Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II,
Abteilung für Gastroenterologie
Direktor: Prof. Dr. med. S. Liebe

Verlaufsuntersuchungen bei Autoimmunhepatitis

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Christian Erdmann,
geb. in Güstrow,
aus Hamburg

Rostock, Dezember 2011

Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

urn:nbn:de:gbv:28-diss2013-0060-4

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. Stefan Liebe, Universität Rostock
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. Markus M. Lerch, Universität Greifswald
3. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. Frank Walther, Universität Rostock

Datum der Einreichung: 08.02.2012
Datum der Verteidigung: 06.11.2012

Inhaltsverzeichnis:

1.	**Einleitung**	6
1.1.	Geschichte der Erkrankung	6-7
1.2.	Definition und Epidemiologie	7-8
1.2.1.	Ätiologie und Pathogenese	8-10
1.2.2.	Immunologische Mechanismen	10
1.3.	Klinische Präsentation	11
1.4.	Diagnostik	11-12
1.4.1	Verlaufsbeurteilung	12-13
1.4.2.	Histologie	13-14
1.4.3.	Immunologische Befunde	14-15
1.4.3.1	Antinukleäre Antikörper (ANA)	15
1.4.3.2.	Antikörper gegen glatte Muskulatur (ASMA)	15-16
1.4.3.3.	Leber-Niere-Mikrosomale Antikörper (LKM)	16
1.4.3.4.	Antikörper gegen lösliches Leberantigen (SLA) / Leber-Pankreas-Antigen (LP)	17
1.4.3.5.	Antikörper gegen Asialoglykoprotein-Rezeptor (ASGPR-AK)	17
1.5.	Natürlicher Verlauf und Prognose	17-18
1.6.	Therapie	18-20
1.6.1.	Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie	21
1.6.2.	Lebertransplantation	22
2.	**Ziele und Aufgabenstellung**	23
3.	**Patienten und Methoden**	
3.1.	Patienten	24-25
3.2.	Untersuchungsmethoden	25-30
3.3.	Statistik	30-31
4.	**Ergebnisse**	
4.1.	Charakterisierung der Patienten	32
4.1.1.	Beobachtungsdauer	32-33
4.1.2.	Symptomatik	33-34

4.2.	Diagnostik	
4.2.1.	Indikationsstellung zur Diagnostik	34
4.2.2.	Bildgebung (Abdomen-Sonographie)	35
4.2.3.	Histologie	35-36
4.2.4.	Fulminante Hepatitis und Begleiterkrankungen	36-37
4.3.	Laborparameter	
4.3.1.	Transaminasen	38-40
4.3.2.	Alkalische Phosphatase	40-41
4.3.3.	Gamma-Glutamyltransferase	41-42
4.3.4.	Gesamt-Bilirubin	42-43
4.3.5.	ANA-Antikörper	43-44
4.3.6.	ASMA-Antikörper	44-45
4.3.7.	Alpha-2-Globulin-Fraktion in der Elektrophorese	45-46
4.3.8.	Gamma-Globulin-Fraktion in der Elektrophorese	46-47
4.4.	Therapie	
4.4.1.	Initiale Medikation	47
4.4.2.	Dauer- und Erhaltungsmedikation	47-48
4.4.3.	Therapie-Erfolg	49-50
4.4.4.	Induktion des Therapie-Erfolges	50-51
4.5.	AIH-Komplikationen	
4.5.1.	Leberzirrhose	51-52
4.5.2.	Nebenwirkungen der Therapie	52
4.5.3.	Transplantation, HCV und HCC	52
4.5.4.	Klinik-Aufenthalte	53
5.	**Diskussion**	
5.1.	Einleitung	54-55
5.2.	Diskussion der eigenen Ergebnisse	
5.2.1.	Alter und Geschlecht	56
5.2.2.	AIH – Begleiterkrankungen	56-57
5.2.3.	Klinik und Symptomatik	57-58
5.4.	Diagnostik	
5.4.1.	Verlaufsbeurteilung	58

5.4.2.	Histologie	58-59
5.4.3.	Leberfunktionsparameter	59-61
	Alkalische Phosphatase	61-62
	Gamma-Glutamyltransferase	62
	Gesamt-Bilirubin	62-63
5.4.4.	Immunologische Befunde	
	ANA	63-64
	ASMA	64-65
5.4.5.	Elektrophorese	
	Alpha 2- und Gamma-Globulin-Fraktion	65
5.5.	Therapie	66-68
5.5.1.	Therapie zu Beginn	68
5.5.2.	Dauer- und Erhaltungstherapie	68-69
5.6.	Therapie-Erfolg	69-70
5.6.1.	Leberzirrhose	70
5.6.2.	Azathioprin-Nebenwirkungen	70-71
5.6.3.	Transplantation	71
5.6.4.	HCV und HCC	71-72
5.6.5.	Extrahepatische maligne Neubildungen	72-73
6.	**Zusammenfassung**	74-76
7.	**Literaturverzeichnis**	77-89
8.	**Anhang**	
8.1.	Thesen	90-92
8.2.	Tabellarischer Lebenslauf	92-93
8.3	Abbildungsverzeichnis	93-94
8.4.	Abkürzungsverzeichnis	94-95
8.5.	Eidesstattliche Erklärung	95
9.	**Danksagung**	96

1. Einleitung

Am 19. Mai jeden Jahres, dem "Welt-Hepatitis-Tag", steht diese Art der Lebererkrankung im besonderen Interesse der Medizin. Zu dem weitreichenden Spektrum an Hepatitiden zählt auch die Autoimmunhepatitis (AIH), eine Erkrankung mit vorwiegend unbekannter Ätiologie und Bevorzugung des weiblichen Geschlechts. Erhöhte Transaminasen und das sonographisch gesicherte Bild einer Leberzirrhose legen fälschlicherweise oft den anfänglichen Verdacht eines alkoholtoxisch bedingten Organschadens nahe. Die Symptomatik erscheint mitunter schleichend sowie unspezifisch, so dass AIH oftmals spät erkannt wird. Eine rechtzeitige Diagnosestellung ist für den weiteren Krankheitsverlauf jedoch maßgeblich entscheidend.
AIH ist charakterisiert durch einen akut bis chronisch-periportal betont verlaufenden Entzündungsprozess, zirkulierende Autoantikörper sowie eine Hypergammaglobulinämie im Serum. Bereits vor über 60 Jahren wurde die Erkrankung im klinischen Alltag beschrieben. Auf Grund zahlreicher Forschungsprojekte gelang es, umfangreiches Wissen über das Krankheitsbild zu erlangen und Therapiealternativen mit entsprechend guter Prognose einzusetzen.
Patienten mit AIH können fulminante Verläufe bis hin zum Leberversagen mit zwingender Organtransplantation entwickeln, jedoch bei rechtzeitigem Behandlungsbeginn ohne größere Lebenseinschränkung auskommen.

1.1. Geschichte der Erkrankung

Waldenström beschrieb 1950 erstmals eine Häufung chronischer Hepatitiden, bei der neben einem Ikterus erhöhte Gamma-Globuline in der Serum-Eiweiß-Elektrophorese auftraten. Vor allem junge Frauen mit gleichzeitig vorkommender Amenorrhoe waren von der Erkrankung betroffen (Kunkel, Ahrens, Eisenmenger 1955). Eine Vielzahl der untersuchten Patienten litt außerdem unter arthralgischen Beschwerden, ebenso fanden sich Ähnlichkeiten mit weiteren Erkrankungen, basierend auf autoimmunologischer Grundlage, wie dem systemischen Lupus erythematodes oder der rheumatoiden Arthritis.
Nicht zuletzt spielten die Entdeckungen der Hepatitis-A-, B–Viren sowie der Fortschritt in den serologischen Untersuchungstechniken und -möglichkeiten eine entscheidende Rolle bei der Differenzierung zwischen chronischer und „lupoider" Hepatitis. Letztere Form wies zwei abgrenzbare Zelltypen auf. Neben neutrophilen Granulozyten mit erkennbaren basophilen Einschlußkörperchen, auch Lupus-erythematodes (LE)-Zellen genannt (Hargraves,

Richmond, Morton, 1948) fielen Reste von phagozytierten Leukozyten auf, deren zytoplasmatische Einschlüsse antinukleäre Antikörper (ANA) und Komplementfaktoren enthielten (Joske und King 1955). Der bis dahin durch Mackay, Taft und Cowling (1956) geprägte Begriff der lupoiden Hepatitis wurde schließlich 1965 durch die noch heute gültige Bezeichnung Autoimmunhepatitis abgelöst.
In den darauf folgenden Jahrzehnten setzte sich die Typisierung verschiedener Autoantikörper durch. Neben den bereits erkannten antinukleären Antikörpern (ANA), folgten die Definitionen sowohl der Antikörper gegen glatte Muskulatur (ASMA), der löslichen Leberantigene (SLA) als auch die der Leber-Niere-Mikrosomalen-Antikörper (LKM). Die Entdeckungen dieser Strukturen ermöglichte eine Unterteilung von AIH in mehrere Subtypen mit weitreichender diagnostischer, klinischer, aber auch prognostischer Bedeutung (Bogdanos, Mieli-Vergani, Vergani 2009). 1992 gelang durch die Zusammenarbeit mehrerer Wissenschaftler in der „International Autoimmune Hepatitis Group“ die Entwicklung eines verbindlichen Score-Systems, das teils modifiziert, noch heute seine Anwendung im klinischen Alltag findet.

