

**Aus dem Zentrum für Innere Medizin
Klinik II., Abteilung für Gastroenterologie
Ernst-Heydemann-Str. 6
18057 Rostock**

Direktor: Professor Dr. med. Emil C. Reisinger

Der Nachweis von Autoantikörpern bei alkoholtoxischer Leberzirrhose

**Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der
Medizinischen Fakultät der Universität Rostock
vorgelegt
von
Irina Mahlendorf**

Rostock, 2011

Gutachter

1. Gutachter

Herr Professor Dr. med. habil. Robert Jaster
Universität Rostock
Medizinische Fakultät
Klinik für Innere Medizin, Klinik II
Abteilung für Gastroenterologie
Ernst-Heydemann-Str. 6
18057 Rostock
Tel.: 0381-4947349
Fax: 0381-4947356

2. Gutachter

Frau Professor Dr. rer. nat. Brigitte Müller-Hilke
Institut für Immunologie
Schillingallee 70
18055 Rostock
Tel.: 0381-4945883
Fax: 0381-4945882

3. Gutachter

Herr CA PD Dr. med. habil. Hans-Christof Schober
Klinikum Südstadt
Abteilung für Innere Medizin
Südring 81
18059 Rostock
Tel.: 0381-4401-0
Fax: 0381-4401-7794

Datum der Einreichung: 05. Januar 2012

Datum der Verteidigung: 08. August 2012

Der Nachweis von Autoantikörpern bei alkoholtoxischer Leberzirrhose

1. EINFÜHRUNG	5
1.1. Fragestellung	5
1.2. Leberzirrhose	6
1.2.1. Epidemiologie und Ätiologie	6
1.2.2. Diagnostik	9
1.2.3. Morphologische Veränderungen und Verlauf	12
1.3. Autoimmune Lebererkrankungen	12
1.3.1. Autoimmunhepatitis	13
1.3.1.1. Definition und Epidemiologie	13
1.3.1.2. Klassifizierung	16
1.3.2. Primäre biliäre Zirrhose	17
1.3.3. Primär sklerosierende Cholangitis	19
1.4. Autoantikörper	20
1.4.1. Antinukleäre Autoantikörper	24
1.4.2. Autoantikörper gegen glatte Muskulatur	25
1.4.3. Antimitochondriale Autoantikörper	25
1.4.4. Autoantikörper gegen Leber-Nieren – Mikrosomen	26
1.4.5. Autoantikörper gegen lösliches Leberantigen	26
1.4.6. Autoantikörper gegen Parietalzellen	26
1.4.7. Antikörper gegen Gefäßendothel	27
1.5. Biochemische Parameter	27
1.5.1. Transaminasen und Gammaglutamyltransferase	27
1.5.2. Alkalische Phosphatase und Bilirubin	29
1.5.3. Thromboplastinzeitwert	29
1.5.4. Gesamteiweiß und Eiweißfraktionen	30
2. METHODEN	31
2.1. Patienten	31
2.1.1. Charakteristika der Patienten mit Leberzirrhose	31
2.1.2. Charakteristika der Patienten mit Autoimmunhepatitis	32
2.2. Laborchemische Parameter	32
2.2.1. Autoantikörper	32
2.2.2. Biochemische Parameter	33

2.3. Statistik	33
3. ERGEBNISSE	34
3.1. Autoantikörper	34
3.1.1. Antinukleare Autoantikörper	34
3.1.1.1. ANA bei Leberzirrhose	34
3.1.1.2. ANA bei Autoimmunhepatitis	35
3.1.2. Autoantikörper gegen glatte Muskulatur	35
3.1.2.1. ASMA bei Leberzirrhose	35
3.1.2.2. ASMA bei Autoimmunhepatitis	36
3.1.3. ANA und ASMA bei Leberzirrhose	37
3.2. Auswertung und Vergleich der einzelnen Parameter	38
3.2.1. Antinukleare Autoantikörper	38
3.2.2. Autoantikörper gegen glatte Muskulatur	39
3.2.3. Autoantikörper gegen Mitochondrien	40
3.2.4. Autoantikörper gegen Leber- Nieren-Mikrosomen	40
3.2.5. Autoantikörper gegen lösliches Leberantigen	41
3.2.6. Autoantikörper gegen Gefäßendothelzellen	41
3.2.7. Autoantikörper gegen Parietalzellen	42
3.2.8. Autoantikörper und Alter	42
3.3. Biochemische Laborparameter	43
3.3.1. Quick	43
3.3.2. Bilirubin	44
3.3.3. Albumin	45
3.3.4. Alpha 1-Globuline	45
3.3.5. Alpha 2-Globuline	46
3.3.6. β -Globuline – Fraktion der Eiweisselektrophorese	47
3.3.7. Gamma – Globuline	47
3.3.8. Gesamtprotein	48
3.3.9. ASAT	49
3.3.10. ALAT	49
3.3.11. Alkalische Phosphatase	50
3.3.12. Gamma – GT	50
3.4. Korrelationen zwischen Autoantikörper und biochemischen Laborparameter	51
3.4.1. Korrelationen bei Leberzirrhose	51

3.4.2	Korrelationen bei Autoimmunhepatitis	53
4.	DISKUSSION	58
4.1.	Autoantikörper	58
4.2.	Diskussion der eigenen Ergebnisse	59
4.2.1.	Antinukleare Autoantikörper	59
4.2.2.	Autoantikörper gegen glatte Muskulatur	60
4.2.3.	Antimitochondriale Autoantikörper	61
4.2.4.	Autoantikörper gegen Leber- Nieren-Mikrosomen	62
4.2.5.	Autoantikörper gegen lösliches Leberantigen	62
4.2.6.	Autoantikörper gegen Parietalzellen	63
4.2.7.	Autoantikörper gegen Gefäßendothelzellen	64
4.2.8.	Korrelationen der Autoantikörper	65
4.2.9.	Biochemische Parameter	65
4.3.	Schlussfolgerungen für die Praxis	66
5.	ZUSAMMENFASSUNG	68
6.	THESEN	71
7.	LITERATURVERZEICHNIS	74
8.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	88
9.	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	89
10.	DANKSAGUNG	90

1. EINFÜHRUNG

1.1. FRAGESTELLUNG

Bei Lebererkrankungen mit Immunpathogenese lassen sich verschiedene Autoantikörper nachweisen, die vor allem für die Diagnostik von Bedeutung sind. So tragen antinukleäre Autoantikörper und Autoantikörper gegen glatte Muskulatur wesentlich zur Diagnose einer Autoimmunhepatitis bei bzw. sind Bestandteil von Score-Systemen. Antimitochondriale Antikörper zählen zur Charakteristik der Primär biliären Zirrhose. Es ist jedoch bekannt, dass es auch bei alkoholtoxischer Leberschädigung zur Synthese von Autoantikörpern kommt. So erhebt sich bei der Diagnose einer neu manifestierten Leberzirrhose sehr oft die Frage, ob ein positiver Autoantikörpernachweis für eine Autoimmunpathogenese der Leberschädigung spricht. Bei fortgeschrittener Zirrhose kann auch die histologische Untersuchung häufig nicht sicher eine Autoimmunhepatitis ausschließen. Daher war es das Ziel dieser Arbeit, bei einer größeren Zahl von Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose die Autoantikörpertiter zu analysieren, um das Ausmaß der positiven Autoantikörperbefunde einschätzen zu können.

In unsere Untersuchung einbezogen wurden die retrospektiv erhobenen Daten von insgesamt 74 Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose. Die Diagnose musste mit Hilfe von Anamnese, bildgebenden Verfahren, histologischer Untersuchung und Laborparametern gesichert sein. Ausgeschlossen waren Hepatitis B und Hepatitis C, Autoimmunerkrankungen, Lebererkrankungen metabolisch-hereditärer Genese, wie Hämochromatose, M. Wilson, alpha-1- Antitrypsinmangel und medikamententoxische Leberschädigung. Zum Vergleich wurde eine Gruppe von 31 Patienten mit Autoimmunhepatitis untersucht. Ein direkter Vergleich der Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose und einer Patientengruppe mit Autoimmunhepatitis und Leberzirrhose wäre für unsere Fragestellung am besten geeignet gewesen. Da jedoch in der uns zur Auswertung zu Verfügung stehenden Patientengruppe mit Autoimmunhepatitis nur 3 Patienten eine Leberzirrhose aufwiesen, zogen wir doch alle Patienten mit Autoimmunhepatitis für unsere Untersuchungen heran.

Folgende Autoantikörper wurden bestimmt und ausgewertet: Antinukleäre Antikörper (antinuclear antibodies, ANA), Antikörper gegen glatte Muskulatur (smooth muscle antibodies, ASMA), gegen Mitochondrien (antimitochondrial antibodies, AMA), gegen Leber-Nieren-Mikrosomen (liver/kidney microsomal, LKM), gegen lösliches Leberantigen (soluble liver antigen/liver pancreas antigen, SLA), gegen Parietalzellen (parietal cell antibodies, PCA) und gegen Gefäßendothel (anti-endothelial cell antibodies, AECA). Der Antikörpernachweis erfolgte mit Hilfe der Immunfluoreszenz. Außerdem wurden bei allen Patienten die biochemischen Parameter Aspartataminotransferase (ASAT), Alaninaminotransferase

(ALAT), Gamma-Glutamyltransferase (Gamma-GT), Alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin, Quick-Wert, Albumin sowie die Proteintrennung in der Elektrophorese erfasst und mit den Ergebnissen der Autoantikörperbestimmung verglichen.

Die Auswertung der erhobenen Daten sollte folgende Fragen beantworten.

1. Wie häufig und in welchem Ausmaß werden Autoantikörper bei der alkoholtoxischen Leberzirrhose nachgewiesen?
2. Welche Unterschiede zeigen sich bei einem Vergleich mit den Autoantikörperbefunden bei Autoimmunhepatitis?
3. Liegen Korrelationen zwischen Autoantikörperbefund, klinischer Klassifikation der Leberzirrhose und biochemischen Parametern vor?
4. Welche Schlussfolgerungen ergeben sich aus der Kenntnis des Autoantikörperspektrums bei alkoholtoxischer Leberzirrhose für die Praxis?

1.2. LEBERZIRRHOSE

1.2.1. EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE

Bei der Leberzirrhose handelt es sich um das Endstadium chronischer Lebererkrankungen. Sie ist definiert durch Leberzelluntergang und Bindegewebsvermehrung mit einem knotigen Organumbau unter Verlust der normalen Läppchenarchitektur.

Die Inzidenz der Leberzirrhose für die Bundesrepublik Deutschland wird auf 50 – 250 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner geschätzt [96, 91]. Die tatsächliche Prävalenz der Leberzirrhose liegt deutlich höher, als es in den Statistiken zum Ausdruck kommt. So fanden sich in Autopsiestudien zirrhotische Leberveränderungen bei 4 bis 10% der Verstorbenen [89, 50]. Die Ursachen der Leberzirrhose sind vielseitig. In der Abbildung 1 ist die ätiologische Klassifikation der Leberzirrhosen dargestellt.

Abbildung 1. Klassifikation der Leberzirrhose nach der Ätiologie

Art der Leberzirrhose	Ursache
- toxisch	Alkohol, Medikamente (z.B.Methotrexat, INH), Chemikalien (z.B.CCL4, Arsen)
- viral	Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis B+D
- autoimmun	Autoimmunhepatitis Primär biliäre Zirrhose, Primär sklerosierende Cholangitis, Overlap-Syndrom
- biliär	Sekundär biliäre Zirrhose bei Gallensteinen, Strukturen, Infekten Gallenwegsatriesie, Alagille-Syndrom, Mukoviszidose
- metabolisch-hereditär	Hämochromatose, M.Wilson, Alpha-1-Antitrypsinmangel, Porphyria cutanea tarda, Glycogonese Typ IV, Galaktosämie, Tyrosinämie
- kardio-vaskulär	Chronische Rechtsherzinsuffizienz Pericarditis constrictiva, Budd-Chiari-Syndrom, Veno-occlusive disease, M.Osler
- sonstige	Jejunoilealer Bypass, Konnatale Syphilis, Toxoplasmose, Schistosomiasis
- kryptogen	

Innerhalb des breiten Spektrums der Ursachen für die Leberzirrhose sind in Deutschland der chronische Alkoholabusus (40-60%) und die chronischen viralen Hepatitiden (25-30%) quantitativ führend [39, 76]. In Europa ist mehr als die Hälfte aller Fälle von Leberzirrhose auf einen chronischen, meist langjährigen Alkoholabusus zurückzuführen. Hierbei wird als kritische Grenze bei Männern etwa 60g Alkohol, bei Frauen ca. 25g Alkohol pro Tag angesehen [75, 77]. Nicht jede chronische Lebererkrankung endet in einer Leberzirrhose. Obwohl eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht, läßt sich auch bei langjährigem ausgeprägten Alkoholabusus nur bei etwa 50% der Betroffenen eine Leberzirrhose nachweisen [15, 96].

Autoimmunkrankheiten bilden einen wesentlich kleineren Teil der Lebererkrankungen. Dabei beträgt die Prävalenz in Mitteleuropa 0,1 – 1,2 auf 100 000 Einwohner in der westlichen Hemisphäre sowie von 0,08 bis 0,015 auf 100 000 in Japan [87, 42].

Trotz intensiver Diagnostik läßt sich in bis zu 10% der Fälle keine Ursache für eine Leberzirrhose finden, so dass die Erkrankung dann als kryptogene Zirrhose bezeichnet wird.

Alkoholbedingte Leberschäden entstehen in erster Linie durch die toxische Wirkung von Acetaldehyd, dem ersten Metaboliten im Alkoholmetabolismus, aber auch durch zahlreiche alkoholinduzierte metabolische Störungen [6, 92]. Einer der wesentlichen pathophysiologischen Mechanismen ist der beim Alkoholabbau entstehende oxidative Streß, welcher zur Bildung von freien Sauerstoffradikale („reaktive oxygen spezies“; ROS) und gesteigerter Lipidperoxidation führt. Die chronische Alkoholzufuhr führt zu Steigerung und Induktion des alkoholabbauenden mikrosomalen Enzyms Cytochrom P450 2E1 (CYP2E), welches als das mikrosomale Ethanol-oxydierende System (MEOS) bezeichnet wird. Es kommt zu einer gesteigerten Produktion von intrahepatischem Acetaldehyd, welches die Lebermitochondrien schädigt. Die mitochondriale Acetaldehyd-Dehydrogenase, die Acetaldehyd abbaut, wird in ihrer Aktivität gemindert. Bei weiterhin bestehender chronischer Alkoholzufuhr tritt eine intrahepatische Acetaldehyd–Akkumulation auf. Sie ist für eine Reihe von metabolischen und toxischen Schäden, wie die kovalente Bindung an Protein, die Schädigung der Mikrotubuli, die Schädigung der Mitochondrien, die Steigerung der Kollagensynthese und die Lipidperoxidation verantwortlich [39, 71, 92, 100].

Infolge der chronischen alkoholtoxischen Leberschädigung kommt es zu einer Zunahme der extrazellulären Matrix (EZM) auf das bis zu Zehnfache. Zwischen den Portalfeldern und Zentralvenen, sowie zwischen benachbarten Portalfeldern entstehen bindegewebige Zonen als portoportale und portozentrale Brückenbildung. In diesen Bindegewebsabschnitten finden sich Kurzschlußgefäße, die das Blut am Leberparenchym vorbei aus den Pfortadergefäßen in

die systemische Zirkulation leiten. Dabei handelt es sich um so genannte intrahepatische porto-systemische Shunts. Diese Veränderungen führen zu einer irreversiblen Störung der Architektur der hepatischen Lobuli [6, 92, 100].

Im Zuge der genannten Leberschädigung kommt es einer gesteigerten hepatozellulären Regeneration. Dabei entstehen Regeneratknoten verschiedener Größe - von wenigen Millimetern bis zu mehreren Zentimetern im Umfang. Funktionell bedeutsam sind diese Veränderungen auf der Ebene der hepatischen Sinusoide [50].

In der gesunden Leber liegen die Hepatozyten in einlagigen Zellplatten, die in direkten Kontakt zu mindestens einem Sinusoid stehen. Das Endothel ist fenestriert und der Perisinusoidalraum enthält nur wenig extrazelluläre Matrix. In der zirrhotischen Leber liegen die Hepatozyten mehrlagig übereinander und verlieren ihre Mikrovilli. Im perisinusoidalen Raum entsteht eine dichte extrazelluläre Matrix. Die Fenestrierung geht dabei verloren. Durch die Kapillarisation der hepatischen Sinusoide verlängert sich die Diffusionsstrecke zwischen Blut und Hepatozyten, was zu dem zunehmenden Funktionsverlust der Leber führt. Die Kapillarisation der Sinusoide erhöht den Flußwiderstand der Leber und trägt so zur Entwicklung der portalen Hypertension bei.

In Rahmen der Leberschädigung kommt es zur Aktivierung der hepatischen Sternzellen. Die in der gesunden Leber Vitamin A-speichernden Sternzellen wandeln sich in Myofibroblasten um und sezernieren die an fibrillären Kollagenen reiche interstitielle Matrix. Diese Myofibroblasten sind kontraktile und tragen so zur Erhöhung des sinusoidalen Flußwiderstandes bei. Sie sind der Hauptproduzent der extrazellulären Matrix bei Leberzirrhose [6, 76, 100].

Neben den direkten toxischen Schädigungen des Alkohols werden auch immunologische Mechanismen diskutiert. Alkoholisches Hyalin kann z.B. eine antikörperabhängige Komplementaktivierung verursachen, die dann wiederum zur chemotaktischen Einwanderung von Leukozyten führt [18, 32, 34].

1.2.2. DIAGNOSTIK

Als unmittelbare Folgen des zirrhotischen Umbaus der Leber entwickeln sich Zirkulationsstörungen mit einer portalen Hypertonie und weiterhin Synthesestörungen wichtiger Proteine und Stoffwechselprodukte. Die reduzierte Entgiftungsfunktion führt unter anderem zu der gestörten Inaktivierung von biologisch wirksamen Steroidhormonen [39, 75, 76]. Das klinische Spektrum der Leberzirrhose reicht von kompletter Symptomlosigkeit und normalen Leberwerten bis hin zur Überwachungspflichtigkeit auf Intensivstationen mit

Multiorganversagen [6, 15, 75]. Der zur Leberzirrhose führende Krankheitsprozess dauert viele Jahre und verläuft in der Regel ohne Schmerzen, so dass es zur Diagnosestellung oft per Zufall kommt. Häufig manifestiert sich die Erkrankung durch Komplikationen wie Ikterus, Aszites, Ösophagusvarizenblutung, hepatische Enzephalopathie, Ödeme oder eine hämorrhagische Diathese [73, 77, 92].

Die ersten Symptome der Leberzirrhose sind uncharakteristisch. Rückblickend geben die meisten Patienten körperliche, dyspeptische oder Oberbauchbeschwerden an.

Bei der körperlichen Untersuchung ist im fortgeschrittenen Stadium eine kleinknotige derbe Leber zu palpieren. Eine Splenomegalie kann bereits palpatorisch nachweisbar sein, während dessen Aszites, Ödeme, Ikterus und Schleimhautblutungen im unterschiedlichen Ausmaß vorhanden sind [75, 91]. Die Patienten haben eine reduzierte Muskelmasse, eine Muskelatrophie und Untergewichtigkeit. Zu den Hautveränderungen zählen das Palmarerythem, Spider naevi und Teleangiectasien im Gesicht, Geldscheinhaut, Lacklippen, Mundwinkelrhagaden und eine vermehrte Hautpigmentation. Weiterhin sind Dupuytren-Kontraktur, bei Männern der Ausfall von Achsel- und Schambehaarung, eine Bauchglatze, sowie eine Gynäkomastie typisch [91].

Patienten mit kompensierter Leberzirrhose können normale Laborwerte aufweisen. Bei Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose sind die Veränderungen der Laborbefunde unterschiedlich ausgeprägt. Erhöht sind Transaminasen (ASAT, ALAT), Gamma-GT, AP, MCV und das konjugierte sowie nichtkonjugierte Bilirubin. Bei 80% der Patienten ist eine Hypergammaglobulinämie vorhanden. Erniedrig sind Albumin, Cholesterinesterase, der Quickwert und die Thrombozyten.

Zur Einschätzung des Stadiums der Leberzirrhose anhand der Klinik und der Laborparameter wird der Child- Pugh- Score benutzt (Abbildung 2). Bei der Einschätzung der Leberschädigung vor der Transplantation ist der MELD-Score hilfreich.

<u>Parameter</u>	<u>Scorepunkt</u>	<u>Scorepunkt</u>	<u>Scorepunkt</u>
Punktzahl	1	2	3
Enzephalopathie	keine	Grad 1-2	Grad 3-4
Aszites	keine oder wenig	med. kontrolliert	Therapierefraktär
Bilirubin (mmol/l)	<35	35-50	>50
Bei PBC, PSC	<70	70-170	>170
Albumin (g/l)	>35	28-35	<28
Quick (%)	>60	40-60	<28

Abbildung 2. Child- Pugh- Score der Leberzirrhose

Die Einteilung nach Addition der Score-Punkte in einzelne Kategorien lautet: Child- Pugh-Stadium A 5-6 Punkte, Stadium B 7-9 Punkte, Stadium C 10-15 Punkte. Die Ein-Jahres-Überlebensraten liegen in Child-Klasse A bei 100%, in B bei 84% und C bei 36% [91]. Die Prognose von jedem Stadium ist wesentlich günstiger, wenn eine absolute Alkoholkarenz eingehalten wird.

Für die Evaluierung von Patienten auf der Warteliste von Eurotransplant wird in ähnlicher Weise der MELD-Score des einzelnen Patienten berechnet. In diesem Score gehen bei erwachsenen Patienten als Parameter das Serum-Bilirubin, das Serum-Kreatinin und die INR ein.

Formel zur Berechnung der Dringlichkeit einer Lebertransplantation (Eurotransplant)

$$\begin{aligned} \text{MELD-Score} &= 0,957 \times \log (\text{Kreatinin mg/dl}) \\ &+ 0,378 \times \log (\text{Bilirubin mg/dl}) \\ &+ 1,120 \times \log (\text{INR}) \\ &+ 0,643 \end{aligned}$$

Dieser Score gibt das Risiko eines Patienten an, innerhalb der nächsten drei Monate zu sterben. Der Score kann die Werte von 6 bis 40 annehmen.

Die Sonographie zeigt bei der dekompensierten Leberzirrhose neben einem oft ausgeprägten Aszites und einer Milzvergrößerung eine knotig-wellige Oberflächenkontur der Leber mit bikonvexer Abstumpfung des kaudalen Leberrandes sowie meist eine plumpe Auftreibung des Lobus kaudatus. Das Echomuster der Leber ist unregelmäßig und unruhig. Es zeigen sich rarefizierte Gefäße. Eine erweiterte (>13mm), schwer komprimierbare Pfortader sowie Kollateralkreisläufe und eine Splenomegalie sind Zeichen von portaler Hypertension [82].

Eine Leberpunktion mit anschließender histologischer Aufarbeitung wird durchgeführt, um präzirrhotische Stadien von dem kompletten Umbau der Leber zu unterscheiden, sowie zur Klärung der Ätiologie. Bei der alkoholischen Leberzirrhose liegt meist eine ausgeprägte Verfettung der Hepatozyten vor. Im Punktat lassen sich geschädigte, ballonierete und nekrotische Hepatozyten, Mallory-Körper und neutrophile Zellinfiltrate nachweisen. Die Bindegewebevermehrung geht oft vom Läppchenzentrum aus und weist einen charakteristischen maschendrahtartigen Aspekt auf [50].

1.2.3. MORPHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN IN DER LEBER

Eine Leberzirrhose ist durch Parenchymschädigung, Bindegewebsvermehrung und Läppchenumbau gekennzeichnet, die durch knotige Parenchymregeneration kompliziert werden können [50, 104]. Bei gleichmäßig verlaufender Schädigung resultiert infolge stetigen Epithelschwundes, unterdrückter Regeneration und Bindegewebswucherung die atrophische, feinknotige, regenerationsarme und bindegewebsreiche Zirrhose. Dagegen führen dystrophe Schübe mit zwischenzeitlichen Ruhephasen eher zu einer hypertrophischen, grobherdigen, faserarmen und regenerationsreichen Zirrhose. Dabei liegen oft Mischformen der genannten Verläufe vor [50].

Die alkoholtoxische Leberzirrhose ist je nach der Ausprägung der Parenchymschädigung feinknotig, bindegewebsreich und regenerationsarm. Schwerer und anhaltender Alkoholabusus äußert sich häufig in Hyalinablagerungen innerhalb der hypertrophischen Leberzellen. Der Leberumbau unter der Wirkung der chronischen Alkoholintoxikationen führt zu der unregelmäßigen fein- bis grobnetzigen Ausprägung reifer kollagener Fasern anstelle zarter Gitterfasern [15, 104].

1.3. AUTOIMMUNE LEBERERKRANKUNGEN

Bei Autoimmunerkrankungen der Leber handelt es sich um ätiologisch noch weitgehend ungeklärte chronisch entzündliche Erkrankungen, die mit Immunreaktionen gegen Hepatozyten, gegen kleine Gallengänge oder gegen das gesamte Gallenwegssystem verbunden sind. Unterschieden werden die Autoimmunhepatitis (AIH), die primär biliäre Zirrhose (PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) [87, 88]. Weiterhin sind Mischformen dieser Erkrankungen bekannt. Diese als Overlapsyndrome bezeichneten Erkrankungen lassen sich nicht eindeutig den o.g. Entitäten zuordnen. Es können Overlapsyndrome zwischen AIH und PBC, AIH und PSC sowie AIH und Hepatitis C vorliegen.

Bei der Autoimmunhepatitis ist das primäre Ziel der Autoimmunreaktion der Hepatozyt, bei der primär biliären Zirrhose und der primär sklerosierenden Cholangitis sind es die Epithelzellen der Gallengänge.

Der Pathogenese autoimmuner Leberkrankheiten liegt eine Störung der Immuntoleranz gegenüber dem autologen Lebergewebe zugrunde. Die Ursache ist nicht bekannt. Typisch für autoimmune Leberkrankheiten sind die chronische Entzündung mit Dominanz immunkompetenter Zellen, das Überwiegen des weiblichen Geschlechts, das Auftreten von typischen Autoantikörpern im Serum, eine Hypergammaglobulinämie, das Ansprechen auf

Immunsuppressiva, das gleichzeitige Auftreten von Immunsyndromen in anderen Organen und eine Assoziation mit typischen HLA-Haplotypen [9, 22, 27, 62, 94].

