & Chelator Therapie: → molare Chelatoreffizienz (mEff)



Fischer et al: Ann N Y Acad Sci 2005;1054:350-7



→ Gut für Compliancecontrolle

MESSUNG VON GEWEBE-EISEN

basierend auf der Differenz zwischen paramagnetischer Susceptibilität (↑) von Speichereisen und der diamagnetischen Susceptibilität (↓) von biologischen Geweben

Biomagnetic Liver Susceptometry (BLS)

 Iow T_c (SQUID, LHe), high T_c (LN₂), room T (MID-Genoa) (auch mit MRI: MR Cardio-Susceptometry, *Wang et al (2010);* Quant. Susceptibility Mapping (QSM), *Sharma et al (2014)*)

quantitative MRI

- Spin Echo (SE): R2 (= 1/T2)

klassische Single SE (Gottschalk 1990; Engelhardt 1994, St.Pierre et al, 2005), *slow* single" SE (Hahn) (Wood et al, 2005): *breathhold*

- Gradient Recalled Echo (GRE): R2* (= 1/T2*)

Gandon 1994, 2004 multi-echo breathhold (Anderson et al, 2001),

Analysis of MRI-R2 (Ferriscan®)



Herz-Eisen gemessen mit MRI-R2*

<u>unerwartetes Ergebnis</u> 2001: Herz-Fe ≠ funkt (Leber-Fe) Anderson et al, 2001 (Royal Brompton – London)





Schwer eisenüberladener Patient hohes LIC aber normales Herz-Fe (R₂* <80s-¹) milde Eisenüberladung leicht erhöhtes LIC aber hohes Herz-Fe (R₂* >80s-¹)

Herzeisenmessung mit MRI-R2* (T2*) Anderson et al, 2001 (Royal Brompton – London)



Eisen in menschlichem Herzgeweben gemessen mit synchrotron- Röntgen-Fluoreszenz-Mikroskopie (XFM) und MRI-R2, -R2*



DBA Patient (22y, CIC = 3.9 mg/g_{d.w.}, **† Herzversagen**, Pneumie)

House et al. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2014 16:80.

Patient mit ß-Thalassämia major, Messungen mit SQUID-Biomagnetometer



Erhöhtes Herz-Fe (R2* > 40/50 s⁻¹) ist zu erwarten im Alter > 10 J in DBA (ähnlich bei TDT, *Wood et al, 2011; Yang et al, 2014*), nicht bei SIC und selten bei HHC



Pankreas-Fe mit MRI-R2* aus T_2 -gewichteten transversal slices (5.5 mm)



Normal: LIC = $180 \mu g/g_{liver}$

pančreas tail

HbE/thal: LIC = 2270 μ g/g_{liver}

Analyse von Pankreas-Fe mit MRI-R₂*



<u>Normal:</u> Pankreatische aFC^{\$} = 5 ± 2 % LIC (BLS) = 147 μ g/g_{liver} Leber R₂^{*} = 30 s⁻¹, Herz R₂^{*} = 28 s⁻¹

<u>SBA</u>: Pankreatische aFC[§] = $35 \pm 4 \%$ LIC (BLS) = 1847 µg/g_{liver} Leber R₂* = 95 s⁻¹, Herz R₂* = 99 s⁻¹

\$) **aFC = apparent fat content** from fat-water chemical shift relaxometry

Die Eisenspeicherung beginnt im exokrinen Pankreas



Pfeifer et al: JMRI 2014

Eine pankreatische Steatosis ist mehr als eine harmlose Begleiterscheinung bei Eisenüberladungserkrankungen?

(Smits&Geenen, 2011) \rightarrow Beginn exokrine Dysfunktion bei Fettgehalt > 90%!



→ Korrelation zwischen Pankreas-R2* und Herzseptum-R2* (r_s= 0.64, p = 10⁻⁴). (Grenzlinien für normales Herz-Eisen in Kontrollen (R2* < 40 s-1) und Risiko für Pankreas-Fe bei R2* > 100 s⁻¹ (*Noetzli et al, Blood 2009*)



Pfeifer et al: JMRI 2014

Pancreatic exocrine function predicts cardiac iron loading in iron overload: Yamamura J, <u>Grosse R</u>, et al. Pediatr Blood Cancer 2011;57:674–676.



MRI-R2* im Vertebralen Knochenmark (VBM) transverse slice at T12-L1: 10 mm, TE=4.78 ms



multi-purpose MRI-GRE breathhold sequence (TE = 1.3 - 25.7 ms for simultaneous iron assessment in liver, marrow, spleen: localization by midvertebral 10 mm slice



Normal (23 y)



Rai

MDS (24 y)



water-fat shift by 217 Hz off proton resonance (65 MHz)! Eisenquantifizierung in der Hypophyse (Zusammenhang mit Hypogonadismus?



MRI-R2 is the adequate method for pituitary iron measurement due to the pituitary-air interface.

Zusammenfassung

- Das Leber-Fe kann nichtinvasiv mit SQUID und MRT präzise gemessen werden und bringt Basisinformationen über Grad der individuellen Eisenspeicherung und Effizienz der Chelator-Therapie (Biopsie ist für diesen zweck out)
- MRT-R2/R2* Fe-Messungen können in Leber, Herz, Pankreas, Knochenmark, Hypophyse, Niere, Schilddrüse, Nebenniere durchgeführt werden
- Wasser/Fett-shift Relaxometrie kann die evtl. klinisch bedeutsame Fettinfiltration in Pankreas und Knochenmark aufzeigen und zusätzliche Information bringen
- Zukünftige Messungen mit 3D-MRI data acquisition bei 3.0 Tesla werden schneller, sensitiver und artefakt-ärmer sein, aber der Flaschenhals bleibt die komplexe Auswertung

Early expert of iron metabolism

Iron overload?

Iron deficiency anemia

Albrecht Dürer

"Adam und Eva 1507"

www.eiseninfo.de

nielsen@uke.de