1.2. Definition und Epidemiologie

Die Autoimmunhepatitis zählt neben der Primär biliären Zirrhose (PBC) und der Primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) zu den autoimmunen Lebererkrankungen.
Als diagnostische Hauptkriterien gelten neben im Serum zirkulierenden Autoantikörpern, eine Hypergammaglobulinämie sowie eine histologisch nachweisbare “Interface-Hepatitis” (McFarlane 2002). Auf Grund der möglichen Zuordnung einzelner Antikörper-Typen lässt sich eine Subklassifizierung vornehmen: Typ 1 (ANA- oder ASMA-positiv), Typ 2 (LKM-positiv) und Typ 3 (SLA-positiv). Daneben spielen klinisch noch sogenannte Overlap-Syndrome (Überlappungssyndrome) eine Rolle, bei der eine Koexistenz von AIH-PBC- oder von AIH-PSC-Erkrankungen beschrieben wird (Woodward und Neuberger 2001). Diese sind häufiger als bislang angenommen. Untersuchungen bei 130 Patienten mit Primär biliärer Zirrhose ergaben, dass zwölf von ihnen parallel biochemische, serologische sowie histopathologische Kriterien für das Vorliegen von AIH erfüllten (Chazouillères et al. 1998). Ebenso weisen Literaturangaben auf Fälle mit einem Overlap zwischen AIH und Autoimmuncholangitis (AIC) hin (Czaja et al. 2000).
Immunologisch bedeutsam sind ein vermehrtes Auftreten der HLA-Haplotypen A1, B8, DR3 und DR4 (Donaldson et al. 1991). Zudem imponieren oftmals extrahepatische Autoimmunerkrankungen bei AIH-Patienten. Bittencourt et al. (2008) fanden heraus, dass

22 - 46% der AIH-Typ 1 - Erkrankten unter Arthritis, Thyreoditis, Coombs-positive hämolytischer Anämie oder Morbus Basedow leiden. Bei Personen mit AIH-Typ 2 sind es immerhin 20-34%. AIH verteilt sich geographisch und ethnisch sehr unterschiedlich. Laut Nguyen und Thuluvath (2008) spielen sozioökonomischer Status, Gesundheitsbewusstsein, Vertrauen des Patienten in die ärztliche Behandlung, aber auch die Qualität der medizinischen Versorgung eine Rolle bei der Beurteilung unterschiedlicher Häufungen von AIH in den einzelnen Regionen. Kosar et al. (2002) deuten die Prävalenz in Norwegen mit 16 pro 100.000 Einwohner an, in Alaska sogar mit 43 AIH-Fällen je 100.000 Einwohner. Vor allem das weibliche Geschlecht ist mit einem Anteil von ca. 80% betroffen. Innerhalb der nordeuropäischen Bevölkerung kann die Inzidenz mit 1,9 pro 100.000 Einwohner bestimmt werden. Ein gehäuftes Auftreten der AIH wurde bislang im asiatischen Raum beobachtet, hier vor allem innerhalb der japanischen Population (Bayer et al. 2004). Der Gesamtanteil von AIH an chronisch verlaufenden Hepatitiden beträgt in Nordamerika und in Westeuropa immerhin 20% (Cancado und Porta 2000).

Grundsätzlich kann AIH von früher Kindheit an bis in das hohe Erwachsenenalter auftreten, das mittlere Erkrankungsalter beträgt 45 Jahre (Bayer et al. 2004). Dabei sind nach Aussage Czajas (2009) bei Frauen ein früherer Beginn, eine größere Rückfallquote und eine schlechtere Langzeitprognose zu beobachten.

1.2.1. Ätiologie und Pathogenese

Bei AIH handelt es sich um eine Entzündung der Leber, die durch eine gegen den eigenen Organismus gerichtete Immunreaktion ausgelöst und unterhalten wird. Die Ursache von AIH ist bis heute noch nicht detailliert geklärt. Aichele et al. (1996) formulierten die Hypothese, dass - ähnlich wie bei anderen Autoimmunerkrankungen vermutet - ein Virusleiden vorliegt, dessen Erreger jedoch bislang unentdeckt bleibt.

Frühere Autoren gingen davon aus, dass modifizierte Leberproteine mit stimulierender Wirkung auf die Bildung von Anti-Leber-Antikörpern zur Pathogenese beitragen (Zimmermann, Heller, Hill 1951). 1965 schlussfolgerten Mackay, Taft und Cowling anhand zahlreicher Untersuchungen, dass hepatozelluläre Läsionen vor allem durch virale Infektionen der Leber bedingt sind. Momentan ist jedoch davon auszugehen, dass ein „Molekulares Mimikry“ zwischen kreuzreagierenden Epitopen von Antigenen einerseits und verwandten Strukturen innerhalb menschlicher Proteine auf der anderen Seite stattfindet. Dies trägt wiederum zu einer potentiellen Initiation autoimmunologischer Reaktionen bei (Rose und Mackay 2000). Auch Christen et al. (2010) untersuchten anhand von

Tierexperimenten das Modell des „Molekularen Mimikrys“ als möglicherweise entscheidenden Auslöser von Autoimmunerkrankungen wie der AIH. Als weitere ätiologische Faktoren konnten Alkohol, Malnutrition und Zöliakie gesichert werden. Perumalswami, Peng und Odin (2009) diskutieren Impfreaktionen gegenüber dem Hepatitis-A-Virus (HAV) bzw. nach Gelbfieber-Schutzimpfung als Induktoren von AIH. Dass medikamentös-toxische Wirkungen in der Ätiologie ebenso von Bedeutung sind, erwähnen Lewis und Zimmermann (1998).

Demnach induzieren unter anderem Dihydralazin, Ticrynafen und Disulfiram AIH. Zusätzlich ist der CSE-Hemmer Atorvastatin als AIH-auslösendes Agens bekannt (Pelli und Setti 2004). Laut Subramaniam et al. (2011) ist das Vorkommen von AIH auch bei Morbus-Crohn-Patienten gesichert, die mit Budenosid sowie Mycophenolat-Mofetil therapiert wurden. Griem et al. (1998) äußerten, dass entsprechende Komponenten der jeweiligen Arzneimittel kovalente Bindungen mit dem verantwortlichen metabolisierenden Cytochrom-Enzym-Komplex eingehen. Dies führt zur Ausbildung immunogenetischer „Neoantigene“. Darüber hinaus trägt das Zusammenwirken polygenetischer Einflüsse zu einem möglichen Ausbruch von AIH bei. Vergani und Mieli-Vergani (2008) demonstrierten anhand experimenteller Untersuchungen, dass die Suszeptibilität für AIH insbesondere durch Gene innerhalb des Major Histocompatibility Complexes (MHC) hervorgerufen wird. Neben MHC Klasse I (A+B) spielen dabei auch Typ III - Moleküle eine entscheidende Rolle. Funktionell dienen sie neben der Antigenpräsentation auch der Aktivierung von T-Zellen.

Immungenetisch prädisponierend wirken die Human Leukocyte Antigene-Systeme (HLA), die für die Erkennung zwischen „Selbst“ und „Nichtselbst“ Verantwortung tragen. Sowohl in Europa als auch im nordamerikanischem Raum korrelieren HLA DR3 (DRB1*0301) und DR4 (DRB1*0401) stark mit AIH-Typ 1 und gelten demnach als Marker mit erhöhter immunologischer Empfänglichkeit. Dies findet seinen typischen Ausdruck in der serologisch messbaren Hypergammaglobulinämie bei AIH (Galbraith et al. 1976). HLA DR3 sowie HLA DR4 kennzeichnen ein Lysin-Rest an Position 71 des DRB1-Polypeptids und eine hexamerähnliche Aminosäuren-Sequenz (LLEQKR) an 67.-72. Stelle (Donaldson 2002). Haplotyp DRB1*0301 ist im Vergleich zu DRB1*0401 durch ein früheres Auftreten, geringeren Therapie-Erfolg aber auch ein größeres Rückfall- bzw. Transplantationsrisiko gekennzeichnet (Strassburg 2006). Bei AIH-Typ 2 zeichnen DR3 (DRB1*0301) sowie HLA DR7 (DRB1*0701) genetisch verantwortlich. Ma et al. (2006) betonen, dass letztere Variante insgesamt einen aggressiveren Verlauf bedingt. 1973 beschrieben Rizzetto, Swana und Doniach dass bei Typ DR7 wiederum eine kurze Aminosäuren-Sequenz auf Cytochrom P450

II D6 (CYP2D6) als entscheidend reagierendes Epitop fungiert (McFarlane und Williams 1996). CYP2D6 hat als Zielprotein eine pharmakologisch wichtige Bedeutung, da es an vielfältigen Entgiftungsprozessen zahlreicher Medikamente beteiligt ist. Anti-CYP2D6-Antikörper sind bei 95-100% der Patienten mit AIH-Typ 2 nachweisbar (Yamamoto et al. 1997). Ein Vorkommen dieser Antikörperstrukturen konnte gleichermaßen bei Hepatitis-C-, Herpes-Simplex- und Zytomegalie-Virus-Infektionen bestätigt werden.

1.2.2. Immunologische Mechanismen

Mackay (2002) betrachtet die Leber als lymphatisches Organ mit außergewöhnlich wichtigen immunologischen Eigenschaften. Aufgrund seiner anatomischen Lage bzw. seinen vielfältigen Aufgaben ist dieses Organ fortwährend fremdartigen und toxischen Einflüssen ausgesetzt. Die Leber reagiert hierauf mit Bildung und Freisetzung von Lymphozyten, phagozytierenden und antigenpräsentierenden Zellen. Daneben werden große Mengen an Zytokinen, Akute-Phase-Proteinen und Komplementfaktoren zur Verstärkung der Abwehrfunktion produziert. Sowohl die Zellpopulationen des angeborenen als auch die des erworbenen Immunsystems sind daran beteiligt, die über den Darm zur Leber beförderten Bakterien und toxischen Antigene zu eleminieren. Durch ein komplexes System aus Molekülen und Strukturen entscheidet sich, ob diese Stoffe erkannt werden und als immunologisch tolerabel gelten oder es in Folge zur Inaktivierung durch immunologische Abwehrreaktionen kommt. Wenn -wie bei AIH- eine reduzierte Organabwehrfähigkeit vorliegt, führt dies praktisch zum Verlust der Selbsttoleranz gegenüber hepatozellulären oder cholangiozellulären Geweben (Strassburg 2006). Der Mechanismus des programmierten Zelltodes, der Apoptose, greift dadurch nur ungenügend; die nichtentzündliche Elemination von Antigenen kann somit nur unvollständig ausgeführt werden. Dies hat wiederum zur Folge, dass das Immunsystem nicht mehr von autoreaktiven B- und T-Lymphozyten befreit werden kann, der Prozess der hepatischen Selbstdestruktion schreitet demnach unvermindert voran (Invernizzi und Mackay 2008).

Bei AIH spielen sowohl CD4 als auch CD8- positive T-Lymphozyten mit eingeschränkter Suppressorfunktion eine wichtige Rolle in der Genese der Erkrankung. (Oo, Hubscher, Adams 2010). CD4-positive T-Lymphozyten induzieren demnach autologe B- Lymphozyten, die gegen leberspezifische antigene Zielstrukturen gerichtet sind. Eine Subpopulation der CD4-Zellen, die Th2-Zellen, üben Antikörper-abhängige zelluläre zytotoxische (ADCC) Reaktionen gegenüber den Hepatozyten aus, was wiederum zu einer veränderten Expression von HLA-2 Antigenen auf den Leberzellen führt (Lobo-Yeo et al. 1990).