1.3.1. AUTOIMMUNHEPATITIS

1.3.1.1. DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE

Die Autoimmunhepatitis ist eine chronisch entzündliche Lebererkrankung unbekannter Genese, die histologisch mit einer Grenzzonenhepatitis und laborchemisch mit einer ausgeprägten Hypergammaglobulinämie sowie hochtitrigen Autoantikörpern im Serum einhergeht [33]. Zusätzlich wird sie durch die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, die HLA-Haplotypen B8, DR3 und DR4, die Präsenz assoziierter Autoimmunsyndrome und die Abwesenheit von Markern einer viralen Infektion gekennzeichnet [9, 87]. Weiterhin sind fleckförmige Nekrosen an den Läppchengrenzen mit Regenerationsvorgängen, lymphoidplasmazelluläre Infiltrationen und eine Beeinflussbarkeit durch Immunsuppressiva charakteristisch [62, 84].

Die AIH kann sowohl chronisch als auch akut auftreten und ist für ca. 10-20% aller Fälle einer chronischen Hepatitis verantwortlich.

Für die definitive Diagnose AIH sollten vorliegen: Gammaglobuline oder IgG über 1,5-fach der Norm, der Nachweis von ANA und/oder ASMA oder LKM 1 in Titern von 1:20 bei Kindern und 1:80 bei Erwachsenen, Seronegativität für alle hepatotrope Viren, Normalwerte für alpha-1-Antitrypsin, Kupfer und Coeruloplasmin, das Fehlen von exzessivem Alkoholgenuß und lebertoxischen Medikamenten.

Die Inzidenz der AIH liegt in Europa bei 0,1 - 1,9 Fällen pro 100 000 Einwohner im Jahr, die Prävalenz wird mit 2,2 bis 17 Fälle pro 100 000 Einwohnern angegeben [52, 87]. Aus der recht unspezifischen Krankheitsdefinition der Autoimmunhepatitis ergibt sich, dass es keine einzelnen pathognomonischen Faktoren gibt, auf denen eine sichere Diagnose fußt. Vielmehr wird die Diagnose durch den konsequenten Ausschluß anderer Erkrankungen und durch den Einsatz eines Diagnostik-Scores erreicht [62].

Der Autoimmunhepatitis-Score der International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG) beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Autoimmunhepatitis vorliegt und ist in der Abbildung 3 dargestellt.

Score-System für die Diagnose der autoimmunen Hepatitis (IAIHG)

Parameter	Score
Geschlecht	
Weiblich	+2
Männlich	0
<u>Klinisch-chemische Parameter</u>	
Quotient AP/GPT	
>3,0	-2
<3	+2
1,0-1,5	+1
<1,0	0
Gesamtglobulin, Gammaglobulin oder IgG Mehrfaches oberhalb der Norm:	
>2,0	+3
1,5-2,0	+2
1,0-1,5	+1
<1,0	0
Autoantikörper (Titer der Immunfluoreszenzen an Nagetiergewebe)	
Erwachsene	
ANA, SMA oder LKM-1	
>1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
<1:40	0
Kinder	
ANA oder LKM-1	+3
>1:20	+2
1:10 oder 1:20	
<1:10	0
SMA>1:20	+3
1:20	+2
<1:20	0
AMA	
positiv	

negativ	-4 0
Virusmarker Anti- HAV-IgM, HBs-Ag und anti- HBc-IgM-positiv, anti-HCV-positiv (ELISA und/oder RIBA), HCV-RNA-positiv (PCR) und andere Virusmarker Diese Parameter negativ	-3 +3
<u>Medikamente</u>	
Gebrauch von (potentiell) hepatotoxischen Medikamenten oder parenterale Exposition zu Blutprodukten Ja Nein	 -4 +1
<u>Alkohol (durchschnittlicher Verbrauch)</u>	
<25g/Tag >60g/Tag	+2 -2
<u>Genetische Faktoren</u>	
Andere Autoimmunerkrankungen beim Patienten oder bei Verwandten I. Grades HLA DR3-Haplotyp oder DR4-Allotyp	+2 +1
<u>Leberhistologie</u>	
Chronisch aktive Hepatitis mit Piecemealnekrosen, lobulärer Beteiligung und Brückennekrosen Lympho-plasmazelluläre Infiltrate Rosettenbildung von Leberzellen Keines der genannten Zeichen Gallengangsveränderungen Andere Veränderungen (z.B. Granulome, Siderose oder Kupferablagerung)	+3 +1 +1 -5 -3 -3 -3
<u>Andere Autoantikörper</u>	
Bei ANA-, SMA- und LKM-1- negativen Patienten Nachweis eines definierten Leberautoantikörper (z.B. AK gegen SLA, ASGPR, LSP, LP) positiv	+2
<u>Effekt der Therapie</u>	
Kompletter Response	+2

Rückfall unter Therapie oder bei Beendigung nach kompletter anfänglichen Remission	+3
<u>Interpretation des Gesamtscores</u>	
Vor Therapie	
Definitive AIH	>15
Wahrscheinlich AIH	10-15
Nach Therapie	
Definitiv AIH	>17
Wahrscheinlich AIH	12-17

Abbildung 3. Score-System für die Diagnose der autoimmunen Hepatitis (IAIHG) [51, 85, 87]

Die Autoimmunhepatitis kann in jedem Lebensalter auftreten. Die Erkrankung beginnt meist schleichend und anikterisch. Etwa 80% der Betroffenen sind Frauen im Alter von 10 -30 Jahren und von 40-70 Jahren. Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsknick, Myalgien, Arthralgien und leichtes rezidivierendes Fieber zählen zu den Symptomen der Autoimmunhepatitis.

Bei ca. 30% der Patienten verläuft die Erkrankung mit einem raschen Transaminasen- und Bilirubinanstieg im Sinne einer akuten Hepatitis. Dieser fulminante Verlauf kann rasch zu einer Leberzirrhose führen. In den Endstadien der Erkrankung stehen die Folgen der portalen Stauung und der Leberinsuffizienz im Vordergrund [52, 68].

Die Diagnose der AIH ist nach wie vor eine Ausschlußdiagnose. Serologisch ausgeschlossen werden müssen die Hepatitis A, B, C, D, E; Zytomegalie-, Herpes-, Varicella – Zoster und Epstein-Barr-Virusinfektionen, Toxoplasmose, Alkohol oder Medikamente [88].

Nicht selten ist die Autoimmunhepatitis mit Sicca-Syndrom, rheumatoider Arthritis, Lupus erythematodes, Sklerodermie, Autoimmun-Thyreoiditis und Myastenia Gravis assoziiert [86].

Der Verlauf ist sehr unterschiedlich. Beim fulminanten Verlauf kann die Krankheit nur wenige Jahre dauern, doch sind auch Spontanremissionen mit Rückbildung der entzündlichen Erscheinungen beschrieben worden [9, 29].

1.3.1.2. KLASSIFIZIERUNG

Aufgrund der Klinik und des Autoantikörperprofils werden drei Autoimmunhepatitis-Typen unterschieden. Die AIH Typ I, auch als „lupoide“ Autoimmunhepatitis bezeichnet, ist durch Auftreten von Autoantikörpern gegen Kerne (ANA) und glatte Muskulatur (ASMA) charakterisiert.

ANA sind gegen funktionelle und strukturelle Komponenten des Zellkerns, gegen Kernmembranen oder DNA gerichtet. Die ASMA sind vorwiegend gegen Aktinfilamente gerichtet [9].

Die AIH Typ II ist durch das Auftreten von Autoantikörper gegen Leber- und Nierenmikrosomen (LKM-1) gekennzeichnet. Das Zielantigen der Antikörper gegen LKM1 ist Cytochrom-P-45-IIID6 [51]. 50% der Betroffene sind Kinder. Die Erkrankung beginnt als akute Hepatitis und schreitet häufig rasch zur Zirrhose fort [51].

Bei der AIH Typ III liegen Autoantikörper gegen lösliches Antigen aus Leber und Pankreas (anti-SLA/LP) vor. Das Zielantigen war lange noch nicht sicher bekannt. Die jüngsten Untersuchungen belegen jetzt eindeutig, dass die Antikörper gegen SLA und LP ein identisches Autoantigen erkennen, ein UGA-Suppressor tRNA-assoziiertes Autoantigen [9]. Betroffen sind alle Altersgruppen, 90% sind Frauen [9, 51, 87].

Unter den serologisch unterschiedlichen Formen der AIH macht die AIH Typ I mit 91% den wesentlichen Anteil der autoimmunen Hepatitiden aus, während der Typ II mit etwa 5% und der Typ III mit 4% deutlich seltener auftreten [26, 27].

Verlauf und Prognose der Autoimmunhepatitis hängen von der Entzündungsaktivität, dem Ausmaß der Leberparenchymschädigung und der adäquaten Therapie ab. Die AIH spricht in der Regel gut auf eine immunsuppressive Therapie an. Ziel der Therapie ist die Einleitung einer klinischen, biochemischen und histologischen Remission der Erkrankung. Dennoch kann der Verlauf der Erkrankung zu einer Leberzirrhose führen. Nach unterschiedlichen Berichten entwickelt sich bei 25% bis 41% der AIH-Patienten innerhalb von 10 Jahren eine Leberzirrhose [9, 33, 87]. Als Komplikationen der Leberzirrhose treten portale Hypertension mit Ösophagusvarizenblutung, hepatische Enzephalopathie und Aszites auf.

Die Standardtherapie der Autoimmunhepatitis erfolgt unabhängig vom serologischen Subtyp mit Kortikosteroiden allein oder in Kombination mit Azathioprin [62]. Bei Versagen dieser Therapie werden andere Immunsuppressiva eingesetzt, wie z.B. Mycophenolat-Mofetil oder Cyclosporin. Unter der Therapie liegen die Fünf- und Zwanzigjahresüberlebensraten bei >90% bzw. > 80% [29].

1.3.2. DIE PRIMÄR BILIÄRE ZIRRHOSE

Die Primär biliäre Zirrhose (PBS) ist eine chronisch cholestatische Autoimmunkrankheit der Leber mit progredienter nichteitriger entzündlicher Destruktion der kleinen Gallengänge, und einer daraus resultierenden Duktopenie, die unbehandelt in eine Leberzirrhose mündet [29]. Im Krankheitsverlauf kommt es zu Duktulusproliferationen, Fibrose und schließlich zum

zirrhatischen Umbau. Klinisch-pathognomonische Leitsymptome sind eine chronisch-progrediente Cholestase, antimitochondriale Antikörper (AMA), IgM-Erhöhungen und Hyperlipidämie.

Die PBC ist eine Erkrankung des weiblichen Geschlechts (90%) und tritt bevorzugt im mittleren Alter auf. Männer sind nur in 10% der Fälle betroffen. Die Prävalenz schwankt regional zwischen 3,7 und 14,4 pro 100 000 Einwohner, nach neuesten Angaben bis zu 25 pro 100 000. Der jährliche Zuwachs (Inzidenz) liegt bei 0,6 bis 1,5 Fälle pro 100 000 Einwohner [86], nach neueren Daten bei 3,2 pro 100 000 Einwohner [29, 87]. Die mittlere Lebenserwartung beträgt bei unbehandelten Patienten 12 bis 15 Jahre [86].

Histomorphologisch werden vier Krankheitsstadien unterschieden. Stadium I (portales Stadium) ist durch lockere lympho-plasmazelluläre Infiltrate in den Portalfeldern gekennzeichnet. Typisch ist ein langsamer Krankheitsbeginn, der sich zuerst in einer floriden Läsion septaler und intralobulärer Gallenwege mit umgebender mononukleärer Zellinfiltration manifestiert. Klinisch verläuft dieses Stadium I meist asymptomatisch.

Im darauffolgenden Stadium II (periportales Stadium) kommt es zu einer Proliferation der Gallenduktuli. Das Gallengangsepithel wird von eindringenden Lymphozyten zunächst segmental, später zirkulär gestört.

Das Stadium III (septales Stadium) ist durch Fibrosereaktionen gekennzeichnet, die von Portalfeldern ausgehen und von Piecemeal- Nekrosen begleitet sein können. Die Fibrose breitet sich portoportal an der Läppchenperipherie aus und umgrenzt Leberlobuli konzentrisch. Es sind Mallory bodies nachweisbar.

Im Stadium IV (zirrhatisches Stadium) entsteht bei Fortschreiten des pseudolobulären Umbaus eine Leberzirrhose [65].

Die klinische Symptomatik ist zuerst meist unspezifisch und umfasst Pruritus, Müdigkeit, und Leistungsknick. Im Laufe der Jahre entwickelt sich ein ausgeprägter Ikterus. Bei der körperlichen Untersuchung fallen Kratzeffekte an der Haut, Hepatomegalie, Splenomegalie, Hyperpigmentierung, Trommelschlegelfinger, feste dicke Haut, Xanthelasmen und Xanthome auf.

Die Diagnose der PBC ist mit Hilfe von positiven antimitochondrialen Antikörpern, pathologischen Cholestaseenzymen und vor allem der histologischen Untersuchung von Lebergewebe zu stellen [9].

Mittels Immunfluoreszenz sind AMA in 83% der Fälle nachweisbar, der spezifische M2-Antikörper-Nachweis hat eine Sensitivität von 98% und eine Spezifität von 96%. Erhöhte IgM-Spiegel entstehen durch eine Konversionsstörung von IgM zu IgG [64].

Mehr als 90% der Patienten mit PBC bilden antimitochondriale Antikörper (AMA). Als Zielantigen dieser Autoantikörper wurde ein Bestandteil der inneren Mitochondrienmembran identifiziert und das Autoantigen als M2 bezeichnet [86]. Diese Antikörper sind spezifisch für eine Primär biliäre Zirrhose. Die AMA treten bereits vor den klinischen Manifestationen und den histologischen Veränderungen der Erkrankung im Serum auf. Die mitochondrialen Autoantigene sind heterogen. Mindestens 9 Antigenspezifitäten von Antikörpern gegen Antigene der inneren oder äußeren Mitochondrienmembran, teils mit, teils ohne Organspezifität sind definiert [21]. Die Autoantikörper M4, M8, M9 erkennen unterschiedliche Antigene der äußeren Mitochondrienmembran. Auch Autoantikörper gegen andere mitochondriale Antigene kommen vor; sie sind jedoch nicht krankheitspezifisch [38]. AMA werden mittels indirekter Immunofluoreszenz bestimmt. Die Subtypisierung erfolgt mit Hilfe von anderen Labormethoden, wie Komplementbindungsreaktionen, Immundiffusion, RIA-, ELISA- oder Immunoblottechniken.

1.3.3. PRIMÄR SKLEROSIERENDE CHOLANGITIS

Die Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronisch fibrös-obliterative Entzündung unbekannter Ursache des intra- und extrahepatischen Gallengangsystems [87]. Betroffen sind in 64% der Fälle Männer im Alter von 25 bis 45 Jahren. In ca. 75% der Fälle ist eine Colitis ulcerosa mit der PSC assoziiert. Die PSC ist durch Oberbauchbeschwerden, Pruritus, Anorexie und Fieber gekennzeichnet, wobei bis zu 50% der Patienten asymptomatisch sein können [86, 87].

Die Erkrankung schreitet zur biliären Leberzirrhose fort. Klinisch stehen Cholestasesymptome im Vordergrund. Der Nachweis von antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (p-ANCA) hat zwar diagnostische Bedeutung, ist für die Diagnose jedoch nicht entscheidend. Diese muß durch eine Darstellung der Gallenwege mit ERC oder MRC verifiziert werden [29]. Die ERC zeigt stenosierende, bandartige, streckenweise dilatierte intrahepatische und extrahepatische Gallenwege (perlschnurartiger Aspekt) [88].

Antikörper gegen Neutrophilenkerne wurden bei 84% der Patienten mit PSC, bei einem medianen Titer von 1:1000, gefunden. Sie sind wenig spezifisch und kommen auch bei anderen autoimmunen Lebererkrankungen vor. Der Nachweis von Autoantikörpern gegen Mitochondrienbestandteile (AMA) ist bei 15% der Patienten positiv. Antinukleäre Autoantikörper (ANA) sind bei 25 % der PSC-Patienten positiv [29, 38].

Die PSC verläuft chronisch progredient mit zunehmendem Ikterus, Pruritus und Mangelerscheinungen aufgrund der Malabsorption von fettlöslichen Vitaminen sowie

zunehmender Leberzellinsuffizienz und endet in einer Leberzirrhose. Die Diagnose gründet sich auf das typische biochemische Profil der Cholestase mit Erhöhung von Bilirubin, alkalischer Phosphatase und Gammaglutamyltransferase im Serum, den charakteristischen Befunden bei der ERC sowie der Leberbiopsie, die eine Ringfibrose der Gallenwege zeigen kann [29, 30].

Die PSC wird in vier Stadien unterteilt. Mit Stadium I wird eine Pericholangitis in portalen, lobulären und segmentären intrahepatischen Gallengängen bezeichnet. Stadium II umfasst das Übergreifen der Entzündung auf periportale Zonen der Leberläppchen mit Piecemeal-Nekrosen und beginnender Fibrose. Bei dem Stadium III handelt es sich dann um eine konzentrische Fibrose mit Obliteration von Gallengängen. Im Stadium IV liegt dann die ausgeprägte biliäre Leberzirrhose vor.

Auffallend häufig ist die Colitis ulcerosa (England 71%, Schweden 72%) mit der PSC assoziiert, seltener der M.Crohn (10- bis 15%) [56, 86]. Weitere Autoimmunerkrankungen im Zusammenhang mit der PSC sind das Sjögren-Syndrom, Thyreopathien, die Zöliakie und die Autoimmunpankreatitis. Neben der Entwicklung einer Zirrhose zeichnet sich die PSC durch eine ausgeprägte Neigung zur Karzinomentwicklung aus. Bekannt ist, dass 10-20% der PSC – Patienten ein Cholangiokarzinom entwickeln. Außerdem ist das Risiko eines kolorektalen Karzinoms 10-fach und das Risiko eines Pankreaskarzinoms 14-fach erhöht [87].

Die Prognose ist schlecht. Als mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung werden zwölf Jahre angegeben, nach zehn Jahren leben nur 75% der Patienten.

1.4. AUTOANTIKÖRPER

Antikörper sind die spezifischen Mediatoren der humoralen Immunität. Sie binden spezifisch an Antigene. Antikörper befinden sich entweder auf der Oberfläche von B-Lymphozyten, zirkulieren im Blut oder sind Bestandteil von Sekreten. Die Antikörper werden in 5 Klassen eingeteilt: IgG, IgA, IgM, IgE und IgD. 80% aller Antikörper gehören der IgG-Klasse an. Die Antikörper verfügen über eine Y-förmige Struktur bestehend aus je zwei schweren und zwei leichten Aminosäureketten. Jeder kurze Arm des „Y“ (Fab-Fragment) bindet an das Antigen. An das Fc-Fragment (langer Arm des „Y“) binden Komplementfaktoren oder auch Zellen (Makrophagen, neutrophile Granulozyten) [102].

Immunglobuline werden von Plasmazellen synthetisiert. Plasmazellen sind terminal differenzierte B-Lymphozyten. Sie entwickeln sich im Knochenmark aus der hämatopoetischen Stammzelle über die Stadien Pro-B-Zelle und Prä-B-Zelle in eine unreife B-Zelle. Nach ihrer Emigration in die sekundären lymphatischen Organe und das periphere

Blut gelangt ein kleiner Teil dieser Zellen in den rezirkulierenden Pool von reifen B-Zellen. Nach Antigen-Kontakt und klonaler Selektion in den peripheren Keimzentren differenzieren die reifen B-Zellen in Antikörper-sezernierende Zellen sowie Gedächtnis-B-Zellen, um wieder in das Knochenmark zurückzukehren [45].

Es wurde bis vor kurzem angenommen, dass Plasmazellen nur wenige Tage leben und die Spiegel sowohl der protektiven als auch der autoreaktiven Antikörper durch ständige Neubildung von Plasmazellen bei persistierendem Antigenkontakt aufrecht erhalten werden. Erst seit wenigen Jahren ist bekannt, dass ein Teil der Plasmazellen über einen langen Zeitraum (Monate bis Jahre) überleben und Antikörper sezernieren kann. Diese langlebigen Plasmazellen, die nach Antigenkontakt entstanden sind, produzieren die Antikörper kontinuierlich weiter, ohne dass eine erneute Antigenstimulation erforderlich ist [45].

Hauptsitz von Plasmazellen ist das Knochenmark. Plasmablasten migrieren in das Knochenmark unter dem Einfluss von Chemokinen. Aber auch das entzündete Gewebe kann Plasmablasten über Chemokine anziehen oder B-Zellen differenzieren vor Ort, in dem entzündeten Gewebe zu Plasmablasten und Plasmazellen. Die Plasmazellen können in dem entzündeten Gewebe nur so lange existieren, wie die proinflammatorische Faktoren (Zytokine) vorhanden sind und ein Plasmazellüberleben gestatten. Sie dienen der lokalen Antikörperbildung im Rahmen der humoralen Immunantwort. Sobald die Entzündungsvorgänge unter Kontrolle sind, sterben die Plasmazellen. Das Knochenmark liefert dauerhafte Überlebensnischen für Plasmazellen, um die eingewanderte Plasmazellen konkurrieren. Somit ist das Knochenmark der Hauptort für das humorale protektive oder autoreaktive Gedächtnis. Die in den Überlebensnischen sitzenden Plasmazellen sezernieren kontinuierlich Autoantikörper über einen längeren Zeitraum, die konstante Spiegel gewährleisten [45].

Bei den Autoimmunkrankheiten werden Antikörper gegen körpereigenes Gewebe beobachtet. Autoantikörper können wichtige Rezeptoren blockieren, wie den Acetylcholinrezeptor bei Myasthenia gravis oder sie bilden Immunkomplexe, deren Ablagerung Schäden verursacht, wie bei der Immunkomplexnephritis des SLE. Für die autoimmunen chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen wird ein Verlust der Toleranz gegen autologe Lebergewebsstrukturen als pathogenetisches Prinzip angesehen. Die Autoantikörperdiagnostik ist klinisch bedeutsam, um Autoimmunhepatitiden von viralen Hepatitiden abzugrenzen [8, 9, 87]. In der Abbildung 4 sind Autoantikörper mit Relevanz für Autoimmunhepatitiden zusammengefasst, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden.

ANA	Antinukleäre Antikörper
ASMA	Antikörper gegen glatte Muskelzellen
AMA	Antimitochondriale Antikörper
LKM	Antikörper gegen Leber/Nieren – Mikrosomen
SLA	Antikörper gegen lösliches Leberantigen
PCA	Autoantikörper gegen Parietalzellen
AECA	Antikörper gegen Gefäßendothel

Abbildung 4. Autoantikörper

Die topographische Lage der Leber zwischen Splanchnikusgebiet und systemischer Zirkulation und ihre doppelte Blutversorgung über Pfortader und A.hepatica führen zu einer kontinuierlichen hepatischen Belastung mit intestinalen und systemischen Antigenen. Dieser Antigenkontakt lässt vermuten, dass die Leber über ein gut ausgebildetes angeborenes, unspezifisches Immunsystem zur Abwehr kontinuierlich anflutender infektiöser, toxischer und karzinogener Stoffe aus dem Darm verfügen muss. Alle in der Leber residierenden Zellen (Hepatozyten, Kupffer-Zellen, Sinusendothelzellen, Ito-Zellen, intrahepatische Lymphozyten, biliäre Epithelzellen) sind an immunologischen Vorgängen in der Leber beteiligt [29].

Die Hepatozyten synthetisieren Komplementkomponenten und Akute-Phase-Proteine. Aktivierte Hepatozyten exprimieren zahlreiche Oberflächenmarker, Rezeptoren für Immunmediatoren und Adhäsionsmoleküle. Sie können auch als antigenpräsentierende Zellen dienen und direkt mit Lymphozyten reagieren.

Die Kupffer-Zellen bilden die erste Abwehrlinie gegen aus dem Magen-Darm-Trakt anflutende Antigene. Sie phagozytieren Zellen, zelluläre Bruchstücke und Erreger, interagieren mit Endotoxinen gramnegativer Bakterien und Tumorzellen, eliminieren die Antigen-Antikörper-Komplexe. Außerdem sind sie in der Lage, Antigene zu präsentieren und Zytokine (IL-1, IL-6, IL-10 und IL-12) zu synthetisieren.

Die Sinusendothelzellen bilden Zytokine, z. B. IL-1, exprimieren Adhäsionsmoleküle für T-, B-Zellen und neutrophile Granulozyten. Sie weisen alle für die Antigenpräsentation erforderlichen Oberflächenmarker (MHC-Klasse II, CD80, CD86, CD40, CD54) auf und können daher als antigenpräsentierende Zellen CD4+ - Lymphozyten aktivieren. Die Sinusendothelzellen können die Antigene aufnehmen, die aus dem sinusoidalen Blut und aus Hepatozyten stammen, diese weiterverarbeiten und CD8+-Zellen präsentieren.

Ito-Zellen sind perisinusoidal gelegene sternförmige Zellen. Nach bestimmten Stimuli können sie sich zu Myofibroblasten umwandeln und an der Entzündungsreaktion teilnehmen. Aktivierte Ito-Zellen sind maßgeblich für die Fibrogenese bei chronischen Entzündungen verantwortlich [29, 33].

Intrahepatische Lymphozyten sind leberspezifisch und weisen einen hohen Aktivierungsgrad und eine hohe spontane Zytotoxizität auf. In der normalen Leber sind ca. 100 Mrd. Lymphozyten lokalisiert. Circa 94% der Leberlymphozyten sind T-Zellen und natürliche Killer-(NK-Zellen), nur 6% sind B-Zellen. T-Zellen sind die zentralen Zellen der erworbenen spezifischen Immunität. Mit ihren Oberflächenrezeptoren erkennen sie Peptide, die gemeinsam mit MHC-Klasse I-(CD8+-zytotoxische T-Zellen) oder Klasse II-Molekülen (CD4+-Helfer-T-Zellen) präsentiert werden. Die meisten T-Zellen sezernieren die inflammatorischen Zytokinen IFN-gamma, TNF-alpha und IL-2 [29].