1.3. Klinische Präsentation

Es gibt kein pathognomisches Bild, das eindeutig auf AIH rückschließen lässt. Primär geben die erhöhten Serum-Aminotransferasen Anlass, eine weiterführende Diagnostik einzuleiten. Das akute Krankheitsbild, das oft nicht sofort erkannt wird, tritt in ca. 49% aller Fälle auf (Strassburg und Manns 2009). Bei der klinischen Untersuchung des Patienten imponieren oftmals eine vergrößerte Leber mit scheinbar verhärteter Konsistenz sowie eine Splenomegalie als Anzeichen einer beginnenden portalen Hypertension (Alvarez 2005). Initial eher unspezifische Symptome, beispielsweise Mattigkeit und Abgeschlagenheit, umfassen laut Bayer et al. (2004) häufig die subjektiv empfundenen Beschwerden. Ebenso deuten Missempfindungen, vor allem im rechtsseitigem Oberbauch oder epigastral lokalisiert, und ein generalisierter Ikterus auf ein mögliches AIH-Leiden hin. Bei chronisch verlaufenden Hepatitiden treten unterschiedlich stark ausgeprägte Leberhautzeichen in Erscheinung, beispielsweise Spider naevi, Palmarerythem oder Nageldystrophie. Als klinisch wegweisend führen mehrere Autoren (McFarlane und Williams 1996) Arthralgien, entzündliche Gelenkveränderungen, aber auch Pruritus an. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien dominiert schließlich das Bild einer dekompensierten Organfunktion im Sinne einer Leberzirrhose. Aszites sowie Enzephalopathie resultieren nach Ansicht Strassburgs (2006) als unmittelbare Folgen der portalen Hypertension. Bedingt durch diese intrahepatische Zirkulationsstörung entwickeln sich Umgehungskreisläufe mit potenziellen Ösophagusvarizenblutungen, wobei 20% aller Erkrankten bei entsprechender Disposition ihrem Leiden erliegen (Murray, Stern, Williams 1973).

1.4. Diagnostik

Ein spezifischer laborchemischer AIH-Test, der bei allen Patienten gleichsam angewendet werden kann, steht momentan nicht zur Verfügung. Die Diagnosestellung erfordert auf Basis einer ausführlichen Anamnese den Ausschluss anderer Ursachen, die eine chronische Hepatitis bedingen können. Besonders Morbus Wilson, Hämochromatose, Alpha-1-Antitrypsinmangel, viral bedingte Hepatitiden sowie medikamentös-induzierte Entzündungsreaktionen sind hierbei von differentialdiagnostischer Bedeutung (Luxon 2006). Andererseits existieren klinische Symptome und labordiagnostische Befunde, die auf AIH hinweisen können. Oftmals liegen die serologisch messbaren Leberfunktionsparameter, insbesondere die Transaminasen, oberhalb des jeweiligen Referenzbereiches.

Weiterhin deuten erhöhte Laborwerte für das Gesamt-Bilirubin, für die Alkalische Phosphatase (AP) und für die Gamma-Glutamyltransferase (y-GT) auf einen raschen Entzündungsprozess hin. Auffällig ist zudem ein erniedrigter Quick-Wert als Zeichen einer reduzierten Leberfunktionsleistung, der im Rahmen einer fulminanten Hepatitis nachgewiesen werden kann. Zur weiteren Diagnostik von AIH eignen sich Klassifizierungen verschiedener Autoantikörper im Serum. Demnach zählen ANA, ASMA, LKM und SLA zum Standard-Screening von AIH. Ergänzend liefert auch die Analyse der Immun-Elektrophorese wichtige Informationen zur Krankheitsaktivität. Die Bestimmung erfolgt nicht regelhaft, obwohl ihr diagnostischer Einsatz sowohl kostengünstig als auch aussagekräftig für AIH ist (Bayer et al. 2004). Die Histologie beschreibt darüber hinaus erkrankungstypische Veränderungen der Leberarchitektur, die abdominelle Sonographie kann wichtige Aussagen zu einer möglichen extrahepatischen Organbeteiligung liefern. Die Vermehrung der Immunglobulin-G-Fraktion in der Immun-Elektrophorese stellt letztlich ein für AIH typisches Charakteristikum dar, das derzeit jedoch nicht durchgehend zur grundlegenden Diagnostik eingesetzt wird (Bayer et al. 2004).

1.4.1. Verlaufsbeurteilung

1992 führte die International AIH-Group (IAIHG), ein Zusammenschluss mehrerer Experten auf dem Gebiet der Hepatologie, erstmals ein überregional verbindliches Score-System ein, mit dessen Hilfe die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von AIH beschrieben werden konnte (Johnson und McFarlane 1993). 1999 erfolgte eine Revision dieses Schemas, um mögliche Übereinstimmungen ähnlicher Erkrankungsmerkmale von PSC- oder PBC-Patienten abzugrenzen (Alvarez et al. 1999). Anhand folgender Kriterien lässt sich somit ein eventuelles Krankheits-Risiko berechnen: Geschlecht, Verhältnis von Alkalischer Phosphatase (AP) zu Alanin-Aminotransferase (ALAT), Höhe der Immunglobuline im Serum, Antikörper-Titer, Virus-Serologie, Drogen- und Alkoholkonsum, HLA-Typ, Histologie sowie Ansprechen auf Therapie. Hennes et al. (2008) entwarfen wenige Jahre später einen auf dieser Grundlage basierenden vereinfachten AIH-Score, der lediglich vier Kriterien enthält: Leber-Histologie, Ausschluss einer Virushepatitis, Autoantikörper-Titer, Serum-IgG-Wert.

Ein Ergebnis von sechs Punkten, definiert als „wahrscheinliche AIH“, entspricht dabei einer Sensitivität von 88% bzw. einer Spezifität von 97%. Patienten, die mehr als sieben Punkte erzielen, werden als „definitive“ AIH gewertet und erreichen 81% Sensitivität sowie 99% Spezifität (Wiegard, Schramm, Lohse 2009). Das 1999 durch Alvarez et al. überarbeitete

Score-Schema (Abb.1) gilt mittlerweile als international etabliert, es erlaubt zudem die Möglichkeit einer sensitiven und spezifischen Diagnosestellung (Strassburg 2006). Bis heute scheint jedoch nicht sicher, ob dieses Score-System auch bei Overlap-Syndromen mit AIH-Beteiligung bzw. weiteren gleichzeitig auftretenden Lebererkrankungen eine sinnvolle und aussagekräftige Anwendung finden kann (Papamichalis et al. 2007).

Parameter	Score	Parameter	Score
Geschlecht:		Andere Genesen:	
Männlich	0	Drogenabusus:	
Weiblich	+2	Ja	-4
Alk. Phosphatase/ALAT		Nein	+1
>3,0	-2		
1,5-3,0	0		
<1,5	+2	Alkohol(durchschnittl. Verbrauch)	
Serumglobuline, Y-Globuline o. Ig G		<25g/Tag	+2
Vielfaches d. ob. Normbereiches		>60g/Tag	-2
>2,0	+3	Genet.Faktoren: HLA DR3 o.DR4:	+1
1,5-2,0	+2	Andere Autoimm.erkrankungen:	+2
1,0-1,5	+1		
>1,0	0	Ansprechen auf Therapie:	
		Komplett	+2
Auto-AK-Titer:		Rückfall	+3
ANA, ASMA, LKM-1			
<1:80	+3	Leber-Histologie:	
1:80	+2	Interface-Hepatitis	+3
1:40	+1	lymphoplasmazell. Infiltrate	+1
>1:40	0	Rosettenphänomen-Hep.zyten	+1
		Keines der Genannten	-5
AMA		Gallenwegsveränderungen	-3
Positiv	-4	Andere Veränderungen	-3
Negativ	0		
		Seropositivität für andere AK:	+2
Virushepatitis-			
Marker:			
Positiv	-3		
Negativ	+3		

Abb.1: AIH-Score nach Alvarez et al. 1999
Interpretation: Definitive AIH: mehr als 15 Punkte vor Behandlung, mehr als 17 Punkte nach Behandlung. Wahrscheinliche Therapie: 10-15 Punkte vor Therapie, 12-17 Punkte nach Therapie.

1.4.2. Histologie

Neben den immunserologischen Parametern bietet die histologische Untersuchung des Leberpunktates eine weitere Möglichkeit zur Diagnosestellung. Ein entscheidender Vorteil hierin besteht in der sicheren Abgrenzung zur Fettleberhepatitis oder medikamentös-toxischen Organschäden (Dienes et al. 2002). Ben-Ari und Czaja (2001) werten die Biopsie als wichtige Methode, Overlap-Syndrome zu verifizieren. Morphologisch konnten

Baggenstoss et al. (1972) eine kontinuierliche Zerstörung des Leberparenchyms mit sowohl panlobulärer als auch später multilobulärer Ausbreitung beobachten. Im mikroskopischen Bild bieten sich ausgedehnte Areale mit regelrecht zusammengefallenem Leberparenchym. Als Endstadium gilt demnach die manifeste Zirrhose mit typischen Regeneratknoten und vereinzelten Parenchyminseln. Intrahepatische Myofibroblasten beschleunigen die Ablagerung extrazellulärer Matrixproteine und führen somit über das Stadium der Fibrose letztlich zu einer Leberzirrhose bei AIH (Penz-Österreicher, Österreicher, Trauner 2011).
Bei 25% aller AIH-Patienten kann schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Leberzirrhose durch die Histologie gesichert werden (Strassburg 2006). Begleitend erscheint häufig das Bild der „Interface-Hepatitis". Es beschreibt entzündliche Infiltrate in der Läppchenperipherie, bestehend aus CD4-Zellen, B-Lymphozyten und Plasmazellen (Alvarez 2005), die die Grenzlamelle zwischen dem Portalfeld und dem Leberparenchym herdförmig oder auch flächig durchbrechen. Hofer et al. (2006) sehen die Interface-Hepatitis neben zentrilobulären Nekrosen als typisches histopathologisches Kennzeichen von AIH. Zum besseren Verständnis scheint laut Dienes et al. (2002) erwähnenswert, dass der Begriff der Mottenfraß- bzw. Peacemeal-Nekrosen eine früher genutzte Umschreibung der mittlerweile geläufigen Interface-Hepatitis beinhaltet. Als weiteres charakteristisches Differenzierungsmerkmal für AIH gilt das Rosettenphänomen, bei dem ein morphologischer Umbau der hepatozellulären Mikrostrukturen stattfindet. Die Leberzellen zeigen dabei eine mäßig diffuse degenerative Schädigung mit resultierender feinkörniger oder auch vesikulärer Zytoplasmaschwellung.

1.4.3. Immunologische Befunde

1994 klassifizierten Desmet et al. drei AIH-Subtypen mit jeweils spezifischen Autoantikörpern. Typisch für AIH-Typ 1 sind ANA- sowie ASMA-AK im Serum der Patienten (Manns und Strassburg 2001).
Autoantikörper gegen Leber und Nieren Mikrosomale Antigene (Anti-LKM-Typ 1, gelegentlich auch -Typ 3) bzw. Antikörper gegen Leber Cytosol 1 Antigen (Anti-LC1) charakterisieren demnach AIH-Typ 2 (Homberg et al. 1987). Bei einer weiteren Gruppe von AIH-Patienten können andere serologische Marker nachgewiesen werden.
Dazu zählen perinucleäre antineutrophile cytoplasmatische (pANCA) - Antikörper, Autoantikörper gegen Soluble Liver Antigens (anti-SLA), Actin (Anti-Actin), Chromatin, Asialoglykoprotein- Rezeptor - Antikörper (Anti-ASGPR) und Anti-LC-1. (Makol, Watt, Chowdhary 2011). Etabliert hat sich jedoch lediglich die Einteilung in AIH-Typ 1 und-Typ 2,

Anti-SLA-seropositive Patienten werden aufgrund klinischer Ähnlichkeiten vorwiegend der ersten Form zugerechnet. Luxon (2006) hebt hervor, dass bei den meisten Patienten der gleichzeitige positive Nachweis aller genannten Antikörper im Serum fehlt.
Zur Titerbestimmung gilt die Immunfluoreszenz histologischer Leberschnittpräparate als zuverlässigste Methode (Bayer et al. 2004). Auf dieser Grundlage entwickelten Aubert, Pisler und Spertini (2008) einen neuen Anti-F-Aktin ELISA-Test und verglichen ihre Ergebnisse mit denen des konventionellen indirekten Immunfluoreszenz-Tests (IIFA).
Ihre wissenschaftlichen Untersuchungen führten zu der Erkenntnis, dass Anti-Aktin-ELISA gegenüber IIFA eine größere Spezifität (90 zu 75%) und zusätzlich einen größeren positiven prädiktiven Wert (58 zu 37%) besitzen.
Czaja (1999) unterstreicht, dass die Titerhöhen einzelner Autoantikörper zu Beginn oder im weiteren Verlauf keine Aussage zur Krankheitsprognose erlaubt. Auch die therapeutische Strategie wird dahingehend nicht beeinflusst.