Biliäre Epithelzellen nehmen an den immunologischen Prozessen aktiv teil. Sie sind das Ziel von Immunreaktionen bei der Primär biliäre Zirrhose, der Primär sklerosierenden Cholangitis, der autoimmunen Cholangitis, der Transplantatabstoßung und beim Vanishing-bile-duct Syndrom. Nach Zytokinstimulation können biliäre Epithelzellen antigenpräsentierende Funktionen ausüben, in direkten Kontakt mit CD4+-Zellen treten und Immunreaktionen unterhalten. Biliäre Epithelzellen können auch selbst Zytokine bilden. Nach Stimulation mit TNF-alpha und IL-6 produzieren sie IL-8 und Monozyten-chemotaktisches Protein 1 (MCP 1). Auf diese Weise werden neutrophile Granulozyten und Lymphozyten in die Portalfelder gelockt [33].

Das Vorliegen von Autoantikörpern im Serum bedeutet noch keine Erkrankung, sofern es nicht zur Gewebeschädigung kommt. Typische Autoimmunerkrankungen sind durch die Präsenz hochtitriger Autoantikörper der Klasse IgG gekennzeichnet. Man geht heute davon aus, dass für die Entstehung von autoimmunen Erkrankungen ein Zusammenspiel von Trigger-Reaktionen, Apoptose und genetisch determinierter erhöhter Disposition verantwortlich ist [9].

Autoantigene zeichnen sich dadurch aus (vor allen die nukleären Autoantigene), dass sie Granzym-B-spezifische Bindungsstellen besitzen, die es den zytotoxischen T-Zellen und den NK-Zellen (Natural-Killer-Zellen) erlauben, durch Freisetzung ihrer Granzym-B-Proteasen diese intrazellulär lokalisierten autologen Proteine zu fragmentieren [103, 104]. Granzyme sind Serinproteasen, die in Vesikeln zytotoxischer Lymphozyten gespeichert werden. Durch ihre Fähigkeit zum Schneiden intra- wie extrazellulärer Substrate und zur Induktion von Apoptose sind sie gemeinsam mit Perforin bei der Abwehr von Infektionen, Tumorzellen,

transplantiertem Fremdgewebe und bei Autoimmunerkrankungen bedeutsam [103, 110]. Granzym B stellt einen der Hauptbestandteile der Granula von zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL) dar. CTL sind in der Lage, aktives Granzym B auf Zielzellen wie virusinfizierte Zellen oder Tumorzellen zu übertragen, wo dann die Apoptose auslösen kann [111].

Eine verstärkte Freisetzung solcher Fragmente kann z. B. dann erfolgen, wenn der apoptotische Abbau von Zellmaterial gestört ist. Diese fragmentierten Autoantigene werden von Antigen-präsentierenden Zellen (APC) aufgenommen, wobei sie der MHC II-Restriktion unterliegen, und damit von den in der Peripherie zirkulierenden autoreaktiven T-Zellen erkannt werden können. Beim Fehlen ko-stimulierender Faktoren (B7-CD28) führt dieser Kontakt zur Inaktivierung dieser Zellen, das heißt, die Präsentation autologer Epitope führt zur peripheren Toleranz autoreaktiver T-Zellen. Werden aber ko-stimulierende Faktoren von APC- und T-Zellen sowie die Adhäsionsmoleküle exprimiert, können autoaggressive Mechanismen mit Generierung zytotoxischer autoreaktiver T-Zellen in Gang gesetzt werden [33].

Die Assoziation von exzessivem Alkoholgebrauch und Infektionen, entzündlichen übertragbaren Lebererkrankungen und einem erhöhten kanzerogenen Risiko läßt vermuten, dass Alkohol eine Vermittlerrolle bei geänderter Immunität spielt. Mehrere klinische und experimentelle Studien haben gezeigt, dass Alkohol abnorme Immunreaktionen auslösen kann [34]. Die Alkoholmetaboliten gehen eine kovalente Bindung mit Proteinen ein, so dass sich deren Struktur und Metabolismus ändern. Zusätzlich zu der Veränderung des Proteinmetabolismus und deren zellulärer Funktion stellt sich diese kovalent modifizierte (adduct) Proteinform als immunaktiv dar. Die Immunantwort auf die Vielfalt der adduct-Proteine ist die Bildung der Autoantikörper mit gewebeschädigender Wirkung [18, 34].

Ethanol und seine Metaboliten können somit neue antigene Strukturen (Neoantigene) induzieren, die Immunreaktionen auch in experimentellen Situationen auslösen [34].

1.4.1 ANTINUKLEÄRE AUTOANTIKÖRPER (ANA)

Zahlreiche biochemisch unterschiedliche Zellkernstrukturen wurden als Antigene für ANA identifiziert. Sie lassen sich unterteilen in wasserunlösliche Nukleotide und wasserlösliche Ribonukleoproteine, Histone und Non-Histonproteine.

Als Screeningsmethode hat die indirekte Immunfluoreszenztechnik an Kryostatsschnitten von Rattenleber oder -niere die größte Verbreitung erfahren [61, 56]. Die wesentliche Bedeutung des ANA-Nachweises bei nichthepatischen Erkrankungen liegt in der Diagnostik des systemischen Lupus erythematodes bzw. anderer Kollagenosen. ANA sind vor allen bei der

Diagnose der klassischen Autoimmunhepatitis Typ I („lupoiden“ Hepatitis) hilfreich. Bei 40 – 70% der Patienten mit einer Autoimmunhepatitis I sind die ANA nachweisbar.

Nach einigen Angaben sind ANA bei 25% der Patienten mit AMA-positivem PBC und bei 50% der Patienten mit AMA-negativen PBC nachweisbar [60, 63]. ANA werden als unspezifische Marker auch bei chronischen Virushepatitiden, medikamentös-toxischen Hepatitiden, nicht-alkoholischer Steatohepatitis und alkoholischen Lebererkrankungen nachgewiesen [21].

1.4.2 AUTOANTIKÖRPER GEGEN GLATTE MUSKELZELLEN (ASMA)

Zielantigene dieser Autoantikörper sind Aktin, Aktomyosin, Myosin, Tubulin, Intermediärfilamente, Vimentin, Desmin und Skeletin, die im Zytoskelett der Hepatozyten, in zahlreichen Myofibrillen, aber auch in Bindegewebezellen vorkommen. Bei Lebererkrankungen ist Aktin das wichtigste Zielantigen.

Nach ASMA wird durch indirekte Fluoreszenz an Kryostattschnitten von Rattenmagen und Rattenniere gesucht. Autoantikörper von ASMA- Typ sind nicht spezies-, jedoch organspezifisch. Bei 70% der Patienten mit autoimmuner Hepatitis finden sich hochtitrige, komplementbindende ASMA der Klasse IgG (1:40- 1:5120) zusammen mit ANA bei Typ 1 oder mit SLA/LP bei Typ 3 [33, 21]. Diese Antikörper sind gegen das Aktin glatter Muskelzellen gerichtet. Weil Aktin eng mit der Hepatozytenmembran assoziiert ist, fördert es möglicherweise die Bindung von Immunglobulinen an die Leberzelloberfläche und trägt so zu einer antikörperabhängigen, zellvermittelten Form der Zytotoxizität bei.

Bei Leberzirrhose sind Anti-Vimentin-Antikörper vom Typ IgG in 30% nachweisbar.

1.4.3 ANTIMITOCHONDRIALE AUTOANTIKÖRPER (AMA)

Die Zielantigene sind molekulare Strukturen an der inneren und äußeren Mitochondrienmembran. Zum heutigen Zeitpunkt sind neun verschiedene Antigene auf Mitochondrien identifiziert. Klinische Bedeutung haben AMA gegen das M2- und M4 – Antigen (PBC), gegen das M3-Antigen (Pseudolupus), gegen das M5-Antigen (Kollagenosen) und gegen das M7-Antigen (Kardiomyopathien) erlangt.

Die Screeningmethode ist die indirekte Immunfluoreszenz an Kryostattschnitten von Rattenniere und Rattenmagen.

Mehr als 90% der Patienten mit PBC bilden die antimitchondrialen Autoantikörper, bei 96% der Patienten mit PBC sind Anti-M2-Antikörper nachweisbar. Sie sind Basis der Diagnostik bei unklaren Lebererkrankungen [33, 21, 9, 13].

Antimitochondriale Antikörper vom M2 –Typ sind bei 10 bis 30% der AIH Typ I zu finden. Dies weist auf ein „Overlap“-Syndrom (Überlappungssyndrom) von AIH und PBC hin. Andere chronische Lebererkrankungen, wie granulomatöse Lebererkrankungen und medikamenteninduzierte cholestatische Hepatitiden weisen keine AMA im Serum auf.

1.4.4 AUTOANTIKÖRPER GEGEN MIKROSOMEN AUS LEBER UND NIERE (LKM)

Die Zielantigene sind Membranlipoproteine des rauhen und glatten endoplasmatischen Retikulums. Sie kommen in Epithelzellen, den proximalen Nierentubuli, in Hepatozyten, sowie Zellen der Duodenal- und Bronchialschleimhaut vor.

Durch die indirekte Immunfluoreszenzmikroskopie in Kryostatsschnitten von Rattenleber, bzw. Rattenniere werden diese Autoantikörper nachgewiesen.

Die LKM - Antikörper sind eine heterogene Gruppe. Die LKM-1 –Autoantikörper kommen bei Autoimmunhepatitis Typ 2 und bei sehr jungen Patienten, meistens Kindern vor. Die durch das Auftreten von LKM-1 – Antikörper gezeichnete Autoimmunhepatitis Typ 2 ist sehr selten. Die Titer von LKM-1 liegen bei ihr meist über 1:160. Autoantikörper gegen mikrosomale Antigene werden auch bei medikamenteninduzierter Autoimmunhepatitis (LKM-2), der HCV-assoziierten Autoimmunität (LKM) und HBV-Infektionen (LKM-3) gefunden [33, 21, 39].

1.4.5 AUTOANTIKÖRPER GEGEN LÖSLICHES LEBERANTIGEN (SLA)

Anti-SLA/LP –Antikörper kommen ausschließlich bei der autoimmunen Hepatitis vor und gehören zu den sichersten diagnostischen Kriterien. Etwa 25-30% aller AIH-Patienten werden durch diese Autoantikörper charakterisiert [9]. Die Zielantigene sind zytosolische Proteine, welche am Selencysteinmetabolismus teilnehmen [23]. Der Nachweis von SLA-Antikörpern gelingt nur mittels RIA oder ELISA, nicht aber mit der Immunfluoreszenz. SLA-Autoantikörper sind bei Patienten mit Autoimmunhepatitis Typ 3 nachweisbar. Anti-SLA sind hochspezifische Marker für AIH und werden praktisch nie bei anderen Lebererkrankungen nachgewiesen [48, 49]. Klinisch unterscheidet sich der Typ 3 nicht von den anderen Formen. Die SLA-Antikörper gelten als krankheits-, aber nicht organspezifisch. Im Verlauf der Erkrankung weisen die Autoantikörper sehr unterschiedliche Titer auf. Unter einer immunsuppressiven Therapie können sie negativ werden, jedoch ohne Konsequenz für die Prognose [9].

1.4.6 AUTOANTIKÖRPER GEGEN PARIETALZELLEN (PCA)

Die Zielantigene sind Sekretol der Parietalzellen und der Intrinsic factor. Diese Antikörper lassen sich im Immunfluoreszenztest darstellen. Antikörper gegen den Sekretol der Parietalzellen reagieren mit einem Antigen, das bei der Säuresekretion (H^+ - K^+ -ATPase) in den Mikrovilli der Parietalzellen eine Rolle spielt.

Man findet diese Antikörper bei 95% der Patienten mit perniziöser Anämie und in 60% bei Patienten mit atrophischer Gastritis [47]. Sie werden in der Lamina propria der Magenschleimhaut gebildet und sind auch im Magensaft nachweisbar [45].

Autoantikörper gegen Parietalzellen treten häufig auch bei autoimmunen Lebererkrankungen auf. Sie sollen bei 100 % der Patienten mit primär biliärer Zirrhose, bei 75% der Patienten mit Autoimmunhepatitis sowie bei 12% von gesunden Probanden vorkommen [45].

PCA treten auch in 30% der Fälle bei Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen auf, wie Autoimmunthyreoiditis, M.Addison und juveniler Diabetes mellitus [47].

1.4.7 AUTOANTIKÖRPER GEGEN GEFÄßENDOTHEL (AECA)

Endothelzellen liegen an der Grenzfläche zwischen Blut und Gefäßwand. Sie modulieren den Gefäßtonus, produzieren selbst zahlreiche Zytokine und Mediatoren und tragen Rezeptoren für wichtige Hormone und nicht vasoaktive Faktoren. Endothelzellläsionen führen zu einer Tonuserhöhung der glatten Muskulatur [12, 11].

AECA ist eine heterogene Autoantikörper - Gruppe, die mit Phospholipiden und Proteine an der Zellmembran der Endothelzellen reagiert. Der genaue Bindungsmechanismus und die pathogene Rolle der AECA sind noch unklar [12, 16].

Mehrere mögliche Zielantigene für AECA sind auf den Endothelzellen identifiziert worden, wie DNA, ribosomale Proteine, Komponenten der extrazellulären Matrix (Fibronectin, Vimentin), Proteinase 3, Myeloperoxidase (ANCA) und CD36-Antigen.

AECA wurden bei den meisten systemischen autoimmunen Erkrankungen beschrieben, wie Rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes (SLE), progressiv systemische Sklerose, Polymyositis/Dermatomyositis (PM/DM), Glomerulonephritis, systemische Vaskulitiden, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura und hämolytisch-urämisches Syndrom (TTP/HUS) [12].

Es ist nicht ausgeschlossen, dass AECA eine Rolle bei der Pathogenese der Leberzirrhose spielen, da Endothelzellen in der Leber reichlich vertreten sind. Sehr häufig (97%) kommen AECA bei Autoimmunhepatitis Typ I vor [41].

1.5. BIOCHEMISCHE PARAMETER

1.5.1. TRANSAMINASEN UND GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE

Die Aspartataminotransferase ist sowohl im Zytoplasma (60%) als auch in den Mitochondrien (40%) der Leberzelle lokalisiert, wird aber auch noch in anderen Organen (Myokard, Skelettmuskel, Nieren) in höherer Aktivität gefunden und ist somit nicht leberspezifisch. Aminotransferasen sind Enzyme, die die Übertragung der Aminogruppe von einer Aminosäure auf eine alpha-Ketosäure katalysieren. Die Bestimmung erfolgt durch einen Farbttest. Der Normbereich wird mit 19 – 29 Einheiten/1000 ml (37°C) angegeben.

Sie bilden die Grundlage für das Vermögen des Organismus, im Intermediärstoffwechsel benötigte Aminosäuren aus den entsprechenden Ketosäuren zu bilden bzw. den alpha-Aminostickstoff katabolisierter Aminosäuren der Harnstoffsynthese zuzuführen.

Die ASAT-Werte sind insbesondere bei Leberzellschädigung erhöht, aber auch beim Herz- oder Lungeninfarkt.

Die Alaninaminotransferase findet sich vorwiegend im Zytoplasma der Leberzelle. Der Normbereich für Männer wird mit 13 – 34 Einheiten/1000 ml, bei Frauen mit 10 – 24 Einheiten/1000ml angegeben.

Erhöhte Werte sind für akute und chronische Hepatitis, aktive Zirrhose, toxische Hepatosen, Metastasen-Leber, Verschlussikterus, Stauungsleber, akute Pankreatitis, progressive Muskeldystrophie typisch.

Bei erkrankungsbedingter Störung der Permeabilität der Zellmembranen kommt es zum Austritt der zytoplasmatischen Enzyme ALAT und c-ASAT. Die in die interstitielle Flüssigkeit ausgeschiedenen Enzyme gelangen über die Lymphe in das Blutplasma. Als große Moleküle werden sie praktisch nicht renal filtriert. Ihr Abbau erfolgt durch Proteasen im Blutplasma sowie durch Phagozytose durch verschiedene Zellen des Organismus. Die Halbwertszeit beträgt für die ASAT 0,5 – 1 Tag, für die ALAT 2-3 Tage.

Die Gamma - Glutamyltransferase ist ein dimeres Glykoprotein. Ihr Molekulargewicht beträgt ca. 90 000 Dalton. In vivo überträgt sie den Gamma - Glutamylrest des Glutathions auf Aminosäuren und Peptide. Als ein Enzym des Gamma - Glutamylzyklus nimmt die GGT am Membrantransport von Aminosäuren und Peptiden teil. Die GGT ist ein überwiegend membrangebundenes Enzym. In der Leber liegt sie in den Zellen der Gallenkapillaren und Gallengänge vor.

Die obere Grenze des Normalwerts im Serum beträgt bei Männern 6 - 28 U/l, bei Frauen 4 – 18 U/l. Die Bestimmung der GGT erfolgt durch einen Farbttest. Ein schneller und starker Aktivitätsanstieg erfolgt bei Galleabflußhindernissen. Fehlen klinisch Hinweise auf diese

Ursachen, spricht die hohe GGT – Aktivität für eine toxische, insbesondere alkoholische Leberschädigung. Bei akuter Hepatitis findet sich meist ein geringerer Anstieg als bei chronischen Lebererkrankungen. Induziert wird das Enzym besonders durch Östrogene, Narkotika, Sedativa und Alkohol.

1.5.2. ALKALISCHE PHOSPHATASE UND BILIRUBIN

Die alkalische Phosphatase setzt sich aus mehreren Fraktionen (Isoenzymen) zusammen, die in verschiedenen Geweben (Knochen, Leberzellen, Gallenwege, Dünndarmepithelien, Plazenta, Tumorgewebe) gebildet werden. Sie hydrolysiert Phosphorsäureester organischer Substanzen. Die Bestimmung erfolgt durch den Farbttest. Ihr Normalwert liegt bei Erwachsenen bei 20 – 48 IE/l.

Bei parenchymatösen Lebererkrankungen steigt die Aktivität der alkalischen Phosphatase nur leicht an. Beim Gallenwegsverschluß und bei intrahepatischer Cholestase treten erhebliche Aktivitätssteigerungen auf. Erhöhte Aktivitäten finden sich auch bei Lebermetastasen, granulomatösen Prozessen und am Ende der Schwangerschaft. Die alkalische Phosphatase wird zur Differenzierung des Parenchym- und Verschlußikterus benutzt.

Täglich entstehen etwa 300 μmol Bilirubin im menschlichen Organismus. Sie stammen zu ungefähr 80% aus dem Hämoglobin, zu 20% aus dem Abbau der anderen Hämoproteine.

Die Bilirubinbildung vollzieht sich hauptsächlich in den Zellen des RES (Milz, Sternzellen der Leber). Im Blutplasma wird es an Albumin gekoppelt transportiert. In der Leberzelle wird durch Kopplung von Bilirubin mit Glukuronsäure, in geringen Mengen auch mit anderen Säuren, konjugiertes Bilirubin gebildet, das normalerweise über die Galle in den Darm gelangt.

Die Bestimmung des Bilirubins gliedert sich in die des Gesamt-Bilirubins und die des direkten Bilirubins; die Differenz entspricht dem indirekten Bilirubin. Der obere Grenzwert liegt im Serum bei 16 $\mu\text{mol/l}$. Etwa 75% davon sind unkonjugiert, 25% konjugiert.

Vermehrt indirektes Bilirubin bei niedrigem direkten findet sich bei prähepatischem Ikterus (Hämolyse), vermehrt direktes Bilirubin bei niedrigem oder nur wenig erhöhtem indirekten dagegen bei hepatischem Ikterus (Leberzellschaden) sowie bei posthepatischem Ikterus (Verschluß der Gallenwege).

1.5.3. THROMBOPLASTINZEIT

Die Bestimmung der Thromboplastinzeit nach Quick ist eine komplexe Methode mit der sowohl das Prothrombin (Gerinnungsfaktor II) als auch der Gerinnungsfaktor V sowie die Gerinnungsfaktoren VII und X in einem Arbeitsgang erfaßt werden.

Bei der Bestimmung der Thromboplastinzeit wird dem Patientenplasma Thromboplastin zugesetzt und anschließend die Rekalzifizierungszeit bestimmt. Der Normwertbereich liegt bei 80 – 100 %.

Die Gerinnungsfaktoren werden im Monozyten-Makrophagen-System der Leber gebildet. Hierfür ist die Anwesenheit von Vitamin K erforderlich.

Erniedrigte Quick-Werte finden sich bei Leberzellinsuffizienz, aber auch beim Verschlußikterus infolge verminderter Vitamin K – Resorption.

1.5.4. GESAMTEIWEIß UND EIWEIßFRAKTIONEN

Das Serumeiweiß setzt sich aus zahlreichen verschiedenartigen Proteinen zusammen. Die Bestimmung erfolgt mit der Biuretmethode. Der Normbereich bei Erwachsenen beträgt 65 – 85 g/l. Eine Verminderung des Serumeiweißgehaltes wird selten bei fortgeschrittener Leberzirrhose beobachtet, da häufig die bestehende Hypalbuminämie durch eine Vermehrung der Gamma-Globuline kompensiert wird.

Umgekehrt kommt ein erhöhter Serumeiweißgehalt gelegentlich bei chronisch aggressiver Hepatitis oder bei aktiver Zirrhose vor, wenn die Gamma-Globuline stark vermehrt und die Albumine im Serum nicht vermindert sind.

Die elektrophoretische Auftrennung der Serumeiweißfraktionen ermöglicht ihre quantitative Erfassung. Als Elektrophorese wird die Wanderung elektrostatisch geladener Kolloide in einem elektrischen Feld bezeichnet. Dieser Prozeß beruht auf der unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeit der einzelnen Komponenten im elektrischen Feld.

Angegeben werden die einzelnen Fraktionen in Relativprozent oder in absoluten Zahlen (Abbildung 5).

Gesamteiweiß		Albumin	Globuline			
			alpha 1	alpha 2	beta	gamma
Rel.-%	100	54-66	2-6	6-10	9-13	14-19
g/l	65-80	42-54	2-3	3-5	5-7	7-14

Abbildung 5. Elektrophorese

Das in der täglichen Menge von 12 g in der Leber gebildete Albumin hat eine Halbwertszeit von 26 Tagen, eine verminderte Produktion wird erst nach Wochen manifest. Wenn der Serumalbuminwert im Verlaufe einer Lebererkrankung unter 30 g/l fällt, wird die Prognose ungünstig. Von den Serumglobulinen werden die alpha- und β -Globuline in der Leberzelle, die Gamma-Globuline extrahepatisch im lymphatischen System gebildet.

2. METHODEN

2.1. PATIENTEN

In die vorliegende Untersuchung wurden 74 Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose einbezogen. Eine zweite Patientengruppe umfasste 31 Patienten mit Autoimmunhepatitis. Alle Patienten wurden in der gastroenterologischen Abteilung der Klinik für Innere Medizin des Universitätsklinikums Rostock in den Jahren 2004 und 2005 behandelt.

2.1.1. CHARAKTERISTIKA DER PATIENTEN MIT LEBERZIRRHOSE

Die Gruppe der 74 Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose setzte sich aus 45 männlichen und 29 weiblichen Patienten im Alter zwischen 27 und 81 Jahren zusammen. Das mittlere Alter betrug 53,6 Jahre (Verhältnis 61% zu 39%).

Zu den Begleiterkrankungen zählten arterielle Hypertonie in 23 Fällen (31%), chronische Gastritis bei 9 Patienten (12%), Adipositas bei 7 Personen (9,4%), Niereninsuffizienz in 9 Fällen (12%), Gicht bei 4 Patienten (5,4%), Diabetes mellitus in 17 Fällen (22,9%), Refluxösophagitis bei 3 Personen (4,0%), Ulcera duodeni bei 5 Patienten (6,7%), Ösophaguskarzinom bei 2 Personen (2,7%), chronische koronare Herzkrankheit in 7 Fällen (9,4%) und chronische Pankreatitis bei 5 Personen (6,7%). In einzelnen Fällen lagen Herpes Zoster, Osteoporose, M.Bechterew, chronische Niereninsuffizienz, Psoriasis, Sarkoidose, Struma nodosa als Begleiterkrankungen vor.

Bei allen Patienten lag eine gesicherte alkoholtoxische Leberzirrhose vor. Die Menge des aktuell angegebenen Alkoholkonsums pro Tag schwankte von 5 g in der Woche (0,7 g tgl.) bis zu mehr als 316 g reinen Alkohol täglich. Dabei wurde die Menge reinen Alkohols pro Tag bei den verschiedenen alkoholischen Getränken nach Formeln zur Umrechnung der Ethanolmenge in Gramm bzw. Volumen-% errechnet. (Volumen(ml) in Masse(g): $Masse(g) = Volumen(ml) \times Dichte(0.789 \text{ g/cm}^3)$). Die Dauer des Alkoholkonsums betrug im Durchschnitt ca. 13,9 Jahre. Die Dauer der Leberzirrhoseerkrankung konnte erst ab dem Zeitpunkt der ersten Dekompensation mit Klinikaufenthalt errechnet werden. Sie lag bei 2,5 Jahren.

Eine Hepatosplenomegalie hatten 15 Patienten, eine Hepatomegalie wurde in 19 Fällen und eine Splenomegalie in 4 Fällen festgestellt. 57 Patienten hatten Aszites. 42 Patienten hatten Ösophagusvarizen unterschiedlichen Grades (I n=20, II n=13, III n=9).

Alle Leberzirrhose-Patienten wurden nach der Child-Pugh-Klassifikation nach dem Schweregrad der Leberzirrhose eingeteilt. 27 Patienten befanden sich im Stadium Child A, 15 im Stadium Child B und 32 im Stadium Child C.

2.1.2. CHARAKTERISTIKA DER PATIENTEN MIT AUTOIMMUNHEPATITIS

Die Patientengruppe mit autoimmuner Hepatitis umfasste 31 männliche und weibliche Patienten im Alter zwischen 20 und 74 Jahren. Das mittlere Alter betrug 49,2 Jahre. Es handelte sich um 4 männliche und 27 weibliche Patienten (Verhältnis 13% zu 87%).

Bei 13 Patienten (41,9%) wurden keine Begleiterkrankungen beschrieben. 18 Patienten (58,1%) hatten zusätzliche Diagnosen zu der Grunderkrankung. Zu den bestehenden Begleiterkrankungen zählten Hypertonie in 7 Fällen (22,6%), Diabetes mellitus in 3 Fällen (9,6%), Thyreoiditis Hashimoto bei 2 Patienten (6,4%), Depression in 2 Fällen (6,4%) sowie vereinzelt Raynaud-Syndrom, Anämie, Gicht, chronische koronare Herzkrankheit, Colitis ulcerosa, Sjogren-Syndrom.

Von allen 31 nach Alkoholkonsum befragten Patienten mit Autoimmunhepatitis hat nur eine Person (3,2%) angegeben, geringe Mengen Alkohol zu trinken.