1.4.3.1. Antinukleäre Antikörper (ANA)

Antinukleäre Antikörper (ANA) galten laut Bogdanos, Mieli-Vergani und Vergani (2009) als erste Autoantikörper-Strukturen, die zweifelsfrei AIH zugeordnet werden konnten.
Ihr Vorkommen wurde bislang unter anderem in Magen, Niere und Leber bewiesen.
Ein Titer von mehr als 1:160 ist typisch für AIH (Luxon 2006). Mittlerweile konnten bereits mehrere Ziel-Autoantigene von ANA-AK identifiziert und benannt werden.
Dazu zählen Einzel- bzw. Doppelstrang-DNA, tRNA, Laminin A und C sowie Cyclin A (Strassburg et al. 1996, Czaja et al. 1996). Im Verlauf einer eingeleiteten immunsuppressiven Therapie fallen bei AIH-1-Patienten die Titergrößen der ANA-AK ab, bis letztendlich kein serologischer Nachweis mehr erfolgen kann (Czaja 1995). ANA treten außer bei AIH auch bei Primär biliärer Zirrhose (PBC), Primär sklerosierender Cholangitis (PSC), Chronisch viraler Hepatitis B- und C-Infektion sowie Nichtalkoholischer Steatohepatitis (NASH) auf (Cassani et al. 1997). Sie gelten neben den ASMA-AK als charakteristisch für AIH im Erwachsenenalter.

1.4.3.2. Antikörper gegen glatte Muskulatur (ASMA)

Whittingham et al. (1966) charakterisierten erstmalig Antikörper gegen glatte Muskulatur (ASMA). Sieben Jahre später wurden dann Thrombostenin (Aktomyosin) und die Aktin-Komponente von Thrombosthenin A als Zielantigene für AIH-spezifische Smooth Muscle Antibodies (ASMA) benannt (Gabbiani et al. 1973). Ein genereller Zusammenhang mit

diesen Antigenen ist aber nicht typisch, da bei 20% der AIH-Patienten mit positiven ASMA-AK keine Reaktion mit deren Subtyp F-Aktin beobachtet werden kann (Villalta et al. 2008). ASMA-AK ließen sich erstmals durch indirekte Immunfluoreszenz im Magen, in der Leber sowie in den Nieren von Nagetieren diagnostizieren. Anhand umfangreicher Untersuchungen belegten Czaja et al. (1996), dass ASMA-AK hauptsächlich gegen das F-Aktin gerichtet sind, was mit weitreichender klinischer Bedeutung verbunden scheint. AIH-Patienten mit dieser Komponente befinden sich bei Diagnosestellung nicht nur in einem jüngeren Alter, sondern reagieren insgesamt auch weniger erfolgreich auf eine spätere medikamentöse Behandlung als Patienten ohne F-Aktin-Antikörper. Bislang konnten zusätzlich weitere zytoskelettale Proteine als Zielantigene benannt worden, dazu zählen unter anderem Tubulin, Vimentin, Desmin und Skeletin (Strassburg und Manns 2002).

1.4.3.3. Leber- Niere-Mikrosomale Antikörper (LKM)

Leber-Niere-Mikrosomale Antikörper (LKM), 1973 erstmals von Rizzetto, Swana und Doniach erwähnt, gelten als serologische Marker der AIH-Typ 2. Patienten mit LKM-AK besitzen laut Luxon (2006) gleichzeitig jedoch keine ANA- oder ASMA-AK. Auffallend häufig finden sich LKM-AK bei pädiatrischen Patienten, während es lediglich bei 4% aller Erwachsenen mit AIH in den Vereinigten Staaten von Amerika und bei 20% in Europa gelingt, diesen Antikörpertyp nachzuweisen (Czaja 2009). Interessant ist, dass bei immerhin 2-5% der Hepatitis-C-Infizierten und sogar 6-12% der Personen, die das Hepatitis-D-Virus besitzen, LKM-AK serologisch gesichert werden können (Strassburg et al. 1996). Wiederum lassen sich Subtyp 1-3 unterschieden. Anti-LKM-1 korreliert mit HLA-DRB1*07, und ist vor allem in Nordeuropa und Italien bei AIH-Patienten im Serum vorhanden. LKM-AK erkennen ein retikulo-endoplasmatisches Protein, nämlich das Cytochrom P450-2D6 (CYP2D6), auf das sie gleichzeitig inhibierende Einflüsse ausüben. Bei manchen Patienten bestehen Assoziationen zwischen LKM-AK und Autoantikörpern gegen das Leberzytosol, die wiederum gegen das Enzym Formininotransferase-Cyclodesaminase (FTCD) gerichtet sind (Lapierre et al. 1999). FTCD lässt sich in hohen Konzentrationen in der Leber nachweisen und ist für die Konversion von Histidin zu Glutaminsäure verantwortlich (Muratori et al. 1998).

1.4.3.4. Antikörper gegen lösliches Leberantigen (SLA) / Leber-Pankreas-Antigen (SLA/LP)

Berg, Stechemesser und Strienz identifizierten 1981 einen weiteren Antikörpertypus, dem sie die Bezeichnung Anti-Liver-Pancreas-Autoantikörper (LP-AK) verliehen haben. 1987 definierten Manns et al. mit Hilfe des ELISA-Tests Anti-Soluble Liver Antigen-Autoantikörper (SLA-AK). Zunächst als zwei völlig unterschiedliche Strukturproteine betrachtet, konnte jedoch durch zahlreiche Forschungen herausgefunden werden, dass LP- und SLA-AK identisch sind (Wies et al. 2000). SLA ist ein zytosolisches Protein, das weder als organ-noch spezies-spezifisch gilt (Manns 1991). Die Annahme, dass sowohl Zytokeratin 8 bzw. 18 als auch ein Isoenzym von Gluathion-S-Transferase als Zielantigene dienen, wurde durch Wies et al. (2000) widerlegt. Die exakte Struktur und Funktion von SLA sind zuweilen unbekannt (Gebre-Medhin 2001). Sie besitzen eine hohe Krankheitsspezifität, deren Nachweis die Diagnose einer AIH sicher stellt (Bayer et al. 2004). Anti-SLA-positive Patienten sprechen gut auf eine medikamentöse Behandlung an, somit hat deren Vorkommen im Serum auch einen therapeutisch relevanten Stellenwert (Ballot, Hornberg, Johanet 2000). Interessant ist der Aspekt, dass insbesondere bei schwangeren AIH-Patientinnen ein gehäuftes Auftreten von SLA-Antikörpern dokumentiert werden kann. (Oo, Hubscher, Adams 2010).

1.4.3.5. Antikörper gegen Asialoglykoprotein-Rezeptor (ASGPR-AK)

Asialoglykoprotein-Rezeptor-AK (ASGPR-AK) fungieren als transmembrane Glykoproteine, besitzen jedoch selbst keine AIH-Spezifität. Sie werden gleichermaßen bei viralen oder drogeninduzierten Hepatitiden und PBC-Erkrankungen gefunden (Treichel et al. 1994, Czaja et al. 1996). Aufgrund der Korrelation von Antikörpertiter-Höhe und histologisch gesicherter Entzündungsaktivität dienen ASGPR-AK als zweckmäßige Verlaufsparameter während einer immunsuppressiven Therapie (Treichel et al. 1994). Weiterhin eignen sich ASGPR-AK zur Diagnosefindung, wenn andere AK-Typen serologisch nicht gesichert sind, AIH aber vermutet wird (Dalekos 2002). Strassburg und Manns (2002) gehen davon aus, dass bei insgesamt mehr als 90% der Patienten ASGPR-AK nachweisbar sind.

1.5. Natürlicher Verlauf und Prognose

Unbehandelt, oder sogar unerkannt, nimmt AIH einen desaströsen Verlauf an. Die Prognosen gestalten sich äußerst schlecht. Nach fünf Jahren sind bereits 25 bis 50% der

Betroffenen verstorben, nach weiteren fünf Jahren leben lediglich noch zehn Prozent (Manns und Vogel 2006). Umso wichtiger scheint daher der effektive Einsatz einer medikamentösen Therapie, 86% gelangen hierdurch in Remission, 14% sind keiner adäquaten Behandlung mehr zugänglich (Strassburg und Manns 2009). Dennoch ist die Ausbildung einer Leberzirrhose bzw. eines terminalen Organschadens charakteristisch für AIH-Patienten (Fallatah und Akbar 2011). Gregorio et al. (1997) fanden durch Untersuchungen von AIH bei Kindern heraus, dass die Hälfte aller betroffenen jungen Patienten bereits bei Diagnosestellung einen histomorphologisch erkennbaren Leberschaden aufweisen. Daraus ergibt sich die hohe Langzeitbehandlung von 70% aller AIH-Kinder. Etwa 15% aller AIH-Patienten entwickeln bereits vor ihrem 18. Lebensjahr einen chronischen Leberschaden und müssen als Ultima Ratio transplantiert werden.
Eine viel beachtete Langzeitkomplikation von AIH ist die Ausbildung eines hepatozellulären Karzinoms (Makol, Watt, Chowdhary 2011). Hiervon sind fast sechs Prozent der Patienten mit einer gesicherten Leberzirrhose betroffen (Yeoman et al. 2008). Demgegenüber existieren Befund-Konstellationen, bei denen keine Art von Therapieeinleitung erforderlich ist. So lassen sich bei Erkrankten im Zustand der dekompensierten Leberzirrhose mit geplanter Organtransplantation, aber auch bei Betroffenen ohne erkennbare Entzündungsaktivitäten kaum Vorteile einer Behandlung erkennen.