Die Dauer der Erkrankung der untersuchten Personen variiert von 1 bis 21 Jahre, im Mittel lag sie bei 5,2 Jahren.

Die medikamentöse Therapie erfolgte mit Steroiden, Ursodeoxycholsäure und Azathioprin.

Drei Patienten (9,6%) wiesen eine Leberzirrhose auf, bei 4 Patienten (12,9%) wurde eine Fibrose, bei 6 Patienten (19,3%) ein Leberparenchymschaden beschrieben. 4 Patienten (12,9%) hatten eine Fettleber. Aszites wurde nur bei einer Patientin (3,2%) festgestellt. In 3 Fällen (9,6%) wurden Ösophagusvarizen I° beschrieben.

2.2. LABORCHEMISCHE PARAMETER

2.2.1. AUTOANTIKÖRPER

Die Autoantikörper wurden im Labor des Institutes für Immunologie des Universitätsklinikums Rostock bestimmt.

Durch das indirekte Immunfluoreszenz-Testsystem [NOVA Lite tm ANA Plus] waren ANA, AMA, ASMA und Autoantikörper gegen Parietalzellen im Humanserum nachweisbar. Für diesen Test wurden fixierte Maus – Niere/Magen Gewebeschnitte verwendet, für das Konjugat

hochgereinigte anti-humane IgG Antikörper. Speziell für die Bestimmung der ANA wurde noch ein weiteres indirektes Immunfluoreszenz – Testsystem NOVA Lite tm Hep-2 eingesetzt. Für die LKM-Antikörperbestimmung wurden als antigenes Substrat Gewebeschnitte aus Rattenleber, - niere und –magen verwendet. Der SLA-Antikörpernachweis erfolgte mittels ELISA.

Antikörper gegen Gefäßendothel (AECA) waren mit Hilfe humaner Gewebeschnitte der Blutgruppe A1 (Niere, Leber, Magen) und auch mit Rattenorganen nachweisbar.

Bei der indirekten Immunfluoreszenzmethode wurden die Proben auf das Antigen substrat gegeben gefolgt von Waschschritten. Gebundene Autoantikörper wurden mit fluoreszenzmarkierten anti-human IgG-Konjugat detektiert. Die Probe wurde anschließend im Fluoreszenzmikroskop betrachtet. Positive Proben zeigten eine grüne Fluoreszenz in den Bereichen der Zellen oder Zellkerne, wo die Autoantikörper gebunden waren.

2.2.2. BIOCHEMISCHE PARAMETER

Die Bestimmung der Parameter Bilirubin, Quick, Elektrophorese, ASAT, ALAT, Gamma-GT und AP erfolgte im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. Es wurden die dort üblichen Methoden der Routinediagnostik eingesetzt.

2.3. STATISTIK

Die erfassten Daten wurden in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2000 eingegeben. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 12.0 (Statistical Package for Social Sciences). Zur Prüfung der Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt.

Bei normalverteilten Daten wurden Mittelwerte errechnet und das Signifikanzniveau der Unterschiede der Mittelwerte mittels des zweiseitigen t-Tests nach Student für unabhängige Stichproben verifiziert. Die Prüfung auf Homogenität der Varianzen zur Bestimmung des zu verwendeten t-Tests wurde mit dem Test nach Levene vorgenommen.

Waren die Werte nicht normalverteilt, kam der nichtparametrische U-Test nach Mann und Whitney für unabhängige Stichproben zur Anwendung.

Zur Signifikanzprüfung der dichotomen Daten (Werte: negativ-positiv) wurden Kreuztabellen erstellt und der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet.

Der Chi-Quadrat-Test gehört zu den Signifikanztests und wird zur Überprüfung einer statistischen Hypothese über eine unbekannte Häufigkeitsverteilung eingesetzt.

Der Chi-Quadrat-Test untersucht die Verteilung bestimmter Ziffern und vergleicht wie oft jede Ziffer in der Gesamtheit nach ihrer statistischen Wahrscheinlichkeit auftauchen sollte und wie oft sie tatsächlich verzeichnet ist. Hier wird geprüft, ob die vorliegenden Daten auf bestimmte Weise verteilt sind.

Für die graphische Darstellung der Daten wurde der R-Squared –Test (das Bestimmtheitsmaß) eingesetzt. Es gibt an, wie viel Prozent der Varianz, bzw. Streuung erklärt werden können. Die Maßzahl R-Square ist der Anteil der Variationen, der durch die lineare Regression erklärt wird, und liegt daher zwischen

0 (oder 0%): kein linearer Zusammenhang und

1 (oder 100%): perfekter linearer Zusammenhang.

R-Square oder ein Bestimmtheitsmaß (auch Determinationskoeffizient) ist ein Maß der Statistik für den erklärten Anteil der Variabilität (Varianz) einer abhängigen Variablen durch ein statistisches Modell. Indirekt wird damit auch der Zusammenhang zwischen der abhängigen und der/den unabhängigen Variablen gemessen.

Der Korrelationskoeffizient, auch Pearson-Korrelation genannt ist ein dimensionsloses Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen zwei mindestens intervallskalierten Merkmalen. Er kann die Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Bei einem Wert von +1 (bzw. -1) besteht ein vollständig positiver (bzw. negativer) linearer Zusammenhang zwischen den betrachteten Merkmalen. Wenn der Korrelationskoeffizient den Wert 0 aufweist, hängen die beiden Merkmale überhaupt nicht linear voneinander ab.

Ein statistischer Zusammenhang besteht nur dann, wenn der ermittelte Korrelationskoeffizient signifikant ist. Der Begriff „signifikant“ bedeutet hier „signifikant von 0 verschieden“. [109]

3. ERGEBNISSE

3.1. AUTOANTIKÖRPER

3.1.1. Antinukleäre Autoantikörper (ANA)

3.1.1.1. ANA bei Leberzirrhose

Bei 70 Patienten (94,6%) mit alkoholtoxischer Leberzirrhose waren ANA nachweisbar. Dabei lagen die Titer bei 60 Patienten (85,7%) im Bereich zwischen 1:80 und 1:320. Bei 3 Patienten (4,2%) wurde ein höherer Titer von 1:640, bei weiteren 7 Patienten (10%) eine schwach positive Reaktion im Titer 1:40 gefunden. In 4 Fällen (5,7%) waren keine ANA nachweisbar. Der mediane Wert der ANA lag bei einem Titer von 1:160. In Abbildung 6 ist die Verteilung der Antikörpertiter dargestellt.

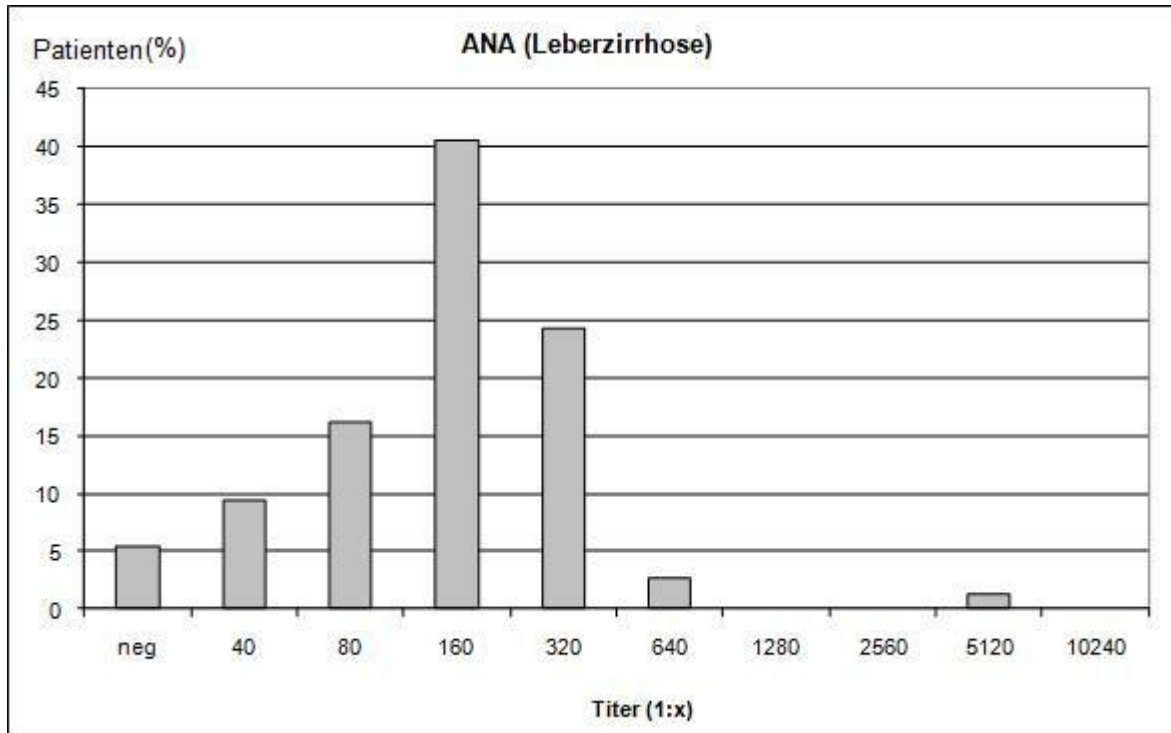


Abbildung 6. ANA bei Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose

3.1.1.2. ANA bei Autoimmunhepatitis

Alle 31 Patienten (100%) mit Autoimmunhepatitis wiesen positive ANA-Titer auf. Davon hatten 11 Patienten (35,5%) hohe und sehr hohe Titer über 1:640 U/l. Bei 20 Patienten (64,5%) lagen die Titer im Bereich von 1:40 bis 1:640 U/l. Der mediane Wert lag beim Titer 1:640 U/l. In der Abbildung 7 sind die Ergebnisse dargestellt.

3.1.2. Autoantikörper gegen glatte Muskulatur (ASMA)

3.1.2.1. ASMA bei Leberzirrhose

ASMA konnten in 70 Fällen (94,6%) nachgewiesen werden. 48 Patienten (68,5%) wiesen Titer von 1:80 bis 1:320 U/l auf.

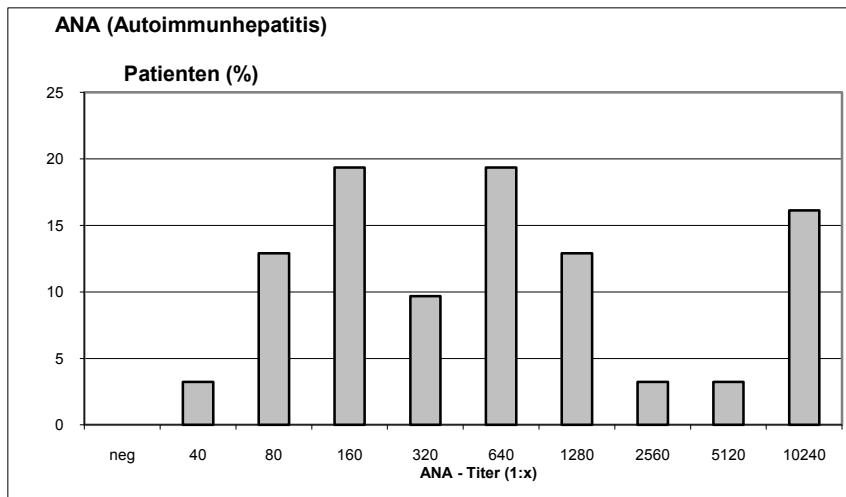


Abbildung 7. ANA bei Patienten mit Autoimmunhepatitis

Bei 8 ASMA-positiven Patienten (11,4%) wurden höhere Titer von 1:640U/l bestimmt. 14 Patienten zeigten schwach – positive Reaktionen mit Titer bis zu 1:40 U/l. In 4 Fällen (5,7%) waren keine ASMA-Autoantikörper nachweisbar. Der mediane Wert lag bei 1:160. In Abbildung 8 sind die Ergebnisse dargestellt.

3.1.2.2. ASMA bei Autoimmunhepatitis

In der Gruppe der Patienten mit Autoimmunhepatitis waren bei 30 Patienten (96,8%) ASMA nachweisbar. Zwei Patienten (6,6%) hatten sehr hohe Titer (ab 1:1280 U/l). 28 Patienten (93,3%) wiesen Autoantikörper mit niedrigen Titern auf (1:40 bis 1:640 U/l).

Die Abbildung 9 zeigt die Daten.

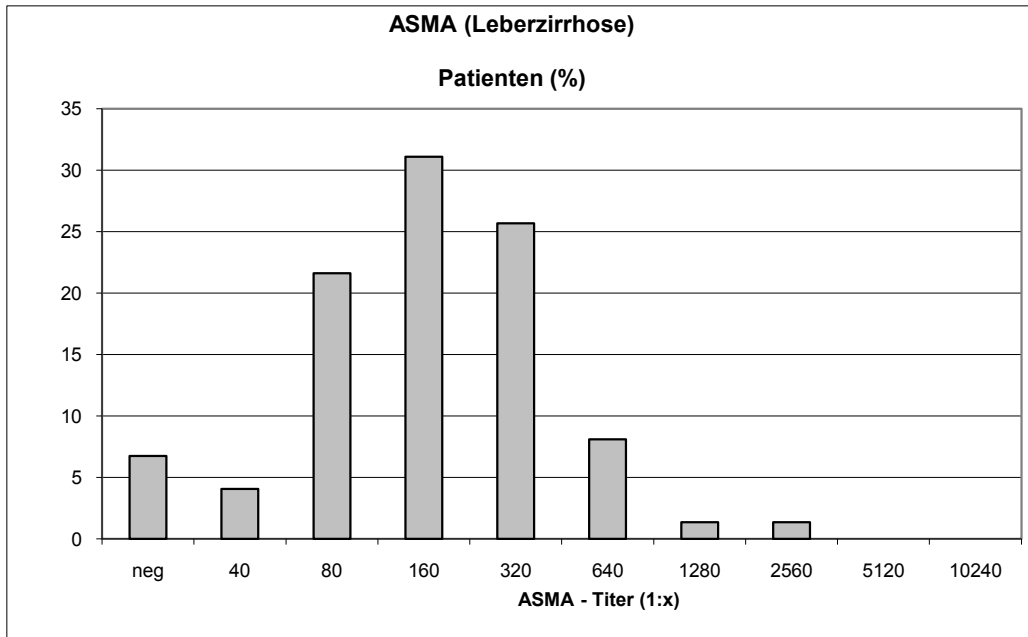


Abbildung 8. Autoantikörper gegen glatte Muskulatur (ASMA) bei Leberzirrhose-Patienten

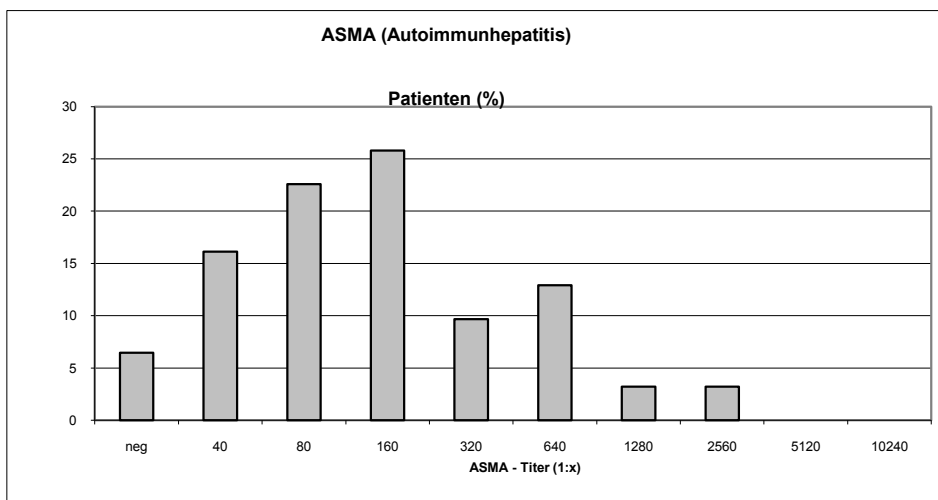


Abbildung 9. Autoantikörper gegen glatte Muskulatur (ASMA) bei Patienten mit Autoimmunhepatitis

3.1.3. ANA und ASMA bei Leberzirrhose

ANA und ASMA waren sehr häufig (94,6%) bei alkoholtoxischer Leberzirrhose nachweisbar. Bezug nehmend auf die Klassifikation der Leberzirrhose-Patienten nach den Child – Kriterien

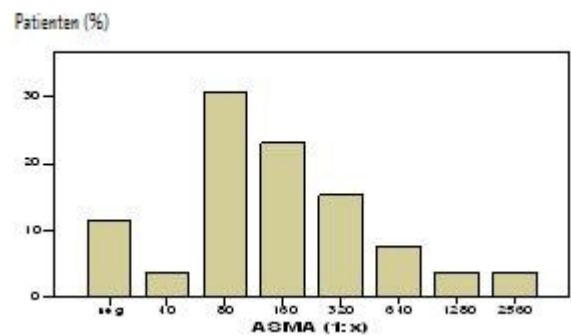
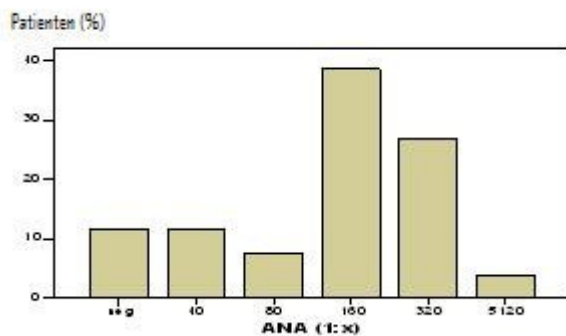
wurden Häufigkeitstabellen und Balkendiagramme erstellt. Das Vorkommen der ANA-Autoantikörper bei verschiedenen Stadien der Leberzirrhose war gleich verteilt. Der Median lag bei einem Titer von 1:160 U/l.

Bei dem Nachweis von ASMA war eine Tendenz zur Steigerung der Häufigkeit und der Titer in Abhängigkeit vom Child – Stadium erkennbar, ohne dass jedoch Signifikanz erreicht wurde. Bei höherem Child – Stadium wurden häufiger ASMA mit höheren Titern gefunden.

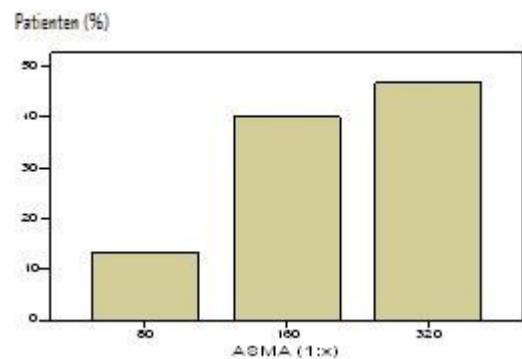
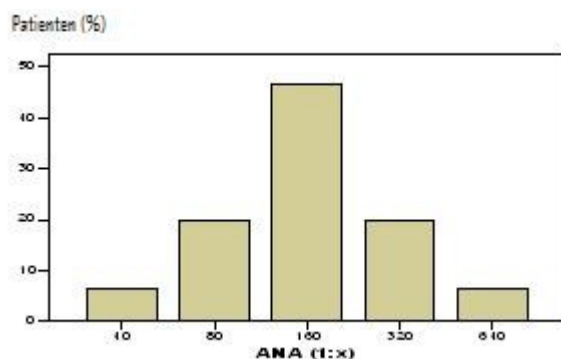
Von 26 Patienten mit Leberzirrhose Child A wurden bei 3 Patienten keine ANA – oder ASMA - Autoantikörper nachgewiesen. Bei den 23 positiven Patienten lag der Medianwert bei 1:160 U/l. Die meisten Patienten wiesen einen Titer von 1:80 U/l. auf.

15 Patienten mit Leberzirrhose Child B hatten ANA und ASMA-Autoantikörper. Hier wurde bei den meisten Patienten ein höherer Titer von 1:320 U/l gefunden.

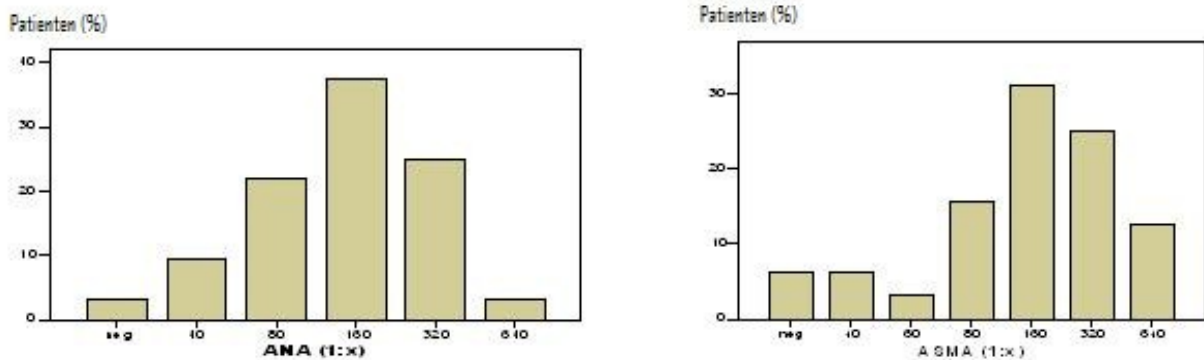
Von 32 Leberzirrhose-Patienten mit Child C hatte nur ein Patient keine ANA- und 2 Patienten keine ASMA-Autoantikörper. Hier wiesen die meisten Patienten einen Titer von 1:160 U/l auf. In der Abbildung 10 sind die Antikörpertiter in Beziehung zu den Child-Stadien dargestellt.



A.) ANA und ASMA bei Patienten mit Child A



B.) ANA und ASMA bei Patienten mit Child B



C.) ANA und ASMA bei Patienten mit Child C

Abbildung 10. Antikörpertiter in Beziehung zu den Child-Stadien der Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose. A.) ANA und ASMA bei Patienten mit Child A; B.) ANA und ASMA bei Patienten mit Child B; C.) ANA und ASMA bei Patienten mit Child C.

3.2. STATISTISCHE AUSWERTUNG UND VERGLEICH DER EINZELNEN PARAMETER

Bei der Erfassung der Daten wurden bei einigen Parametern signifikante Ergebnisse erzielt. Hinsichtlich der Autoantikörperverteilung in beiden Patientengruppen waren die signifikanten Ergebnisse bei normalverteilten Daten bei einem Autoantikörper – ANA – errechnet worden. Nach dem Chi-Quadrat-Test sind AMA- und LKM- Autoantikörper auch normal verteilt. Signifikante Ergebnisse wurden auch bei einzeltem Laborparameter wie Bilirubin, Quick, Albumin, alpha 2-Globuline, β -Globuline, gamma-Globuline bei Elektrophorese, ASAT, AP und Gamma-GT erzielt.

3.2.1. Antinukleäre Autoantikörper

Bei dem Vergleich beider Patientengruppen konnten signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) festgestellt werden. Der mediane Titerwert ANA bei Leberzirrhosepatienten lag bei 1:160 U/l. Der mediane Wert bei der Autoimmunhepatitis erreichte wesentlich höhere ANA-Titer bis zu 1:640 U/l.

3.2.2. Autoantikörper gegen glatte Muskulatur

Die Autoantikörper gegen glatte Muskulatur waren bei beiden Patientengruppen sehr häufig vorhanden, wiesen aber keinen signifikanten Unterschied auf.

3.2.3. Autoantikörper gegen Mitochondrien

4 Patienten mit Leberzirrhose (5,5%) wiesen antimitochondriale Autoantikörper auf.

In der Gruppe der Patienten mit Autoimmunhepatitis wurden in 9 Fällen (29%) AMA positiv

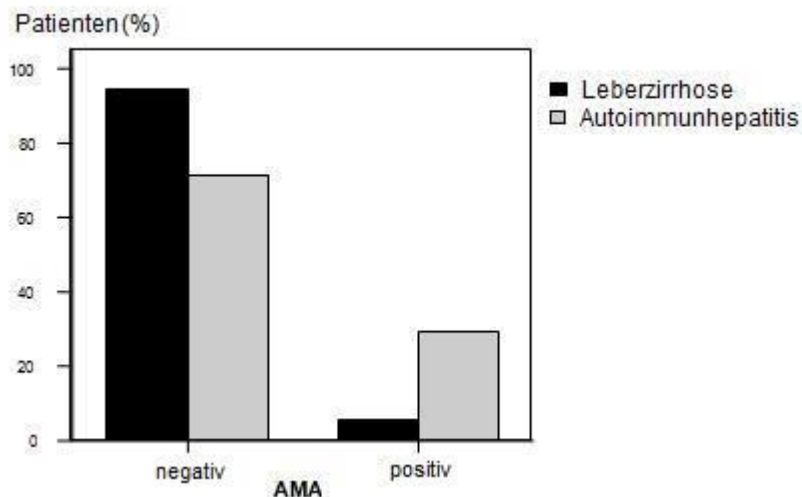


Abbildung 11. AMA bei Leberzirrhose und Autoimmunhepatitis

gefunden. Dabei wurden signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) festgestellt.

3.2.4. Autoantikörper gegen Leber-Nieren-Mikrosomen

Bei Leberzirrhosepatienten waren die LKM nur in 1 Fall (1,3%) nachweisbar. Bei Autoimmunhepatitispatienten konnten die LKM in 3 Fällen (9,6%) nachgewiesen werden.

Nach dem Chi-Quadrat-Test waren die LKM-Werte signifikant ($p < 0,01$) verschieden. Die Ergebnisse wurden in Abbildung 12 dargestellt.

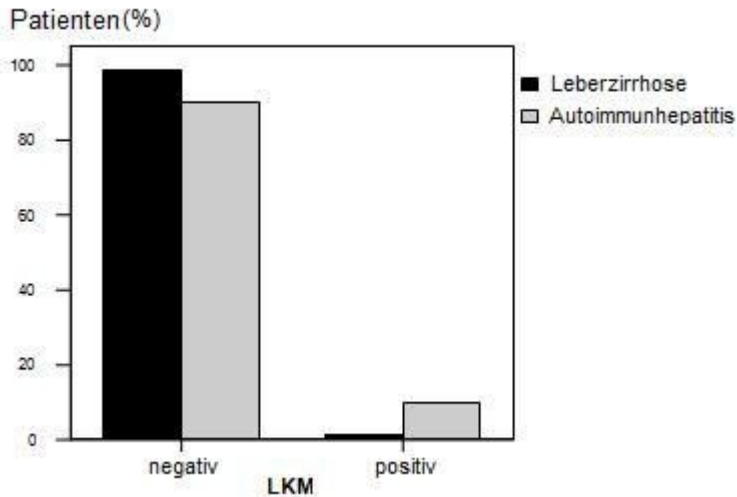


Abbildung 12. LKM bei Leberzirrhose und Autoimmunhepatitis

3.2.5. Autoantikörper gegen lösliches Leberantigen

Bei Leberzirrhosepatienten waren die SLA in 20 Fällen (27,3%) nachweisbar, jedoch nicht über der Normgrenze (<1,0 U/L). In der Patientengruppe mit Autoimmunhepatitis waren sie in 3 Fällen (9,6%) positiv. Beim Vergleich der beiden Patientengruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Ergebnisse wurden in Abbildung 13 dargestellt.

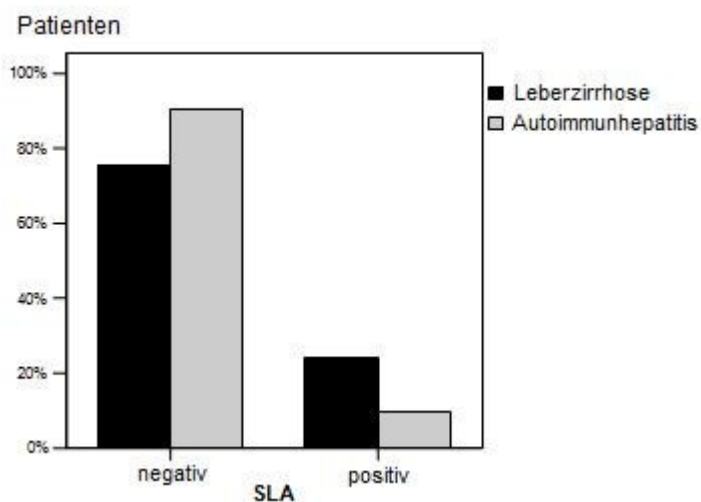


Abbildung 13. SLA bei Leberzirrhose und Autoimmunhepatitis

3.2.6. Autoantikörper gegen Gefäßendothel

AECA wurden bei 70 Leberzirrhosepatienten (94,5%) bestimmt. In 13 Fällen (8,6%) waren die Befunde positiv.

Bei Patienten mit Autoimmunhepatitis lagen die AECA in 27 Fällen (87%) vor. Bei 4 Patienten (14,8%) waren die AECA positiv.

Die Werte waren nicht signifikant und wiesen keine Korrelationen mit anderen untersuchten Parametern auf. Das Ergebnis zeigte die Abbildung 14.

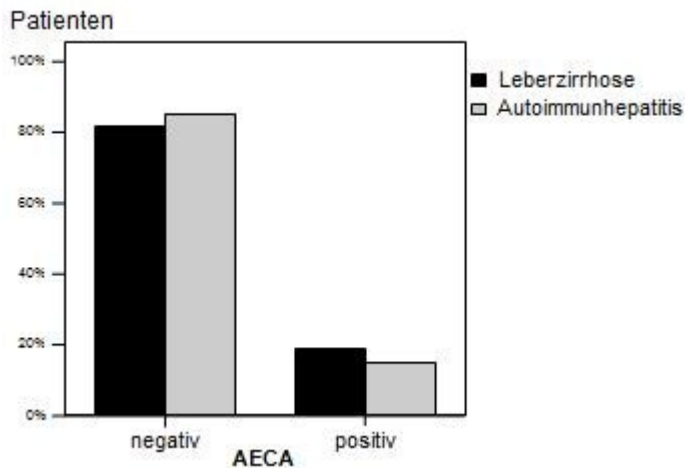


Abbildung 14. AECA bei Leberzirrhose und Autoimmunhepatitis

3.2.7. Autoantikörper gegen Parietalzellen

Die PCA wurden bei 71 Leberzirrhosepatienten (95,9%) untersucht. Bei 40 Patienten (56,3%) konnten die Autoantikörper gegen Parietalzellen nachgewiesen werden, in 18 Fällen (25,3%) über der Norm (<10,0 U/l).

28 Autoimmunhepatitispatienten (90,3%) wurden auf den Nachweis der PCA untersucht. In 15 Fällen (53,5%) waren die Ergebnisse positiv. In 2 Fällen (13,3%) waren sehr hohe Titer nachweisbar.

Im statistischen Vergleich wiesen die PCA keinen signifikanten Unterschied auf. Die PCA-Titer korrelierten auch mit keinen der untersuchten Parameter. In der Abbildung 15 sind die Ergebnisse dargestellt.

3.2.8 Autoantikörper und Alter

Bei der Verteilung der antinukleären Autoantikörper nach Alterstufen wurden signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) in der Patientengruppe mit Leberzirrhose errechnet. Die Daten wurden mittels Chi-Quadrat-Test mit R-Square als Bestimmtheitsmaß für das lineare Regressionsmodell ermittelt. Die Steigerung war negativ. R-Square wurde mit 0,07 (7%) bestimmt. Die Berechnung erlaubt die Vermutung zu bestätigen, dass mit dem zunehmenden

Alter die Autoantikörpertiter sinken. Die Ergebnisse der Auswertung zeigen lediglich einen statistischen Zusammenhang zwischen den beiden Parametern, die medizinische Relevanz muss sehr vorsichtig interpretiert werden.

In der Patientengruppe mit Autoimmunhepatitis wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet.

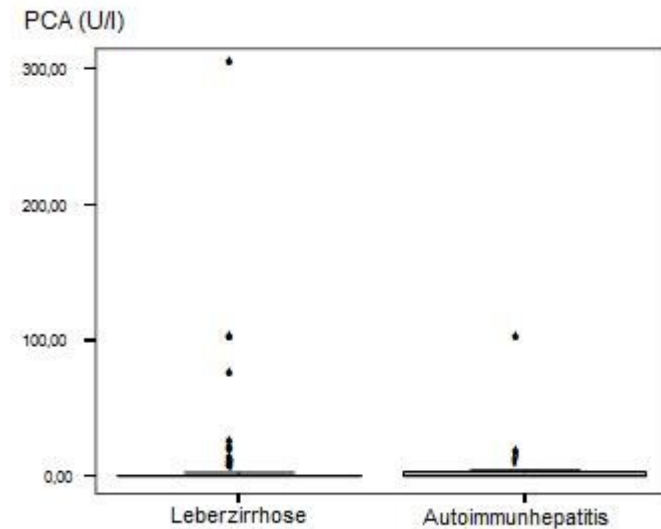


Abbildung 15. PCA im Punktediagramm bei Leberzirrhose und Autoimmunhepatitis

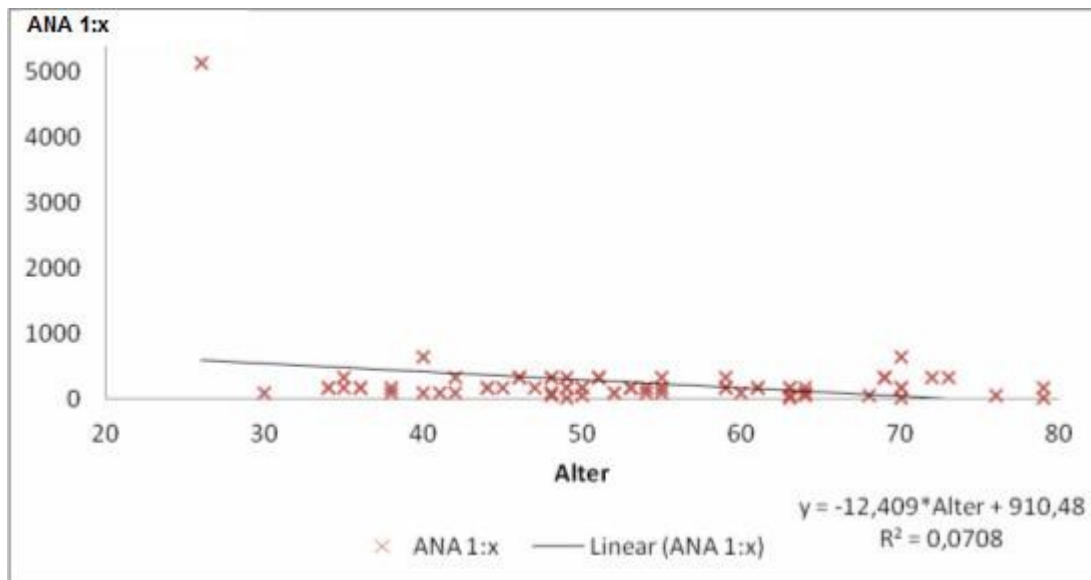


Abbildung 16. ANA und Alter der Leberzirrhose-Patienten

Die zweithäufigsten Autoantikörper ASMA ließen sich nur knapp nicht signifikant ($p < 0,05$) nach Alter der Leberzirrhosepatienten verteilen. In der Autoimmunhepatitisgruppe waren keine signifikanten Ergebnisse zu errechnen.

Bei dem Vergleich anderen Autoantikörper nach Altersstufen waren keine signifikanten Werte nachweisbar.

3.3. BIOCHEMISCHE LABORPARAMETER

Bei der Auswertung der serologischen Laborparameter konnten bei Quick, Bilirubin, Albumin, alpha2-, beta- und Gamma-Globuline signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) errechnet werden.

3.3.1. Quick

Die Quickwerte wiesen einen signifikanten Unterschied auf. In 10 Fällen (13,5%) der Leberzirrhoseerkrankten waren die Werte im Normbereich. Bei den anderen 64 Patienten lagen die Quickwerte unterhalb der Norm. Die Autoimmunhepatitispatienten hatten normale Quickwerte. Abbildung 17 zeigt die Ergebnisse.

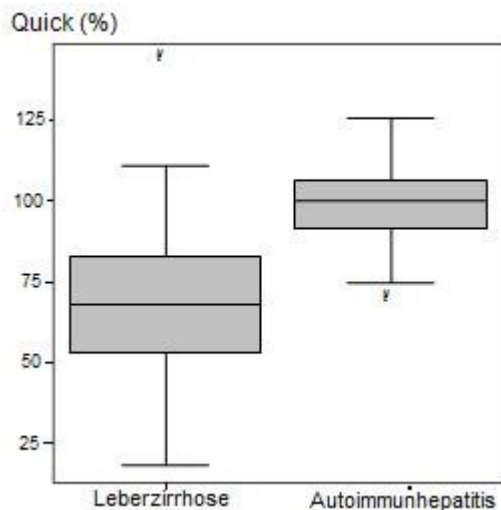


Abbildung 17. Quick bei Leberzirrhose und Autoimmunhepatitis

3.3.2. Bilirubin

Die Bilirubinwerte fast aller Patienten mit Leberzirrhose waren erhöht. Nur bei 7 Patienten (9,5%) befanden sich die Werte zum Zeitpunkt der Messung im Normbereich. Dagegen waren nur bei 5 Patienten mit AIH die Bilirubinwerte erhöht. Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) wurde festgestellt. Die Abbildung 18 zeigt die Ergebnisse.

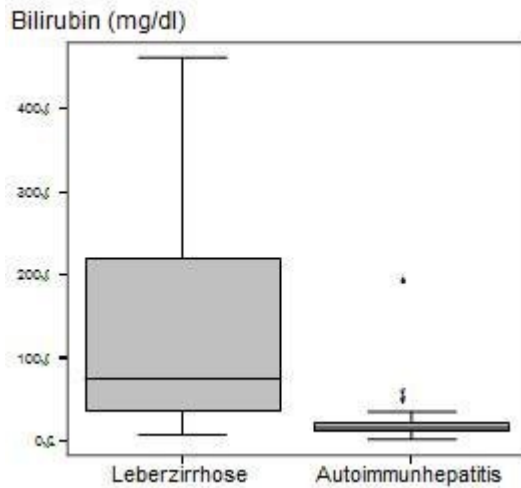


Abbildung 18. Bilirubin bei Leberzirrhose und Autoimmunhepatitis

3.3.3. Albumin

Beim Vergleich der Albuminwerte konnten signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) errechnet werden. Die Albuminwerte bei Leberzirrhose waren wesentlich niedriger als bei Autoimmunhepatitis. Bei 66 Patienten mit Leberzirrhose (84,1%) und bei 6 Patienten mit Autoimmunhepatitis (19,3%) wurden niedrige Albuminwerte festgestellt. Die Auswertung zeigt die Abbildung 19.

3.3.4. Alpha 1- Globuline

Beim Vergleich der alpha1- Globulinen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. In beiden Gruppen lagen die Werte zumeist im Normbereich. In der Abbildung 20 sind die Ergebnisse dargestellt.

3.3.5. Alpha 2- Globuline

Bei der Auswertung der alpha 1- Globulinfraktion der Eiweißelektrophorese konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) zwischen den beiden untersuchten Gruppen festgestellt werden. In einem Fall bei Leberzirrhose und in 2 Fällen der AIH waren die Laborwerte unterhalb der Norm. Bei der Mehrheit der untersuchten Patienten lag der alpha 2- Globulinwert im Normbereich.

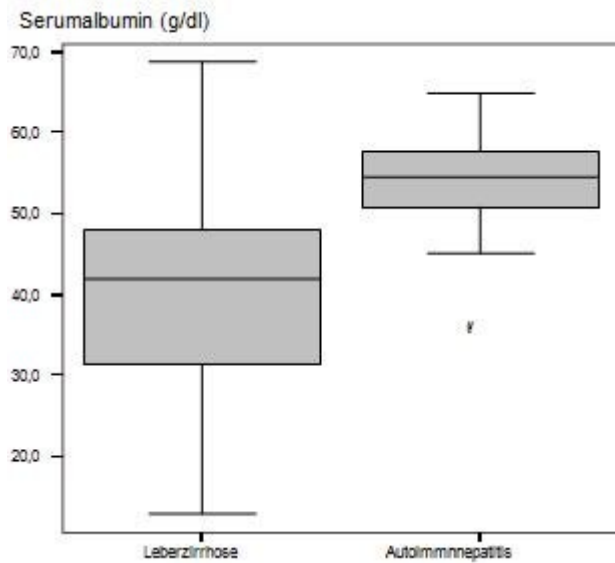


Abbildung 19. Albumin bei Leberzirrhose und Autoimmunhepatitis

3.3.6. β -Globulin – Fraktion der Eiweisselektrophorese

Bei dem Wertevergleich der beiden untersuchten Patientengruppen konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) gefunden werden. Bei insgesamt 54 Leberzirrhose-Patienten mit vollständig durchgeführter Elektrophorese hatten 19 Personen (35,1%) erhöhte β -Globuline.

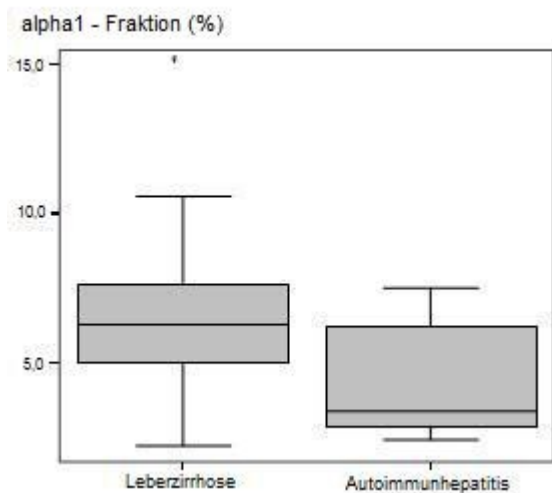


Abbildung 20. Alpha 1-Fraktion in der Eiweißelektrophorese bei Leberzirrhose und Autoimmunhepatitis

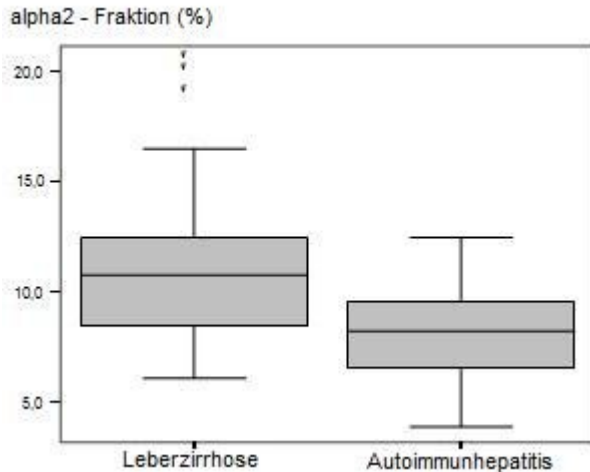


Abbildung 21. Alpha 2-Fraktion bei der Eiweißelektrophorese bei Leberzirrhose und Autoimmunhepatitis

Bei 27 AIH-Patienten waren nur bei einer Person erhöhte und bei einer Person niedrige β -Globuline gemessen wurden. In der Abbildung 22 sind die Werte dargestellt.

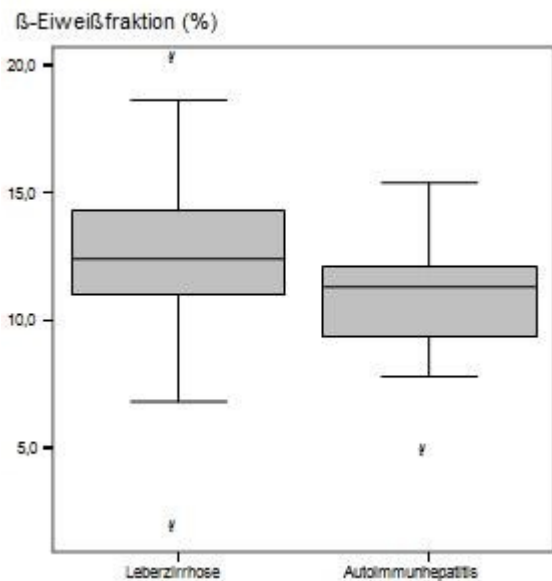


Abbildung 22. β -Eiweißfraktion bei Leberzirrhose und Autoimmunhepatitis

3.3.7. Gamma-Globuline

Die Gamma-Globulinwerte lagen bei 54 untersuchten Leberzirrhose-Patienten bei 40 Personen (74%) oberhalb der Norm. Von den 29 untersuchten AIH-Patienten waren bei 17 Personen (58,6%) die Werte erhöht. Es wurden signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen ($p < 0,01$) nachgewiesen. In der Abbildung 23 sind die Werte zusammengefasst.

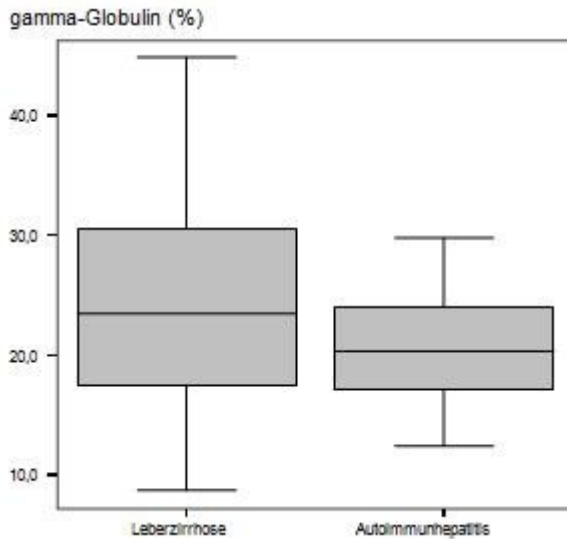


Abbildung 23. Gamma-Globulin bei Leberzirrhose und Autoimmunhepatitis

3.3.8. Gesamtprotein

Die Gesamtproteinwerte bei Leberzirrhoseerkrankten lagen bei fast allen untersuchten Patienten im Normbereich. In 2 Fällen fielen die Werte niedriger aus.

Alle untersuchten Autoimmunhepatitispatienten hatten Gesamtproteinwerte im Normbereich. Bei dem Vergleich beider Gruppen waren keine signifikanten Werte zu errechnen. Die Abbildung 24 zeigt die Ergebnisse.

3.3.9. ASAT

Bei dem Vergleich den beiden Patientengruppen zeigten sich signifikante Unterschiede ($p < 0,01$). In der Leberzirrhose-Gruppe (74 Patienten) waren in 70 Fällen (94,6%) erhöhte ASAT-Werte gemessen worden, in der AIH-Gruppe (31 Patienten) dagegen nur in 8 Fällen (25,8%) (Abbildung 25).

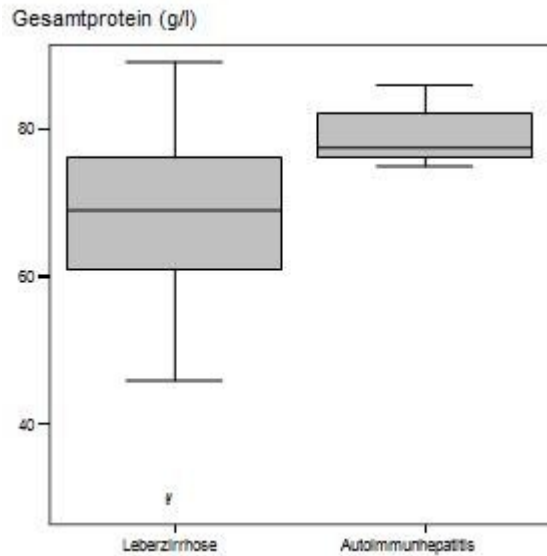


Abbildung 24. Gesamtprotein bei Leberzirrhose und Autoimmunhepatitis

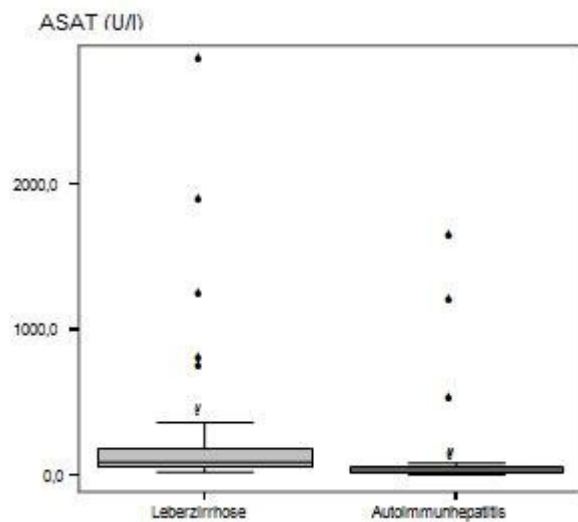


Abbildung 25. ASAT im Punktediagramm bei Leberzirrhose und Autoimmunhepatitis

3.3.10. ALAT

Bei dem Vergleich der Leberzirrhosepatienten und Autoimmunhepatitiserkrankten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen nachgewiesen werden.

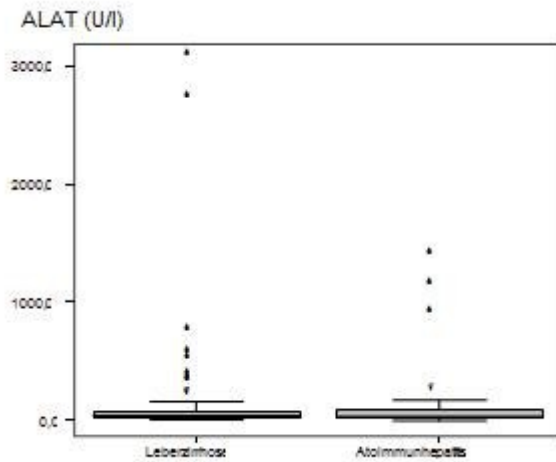


Abbildung 26. ALAT im Punktediagramm bei Leberzirrhose und Autoimmunhepatitis

3.3.11. Alkalische Phosphatase

Bei der Auswertung der AP-Parameter in beiden Patientengruppen konnte ein signifikanter ($p < 0,01$) Unterschied festgestellt werden. Die Leberzirrhosepatienten wiesen wesentlich höhere AP-Werte auf. Die Abbildung 27 zeigt die Ergebnisse.

3.3.12. Gamma-GT

Der Vergleich von Ergebnissen beider Patientengruppen wies signifikante Unterschied ($p < 0,01$) auf. Die Leberzirrhosepatienten hatten wesentlich höhere gamma-GT – Werte. Die Abbildung 28 stellt die Befunde dar.

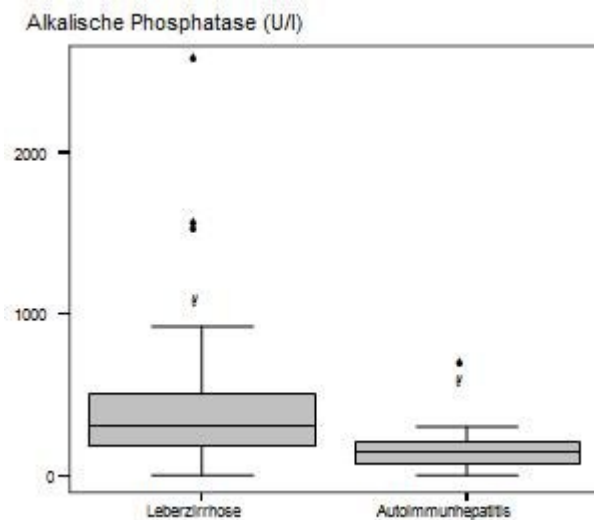


Abbildung 27. AP im Punktediagramm bei Leberzirrhose und Autoimmunhepatitis

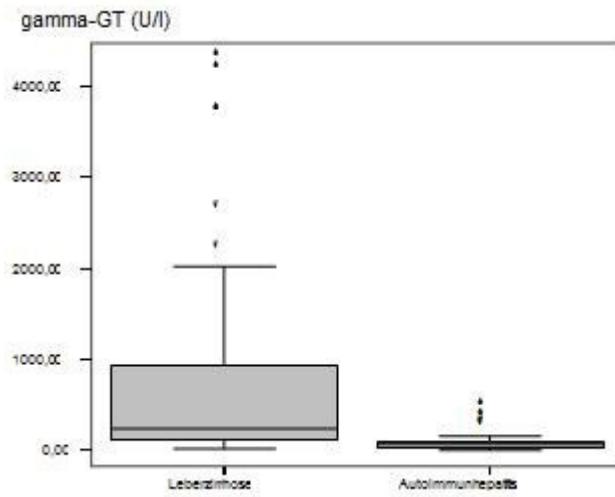


Abbildung 28. Gamma-GT bei Leberzirrhose und Autoimmunhepatitis

3.4. KORRELATIONEN ZWISCHEN AUTOANTIKÖRPER UND BIOCHEMISCHEN LABORPARAMETER

3.4.1. Korrelationen bei Leberzirrhose

In der Tabelle 1 werden die Korrelationen zwischen Autoantikörpern und biochemischen Parameter bei der Leberzirrhose dargestellt. Die positive Korrelation zwischen ANA und ASMA ($p < 0,01$) war zweiseitig signifikant, sodass bei höherem ANA-Titer entsprechend höhere ASMA-Titer gemessen wurden. Zwischen ASMA und Quick ($p < 0,05$) wurde eine signifikant negative Korrelation beobachtet. Die negative Korrelationsbeziehung bedeutet, dass bei höheren ASMA-Titern niedrigere Quick-Werte gemessen wurden. Die signifikant positiven Korrelationen zwischen AP und Bilirubin ($p < 0,01$), sowie AP und Gamma-GT ($p < 0,01$), Quick und Gamma-GT ($p < 0,01$) und die negative Korrelation zwischen Bilirubin und Quick ($p < 0,01$) bestätigten die Homogenität der Patientengruppe mit Leberzirrhose.