1.6.Therapie

AIH wird als einzig chronische Lebererkrankung gewertet, bei der ein medikamentös-therapeutischer Erfolg bereits in den 1970er Jahren durch mehrere Studien gut belegt werden konnte (Cook, Mulligan, Sherlock 1971). Da die Ätiologie von AIH unklar ist, kann eine kausale Therapie bislang jedoch nicht zum Einsatz kommen.
Grundsätzlich besteht die Indikation zur sofortigen Behandlung bei deutlich angestiegenen Aminotransferasen, erhöhten Immunglobulinen, insbesondere IgG, und histologisch gesicherter Interface-Hepatitis (Strassburg und Manns 2009). Einigkeit besteht bei der Wahl der Standardtherapie von AIH, unabhängig vom vorliegenden Subtyp. Entweder dienen der alleinige Einsatz von Kortikosteroiden oder die Kombination aus Prednisolon und Azathioprin als mögliche Initial-Optionen (Manns und Vogel 2006). Beide Varianten gelten laut Manns und Strassburg (2001) als gleich effektiv und haben sich im klinischen Alltag umfassend bewährt.

Ziel bleibt einerseits das Erreichen einer Remission, gleichzeitig soll für möglichst lange Dauer das beschwerdefreie Intervall anhalten. Remission ist durch eine klinische, laborchemische und histologische Normalisierung der Entzündungsparameter gekennzeichnet. Innerhalb von zwei Jahren sind es mehr als 65% der Erkrankten, die diesen Zustand erzielen (Strassburg 2006). Vogel (2008) schätzt die Remissionsrate der Kombinationstherapie von Steroiden und Azathioprin dagegen auf 80%.

Im Gegensatz dazu imponiert eine außerordentlich hohe Rückfallrate, von der etwa 85% aller AIH-Patienten betroffen scheinen. Um die Anzahl dieser Teilremissionen zu minimieren, wird eine duale Erhaltungstherapie, ebenfalls aus Prednisolon und Azathioprin bestehend, empfohlen.

Kortikoide, allen voran das Prednisolon, können zu einem beträchtlichen Anteil die vorhandene Entzündungsaktivität hemmen. Dabei bewegen sich die Erfolgsraten nach Ergebnissen mehrerer Studien zwischen 36 und beeindruckenden 100% bei AIH (Viuret und Torres 1998, Kessler et al. 2004, Ichai et al. 2007). Prednisolon ist ein synthetisches Glukokortikoid und aktiver Metabolit des Prednisons mit klinisch vielfach ausgenutzter Wirkung. Die anti-inflammatorischen Funktionen beruhen auf der Unterdrückung der Bildung von Zytokinen, beispielsweise Interleukin-1 und -2, und dessen Rezeptoren.

Die zweite Initialtherapie-Strategie bezieht neben Kortison das bereits erwähnte Prodrug Azathioprin mit ein. Als Imidazol-substituiertes 6-Mercaptopurin (6MP) wird es intrazellulär zu Thioguaninnukleotiden metabolisiert, sein immunsuppressiver Effekt wird durch Blockade sowohl der DNA - als auch RNA-Synthese hervorgerufen (Lennard und Maddocks 1983).

6-Mercaptopurin entfaltet die praktisch entscheidende Wirkung durch Hemmung der Proliferation von B- und T-Zellen.

Akut, rasant verlaufende AIH-Schübe sprechen prompt auf eine einmalige hochdosierte intravenöse Prednisolon-Gabe an. Makol, Watt und Chowdhary (2011) empfehlen eine Mono-therapie mit 60 mg Prednisolon pro Tag mit sukzessiver Verringerung auf täglich 20 mg. Eine alternativ geführte Kombinationsbehandlung sollte demnach mit Azathioprin 50 mg täglich geführt werden. Während die Kortikoid-Medikation im Verlauf schrittweise bis auf eine Erhaltungsdosis von 10 mg pro Tag reduziert wird, bleibt das Azathioprin in seiner Dosierung unverändert. Strassburg (2006) befürwortet demgegenüber einen mindestens zweijährigen Kortison-Einsatz mit einer Erhaltungsdosis von 2,5 bis 10 mg täglich. Die Steroidtherapie bedeutet laut Manns (2009) mitunter auch eine lebenslängliche Beibehaltung. Anhand von Studien lässt sich belegen, dass Patienten mit histologisch gesicherter Zirrhose genauso gut auf eine Steroid-Medikation ansprechen wie AIH-Kranke

ohne strukturelle Leberveränderungen (Roberts, Therneau, Czaja 1996). Dies unterstreicht die ausreichende Effektivität des Prednisolons.

Neuere Forschungen beweisen jedoch, dass durch Budesonid eine noch größere Wirksamkeit erreicht werden kann. Budesonid, ein nichthalogenisiertes Glukokortikoid mit einer 15fach größeren Rezeptor-Bindungskapazität als Prednisolon, zeichnet sich nach oraler Aufnahme durch einen ausgeprägten „First pass"-Effekt von über 90% aus (Manns et al. 2008). Strassburg (2010) stellt diesbezüglich aktuelle und zugleich interessante Forschungsergebnisse vor, wonach in einer Studie mit 207 Patienten über den Zeitraum eines halben Jahres doppelblind randomisiert entweder 40 mg Prednisolon oder 9 mg Budesonid in Kombination mit Azathioprin verabreicht wurden. Im Ergebnis erreichten 60% der Budesonid-Empfänger eine Remission, während unter Prednisolon nur 49% eine klinische Besserung erfahren konnten. Snider und Potter (2011) sehen in Budesonid das optimale Präparat bei noch nicht vorhandener Leberzirrhose, wenn sowohl Prednisolon als auch Azathioprin nicht vertragen werden. Ist der histologisch erkennbare Leberschaden gering, und somit das Risiko für die Ausbildung portosystemischer Shunts nicht sehr hoch, dient Budesonid als das Medikament der Wahl zum Remissionserhalt (Strassburg 2008).

Etwa zehn Prozent der AIH-Kranken sprechen allerdings auf keinen Steroideinsatz an. In diesem Fall können Alternativ-Präparate in Erwägung gezogen werden, die oftmals durch eine bessere Verträglichkeit gekennzeichnet sind. Hierzu zählen beispielsweise die beiden Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus. Czaja (2010) betont die Effektivität beider Medikamente bei besonders intensiv ausgeprägten Verlaufsformen der Autoimmunhepatitis. Darüber hinaus fließen die beiden Antimetabolite Mycophenolat-Mofetil sowie Cyclophosphamid optional in die AIH-Behandlung mit ein. Mycophenolat-Mofetil scheint inzwischen ein effektives Präparat zu sein, wenn Nebenwirkungen der konventionellen Medikamente eine Änderung der bisherigen Therapiestrategie erzwingen (Sharzehi et al. 2010). Ursodesoxycholsäure (UDC) bietet durch ihre gute Verträglichkeit eine hervorragende Compliance, wenngleich ihre genaue Wirkungsspezifität in der AIH-Therapie noch ungeklärt bleibt (Manns und Vogel 2006). Analysen zeigen, dass UDC als sinnvolle Ergänzung der zusammengesetzten Steroid-/Azathioprintherapie bei diagnostisch gesichertem Overlap-Syndrom dienen kann (Flörkemeier 2006).

Der gewünschte Therapie-Erfolg erfordert eine konsequente und engmaschige Betreuung von AIH-Kranken. Es gilt nämlich als sicher, dass die laborchemische Normalisierung bis zu einem halben Jahr den histologisch erkennbaren positiven Veränderungen voraus ist (Strassburg 2006).

1.6.1. Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie

Nicht zuletzt gefährden die vielfältigen Nebenwirkungen mit individuell stark variabler Ausprägung den Therapie-Erfolg bei AIH. Strassburg (2010) betont dabei, wie entscheidend eine gute Verträglichkeit der gewählten Pharmaka für die Kooperation mit dem Patienten ist.

Prednisolon verhindert primär durch seine unerwünschten kosmetischen Effekte eine durchgehende Patienten-Compliance. Schon früher eingesetzte Therapiemethoden belegen, dass immerhin 80% der Behandelten nach einer zweijährigen Dauertherapie unter einem veränderten Erscheinungsbild mit „Mondgesicht“, Akne, „Stiernacken“ und einer starken Gewichtszunahme leiden (Summerskill et al. 1975). Darüber hinaus beobachten Kliniker sichtbare Veränderungen, im Sinne von *Striae rubrae* sowie Hirsutismus (Strassburg 2006). Ein weiterer Nachteil, der aus der immunsuppressiven Wirkung resultiert, ist eine besonders bei dauerhafter Anwendung erhöhte Infektanfälligkeit. Ferner sorgt ein kataboler Effekt bei längerer Einnahme für Schädigungen im Bereich der knöchernen Strukturen in Form von Osteoporose. Czaja et al. (1984) beschrieben anhand ihrer Studien ein gehäuftes Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 unter anhaltender Prednisolon-Gabe. Nicht selten registrieren Kliniker bei Kortison-Einnahme psychische Auffälligkeiten, die sich in Euphorie oder teils schweren Depressionen niederschlagen können.

Schon vor 27 Jahren konnten Lawson et al. (1984) ein breites Spektrum an Komplikationen der Azathioprin-Monotherapie zusammenfassen. Sie beobachteten anhand ihrer Studien, dass insbesondere Übelkeit, Alopezie, vermehrte Infektanfälligkeit sowie Knochenmark-schädigungen zu den unerwünschten Effekten einer langfristigen Behandlung zählten. Ebenso machen Literaturangaben auf Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fieber, Myalgien und potentiell schweren Verläufen bis hin zum akuten Schock-Syndrom aufmerksam (Saway et al. 1988). Neuere Analysen belegen außerdem das Auftreten von villösen Atrophien im Darm und chronischen Malabsorptionen unter Azathioprin (Ziegler et al. 2003). Fracchia et al. (2008) berichten von einem klinischen Fall, bei der eine Patientin mit AIH-1 nach Einnahme dieses Immunsuppressivums unter plötzlich einsetzenden wässrigen Diarrhoen litt. Hierfür diskutieren Wissenschaftler unterschiedliche pathophysiologische Modelle: entweder kommt es zur Ausbildung von Pseudomembranen (Cochrane, Adamson, Halsey 1987) oder jedoch zur Anhäufung toxischer Metabolite im Darm (Marbet und Schmid 2001).

Somit wird der Kombination aus Steroiden und Azathioprin eine bessere Compliance, und damit auch eine größere Wirksamkeit, zugeschrieben (Czaja und Freese 2002).

1.6.2. Lebertransplantation

AIH-Patienten mit einem terminalen Leberversagen bzw. einem bereits ausgebildetem hepatozellulären Karzinom (HCC), gelten als dringliche Kandidaten für eine Lebertransplantation (Oo, Hubscher, Adams 2010). Daneben zwingen weitere Faktoren zum Organersatz: konstant steigende Bilirubinwerte und multilobuläre Nekrosen im histologischen Bild (Czaja 2007). Bei Patienten, bei denen nach sechs Monaten keine 50%ige Normalisierung der Transaminasen unter immunsuppressiver Therapie erreicht wurde, sollte auch rechtzeitig eine Transplantation in Betracht gezogen werden (Tan et al. 2005).