		ANA (1:x)	ASMA (1:x)	Bilirubin	Quick	AP	Gamma-GT
Spearman-Rho ANA (1:x)	Korrelationskoeffizient	1,000	,440**	,040	-,080	-,140	-,072
	Sig. (2-seitig)	.	,000	,736	,497	,234	,544
	N	74	74	74	74	74	74
ASMA (1:x)	Korrelationskoeffizient	,440**	1,000	,022	-,274*	-,083	-,186
	Sig. (2-seitig)	,000	.	,851	,018	,484	,113
	N	74	74	74	74	74	74
Bilirubin	Korrelationskoeffizient	,040	,022	1,000	-,438**	,302**	,153
	Sig. (2-seitig)	,736	,851	.	,000	,009	,192
	N	74	74	74	74	74	74
Quick	Korrelationskoeffizient	-,080	-,274*	-,438**	1,000	,034	,430**
	Sig. (2-seitig)	,497	,018	,000	.	,775	,000
	N	74	74	74	74	74	74
AP	Korrelationskoeffizient	-,140	-,083	,302**	,034	1,000	,432**
	Sig. (2-seitig)	,234	,484	,009	,775	.	,000
	N	74	74	74	74	74	74
Gamma-GT	Korrelationskoeffizient	-,072	-,186	,153	,430**	,432**	1,000
	Sig. (2-seitig)	,544	,113	,192	,000	,000	.
	N	74	74	74	74	74	74

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 1.
Korrelationen bei Leberzirrhose

In der Tabelle 2 sind signifikante Korrelationen zwischen den Autoantikörpern ANA und ASMA und Proteinfractionen dargestellt. Es zeigte sich eine signifikant negative Beziehung zwischen ANA und Albumin ($p < 0,01$), sowie zwischen ASMA und alpha2-Globulinen ($p < 0,05$) (Abb.27). Zwischen Albumin und β -Globulinen ($p < 0,01$), sowie zwischen Albumin und Gamma-Globulinen ($p < 0,01$) wurden signifikant negative Korrelationen berechnet.

Korrelationen

			ANA (1:x)	ASMA (1:x)	Albumin	a1	a2	β	g	Gesamtprotein
Spearman-Rho	ANA (1:x)	Korrelationskoeffizient	1,000	,440**	-,343**	,045	-,055	,076	,227	,255
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,004	,749	,697	,590	,100	,199
		N	74	74	69	53	53	53	54	27
	ASMA (1:x)	Korrelationskoeffizient	,440**	1,000	-,044	-,056	-,323*	-,174	,199	,144
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,719	,693	,018	,212	,149	,473
		N	74	74	69	53	53	53	54	27
	Albumin	Korrelationskoeffizient	-,343**	-,044	1,000	-,157	-,060	-,469**	-,636**	-,319
		Sig. (2-seitig)	,004	,719	.	,262	,668	,000	,000	,129
		N	69	69	69	53	53	53	54	24
	a1	Korrelationskoeffizient	,045	-,056	-,157	1,000	,609**	,107	-,254	-,298
		Sig. (2-seitig)	,749	,693	,262	.	,000	,447	,066	,201
		N	53	53	53	53	53	53	53	20
	a2	Korrelationskoeffizient	-,055	-,323*	-,060	,609**	1,000	,049	-,475**	-,172
		Sig. (2-seitig)	,697	,018	,668	,000	.	,726	,000	,468
		N	53	53	53	53	53	53	53	20
	β	Korrelationskoeffizient	,076	-,174	-,469**	,107	,049	1,000	,233	,032
		Sig. (2-seitig)	,590	,212	,000	,447	,726	.	,093	,892
		N	53	53	53	53	53	53	53	20
	g	Korrelationskoeffizient	,227	,199	-,636**	-,254	-,475**	,233	1,000	,388
		Sig. (2-seitig)	,100	,149	,000	,066	,000	,093	.	,091
		N	54	54	54	53	53	53	54	20
	Gesamtprotein	Korrelationskoeffizient	,255	,144	-,319	-,298	-,172	,032	,388	1,000
		Sig. (2-seitig)	,199	,473	,129	,201	,468	,892	,091	.
		N	27	27	24	20	20	20	20	27

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* . Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 2.

Korrelationen zwischen Autoantikörpern und Proteinfractionen bei Leberzirrhose

In der Tabelle 3 werden die signifikanten Korrelationen zwischen den untersuchten Autoantikörper untereinander und gegenüber den Transaminasen dargestellt. Die signifikant positive Korrelation zwischen ANA und ASMA ($p < 0,01$) wurde erneut bestätigt. Es wurde eine signifikant negative Korrelation zwischen ANA und AMA ($p < 0,05$) festgestellt. Die signifikant positive Korrelation zwischen AMA und LKM ($p < 0,01$) zeigte, dass bei höheren AMA-Titer höhere LKM-Titer vorhanden.

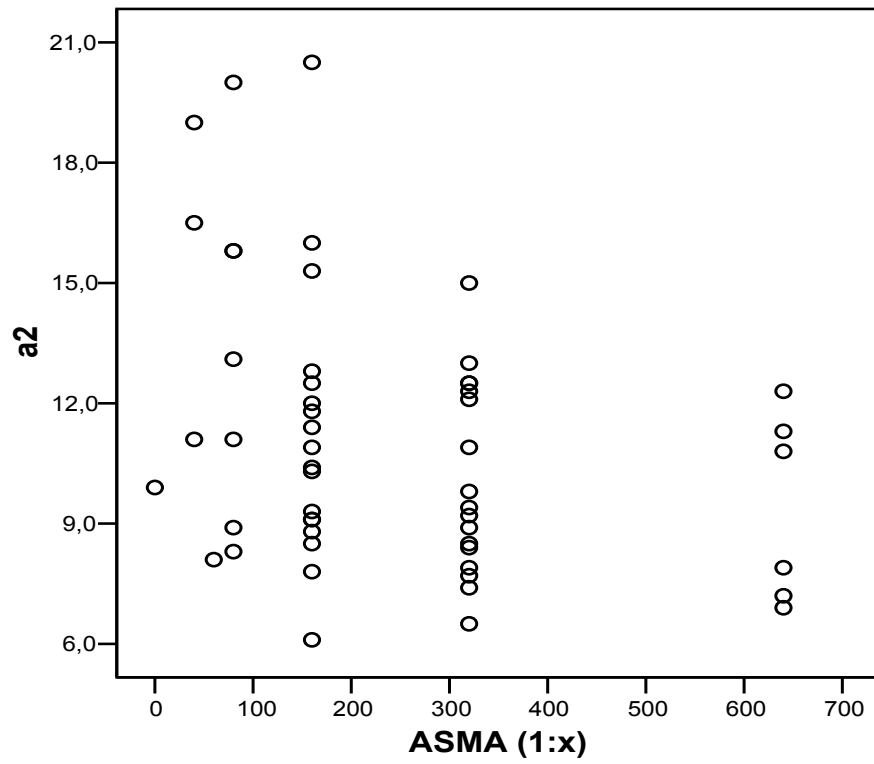


Abbildung 29. Korrelationen zwischen ASMA und Alpha2-Globulinen

Korrelationen

			ANA (1:x)	ASMA (1:x)	AMA	LKM	SLA	PCA	AECA	ASAT	ALAT
Spearman-Rho	ANA (1:x)	Korrelationskoeffizient	1,000	,440**	-,272*	,006	,021	-,112	,062	-,053	-,044
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,019	,961	,860	,354	,611	,655	,709
		N	74	74	74	74	74	71	70	74	74
	ASMA (1:x)	Korrelationskoeffizient	,440**	1,000	-,052	,110	-,068	-,050	,153	,014	-,106
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,661	,351	,567	,679	,206	,905	,368
		N	74	74	74	74	74	71	70	74	74
	AMA	Korrelationskoeffizient	-,272*	-,052	1,000	,490**	,143	,136	,080	,104	,148
		Sig. (2-seitig)	,019	,661	.	,000	,224	,258	,509	,380	,207
		N	74	74	74	74	74	71	70	74	74
	LKM	Korrelationskoeffizient	,006	,110	,490**	1,000	-,066	,159	-,057	,145	-,008
		Sig. (2-seitig)	,961	,351	,000	.	,574	,186	,636	,217	,945
		N	74	74	74	74	74	71	70	74	74
SLA	Korrelationskoeffizient	,021	-,068	,143	-,066	1,000	,019	,072	,007	,003	
	Sig. (2-seitig)	,860	,567	,224	,574	.	,878	,552	,950	,980	
	N	74	74	74	74	74	71	70	74	74	
PCA	Korrelationskoeffizient	-,112	-,050	,136	,159	,019	1,000	,035	,130	,184	
	Sig. (2-seitig)	,354	,679	,258	,186	,878	.	,774	,279	,124	
	N	71	71	71	71	71	71	69	71	71	
AECA	Korrelationskoeffizient	,062	,153	,080	-,057	,072	,035	1,000	-,064	-,149	
	Sig. (2-seitig)	,611	,206	,509	,636	,552	,774	.	,601	,218	
	N	70	70	70	70	70	69	70	70	70	
ASAT	Korrelationskoeffizient	-,053	,014	,104	,145	,007	,130	-,064	1,000	,759**	
	Sig. (2-seitig)	,655	,905	,380	,217	,950	,279	,601	.	,000	
	N	74	74	74	74	74	71	70	74	74	
ALAT	Korrelationskoeffizient	-,044	-,106	,148	-,008	,003	,184	-,149	,759**	1,000	
	Sig. (2-seitig)	,709	,368	,207	,945	,980	,124	,218	,000	.	
	N	74	74	74	74	74	71	70	74	74	

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 3.

Korrelationen zwischen Autoantikörpern und Transaminasen bei Leberzirrhose

3.4.2. Korrelationen zwischen Autoantikörper und biochemischen Parameter bei Autoimmunhepatitis

Auf der Tabelle 4 werden die signifikanten Korrelationen zwischen Autoantikörper und den biochemischen Parameter bei Autoimmunhepatitis dargestellt. Die signifikant negative Korrelation zwischen Bilirubin und Quick ($p < 0,05$), sowie Bilirubin und alkalischer Phosphatase ($p < 0,05$) bestätigte die Homogenität der Patientengruppe.

Zwischen alkalischer Phosphatase und Gamma-GT ($p < 0,05$) waren die Korrelationen positiv. Mit dem Anstieg der Gamma-GT – Werte stiegen auch die Werte der alkalischen Phosphatase an. Die Autoantikörper ANA und ASMA wiesen untereinander keine signifikanten Beziehungen auf.

		ANA (1:x)	ASMA (1:x)	Bilirubin	Quick	AP	Gamma-G
Spearman-Rho	ANA (1:x) Korrelationskoeffizient	1,000	-,235	-,125	-,010	-,240	-,256
	Sig. (2-seitig)	.	,202	,504	,957	,201	,165
	N	31	31	31	31	30	31
ASMA (1:x)	Korrelationskoeffizient	-,235	1,000	,146	,037	,190	-,126
	Sig. (2-seitig)	,202	.	,435	,843	,315	,498
	N	31	31	31	31	30	31
Bilirubin	Korrelationskoeffizient	-,125	,146	1,000	-,359	-,383	-,116
	Sig. (2-seitig)	,504	,435	.	,047	,037	,534
	N	31	31	31	31	30	31
Quick	Korrelationskoeffizient	-,010	,037	-,359	1,000	,224	-,023
	Sig. (2-seitig)	,957	,843	,047	.	,235	,902
	N	31	31	31	31	30	31
AP	Korrelationskoeffizient	-,240	,190	-,383	,224	1,000	,462
	Sig. (2-seitig)	,201	,315	,037	,235	.	,010
	N	30	30	30	30	30	30
Gamma-GT	Korrelationskoeffizient	-,256	-,126	-,116	-,023	,462	1,000
	Sig. (2-seitig)	,165	,498	,534	,902	,010	.
	N	31	31	31	31	30	31

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 4. Korrelationen bei Autoimmunhepatitis

In der Tabelle 5 zeigen sich die signifikanten Korrelationen zwischen den Proteinfractionen. Eine signifikant positive Korrelation war zwischen Albumin und Gesamtprotein ($p < 0,01$) nachweisbar. Bei den höheren Albuminwerten stiegen auch die Gesamtproteinwerte an. Zwischen Albumin und Gamma-Globulin zeigte sich eine signifikant negative Korrelation ($p < 0,01$). Es wurde eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Gesamtprotein und alpha2 – Globulinen ($p < 0,01$), so wie zwischen dem Gesamtprotein und β -Globulinen ($p < 0,01$) nachgewiesen.

Korrelationen

			ANA (1:x)	ASMA (1:x)	Albumin	a1	a2	β	g	Gesamtprotein
Spearman-Rho	ANA (1:x)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,235	,070	,149	-,088	,180	-,164	-,632
		Sig. (2-seitig)	.	,202	,741	,487	,681	,411	,422	,368
		N	31	31	25	24	24	23	26	4
ASMA (1:x)	ASMA (1:x)	Korrelationskoeffizient	-,235	1,000	-,029	-,137	,045	,212	-,104	,800
		Sig. (2-seitig)	,202	.	,890	,523	,836	,332	,613	,200
		N	31	31	25	24	24	23	26	4
Albumin	Albumin	Korrelationskoeffizient	,070	-,029	1,000	-,394	-,177	,033	-,745**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,741	,890	.	,057	,407	,881	,000	.
		N	25	25	25	24	24	23	24	2
a1	a1	Korrelationskoeffizient	,149	-,137	-,394	1,000	,223	,131	,055	-1,000
		Sig. (2-seitig)	,487	,523	,057	.	,296	,551	,798	1,000
		N	24	24	24	24	24	23	24	2
a2	a2	Korrelationskoeffizient	-,088	,045	-,177	,223	1,000	,105	-,132	1,000
		Sig. (2-seitig)	,681	,836	,407	,296	.	,632	,538	.
		N	24	24	24	24	24	23	24	2
β	β	Korrelationskoeffizient	,180	,212	,033	,131	,105	1,000	-,304	1,000
		Sig. (2-seitig)	,411	,332	,881	,551	,632	.	,159	.
		N	23	23	23	23	23	23	23	2
g	g	Korrelationskoeffizient	-,164	-,104	-,745**	,055	-,132	-,304	1,000	,500
		Sig. (2-seitig)	,422	,613	,000	,798	,538	,159	.	,667
		N	26	26	24	24	24	23	26	3
Gesamtprotein	Gesamtprotein	Korrelationskoeffizient	-,632	,800	1,000**	-1,000	1,000**	1,000**	,500	1,000
		Sig. (2-seitig)	,368	,200	.	1,000	.	.	,667	.
		N	4	4	2	2	2	2	3	4

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 5.
Korrelationen zwischen den Autoantikörpern und Proteinfractionen bei Autoimmunhepatitis

In der Tabelle 6 konnten die signifikanten Korrelationen zwischen den untersuchten Autoantikörpern und Transaminasen dargestellt werden. Zwischen den Autoantikörpern untereinander fanden sich keine signifikanten Korrelationen. Zwischen den SLA und ASAT ($p < 0,01$) sowie zwischen SLA und ALAT ($p < 0,01$) zeigte sich eine signifikant positive Beziehung. Es wurden signifikant zweiseitig positiven Korrelationen zwischen ASAT und ALAT ($p < 0,01$) festgestellt.

Korrelationen

			ANA (1:x)	ASMA (1:x)	AMA	LKM	SLA	PCA	AECA	ASAT	ALAT
Spearman-Rho	ANA (1:x)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,235	,056	-,179	,025	,107	,061	-,186	-,178
		Sig. (2-seitig)	.	,202	,764	,335	,895	,596	,763	,316	,338
		N	31	31	31	31	31	27	27	31	31
ASMA (1:x)	ASMA (1:x)	Korrelationskoeffizient	-,235	1,000	-,255	-,093	,037	,134	-,356	-,151	-,188
		Sig. (2-seitig)	,202	.	,167	,618	,842	,506	,068	,418	,312
		N	31	31	31	31	31	27	27	31	31
AMA	AMA	Korrelationskoeffizient	,056	-,255	1,000	,271	-,209	,281	,369	,087	,024
		Sig. (2-seitig)	,764	,167	.	,140	,258	,156	,059	,640	,899
		N	31	31	31	31	31	27	27	31	31
LKM	LKM	Korrelationskoeffizient	-,179	-,093	,271	1,000	-,107	,056	,184	-,134	-,195
		Sig. (2-seitig)	,335	,618	,140	.	,566	,783	,357	,472	,293
		N	31	31	31	31	31	27	27	31	31
SLA	SLA	Korrelationskoeffizient	,025	,037	-,209	-,107	1,000	,087	-,147	,476**	,476**
		Sig. (2-seitig)	,895	,842	,258	,566	.	,665	,463	,007	,007
		N	31	31	31	31	31	27	27	31	31
PCA	PCA	Korrelationskoeffizient	,107	,134	,281	,056	,087	1,000	-,134	,230	,116
		Sig. (2-seitig)	,596	,506	,156	,783	,665	.	,516	,248	,565
		N	27	27	27	27	27	27	26	27	27
AECA	AECA	Korrelationskoeffizient	,061	-,356	,369	,184	-,147	-,134	1,000	,208	,121
		Sig. (2-seitig)	,763	,068	,059	,357	,463	,516	.	,299	,549
		N	27	27	27	27	27	26	27	27	27
ASAT	ASAT	Korrelationskoeffizient	-,186	-,151	,087	-,134	,476**	,230	,208	1,000	,940**
		Sig. (2-seitig)	,316	,418	,640	,472	,007	,248	,299	.	,000
		N	31	31	31	31	31	27	27	31	31
ALAT	ALAT	Korrelationskoeffizient	-,178	-,188	,024	-,195	,476**	,116	,121	,940**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,338	,312	,899	,293	,007	,565	,549	,000	.
		N	31	31	31	31	31	27	27	31	31

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 6.

Korrelationen zwischen Autoantikörpern und Transaminasen bei Autoimmunhepatitis

Beim Vergleich beider Patientengruppen fiel auf, dass die Transaminasen (ASAT und ALAT) in beiden Gruppen die gleichen signifikanten Korrelationen ($p < 0,01$) zeigen.

4. DISKUSSION

4.1. AUTOANTIKÖRPER

Autoantikörper sind als Immunglobuline wesentlicher Bestandteil der humoralen Immunität. Sie können in niedrigen Titern, vor allem als IgM oder IgA auch bei Gesunden nachgewiesen werden. Diese natürlich vorkommenden Autoantikörper fixieren kein Komplement und haben nur eine schwache Affinität zum Antigen [21].

Pathologische Autoantikörper liegen in hohen Titern im Plasma in der Regel als IgG vor, fixieren Komplement und haben eine hohe Affinität zu ihren Antigenen. Ihr Vorkommen im Serum deutet auf einen immunpathologischen Prozess hin. Häufig werden verschiedene Autoantikörper bei den einzelnen Krankheitsbildern nachgewiesen, sodass sie in der Regel nicht spezifisch sind.

Bei der Diagnostik von Autoimmunerkrankungen der Leber kommt den Autoantikörpern eine besondere Bedeutung zu. Der Nachweis von ANA, ASMA oder LKM spricht für eine Autoimmunhepatitis. Der Nachweis von AMA ist entscheidend für die Diagnose einer primär biliären Zirrhose [21]. Der positive Autoantikörperbefund allein weist jedoch nicht immer auf eine Autoimmunerkrankung hin. Auch bei alkoholtoxischer Leberzirrhose können hohe Titer von Autoantikörpern auftreten. In diesem Fall wird vermutet, dass eine Leberschädigung zur Entwicklung von Autoantikörpern führt [26].

Mehrere klinische Studien belegen, dass Alkohol zu immunologischen Reaktionen führen kann. Dabei ist die direkte toxische Wirkung von Alkohol weniger entscheidend als die von Alkoholmetaboliten. Alkoholmetabolite können als Antigen wirken und an der Oberfläche von Hepatozyten und Sinusendothelzellen dem Immunsystem präsentiert werden. Im Rahmen der immunologischen Reaktionen wird die Produktion von IL-1, IL-10, IL-8 und TNF induziert. Zytokine sind Mediatoren immunologischer Reaktionen und steuern die Differenzierung von B-Lymphoblasten in antikörperproduzierenden Plasmazellen bei.

Alkoholmetabolite wie z.B. Acetaldehyd können sich an Proteine binden, deren Funktion ändern und auch dadurch immunologische Reaktionen induzieren. Diese Addukt-Proteine umfassen Proteinkomplexe mit Acetaldehyden, Malondialdehyden, Malondialdehyd-acetaldehyd-hybriden (MAA) und Hydroxyl Ethyl Radikalen (HEP) [31, 33]. Diese Proteine konnten im Lebergewebe nach Alkoholkonsum nachgewiesen werden.

Aus den beschriebenen Zusammenhängen geht hervor, dass auch bei einer alkoholtoxischen Lebererkrankung Autoantikörper nachgewiesen werden können. Leider ist bisher kein Autoantikörper bekannt, der sicher zwischen einer Autoimmunhepatitis und einer

alkoholtoxischen Leberzirrhose differenzieren kann. Es liegen jedoch quantitative Unterschiede vor, die in einer vergleichenden Analyse näher untersucht wurden.

4.2. DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE

4.2.1. ANTINUKLEARE AUTOANTIKÖRPER – ANA

Antinukleare Antikörper (ANA) treten sehr häufig bei Autoimmunerkrankungen auf. Sie können bei Autoimmunhepatitis, Primär biliärer Zirrhose und Primär sklerosierender Cholangitis nachgewiesen werden, aber auch bei chronischen Virushepatitiden, medikamenteninduzierten Hepatitiden, nichtalkoholischer Steatohepatitis und alkoholtoxischer Leberschädigung. Sie sind daher wenig spezifisch für Autoimmunerkrankungen. Panasiuk et al. (2001) beschrieben bei 14 von 31 Patienten mit Leberzirrhose nicht infektiöser Ätiologie Autoantikörper. Dabei handelt es sich um ASMA, ANA, AMA und LKM. Bei 7 Patienten (25 %) wurden ausschließlich ANA nachgewiesen [68]. Eine andere Gruppe fand bei 54 % von 74 Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose ANA [35]. Dabei wurde eine Kontrollgruppe mit 94 gesunden Probanden untersucht. Innerhalb dieser Kontrollgruppe wurden in 13 Fällen (14 %) ANA nachgewiesen.

In einer weiteren Publikation traten ANA bei 32 % von 69 ausschließlich männlichen Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose auf [36]. Dabei wurde eine Kontrollgruppe von 69 männlichen gesunden Personen untersucht. Bei dieser Studie konnte keine Korrelation der ANA mit dem Alter der Patienten sowie mit biochemischen Laborparametern wie ASAT, ALAT und Albumin gefunden werden.

Lagefoged et al. (1979) fanden bei 5 von 26 Patienten (19%) mit chronisch inaktiven Lebererkrankungen wie Leberzirrhose, Alkoholhepatitis und Steatosis hepatis die antinukleäre Autoantikörpern in niedrigen Titern (10 – 20 U/l). Dagegen wiesen 15 von 16 Patienten (94 %) mit chronisch aktiver Lebererkrankung ANA in höheren Titern (20 – 5120 U/l) auf [50].

ANA werden häufig im Rahmen der Diagnostik der Autoimmunhepatitis erfasst. 44% der Patienten mit Autoimmunhepatitis Typ I weisen einen erhöhten Titer der ANA auf [55]. Die Titer sind im Verlauf der Erkrankung variabel. Sie korrelieren nicht mit der Krankheitsaktivität und können daher nicht für die Beurteilung des Therapieerfolges herangezogen werden.

Bei 35,7 % der Patienten mit nichtalkoholischen Lebererkrankungen wurden ANA und andere leberspezifische Antikörper nachgewiesen. 21,4 % der Patienten wiesen eine isolierte Erhöhung des ANA-Titers auf [56].

Ähnliche Ergebnisse beschrieben Adams et al. (2005) mit 20 % der Patienten mit nichtalkoholischen Lebererkrankungen, die ANA aufwiesen [19].

Nach McFarlane et al. (2001) waren bei 80 % der Autoimmunhepatitis Typ I – Patienten die ANA – Autoantikörper nachweisbar sowie bei 20 – 30 % der Patienten mit PBC oder PSC.

In unsere Untersuchung wurden Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose und Patienten mit Autoimmunhepatitis einbezogen. 94,5 % der Patienten mit Leberzirrhose wiesen ANA auf. Es lag keine Beziehung zum Geschlecht vor. Jedoch fiel eine deutliche Relation zum Alter der Patienten auf. Mit zunehmendem Alter der Patienten mit Leberzirrhose nahm auch der ANA – Titer signifikant ab ($p < 0,05$). Bei den Patienten mit Autoimmunhepatitis wiesen 100 % der Fälle ANA – Autoantikörper auf. Hier war keine Beziehung zum Alter und zum Geschlecht nachweisbar.

4.2.2. AUTOANTIKÖRPER GEGEN GLATTE MUSKELZELLEN – ASMA

Autoantikörper gegen Muskelzellen reagieren direkt gegen Aktin und Non-Aktin-Komponenten und bestehen bei Lebererkrankungen überwiegend aus Antikörpern gegen Aktin. Sie tragen zur Diagnose einer Autoimmunhepatitis bei, haben jedoch keinen direkten Zusammenhang mit dem Schweregrad der Erkrankung bzw. der Prognose [21, 25, 26].

In der Untersuchung von Glud et al. (1981) wiesen von 69 Patienten mit Leberzirrhose 49 % ASMA auf [36]. Bei 69 gesunden Kontrollpersonen wurden in 20 % der Fälle ASMA gefunden. Nach anderen Angaben waren von 74 Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose 41 % der Fälle bei der Untersuchung ASMA positiv [35]. Die gesunden Kontrollpersonen wiesen in dieser Studie in 19 % der Fälle positive ASMA-Titer auf.