Die Langzeit-Ergebnisse nach orthotopem Organersatz gelten als exzellent, Campsen et al. (2008) beziffern die sich nach erfolgreicher Transplantation neu ergebene Fünf-Jahres-Überlebensrate auf immerhin 91%. Der langfristige Erfolg kann allerdings durch mehrere Komplikationen beeinträchtigt werden. Bilzer, Rau und Schauer (2000) erwähnen dabei ischämisch bedingte Reperfusionsschäden bzw. vaskuläre Komplikationen, Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie durch Cyclosporin A, aber auch Erkrankungsrezidive. Gautam, Cheruvattath und Balan (2006) weisen darauf hin, dass 22% aller AIH-Patienten nach erfolgter Lebertransplantation einen Krankheitsrückfall mit entsprechend schlechter Prognose erleiden. Ältere Patienten zeigen im Vergleich zu jüngeren Personen eine größere Häufigkeit an akuten Abstoßungsreaktionen (Czaja 2009). Eine frühzeitige chronische Abstoßung kann jedoch auch bei Kindern beobachtet werden, Riva et al. (2006) führen dies auf eine mögliche Dysfunktion des Spenderorgans zurück.

2. Ziele und Aufgabenstellung

AIH gilt auf Grund der bereits genannten Daten und Fakten als eher seltene Erkrankung. Es stehen dementsprechend nur wenige Literaturangaben zur Verfügung, die speziell den klinisch-diagnostischen sowie therapeutischen Werdegang untersuchen. Für das Bundesland Mecklenburg-Vorpommern wurde bislang keine derartige Studie angelegt.
Diesbezüglich erfolgte von unserer Seite aus der Aufbau einer Datenbank von Patienten mit chronisch-aktiver Hepatitis als Grundlage dieser Langzeitbeobachtung. Für die Erhebung der gesammelten Daten sollte ein ausführlich und umfangreich konzipierter Dokumentationsbogen entworfen werden, der alle relevanten Angaben für eine spätere detaillierte Auswertung der AIH-Erkrankung umfasst.
Als Zielstellung galt in Hinblick auf vergleichende Daten aus der Literatur die Beantwortung folgender Fragen:

1. Anhand welcher Merkmale wurde die Diagnose der AIH gestellt, und wie veränderten sich die initial auffälligen Untersuchungsbefunde bis zum letztmalig dokumentiertem Arztbesuch?

2. Wie hilfreich war der Einsatz des Alvarez-Scores hinsichtlich der Diagnosefindung bzw. - stellung von AIH?

3. Welche Therapieformen kamen bei der hier vorliegenden Patientengruppe sowohl initial als auch im späteren Verlauf zum Einsatz?

4. Wie viele Patienten erreichten nach unterschiedlich terminierten Zeiträumen eine Remission bzw. eine Teilremission, und wie hoch war die Anzahl der Therapieversager?

3. Patienten und Methoden

3.1. Patienten

Die retrospektive Analyse erfolgte in der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock. Die Diagnose „Autoimmunhepatitis“ wurde aus den Unterlagen der Klinik für Innere Medizin sowie den Ambulanzakten der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock nach ausführlicher Diagnostik dieser Patienten übernommen. Nach Durchsicht wurden zusätzlich alle verfügbaren Daten von AIH-Patienten aus der Ambulanz und dem stationären Archiv der Kinder- und Jugendklinik der Universität Rostock in unsere Studie einbezogen. Die ältesten vorhandenen Angaben stammten vom Januar 1981, die abschließend verwendeten Krankenblätter datierten von Februar 2010. Grundlagen bildeten dabei die erstmalig ambulant erhobenen auffälligen klinischen und laborchemischen Befunde mit nachfolgendem stationären Aufenthalt sowie die spätere medizinische Betreuung in unserer gastroenterologischen Ambulanz.

Um die unterschiedlich ermittelten Untersuchungsergebnisse und Beobachtungsintervalle zu vereinheitlichen, entwarfen wir ein für alle Patienten geltendes umfassendes Datenblatt mit festgelegten Kontroll-und Auswertungszeitpunkten. Die Grundlage der Diagnosestellung für AIH bildete die initiale Berechnung des Alvarez-Score-Systems bei allen Patienten vor Einleitung einer Therapie. Dabei galt die Diagnose als „definitiv“ bei einem errechneten Wert von mindestens 15 Punkten. Eine „wahrscheinlich“ vorliegende AIH beinhaltete einen Gesamtwert zwischen 10 und 15 Punkten. Demnach wurden bei 29 (48,3%) Patienten eine „definitive“ AIH ermittelt. Bei 26 (43,3%) Patienten galt die AIH als „wahrscheinliche“ Erkrankung, in fünf (8,3%) Fällen konnte ein Score-Wert von weniger als 10 Punkten ermittelt werden. Alle Gruppen wurden in Zusammenschau der verfügbaren Untersuchungs- und Verlaufsbefunde letztlich als gesicherte AIH gewertet. In Abbildung 2 wurden die unterschiedlichen Häufigkeiten der drei genannten Kategorien graphisch dargestellt.

Wir registrierten insgesamt 130 Patienten mit nicht-infektiösen chronischen Lebererkrankungen in unserer Studie. Dabei berücksichtigten wir 60 (41,4%) AIH-, 31 (21,4%) PBC-, zwölf (8,3%) PSC- und zwölf (8,3%) AIC-Fälle. Zusätzlich erfassten wir 15 (10,3%) Patienten mit einem Overlap-Syndrom. Darin eingeschlossen waren neun (60%) Fälle von AIH-PBC, fünf (33,3%) Fälle von AIH-PSC, und ein (6,7%) Overlap, bestehend aus AIH und AIC. Von den 60 AIH-Patienten waren 43 (71,7%) weiblichen und 17 (28,3%)

männlichen Geschlechts. Bei Krankheitsbeginn zählte der jüngste Patient 12 Monate, der älteste Patient war 73 Jahre alt.

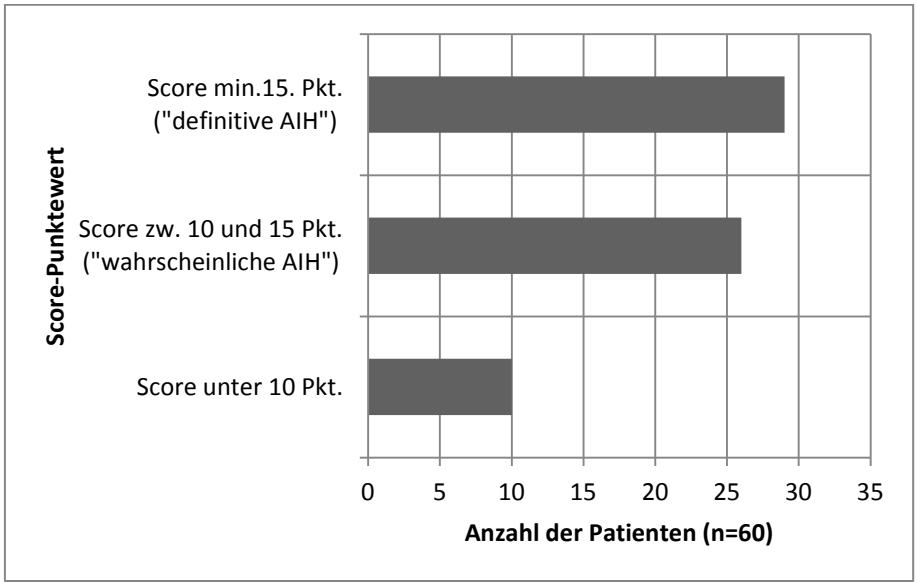

Abb. 2 Verteilung der Gesamtpunktwerte der Patienten nach Berechnung des Alvarez-Score-Schemas (n=60)

3.2. Untersuchungsmethoden

Zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit fassten wir die im Datenblatt definierten Zeitintervalle nochmals zusammen. Dabei wurden bezüglich der Leberfunktionsparameter Angaben zu Diagnosebeginn, nach einem, zwei bis drei und mehr als drei Jahren gezählt. Die Autoantikörper sowie die Verteilungen in der Elektrophorese wurden bei Diagnosestellung, nach einem, zwei bis fünf und mehr als fünf Jahren ausgewertet. Auf Grund des retrospektiven Studiendesigns verringerten sich die zur Verfügung stehenden Parameter in den Folgejahren. Das Ansprechen der Therapie wurde unterteilt in die drei Kategorien Remission, Teilremission und Therapieversagen.

Die Remission wurde demnach definiert als eine Normalisierung der laborchemischen, klinischen und auch histologischen Entzündungsaktivität innerhalb der ersten 24 Monate nach Krankheitsbeginn. Als Teilremission galten Krankheitsverläufe, in denen rezidivierende Entzündungsschübe der AIH auftraten. Typisch waren dabei ein erneuter laborchemischer Anstieg der Aminotransferasen auf über das dreifache der Norm, ein sich klinisch verschlechterndes Erscheinungsbild sowie eine, falls untersucht, histologisch nachweisbare Re-Inflammation in der Leberhistologie. Therapieversager waren Patienten, bei denen unter Einsatz sämtlicher konservativer Therapiemaßnahmen eine anhaltende Verschlechterung

hinsichtlich der serologischen, klinischen und auch histologischen Befundkonstellationen auftrat.

Abbildung 3 stellt eine Übersicht aller erhobenen relevanten Krankheitsangaben dar.