Czaja et al. (1999) fanden bei 100 ihrer untersuchten Patienten mit Autoimmunhepatitis ANA und ASMA bzw. einen der beiden Autoantikörper [20]. Unter der Therapie waren bei 76 % der Patienten nur einer der beiden gesuchten Antikörper oder beide nicht mehr nachweisbar.

In dieser Gruppe wurden ASMA bei 50 % der Patienten mit dem Nachweis von ANA erfasst, 60 % der Patienten hatten im Verlauf ANA bei Patienten mit isoliertem Nachweis von ASMA [20, 23].

Andere Autoren beschreiben bei der Autoimmunhepatitis Typ I bei 15 % der Patienten den ausschließlichen Nachweis von ANA und bei 35 % der Patienten den ausschließlichen Nachweis von ASMA [26]. Im Verlauf sollen die ASMA während der Immunsuppression

nicht mehr nachweisbar sein.

Sowohl ANA als auch ASMA werden auch bei verschiedenen Erkrankungen ohne immunologische Genese nachgewiesen. Die enge Assoziation zwischen ASMA und ANA weist ebenso wie der Mangel an Erkrankungsspezifität daraufhin, dass ähnliche pathogenetische Prozesse zur Bildung der Autoantikörper führen [25].

Zamanou et al. (2002) beschrieben, dass 96,6 % der Patienten mit Autoimmunhepatitis positiv für ASMA waren, 21,7 % der Patienten mit PBC ebenfalls [99]. 15 % der Patienten mit Hepatitis B oder C waren gleichfalls ASMA positiv, wobei bei gesunden Probanden dieser Nachweis nicht geführt werden konnte. Die ASMA können im Krankheitsverlauf nicht mehr nachweisbar sein und später erneut erfasst werden. Sie sollen den Verlauf der immunologischen Reaktion sichtbar machen [20].

In unserem Krankengut waren ASMA sehr häufig bei Leberzirrhose Patienten nachweisbar (94,6 %), ebenso wie bei der Autoimmunhepatitis (96,8%).

4.2.3. ANTIMITOCHONDRIALE AUTOANTIKÖRPER – AMA

AMA gelten als diagnostische entscheidende laborchemische Marker für die Primär biliäre Zirrhose (PBC). Sie werden bei 95 % der Patienten nachgewiesen, welche die klinischen, laborchemischen und histologischen Kriterien für die PBC erfüllen [20]. Auch wenn es sich bei dem Nachweis von AMA um den wichtigsten Test zur Bestätigung der Diagnose PBC handelt [86], weisen 5 % der Patienten mit PBC keine AMA im Serum auf [20, 21, 22]. Patienten mit klinisch, histologisch und laborchemisch gesicherter PBC ohne AMA – Nachweis haben ein Overlap-Syndrom (PBC und AIH) [84]. Im Krankheitsverlauf können AMA auch erst verspätet auftreten bzw. kann der Nachweis negativ werden.

Bei einem Teil der Patienten mit anderen chronischen Lebererkrankungen werden auch AMA im Serum nachgewiesen. So hatten 6 % der Patienten mit nicht-alkoholischer Fettleberhepatitis nachweislich AMA [55]. Adams et al. (2004) hatten bei keinem Patienten mit nicht-alkoholischer Fettleber AMA nachgewiesen [1]. Ebenso fanden Ladefoguet et al. (1979) bei keinem der 16 Patienten mit alkoholischen Lebererkrankungen AMA [50].

In unserer Studie waren 4 (5,4 %) der Patienten mit Leberzirrhose und 9 (29 %) Patienten mit AIH AMA-positiv.

4.2.4. ANTIKÖRPER GEGEN LEBER-NIEREN-MIKROSOMEN – LKM

Bei LKM handelt es sich um seltene Autoantikörper, welche die Subgruppe II der Autoimmunhepatitis charakterisieren. Von 107 Patienten mit AIH wurden über 128 Monaten Beobachtungszeit von Czaja et al. (2002) bei 79 Patienten (73,8 %) vor, während und nach der Therapie keine LKM gefunden [22]. Kanzler et al. (1999) berichteten, dass von 97 Patienten mit AIH zwei Patienten ausschließlich LKM und 7 Patienten zusätzlich ANA, ASMA und SLA hatten [48]. Bei 103 Patienten mit nicht infektiöser chronischer Leberzirrhose wiesen Panasiuk et al. (2001) in 5 Fällen (4,8 %) LKM nach [68]. Dabei wiesen die LKM positiven AIH-Patienten als Merkmal junges Alter, einen schweren Krankheitsverlauf und begleitende Autoimmunerkrankungen auf.

In der vorliegenden Arbeit wurden LKM in einem Fall der Leberzirrhose - Patienten und bei 3 Patienten mit AIH gefunden.

4.2.5. ANTIKÖRPER GEGEN LÖSLICHES LEBERANTIGEN – SLA

SLA sind ein wichtiges Merkmal bei der Differentialdiagnose der Subtypen der AIH. Sie weisen auf den Typ III hin.

Kanzler et al. (1999) untersuchten 97 Patienten mit AIH. Dabei fanden sie bei 21 Patienten (21,6 %) SLA. Diese Patienten wiesen eher niedrige Transaminasen, Gammaglobulin- und Bilirubinwerte auf, hatten jedoch einen schweren chronisch - rezidivierenden Krankheitsverlauf [48].

Der Nachweis von SLA Antikörpern bei Patienten mit PBC gilt als Marker für ein Overlap-Syndrom [48, 49]. Bei 233 Patienten mit PBC wiesen 9 (3,9 %) SLA-Antikörper auf. Die immunsuppressive Therapie führte zu einer Abnahme der entzündlichen Aktivität bzw. der laborchemischen Cholestasezeichen. Nach der Reduktion oder dem Absetzen der Immunsuppression traten Rezidive häufig auf. Das Vorhandensein von SLA/LP – Antikörpern bei PBC-Patienten weist auf eine zusätzlich vorliegende AIH hin.

In der Arbeit von Miyakawa et al. (2003) wurden bei 5 Patienten (6,7 % von 75 Patienten mit AIH Typ I) SLA – Antikörper gefunden [63]. Im Vergleich dazu wiesen Czaja et al. (2002) in 15 % von 255 Patienten mit Autoimmunhepatitis SLA – Antikörper nach [23].

Den Angaben von Ballot et al. (2000) zufolge wurden bei 25 Patienten mit alkoholtoxischen Lebererkrankungen in keinem Fall SLA – Antikörper beschrieben. Dagegen waren 13 % von 106 Patienten mit AIH positiv [7]. In der vorliegenden Arbeit waren SLA – Autoantikörper in 20 Fällen (27 %) der Leberzirrhosegruppe nachweisbar, allerdings nur mit Werten unterhalb der Normgrenze. Bei 3 Patienten (9,67 %) mit Autoimmunhepatitis fanden sich SLA-Antikörper.

4.2.6. ANTIKÖRPER GEGEN PARIETALZELLEN – PCA

PCA wurden zuerst bei Patienten mit atrophischer Gastritis und perniziöser Anämie gefunden. Hideaki Oya et al. (1995) entdeckten PCA auch bei Patienten mit PBC und AIH sowie bei anderen chronischen Lebererkrankungen. Von 44 Patienten mit autoimmuner Lebererkrankung waren 16 Patienten mit PBC (100 %) und 8 Patienten mit AIH (75 %) PCA positiv. Von 28 Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung wiesen 8 Patienten (28,6 %) PCA auf. Zum Vergleich mit einer gesunden Gruppe von 33 Personen wurde bei 4 Personen (12,1 %) PCA erfasst [44].

Der Titer der PCA bei Patienten mit alkoholtoxischer Lebererkrankung war signifikant höher als bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und bei Gesunden. Aoyama et al. (2002) berichtete über einen Patienten mit PBC und perniziöser Anämie, der durch niedrige Spiegel von Vitamin B 12 und die Präsenz von Autoantikörpern gegen Parietalzellen auffiel. Perniziöse Anämie wurde hier als seltene Komplikation der PBC beschrieben [3].

In unserer Untersuchung wurden 71 Patienten mit Leberzirrhose und 28 Patienten mit Autoimmunhepatitis untersucht. In 56,3 % der Fälle mit Leberzirrhose und 53,5 % der Patienten mit Autoimmunhepatitis waren PCA nachweisbar. Somit ergab sich kein Unterschied hinsichtlich der Differenzierung von AIH und Leberzirrhose.

4.2.7. ANTIKÖRPER GEGEN GEFÄßENDOTHELZELLEN – AECA

Bei den AECA handelt es sich um eine heterogene Antikörpergruppe, welche direkt gegen Phospholipide und Proteine in der Zellmembran des Epithels reagiert. Sie ist für zahlreiche autoimmune Vaskulopathien wie Morbus Raynaud, Rheumatoidarthritis mit und ohne Vaskulitis, Lupus erythematoses, Thromboangiitis obliterans verantwortlich [75, 12].

AECA wurden bei Störungen der Bindegewebestrukturen in verschiedenen Organen beschrieben [12]. Bei systemischen Vaskulitiden traten die hohe AECA- Titer nur im akuten Schub auf. Während der Remission waren nur niedrige Titer nachweisbar. Korrelationen zwischen den Titerschwankungen der AECA und der Aktivität der Erkrankung wiesen auf eine besondere Rolle der AECA bei der Gefäßwandschädigung hin [12]. Cacoub et al. (1999) vermuteten eine pathophysiologische Rolle der AECA bei der Aktivierung der Endothelzellen [16]. Shoenfeld et al. (2000) unterstrichen die Heterogenität der AECA, die zu verschiedenen vaskulären Erkrankungen führen kann. AECA vermitteln die Monozytenadhäsion an Epithelzellen von Gefäßen [75].

Bo Xu et al. (2003) untersuchten eine Patientengruppe mit autoimmunen Lebererkrankungen auf die Präsenz der AECA. Dabei handelte es sich um die Leberendothelialzellantikörper (LSEC). Eine Gruppe aus 27 Patienten mit PBC, 34 Patienten mit AIH und 47 Patienten mit PSC hatte signifikant höhere Serumtitere der AECA als gesunde Probanden [11]. Um zu entscheiden, ob die Antikörper gegen hepatische Endothelzellen im Serum der Patienten mit autoimmuner Hepatitis vorhanden sind, wurde im Serum die IgG- Bindung an glutaraldehydfixierte Rattengewebeschnitten nachgewiesen [41]. Die IgG-Bindung an die Zellen war bei Patienten mit AIH Typ I (97,1 %), bei PBC (13 %) und bei chronischer Hepatitis C (5,9 %) oder B (7,9 %) nachweisbar. Bei gesunden Probanden wurden sie nicht erfasst. Bei 40 lebertransplantierten Patienten wurde auch AECA untersucht, wobei die Autoantikörper gegen Epithelzellen auch bei der fortschreitenden Entzündungsreaktion mitwirken sollen, wie auch und bei der Induktion anderer Autoantikörper, wie ASMA [97].

In der eigenen Untersuchung wurden 70 Patienten mit Leberzirrhose untersucht, wobei 13 Patienten (8,6 %) positiv waren. Von den 27 untersuchten Patienten mit Autoimmunhepatitis waren 4 Fälle (14 %) positiv. Damit lag kein signifikanter Unterschied vor.

4.2.8. KORRELATIONEN DER AUTOANTIKÖRPER

Um zu erfassen, ob die Kombinationen von Autoantikörpern auch aussagekräftig sind, wurden die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen hinsichtlich nichtparametrischer Korrelationen untereinander analysiert. Dabei zeigten sich in der Gruppe der Patienten mit Leberzirrhose signifikante positive Korrelationen zwischen den Autoantikörper ANA und ASMA ($p < 0,01$), AMA und LKM ($p < 0,01$) sowie eine signifikante negative Korrelation zwischen ANA und AMA ($p < 0,05$). Bei den Patienten mit Autoimmunhepatitis konnten keine Korrelationen zwischen den einzelnen Autoantikörperbefunden nachgewiesen werden. Offenbar führt die alkoholtoxische Leberschädigung zu einer eher homogenen Reaktion des Immunsystems auf verschiedene Antigene. Bei der Autoimmunhepatitis kommt es dagegen zu deutlicheren Unterschieden in der Antigenexpression und/oder der Immunreaktion gegen die Autoantigene. Die Konstellation eines stark erhöhten ANA-Titers mit weniger ausgeprägtem ASMA-Titer würde somit eher für eine Autoimmunhepatitis sprechen.

Weiterhin wurden die Ergebnisse der Autoantikörperuntersuchungen mit den erfassten biochemischen Parametern verglichen. Dabei zeigten sich bei den Patienten mit Leberzirrhose signifikant negative Zusammenhänge zwischen dem Nachweis von ANA und Albumin ($p < 0,01$), ASMA und dem Quickwert ($p < 0,05$), sowie ASMA und Alpha-2-Globulinen ($p < 0,05$). Mit der Reduktion der Lebersynthesefunktion im Verlauf der Leberzirrhose nehmen somit die Antikörpertiter ab. Im Vergleich der CHILD-Stadien mit den Autoantikörpertitern zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Die Ursache für diese Diskrepanz sind vermutlich die anderen Parameter, die in die Childklassifikation einfließen.

Bei den Patienten mit Autoimmunhepatitis fanden sich signifikante positive Korrelationen nur zwischen dem Nachweis von SLA und ASAT ($p < 0,01$), sowie SLA und ALAT ($p < 0,01$). Da jedoch nur wenige Patienten Autoantikörper gegen lösliches Leberantigen aufwiesen, sind diese Ergebnisse wenig aussagekräftig.

4.2.9. BIOCHEMISCHE PARAMETER

Um die Homogenität der Patientengruppen besser beschreiben zu können, wurden verschiedene biochemische Parameter analysiert. Im direkten Vergleich der Patienten mit Leberzirrhose und Autoimmunhepatitis waren die bekannten Unterschiede zwischen einer chronischen Hepatitis und einer entwickelten Leberzirrhose zu erwarten. Aussagekräftiger wäre ohne Zweifel ein Vergleich von Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose und mit Leberzirrhose als Folge einer Autoimmunhepatitis gewesen. Hier konnten jedoch nicht

ausreichend Patienten in die Untersuchung einbezogen werden, um eine entsprechende Gruppe zu formen.

Wie erwartet fanden sich bei der Leberzirrhose signifikante positive Korrelationen zwischen ASAT und ALAT ($p < 0,01$), Quick und Gamma-GT ($p < 0,01$), Bilirubin und AP ($p < 0,01$), Gamma-GT und AP ($p < 0,01$) sowie zwischen alpha1- und alpha2-Globulinen. Negative Korrelationen lagen vor zwischen Bilirubin und Quickwert ($p < 0,01$), Albumin und β -Globulinen ($p < 0,01$) sowie zwischen Albumin und Gamma-Globulinen ($p < 0,01$).

Bei der Autoimmunhepatitis fanden sich signifikante positive Korrelationen zwischen Gesamtprotein und Albumin ($p < 0,01$), Gesamtprotein und alpha2-Globulin ($p < 0,01$), Gesamtprotein und β -Globulin ($p < 0,01$) sowie zwischen Gamma-GT und AP ($p < 0,05$). Es zeigten sich zwischen Quickwert und Bilirubin ($p < 0,05$), Bilirubin und AP ($p < 0,05$) sowie Albumin und Gamma-Globuline ($p < 0,01$) signifikante negative Korrelationen.

4.3. SCHLUSSFOLGERUNGEN FÜR DIE PRAXIS

Wegen des häufig langjährigen asymptomatischen Verlaufes wird die Diagnose einer Leberzirrhose oft erst relativ spät gestellt. Es erhebt sich dann in der Regel die Frage nach der Genese der Leberzirrhose. Bei der Differentialdiagnostik zwischen viralen Infektionen, Stoffwechselerkrankungen und Autoimmunerkrankungen als Ursache einer Leberzirrhose fallen dann nicht selten erhöhte Autoantikörpertiter auf. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, systematisch zu untersuchen, wie häufig bei einer alkoholtoxischen Leberzirrhose Autoantikörper auftreten, die dann offensichtlich nicht Ausdruck einer Autoimmunhepatitis sind.

Bei der alkoholtoxischen Leberschädigung kommt es zur Freisetzung von Alkoholmetaboliten und zahlreichen verschiedenen zellulären Strukturen und Abbauprodukten, die als Autoantigene wirken können. Die dadurch induzierten Autoantikörper sind somit Folge der Leberschädigung.

Die vorgelegten Ergebnisse beschreiben im Einzelnen, mit welchen Autoantikörperbefunden bei der alkoholtoxischen Leberzirrhose gerechnet werden muss. Bei 95% der Patienten mit einer alkoholtoxischen Leberzirrhose konnten mit Hilfe der sehr empfindlichen Immunfluoreszenz Leberautoantikörper (ANA) nachgewiesen werden. In der Regel lagen deren Titer jedoch deutlich unter den bei Autoimmunhepatitiden gefundenen Werten. Der Unterschied zwischen Leberzirrhose und Autoimmunhepatitis war bei den ANA-Titern somit vor allem quantitativ. Dieser Zusammenhang muss bei der Diagnostik einer Leberzirrhose beachtet werden. Sehr häufig fielen bei der Leberzirrhose auch geringgradig erhöhte ASMA-

Titer auf. Die anderen untersuchten Autoantikörper waren bei der Leberzirrhose eher selten nachweisbar. Ihnen kommt somit keine Relevanz für die klinische Routine zu.

Weiterhin zeigte sich, dass die Reduktion der Albuminsynthese und der Synthese von Gerinnungsfaktoren mit einem Anstieg der Autoantikörpertiter verbunden war. Unsere Ergebnisse zeigen darüber hinaus, dass die Bildung von Autoantikörpern bei der Leberzirrhose mit dem Alter der Patienten abnimmt.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei Lebererkrankungen mit Immunpathogenese lassen sich verschiedene Autoantikörper nachweisen, die vor allem für die Diagnostik von Bedeutung sind. Es ist jedoch bekannt, dass es auch bei alkoholtoxischer Leberschädigung zur Synthese von Autoantikörpern kommt. Daher war es das Ziel dieser Arbeit, bei einer größeren Zahl von Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose die Autoantikörpertiter zu analysieren und mit deren Bestimmung bei Autoimmunhepatitis zu vergleichen.

Dazu erfolgte die Auswertung der Daten von insgesamt 74 Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose. Zum Vergleich wurde eine Kontrollgruppe von 31 Patienten mit Autoimmunhepatitis herangezogen.

Folgende Autoantikörper wurden bestimmt und ausgewertet: ANA, ASMA, AMA, LKM, SLA, PCA, AECA. Der Nachweis der Antikörper erfolgte mit Hilfe der Immunfluoreszenz. Außerdem wurden bei allen Patienten die biochemischen Parameter ASAT, ALAT, Gamma-GT, AP, Bilirubin, Quick-Wert, Albumin sowie die Proteintrennung in der Elektrophorese erfasst.

Bei den Patienten mit Leberzirrhose waren die ANA sehr häufig nachweisbar (94,6%), wobei der mediane Titer bei 1:160 U/l lag. Der höchste Wert betrug 1:5120 U/l. Es lagen keine Korrelationen der ANA zur Child-Pugh-Klassifikation vor. Es fand sich jedoch eine Beziehung zwischen dem Titer der antinuklearen Autoantikörper und dem Lebensalter der Patienten mit Leberzirrhose. Die Korrelation war signifikant ($p < 0,05$) und zeigte mit dem Alter sinkende Antikörpertiter.

Die Patienten mit Autoimmunhepatitis wiesen zu 100% ANA-Titer auf mit einem medianen Wert von 1:640 U/l. Der niedrigste Wert lag bei 1:40 U/l, der höchste bei 1:10 240 U/l. Hier fand sich keine Beziehung zum Alter der Patienten. Im Vergleich beider Patientengruppen wurden bei der Autoimmunhepatitis signifikant höhere ANA-Titer nachgewiesen ($p < 0,01$).

Die Autoantikörper gegen glatte Muskulatur wurden in der Patientengruppe mit Leberzirrhose auch sehr häufig nachgewiesen (94,6%). Der mediane Titer lag bei 1:160 U/l. Hinsichtlich des Alters der Patienten zeigte sich eine Tendenz zu höheren Titern mit zunehmendem Alter, die jedoch keine Signifikanz erreichte. 96,8% der Patienten mit Autoimmunhepatitis wiesen ASMA auf, wobei der mediane Titer auch 1:160 U/l betrug. Somit ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

LKM - Autoantikörper wurden nur bei sehr wenigen Patienten nachgewiesen. Bei der Leberzirrhose waren sie nur in einem Fall (1,4%) erfassbar mit einem Titer unter der Normgrenze. In der Kontrollgruppe mit Autoimmunhepatitis traten sie bei 3 Patienten (9,6%) auf. Somit lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen vor ($p < 0,076$), dessen Aussagekraft aber bei der geringen Zahl von LKM-Titern eingeschränkt ist.

Vier Patienten mit Leberzirrhose (5,4%) und 9 Patienten mit Autoimmunhepatitis (29%) wiesen antimitochondriale Antikörper auf. Somit lag ein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p < 0,01$).

SLA-Autoantikörper waren in der Patientengruppe mit Leberzirrhose in 20 Fällen (27,3%) nachweisbar, jedoch nur mit Werten unter der Normgrenze ($< 1,0 \text{ U/l}$). Nur 3 Patienten (9,6%) mit Autoimmunhepatitis wiesen SLA-Antikörper unterhalb der Normgrenze auf. Im Vergleich beider Patientengruppen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

Die PCA wurden bei 71 Patienten mit Leberzirrhose untersucht und waren in 56,3% der Fälle nachweisbar. Bei 18 Patienten (25,3%) lagen die Werte über der Normgrenze. 28 Patienten mit Autoimmunhepatitis konnten hinsichtlich der PCA untersucht werden, wobei die Seren von 15 Fällen (53,5%) positiv waren und in 2 Fällen (13,3%) über der Norm lagen, so dass sich kein signifikanter Unterschied zu der Gruppe der Patienten mit Leberzirrhose ergab.

Bei 70 Patienten mit Leberzirrhose erfolgte der Nachweis von AECA im Serum. Bei 13 Patienten (8,6%) wurden AECA gefunden. Von 27 untersuchten Patienten mit Autoimmunhepatitis waren 4 Fälle (14%) positiv. Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen vor.

Die Ergebnisse der einzelnen Autoantikörperuntersuchungen wurden auf Korrelationen untersucht. Dabei zeigten sich in der Gruppe der Patienten mit Leberzirrhose signifikante positive Korrelationen zwischen den Autoantikörper ANA und ASMA ($p < 0,01$), AMA und LKM ($p < 0,01$) sowie eine signifikant negative Korrelation zwischen ANA und AMA ($p < 0,05$). Weiterhin wurden die Ergebnisse der Autoantikörperuntersuchungen mit den erfassten biochemischen Parametern verglichen. Dabei bestand bei den Patienten mit Leberzirrhose ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen dem Nachweis von ANA und Albumin ($p < 0,01$), ASMA und dem Quickwert ($p < 0,05$) sowie ASMA und alpha2-Globulinen ($p < 0,05$).

Auch die biochemischen Parameter wurden statistisch miteinander in Beziehung gesetzt. In der Patientengruppe mit Leberzirrhose fanden sich positive Korrelationen zwischen ASAT und ALAT ($p < 0,01$), Quick und Gamma-GT ($p < 0,01$), Bilirubin und AP ($p < 0,01$) sowie Gamma-GT und AP ($p < 0,01$). Negative Korrelationen lagen vor zwischen Albumin und β -Globulinen ($p < 0,01$), Albumin und Gamma-Globulinen ($p < 0,01$), sowie zwischen Quickwert und Bilirubin ($p < 0,01$).

Bei der Autoimmunhepatitis lagen positive signifikante Korrelationen zwischen SLA und ASAT ($p < 0,01$), SLA und ALAT ($p < 0,01$), Gesamtprotein und Albumin ($p < 0,01$), Gesamtprotein und alpha2-Globulin ($p < 0,01$), Gesamtprotein und β -Globulin ($p < 0,01$) sowie zwischen Gamma-GT und AP ($p < 0,05$) vor. Negative Korrelationen bestanden zwischen Quickwert und Bilirubin ($p < 0,01$), Bilirubin und AP ($p < 0,05$) sowie Albumin und Gamma-Globulinen ($p < 0,01$).

Bei der alkoholtoxischen Leberschädigung kommt es zur Freisetzung von Alkoholmetaboliten und zahlreichen verschiedenen zellulären Strukturen und Abbauprodukten, die als Autoantigene wirken können. Die dadurch induzierten Autoantikörper sind somit Folge der Leberschädigung und können nicht als Hinweis auf eine ursächliche Autoimmunreaktion gewertet werden. Unsere Ergebnisse beschreiben im Einzelnen, mit welchen Ergebnissen von Autoantikörperbestimmungen bei der alkoholtoxischen Leberzirrhose gerechnet werden muss und tragen dadurch zur besseren Diskriminierung von alkoholtoxischer Leberschädigung und Autoimmunkrankheit bei. Unsere Ergebnisse zeigen darüber hinaus, dass die Bildung von Autoantikörpern bei der Leberzirrhose mit dem Alter der Patienten abnimmt.