1.1. Allgemeine Angaben der Patienten

- Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht:
- Adresse des weiterbehandelnden Arztes, Alter bei Diagnose:
- Begleiterkrankungen, besonders Tumor-, Autoimmunerkrankungen, Diabetes mellitus:
- Beobachtungszeitraum (evtl. bis Tod):
- Diagnostik-Indikation:

1.2. Symptome bei Erkrankungsbeginn

- Schmerzen: ja/nein ggf. Angaben zur Lokalisation
- Ikterus (Skleren, Haut): ja/nein
- Pruritus: ja/nein
- Mattigkeit: ja/nein
- Aszites: ja/nein
- Arthralgie: ja/nein
- Enzephalopathie: ja/nein

1.3. Fulminante Hepatitis zu Beginn/ im Verlauf: ja/nein

1.4. Bildgebung zu Beginn/Verlauf (Sonographie)

-Lebergröße: cranio-caudaler Durchmesser laut Angaben aus dem Anamnesebogen
-Hepatomegalie: ja/nein
-Splenomegalie: ja/nein
-Portale Hypertension: ja/nein
-Leberzirrhose: ja/nein

1.5. Initialmedikation (Jahr)

-Steroide: ja/nein ggf. Dosierung
-Steroide + Azathioprin: ja/ nein ggf. Dosierung
-Unverträglichkeit von Azathioprin: ja/nein
-Nebenwirkung von Azathioprin: ja/ nein ggf. nähere Angaben

1.6. Therapie-Erfolg der Initialtherapie

-Remission: ja/nein
-Teilremission: ja/nein
-Therapieversagen: ja/nein

1.7. Zeit nach Diagnose:

-Rezidive: ja/nein ggf. Anzahl
-Remissionsinduktion: Wirkstoff des Medikaments
-Leberzirrhose (nach wie vielen Jahren): ja/nein

-Transplantation: ja/nein

1.8. Anzahl der Krankenhaus-Aufenthalte (Indikation):

Davon wegen AIH:

Abb. 3 Erstes Datenblatt zur Erhebung der allgemeinen Patienten-Daten

Das zweite Datenblatt (Abb. 4) beinhaltet die Auflistung ausgewählter Laborparameter. Zur Vereinheitlichung aller entnommenen Werte legten wir ein gleichmäßiges Verlaufsschema fest. Da nicht immer Laborbefunde bei Erstdiagnose von AIH vorlagen, wurden bei diesen Patienten die Befunde akut-entzündlicher Schübe erfasst. Retrospektiv wurden die dokumentierten Befunde jeweils zu Erkrankungsbeginn, nach sechs Monaten, 12 Monaten, zwei bis drei Jahren, vier bis fünf Jahren, sieben bis acht Jahren, zehn Jahren, 15 Jahren sowie 20 Jahren erfasst. Bei mehrfach vorhandenen Befunden innerhalb der genannten Zeiträume wurde zur weiteren Analyse der jeweilige Maximalwert herangezogen. Zur exakten Berechnung des Chi-Quadrat-Testes gruppierten wir die Leberfunktionsparameter in die Kategorien ein, zwei bis drei und größer als drei Jahren. Die Darstellung der Befunde wurde einheitlich in Units/Liter angegeben. Dabei ist zu beachten, dass die Umrechnung anderer Laboreinheiten entsprechend folgender Gleichung vorgenommen wurde: 1 Unit = 1 µmol/60 s = 0,0167 µmol/s bzw. 1,0 µkatal/l = 60 U/Liter. Zum einheitlichen Vergleich unserer Befunde standen folgende Referenzbereiche aus dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Rostock zur Verfügung. ASAT: 0-35 U/l, ALAT: 0-35 U/l, Alkalische Phosphatase: 38-126 U/l, Gamma-Glutamyltransferase: 0-40 U/l, Gesamt-Bilirubin: 0-22 µmol/l, Alpha-2-Fraktion der Elektrophorese: 7-11% sowie Gamma-Fraktion der Elektrophorese: 12-18%.

Die serologischen Klassifikationen der Autoantikörper ANA, ASMA, Anti-SLA/LP, LKM sowie AMA wurden im Institut für Immunologie der Universität Rostock mittels Immunfluoreszenz, ELISA und Western-Blot durchgeführt. ANA, ASMA sowie LKM wurden ab einem Titer von 1:320 als sicher positiver Antikörperbefund gewertet.

	Erkr.-beginn	6 Monate	12 Monate	2-3 Jahre	4-5 Jahre	7-8 Jahre	10-15 Jahre
2.2. Leberspezifische Parameter:							
ASAT:							
ALAT:							
AP:							
Gamma-GT:							
Albumin:							
Bilirubin gesamt:							
direkt:							
indirekt:							
Quick-Wert:							
2.3. Autoantikörper-Titer:							
ANA:							
ASMA:							
AMA:							
LKM:							
SLA:							
2.4. Kreatinin:							
2.5. Elektrophorese:							
Albumin:							
Alpha-1-Fraktion:							
Alpha-2-Fraktion:							
Beta-Fraktion							
Gamma-Fraktion:							

Abb. 4 Zweites Datenblatt zur Erhebung der Laborparameter zu Krankheitsbeginn und im Verlauf

Zur Darstellung, Berechnung sowie Auswertung des Alvarez-Score-Systems entwarfen wir ein weiteres Datenblatt (Abb. 5). Jeder Patient wurde einmalig zu Beginn anhand der Aufzeichnungen und den darin definierten Krankheitsmerkmalen analysiert. Dabei addierten bzw. subtrahierten wir festgelegte Score-Punktwerte und trugen diese zu einem abschließenden Gesamt-Ergebnis zusammen. Die histologischen Untersuchungsbefunde, vornehmlich dem Krankenblatt entnommen, stammten größtenteils vom Pathologischen Institut der Universität Rostock. Falls diesbezüglich keine Informationen vorhanden waren, zogen wir nach Rücksprache mit den niedergelassenen Kollegen externe Befunde hinzu.

3.1. Alvarez-Score:

Parameter:	Punktewert:
1.Geschlecht:	
männlich	
weiblich	
2.Klinische Chemie:	
Verhältnis von Alkalischer Phosphatase und Aminotransferasen (AP/ALAT):	
Vielfaches des oberen Normbereiches	
>3,0	
1,5-3,0	
<3,0	
Serumglobuline,Y-Globulin o.IgG:	
Vielfaches des ob. Normbereiches	
>2,0	
1,5-2,0	
1,0-1,5	
<1,0	
3. Auto-Antikörper(Titer in der Immunfl.):	
Erwachsene	
ANA, ASMA,LKM-1:	
>1:80	
1:80	
1:40	
<1:40	
4.Virushepatitis-Marker:	
positiv	
negativ	
5. Andere Genesen:	
Drogenabusus anamnestisch	
ja	
nein	
6. Alkohol (durchschnittlicher Gebrauch):	
<25g/Tag	
>60g/Tag	
7. Genetische Faktoren: HLA DR3/DR4:	
8. Andere Autoimmunerkrankungen:	
9. Ansprechen auf Therapie:	
komplett	
Rückfall	
10. Leber-Histologie:	
Interface-Hepatitis	

lymphoplasmozelluläre Infiltrate
Rosettenphänomen der Hepatozyten
Keines der Genannten
Gallenwegsveränderungen
Andere Veränderungen

11. Seropositivität für andere Auto-AK:

Gesamt-Ergebnis:

Abb. 5 Alvarez-Score zur Berechnung der AIH-Krankheitswahrscheinlichkeit

Das vierte Blatt (Abb. 6) spiegelt die ausführliche Analyse der eingesetzten therapeutischen Optionen wider. Zu den folgenden Medikamenten wurden die jeweiligen Dosierungen mit entsprechender Behandlungsdauer angegeben:

Medikamente:

Prednisolon

Budesonid

Ursodes-
oxycholsäure

Azathioprin

Mycophenolat-Mofetil

Cyclosporin A

} jeweils vom ersten Behandlungsdatum bis letztmalig erwähntem Zeitpunkt

Abb. 6 Medikamentöse Therapiestrategien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im weiteren Krankheitsverlauf

3.3. Statistik

Die statistische Auswertung und graphische Verarbeitung der Daten wurde vornehmlich mit Hilfe des Computerprogramms Microsoft Excel durchgeführt. Zur Darstellung des Alters bei Diagnosestellung, der Beobachtungsdauer und der sonographischen Besonderheiten errechneten wir den Mittelwert (arithmetisches Mittel). Die Analyse der gewählten Laborwerte erfolgte mittels Anwendung des SPSS-Programms (Statistical Package for the Social Sciences, Version 15). Der dabei eingesetzte Chi-Quadrat-Test nach Pearson diente der Darstellung von tendenziellen Verläufen und der Aufdeckung signifikanter Unterschiede

einzelner Parameter. Als weiteren Signifikanztest verwendeten wir den Exakten Fischer-Test, der für die Vier-Felder-Tafel geeignet ist. Um die Darstellung in den jeweiligen Diagrammen zu vereinfachen, wurden folgende Signifikanz-Nomenklaturen nach Kundt und Krentz (2006) ausgewählt:

$p<0,001$:	es liegen hoch signifikante Unterschiede auf dem 0,1%-Niveau vor
$p<0,01$:	es liegen sehr signifikante Unterschiede auf dem 1%-Niveau vor
$p<0,05$:	es liegen signifikante Unterschiede auf dem 5%-Niveau vor
$p>0,05$:	es liegt keine Signifikanz vor

4. Ergebnisse

4.1. Charakterisierung der Patienten

Bei unseren 60 untersuchten Patienten betrug das zu Erkrankungsbeginn registrierte durchschnittliche Alter 47,9 (Range: 1-73, Median: 53) Jahre. Die häufigsten Krankheitsfälle, nämlich 17 (28,3%), konnten in der Altersgruppe 61-70 Jahre vermerkt werden. 14 (23,3%) Untersuchte waren zwischen 51 und 60 Jahre alt, fünf (8,3%) zählten zur Kategorie 41 bis 50 Jahre. Insgesamt acht (13,3%) Erkrankte registrierten wir im Alter von 11 bis 20 Jahren. Jeweils vier (6,7%) AIH-Patienten waren anfangs in der Gruppe der 21 bis 30 bzw. der 71 bis 80 Jährigen. Fünf (8,3%) Kranke waren zu Beginn zwischen 41 und 50 Jahre alt. Den geringsten Anteil umfasste die Gruppe vom ersten bis 10. Lebensjahr, in der drei (5%) Patienten gezählt wurden (Abb.7). Unterschiede fielen bei den jeweiligen Geschlechtern auf. Bei Frauen wurde das niedrigste Alter mit sieben und das höchste mit 73 (Mittel: 51,2) Jahren angeben. Bei Männern lag das Alter des jüngsten Patienten bei 12 Monaten, der älteste Patient war 73 (Mittel: 39,8) Jahre alt.

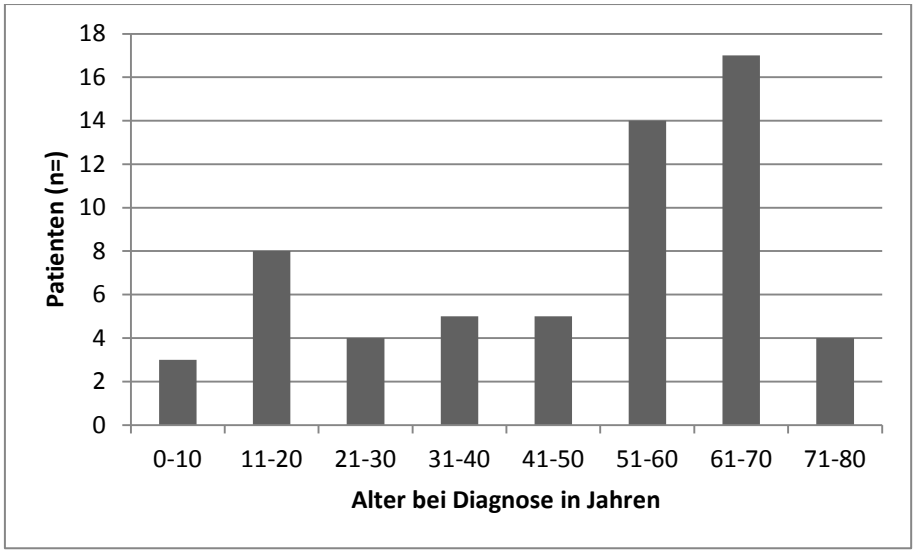

Abb. 7. Altersverteilung der 60 AIH-Patienten zu Krankheitsbeginn (n=60)

4.1.1. Beobachtungsdauer

Abbildung 8 demonstriert eine Übersicht der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume unseres gesamten Patientenguts. Dabei ergab sich kein einheitliches Bild. Die mittlere Untersuchungsdauer lag bei sechs (Range 1-24) Jahren. 13 (21,7%) Patienten wurden

durchschnittlich ein bis zwei Jahre kontinuierlich in Rostock behandelt. Bei 20 (33,3%) Patienten erfolgte die Betreuung über einen Zeitraum von drei bis fünf Jahren. Den größten Anteil bildeten 21 (35%) Personen der Gruppe, die zwischen sechs und zehn Jahren beobachtet werden konnte. Bei sechs (10%) Patienten wurde eine über zehnjährige Betreuung in der gastroenterologischen Abteilung der Universitätsklinik in Rostock dokumentiert.