6. THESEN

1. Gegenstand dieser Arbeit war die Analyse und statistische Auswertung der Autoantikörper im Serum der Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose (n=74), sowie bei Patienten mit autoimmuner Hepatitis (n=31).
2. Der Nachweis der Autoantikörper ANA, ASMA, AMA, LKM, SLA, PCA, AECA ist mittels der indirekten Immunofluoreszenz möglich.
3. Die Messung von biochemischen Parameter ASAT, ALAT, Bilirubin, Gamma-GT, Quick, AP und Eiweißelektrophorese erfolgt durch standardisierte Labormethoden.
4. Für die Erfassung der gemessenen Daten ist das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2000 verwendet worden. Die statistische Analyse erfolgt mit dem Statistikprogramm SPSS Version 12.0 (Statistical Package for Social Sciences).
5. Bei Patienten mit Leberzirrhose besteht eine Beziehung zwischen dem Titer der antinuklearen Autoantikörper und dem Lebensalter. Die Korrelation ist signifikant und zeigt mit dem Alter sinkende Autoantikörpertiter. Die ANA-Titer korrelieren hingegen nicht mit der Child-Pugh-Klassifikation.
6. Bei Patienten mit Autoimmunhepatitis findet sich keine Beziehung zwischen dem Alter und den ANA-Titern. Im Vergleich beider Patientengruppen sind bei Autoimmunhepatitis signifikant höhere ANA-Titer nachgewiesen worden.
7. Bei Patienten mit Leberzirrhose finden sich sehr häufig Autoantikörper gegen glatte Muskulatur. Hinsichtlich des Alters der Patienten zeigte sich eine Tendenz zu niedrigen Titern mit zunehmendem Alter, die jedoch keine Signifikanz erreichte. Bei Autoimmunhepatitispatienten liegen die ASMA – Titer ähnlich hoch wie bei Leberzirrhosepatienten.
8. Nur bei sehr wenigen Patienten finden sich die LKM – Autoantikörper. Zwischen den beiden Patientengruppen liegt ein signifikanter Unterschied vor, dessen Aussagekraft bei der geringen Zahl von LKM -Autoantikörper eingeschränkt ist.
9. Bei Patienten mit Autoimmunhepatitis finden sich häufiger die antimitochondrialen Autoantikörper, als bei den Patienten mit Leberzirrhose. Zwischen beiden Gruppen besteht ein signifikanter Unterschied.
10. Die SLA-Autoantikörper kommen bei Patienten mit Autoimmunhepatitis häufiger vor, als bei den Patienten mit Leberzirrhose. Im Vergleich beider Gruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied.
11. In beiden Patientengruppen sind die PCA-Autoantikörper in gleichem Maße vorhanden, sodass sich kein signifikanter Unterschied zeigt.
12. Bei der Patientengruppe mit Leberzirrhose finden sich häufiger die AECA-Antikörper, als bei der Patientengruppe mit Autoimmunhepatitis. Jedoch wurde keine Signifikanz erreicht.

13. In der Patientengruppe mit Leberzirrhose bestehen signifikante Korrelationen zwischen einzelnen Autoantikörpern. Die positiven Korrelationen liegen zwischen ANA und ASMA, sowie zwischen AMA und LKM und die negative Korrelation liegt zwischen ANA und AMA.
14. Bei der Patientengruppe mit Leberzirrhose liegen einige signifikante Korrelationen zwischen einzelnen biochemischen Parametern und Autoantikörpern vor. Eine negative Korrelation besteht zwischen ANA und Albumin, ASMA und Quick, sowie ASMA und alpha2-Globulinen.
15. Die biochemischen Parameter wurden statistisch miteinander in Beziehung gesetzt, um die Homogenität der Patientengruppen zu bestätigen. In der Patientengruppe mit Leberzirrhose finden sich positive Korrelationen zwischen ASAT und ALAT, Quick und Gamma-GT, Bilirubin und AP, Gamma-GT und AP. Die negativen Korrelationen finden sich zwischen Albumin und β -Globulinen, Albumin und Gamma-Globulinen, sowie zwischen Quick und Bilirubin.
16. Bei der Patientengruppe mit Autoimmunhepatitis finden sich positive Korrelationen zwischen SLA und ASAT, SLA und ALAT, Gesamtprotein und Albumin, Gesamtprotein und alpha2-Globulin, Gesamtprotein und β -Globulin, sowie zwischen Gamma-GT und AP. Die negativen Korrelationen liegen zwischen Quick und Bilirubin, Bilirubin und AP, Albumin und Gamma-Globulinen.
17. Bei der alkoholtoxischen Leberschädigung kommt es zur Freisetzung von Alkoholmetaboliten und zahlreichen verschiedenen zellulären Strukturen und Abbauprodukten, die als Antigene wirken können. Die dadurch induzierten Autoantikörper sind somit Folge der Leberschädigung und können nicht als Hinweis auf eine ursächliche Autoimmunreaktion gewertet werden.
18. Unsere Ergebnisse beschreiben im Einzelnen, mit welchen Ergebnissen von Autoantikörperbestimmungen bei der alkoholtoxischen Leberzirrhose gerechnet werden muss und tragen dadurch zur besseren Diskriminierung von alkoholtoxischer Leberschädigung und Autoimmunkrankheit bei.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adams L.A., Lindor K.D., Angulo P.
The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease
American Journal of Gastroenterology 2004; 99:1316 – 1320
2. Albano E.
Free Radical mechanisms in immune reactions associated with alcoholic liver disease
Free Radical Biology & Medicine, 2002; 32:110-114
3. Aoyama H., Sakugawa H., Nakasone H, Nakayo
A rare association of primary biliary cirrhosis and pernicious anaemia.
Journal of Gastroenterology 2002; 37:560-563
4. Aragwal N., Handa R, Acharya S.K., Wali J.P., Dinda A.,K., Aggarwal P.
A study of autoimmune markers in hepatitis C infection
Indian Journal Medicine Research 2001; 113:170-174
5. Arthur Michael J.P.
Mechanismus of progression and regression of liver fibrosis
In Okita K.(Hrsg.). Liver Cirrhosis; Springer Verlag Tokyo 2001:1-9;
ISBN 4-431-70294-6
6. Bahr M.J., Manns M.P.
Leberzirrhose
Der Internist 1999; 40:1308-1322
7. Ballot E., Homberg J.C., Johanet C.
Antibodies to soluble antigen: an additional marker in type 1 auto-immune hepatitis

Journal of Hepatology 2000; 33:208-215

8. Bayer E.M., Schramm C., Kanzler S., Lohse A.W.
Autoimmune Lebererkrankungen: Diagnostik und Therapie
Zeitschrift für Gastroenterologie 2004; 42:9-30
9. Berg P.A., Klein R.
Autoimmunhepatitis und Overlap-Syndrom: Diagnostik
Schweizer Rundschau Medizinische Praxis 2002; 91:1339-1346
10. Blechacz B., Stremmel W.
-NASH- nichtalkoholische Steatohepatitis
Zeitschrift für Gastroenterologie 2003; 41:77-90
11. Bo Xu, Broome U., Uzunel M.
Capillarisation of hepatic sinusoid by liver endothelial cell- reactive antibodies in
patients with cirrhosis and chronic hepatitis
American Journal of Pathology 2003; 163(4):1275-1289
12. Bodolay E; Csipo I; Sipka S; Gyimesi E.; Szekanecz Z.; Szeredi G.
Anti-endothelial cell antibodies in mixed connective tissue disease: frequency and
association with clinical symptoms
Clinical and Experimental Rheumatology 2004; 22: 409-415
13. Bogdanos D.P., Bianchi I., Ma Y.,Mitry RR.
Targets of antibodies to soluble liver antigen in patients with autoimmune hepatitis
Clinical Chemistry 2004; 50(3):682-683
14. Bundschuh G.
Rolle der Antikörper bei Transplantatträgern
Repetitorium immunologicum 1991; Gustav Fischer Verlag Jena-Stuttgart 1991,
2 Auflage, ISBN 3-334-00362-0; 361–363

15. Burger M., Brönstrup A., Pietrzik K.
Alkohol und Erkrankungen der Leber
Alkoholkonsum und Krankheiten 2000; 134:57–82
16. Cacoub P., Ghilliani P., Revelen R., Thibault V., and ans.
Anti-endothelial cell auto-antibodies in hepatitis C virus mixed cryoglobulinemia
Journal of Hepatology 1999; 31:598-603
17. Carpenter H.A., Czaja A.
The role of histologic evaluation in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis and its variants
Clinics in Liver Disease 2002; 6:397-417
18. Crews F.T., Bechara R., Brown L.A., Guidot D.M.
Cytokines and alcohol
Alcoholism:clinical and experimental research 2006; 30:720-73
19. Csepregi A., Szodoray P., Zeher M.
Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjogren's syndrome?
Journal of Immunology 2002; 56:623-62
20. Czaja A.
Behaviour and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis
Journal of Hepatology 1999; 30:394-401
21. Czaja A. J. and Henry A.Homburger
Autoantibodies in liver disease
Gastroenterology 2001; 120(1):239-249
22. Czaja A.J.
Autoimmune hepatitis:diagnostic criteria, subclassifikations and clinical features
Clinics in Liver Disease 2002; 6:317-333
23. Czaja A.J., Shums Z., Gary L. Norman

Frequency and significance of soluble liver antigen/ liver pancreas in variant autoimmune hepatitis

Autoimmunity 2002; 35(8):475-483

24. Czaja A.J., G.L.Norman

Autoantibodies in the diagnosis and management of liver disease

Journal Clinics Gastroenterology 2003; 37(4):315-329

25. Czaja A.J., Freese D.K.

Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis

Hepatology 2002; 36(2):479-497

26. Czaja AJ.

Autoantibodies in autoimmune liver diseases

Advances in clinical chemistry 2005; 40:127-164

27. Czaja A.J.

Autoimmune liver disease

Current Opinion in Gastroenterology 2006; 22:234-240

28. Dalekos G.N., Zachou K., Liaskos C., Gatselis N.

Autoantibodies and defined autoantigens in autoimmune hepatitis: an overview

European Journal of Internal Medicine 2002; 13:293-303

29. Danzyger H.

Autoimmune Lebererkrankungen. In Danzyger H.(Hrsg.); Klinische Hepatologie;

Springer Verlag Berlin-Heidelberg 2003; 521-544

30. De Block Christophe E.M., De Leeuw Ivo H.

Autoimmune hepatitis, autoimmune gastritis, and gastric carcinoid in a type 1 diabetic patient

Journal of Diabetes and its Complications 2000; 14:116-120

31. Ding-You Li, Kathleen B. Schwarz

Autoimmune hepatitis

Adolescent Medicine Clinics 2004; 15:131-143

32. Duryee M.J., Willis M.S., Freeman T.L.,
Mechanisms of alcohol liver damage: aldehydes, scavenger receptors, and
autoimmunity
Frontiers in Bioscience 2004; 9:3145-3155

33. Frühauf H., Danzyger H.
Autoantikörperdiagnostik in Danzyger (Hrsg.); Klinische Hepatologie; Springer Verlag
Berlin-Heidelberg 2003; 218-230

34. Geoffrey M. Thiele, Thomas L. Freemann, Lynell W. Klassen
Immunologic mechanisms of alcoholic liver injury
Seminars in Liver Disease 2004; 34(3):273-287

35. Gluud C., Tage-Jensen U., Rubinstein E., Hendricksen J.-H.
Autoantibodies and immunoglobulins in patients with alcoholic cirrhosis
Digestion 1984; 30:1-6

36. Gluud C., Tage-Jensen U., Bahnsen M., Dietrichson A., Svejgaard A.
Autoantibodies, histocompatibility antigens and testosterone in males with alcoholic
liver cirrhosis
Clinical experimental Immunology 1981; 44:31-37.

37. Golightly M., Golightly C.
Laboratory diagnosis of autoimmune diseases
MLO Medical Laboratory Observation 2002; 34:12-23

38. Gur H., Shen G., Sutjita M., Terrberry J.A.
Autoantibody profile of primary sclerosing cholangitis
Pathobiology 1995; 63:76-82

39. Haas S.L., Singer M.V

Alcoholic liver diseases

Deutsche medizinische Wochenschrift 2005; 130:193-252

40. Hopf U., Berg T., Nilius R., Paquet K.-J.
Progressionshemmung der primären biliären Zirrhose und primär sklerosierenden Cholangitis. In Nilius R., Paquet K.-J.(Hrsg.) Lebererkrankungen:Prävention, Progressionshemmung und Rehabilitation. IX.Colloquium hepatologicum Bad Kissingen, Karger-Verlag 1995; 88-99

41. Han K., Hashimoto N., Ikeda Y., Shiratori Y.
Occurrence of antibody against rat hepatic sinusoidal endothel cells in sera of patients with autoimmune hepatitis
Digestive Diseases and Sciences 1995; 40(6):1213-1220

42. Heim M.H.
Autoimmunhepatitis
Therapeutische Umschau 2004; 61(8):499-504

43. Herkel J., Heidrich B., Nieraad N., Wies I., Rother M., Lohse A.
Fine specificity of autoantibodies to soluble liver antigen and liver/pankreas
Hepatology 2002; 35(2): 403-408

44. Hideaki Oya, Yochichito Uchida, et al.
Antiparietal cell antibody in autoimmune liver diseases is associated with gastric mucosal atrophy and intestinal metaplasia
Advantes of Mucosa Immunology 1995; 1:1087- 1089

45. Hiepe F., Dorner T.
Autoantikörper und die Zellen, die sie machen
Zeitschrift für Rheumatologie 2005; 64(6):389-395

46. Joshi S., Cauch-Dudek K., Heathcote E.J., Lindor K., Jorgensen R., Klein R.
Antimitochondrial antibody profiles: are they valid prognostic indicators in primary biliary cirrhosis?

The American Journal of Gastroenterology 2002; 97(4):999-1002

47. Judd L.M., Gleeson P., Ban-Hock Toh, Ian R. van Driel
Autoimmune gastritis results in disruption of gastric epithelial cell development
American Journal of Physiology 1999; 277:209-218
48. Kanzler S., Weidemann C., Gerken G., Löhr H.F., Galle P.R., Meyer zum
Büschhofen K.H., Lohse A.
Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis
Journal of Hepatology 1999; 31:635-640
49. Kanzler S., Bozkurt S., Herkel J., Galle P.R., Dienes H.P., Lohse A.W.
Nachweis von SLA/LP-Autoantikörpern bei Patienten mit primärer biliärer Zirrhose
als Marker für eine sekundäre autoimmune Hepatitis (Overlapsyndrom)
Deutsche medizinische Wochenschrift 2001; 126:450-456
50. Klinge O.
Leber
in Pathologie 3, Remmele W.(Hrsg.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1997;174-
192; ISBN 3-540-61096-0
51. Ladefoged K., Andersen P., Jorgensen J.
Autoantibodies and serum immunoglobulins in chronic liver diseases.
Acta Med Scand 1979; 205:103-109
52. Leuschner U.
Autoimmunkrankheiten der Leber und Overlapsyndrome. Leuschner U.(Hrsg.);
UNI-MED Verlag 2005, 2. Auflage; 10-11, 23-36
53. Leuschner U.
Primär biliäre Zirrhose (PBC) und Autoimmuncholeangitis (AIC)
Falk Gastro Review Journal 2006; 3:39-49
54. Leevy C.B., Elbeshbesshy H.A.

Immunology of alcoholic liver disease

Clinics in liver disease 2005; 9(1):55-66

55. Li D.-Y., Schwarz, K.B.
Autoimmune hepatitis
Adolescent medicine clinics 2004; 15:131-143

56. Loria Paola, Lonardo A., Leonardi F., Fontana C., Carulli L. Verrone A.M.,
Borsatti A., Bertolotti M., Cassani F, Bagni A., Muratori P., Ganazzi D., Bianchi F.B.,
Carulli N.
Non-organ-specific autoantibodies in nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and
correlates
Digestive Diseases and Sciences, 2003; 48(11):2173-2181

57. Ludwig J.
Die nichtalkoholische Fettleberhepatitis-Pathologie einer Krankheit der ersten Welt
Verdauungskrankheiten 2003; 21(2):50-56

58. Luxon B.A.
Autoimmune hepatitis. Making sense of all those antibodies.
Postgraduate Medicine 2003; 114(1):79-82, 85-88

59. Ma Y., Meregalli M., Hodres S., Davies N.
Alcoholdehydrogenase: an autoantibody target in patients with alcoholic liver disease
International Journal of Immunopathology and Pharmacology 2005; 18(1):173-182

60. Mackay Ian R.
Antinuclear (chromatin) autoantibodies in autoimmune hepatitis
Journal of Gastroenterology and Hepatology 2001; 16:245-247

61. Manns M.P., Strassburg C.P.
Autoimmune hepatitis: clinical challenges
Gastroenterology 2001; 120:1502-1517

62. Manns M.P., Strassburg C.P.
Autoimmunhepatitis
Zeitschrift für Gastroenterologie 2002; 40:39-42
63. Masuda Jun-Ishi, Katsuhisa Omagari, Isao Matsuo, Hideki Kinoshita at ans.
Changes in titers of antimitochondrial and antinuclear antibodies during the course of primary biliary cirrhosis
Journal of Gastroenterology and Hepatology 2001; 16:239-243
64. Miyakawa Hiroshi at ans.
Low frequency of anti-SLA/LP autoantibody in Japanese adult patients with autoimmune liver diseases: analysis with recombinant antigen assay
Journal of Autoimmunity 2003; 21:77-82
65. McFarlane
Autoimmune liver diseases
Scandinavian Journal of Clinic and Laboratory Investment 2001; 61(235):53-60
66. Leiß O., Bock E.-L., Linhart P.
Klinik und Diagnostik der nichtalkoholischen Steatohepatitis
Verdauungskrankheiten 2003; 21(2):74-82
67. Nishio Akiyoshi, Emmet B.Keefe, Eric Gershwin
Immunopathogenesis of primary biliary cirrhosis
Seminars of liver diseases 2002; 22(3):291-302
68. Obermayer-Straub, P., Strassburg C.P., Manns M.P.
Autoimmune Hepatitis
Journal of Hepatology 2000; 32:181-197
69. Panasiuk A.
Autoantibodies in chronic liver diseases
Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku 2001; 46:106-112

70. Pirohit V., Brenner D.A.
Mechanism of alcohol-induced hepatic fibrosis: a summary of the Ron Thurman Symposium
Hepatology 2006; 43(4):872-878
71. Roozendaal C.
Anti-neutrophil Cytoplasm Autoantibodies (ANCA) in Autoimmune Liver Diseases
Hepatogastroenterology 1999; 46:3034-3040
72. Schramm C., Lohse A.W.
Overlap syndromes of cholestatic liver diseases and autoimmune hepatitis
Clinical reviews in allergy & immunology 2005; 28(2):105-114
73. Schriftreihe des Bundesministerium für Gesundheit
Alkoholkonsum und Krankheiten; 134
Abschlußbericht zum Forschungsarbeiten im Auftrag des Bundesministerium für Gesundheit 2004; 134:57-82
74. Seitz H.K., Pöschl G.
Alkohol und Leber
Therapeutische Umschau 2000; 57(4):227-231
75. Seitz H.K., Leiber C.S., Stickel F., Salaspuro M., Schlemmer H.-P.
Alcoholic liver disease: from pathophysiology to therapy
Alcoholism: clinical and experimental research 2005; 29(7):1276-1281
76. Shoenfeld Y., Praprotnik S., Levy Y., Tavor S., Boffa M., Barkai G., Eldor A., Blank M.
Pathogenetic anti-endothelial cell antibodies: classification to antimicrovascular EC antibodies and anti-macrovacular antibodies
Israel Medicin Association Journal 2000; 2:24-25
77. Siegmund S., Teyssen S., Singer M.V.
Alkoholassozierte Organschäden

Internist 2002; 43:287-293

78. Siegmund S., Dooley S., Brenner D.A.
Molecular mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis
Digestive diseases 2005; 23(3-4):264-274
79. Siegmund S., Brenner D.A.
Molecular pathogenesis of alcohol-induced hepatic fibrosis
Alcoholism: clinical and experimental Research 2005; 29:102-109
80. Smeenk R.J.
Antinuclear antibodies: cause of disease or caused by disease?
Rheumatology 2000; 39:581-584
81. Schmidt G.
Ultraschall-Kursbuch, Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York 1996; 2 erweiterte
Auflage, 35-81
82. Stewart S.F., Vidali M., Day C.P., Albano E.
Oxidative stress as a trigger for cellular immune responses in patients with alcoholic
liver disease
Hepatology 2004; 39:197-203
83. Storch W.B.
Autoimmune Hepatitides – Update 2004
Cellular and Molecular Biology 2004; 50:569-580
84. Strassburg C.P., Manns M.P.
Autoantibodies and Autoantigens in Autoimmune Hepatitis
Seminars in liver disease 2002; 22:339-351
85. Strassburg C.P., Manns M.P.
Primär biliäre Leberzirrhose und Overlap-Syndrome

Internist 2004; 45:6-26

86. Strassburg C.P.
Autoimmune Lebererkrankungen und Überlappungssyndrome
Schweizer Rundschau Medizinische Praxis 2006; 95:1363-1381
87. Strassburg C.P.
Autoimmune Lebererkrankungen und Überlappungssyndrome
Aktuelle Therapie 2006; 1:75-91
88. Stickel F., Seitz H.K., Hahn E.G., Schuppan D.
Alkoholische Lebererkrankung- etablierte und experimentelle Therapieansätze
Zeitschrift für Gastroenterologie 2003; 4:333-342
89. Terjung B., Spengler U.
Role of auto-antibodies for the diagnosis of chronic cholestatic liver diseases
Clinical Reviews in Allergy & Immunology 2005; 28(2):115-133
90. Teschke R., Danzyger H.
Alkoholische Lebererkrankungen.
In Danzyger H.(Hrsg.); Klinische Hepatologie. Springer Verlag Berlin-Heidelberg
2003;
609-653
91. Teschke R.
Metabolismus exogener Substanzen
In Teschke R.(Hrsg.) Toxische Lebererkrankungen 2002; Georg Thieme Verlag
Stuttgart- New York; 3-61
92. Thiele G.M., Freeman T.L., Klassen L.W.
Immunologic mechanisms of alcoholic liver injury
Seminars in liver disease 2004; 24:273-287

93. Thiele D.L.
Autoimmune Hepatitis
Clinics in Liver Disease 2005; 9:635-646
94. Trautwein C., Strassburg C., Schüler A., Obermayer-Straub P., Böker K.,
Manns M.
Klassifikation, Heterogenität und Progressionshemmung der Autoimmunhepatitis
In: Nilius R., Paquet K.-J. (Hrsg.); Lebererkrankungen. Prävention,
Progressionshemmung und Rehabilitation. Basel; Karger, 1995; 1:46-54
95. Watanabe S., Dedichi A., Uchida N., Kurikonchi K., Arima K., et ans.
Histologic comparison of anti-mitochondrial antibody-positive primary biliary
cirrhosis and autoimmune cholangiopathy
Hepatology Research 2001; 19:41-51
96. Wildhirt E., Nilius R.
Sozialmedizinische Bedeutung von Lebererkrankungen
In Nilius R., Paquet K.-J.(Hrsg.); Lebererkrankungen. Prävention,
Progressionshemmung und Rehabilitation. Basel, Karger 1995; 1:1-6
97. Weber P., Wiedmann K.H., and ans.
Induktion of autoimmune phenomena in patients with chronic hepatitis B treated with
gamma-interferon
Journal of Hepatology 1994; 20:321-328
98. Varani S., Muratori L., De Ruvo N., Vivarelli M.
Autoantibody appearance in cytomegalovirus-infected liver transplant recipients
Journal of Medical Virology 2002; 66:56-62
99. Vierling J.M.
Primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangiopathy
Clinics in liver disease 2004; 8:177-194
100. Zamanou A., Tsirogianni A., Terzoglou C., Balafas A., Economidou I.,

Lymberi P.

Anti-Smooth muscle antibodies (ASMAs) in liver diseases: a comparison of classical indirect immunofluorescence with ELISA

Journal of Clinical Laboratory Analysis 2002; 16:194-201

101. Zuber M.A., Rectenwald C.

Clinical correlation of antimitochondrial antibodies

European Journal of Medical Research 2003; 8:61-70

102. Schwegler J.S.

Immunsystem und lymphatische Organe

Der Mensch - Anatomie und Physiologie; Georg Thieme Verlag Stuttgart 2002; 195-196

103. Darrah E.; Rosen A.

Granzyme B cleavage of autoantigens in autoimmunity

Cell Death and Differentiation 2010; 17:624-632

104. Kremer A.E., Rust C., Eichhorn P., Beuers U., Holdnerer S.

Immune-mediated liver diseases: programmed cell death ligands and circulating apoptotic markers.

Expert Reviews Molecular Diagnostik 2009; 9:139-156

105. Hiepe F., Dorner T., Hauser A.E., Hoyer B.F., Mei H., Radbruch A.

Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation

Natural Reviews Rheumatologie 2011; 7:170-178

106. Garenskikh N.V., Bessonova E. N., Bazarnyi V.V.

The clinical and diagnostic value of immunological parameters in patients with hepatic cirrhosis of various etiologies

Klinitscheskaja laboratornaja diagnostika 2011; 3:45-46

107. Afonina I.S., Cullen S.P., Martin S.J.

Cytotoxic and non-cytotoxic roles of the CTL/NK protease granzyme B

Immunological Reviews 2010; 235:105-116

108. Czaja A.J.
Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease
Digestive Diseases and Sciences 2010; 55:2144-2161
109. Fromm S.
Binäre logistische Regressionsanalyse
Eine Einführung für Sozialwissenschaftler mit SPSS für Windows
Bamberger Beiträge zur empirischen Sozialforschung 2005; 11:6-35
110. Böttcher H. E.
Die Bedeutung von Granzym A, B, K und Perforin bei gesunden Personen und in der
Pathogenese chronischer Lungenerkrankungen
Dissertation Universität Freiburg 2005
111. Bossi G, Trambas C, Booth S, Clark R, Stinchcombe J., Griffiths GM
The secretory synapse: the secrets of a serial killer
Immunological Reviews 2002; 189:152-160

8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AIH	Autoimmunhepatitis
AECA	Antikörper gegen Gefäßendothel
AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANA	Antinukleare Antikörper
ALAT	Alaninaminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartataminotransferase
ASMA	Antikörper gegen glatte Muskulatur
ERC	Endoskopisch-retrograde Cholangiographie
Gamma-GT	Gammaglutamyltransferase
LKM	Antikörper gegen Leber/Nieren-Mikrosomen
MEOS	Mikrosomale Ethanol-oxydierende System
MRC	Magnetresonanzcholangiographie
PCA	Antikörper gegen Parietalzellen
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
SLA	Antikörper gegen lösliches Leberantigen

9. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt und ohne fremde Hilfe verfasst habe, keine außer den von mir angegebenen Hilfsmitteln und Quellen verwendet habe und die inhaltlich und wörtlich übernommenen Stellen der benutzten Werke kenntlich gemacht habe.

Rostock, 2011

10. DANKSAGUNG

Herzlich danken möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. J. Emmrich, leitender Oberarzt der Abteilung Gastroenterologie der Klinik für Innere Medizin an der Universitätsklinik Rostock für die Bereitstellung der Arbeit und die kritischen Hinweise bei deren Anfertigung.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Angela Schumacher bedanken, die stets mit viel Geduld bei Fragen jeglicher Art zur Seite stand.

Mein Dank gilt Frau Dr. med. Claus vom Labor des Institutes für Immunologie des Universitätsklinikum Rostock für das Beratungsgespräch zu Fragen der Autoantikörperbestimmung.