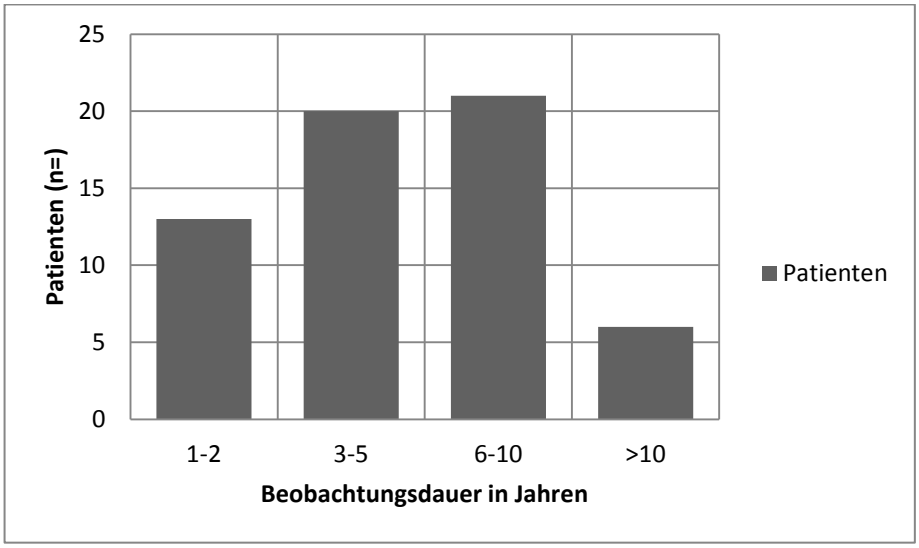

Abb. 8: Verteilung und Dauer der Beobachtungszeiträume aller AIH-Patienten (n=60)

4.1.2. Symptomatik

Von Interesse war die Auswertung der initialen Beschwerdesymptomatik, die im Rahmen der Erstdiagnostik der Erkrankung angegeben wurde (Abb. 9). Der prozentual größte Anteil unserer Patientengruppe litt an einem Ikterus (35%), Mattigkeit gaben 31,7% an und Missempfindungen im rechten Oberbauch bzw. im Bereich des oberen Epigastriums äußerten 23,3%. Laut Anamnesebogen fielen außerdem 6,7% der Personen mit Arthralgien auf, bei 5% der Erkrankten konnte sonographisch Aszites nachgewiesen werden. Bei 3,3% der Betroffenen mussten Veränderungen im Sinne einer Enzephalopathie festgestellt werden. Lediglich 3% der AIH-Patienten gaben Pruritus als Beschwerden an.

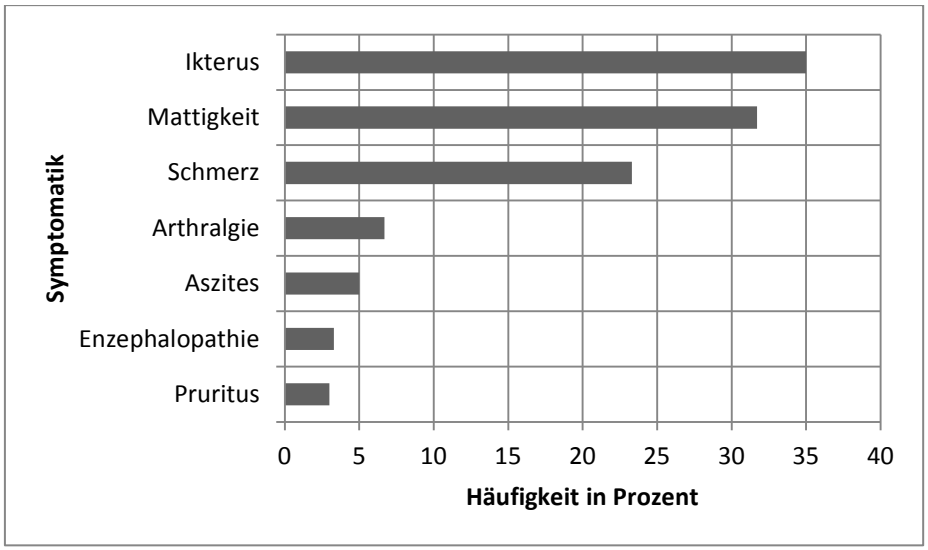

Abb. 9: Symptome und Häufigkeit der klinischen Beschwerden zu Erkrankungsbeginn (n=60)

4.2. Diagnostik

4.2.1. Indikation zur Diagnostik

Ein vielseitiges Bild ergab die Auswertung der Indikation zur eingeleiteten Diagnostik (Abb. 10). Bei 34 (56,7%) der untersuchten 60 Patienten gaben die ambulant gemessenen Transaminasen-Werte Anlass zur weitergehenden Untersuchung. Sowohl erhöhte ASAT- und ALAT-Parameter als auch ein klinisch nachweisbarer Ikterus konnten bei 13 (21,7%) Personen diagnostiziert werden. Darüber hinaus fielen acht (13,3%) Patienten durch alleinigen Haut- bzw. Skleren-Ikterus auf. Bei jeweils einem Erkrankten (1,7%) führten Oberbauchbeschwerden, Übelkeit, Aszites, Unterschenkel-Ödeme bzw. ein erhöhter serologischer Autoantikörper-Titer zur nachfolgenden klinischen Diagnostik.

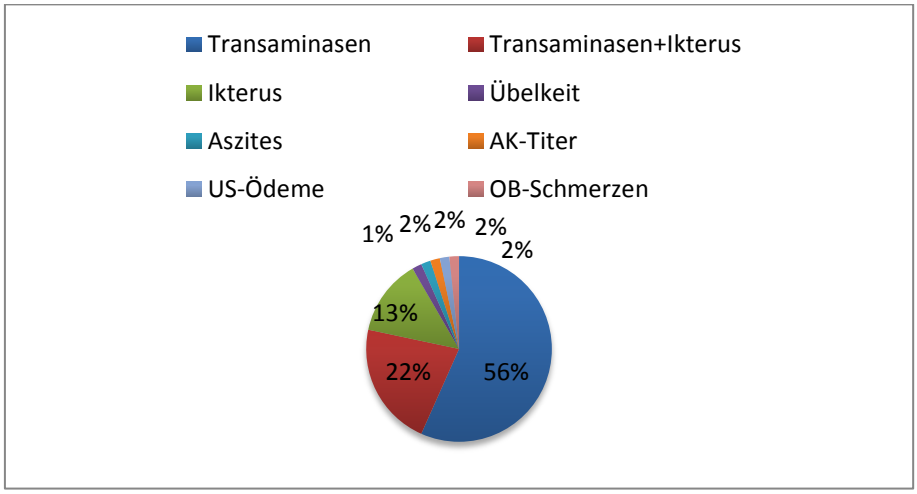

Abb. 10: Häufigkeit und Verteilung der jeweiligen Indikation zur weiteren Diagnostik

4.2.2. Bildgebung (Abdomen-Sonographie)

Ein wichtiges diagnostisches Mittel stellte die Bildgebung zu Krankheitsbeginn dar (Abb. 11). Alle 60 AIH-Patienten erhielten bei Erstvorstellung eine abdominelle Sonographie.

Im Ultraschall sichtbare Veränderungen konnten bei 32 (53,3%) Personen festgestellt werden. Dabei wiesen 35% eine Hepatomegalie auf. Bei 33% der Patienten wurde eine Splenomegalie beschrieben. Wiederum 16% der Kranken waren sonographisch durch eine portale Hypertension auffällig und weitere 16% ließen Organumbau-Vorgänge im Sinne einer Leberzirrhose erkennen.

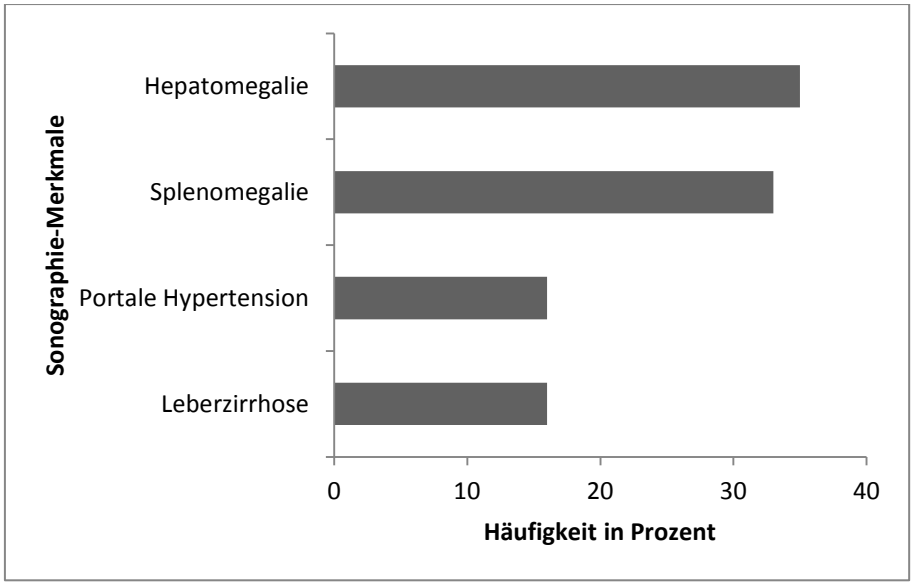

Abb. 11: Initiale Bildgebung (Abdomen-Sonographie) zu AIH-Krankheitsbeginn
Dargestellt sind AIH-typische sonographische Veränderungen (n=60).

4.2.3 Histologie

Die Diagnosestellung der 60 Patienten beruhte überwiegend auf den laborchemisch, klinisch sowie histologisch gesicherten AIH-Krankheitsmerkmalen. Die Befunde sind bei allen Untersuchten im Score-System nach Alvarez et al. (1999) berücksichtigt worden. Diesbezüglich konnten auch Veränderungen im mikroskopischen Untersuchungsbefund analysiert werden (Abb.12). Wir erhoben einen initialen Gesamt-Punkt-Wert bei allen 60 Patienten. Dabei zählten wir 29 (48,3%) „definitive“ AIH-Fälle sowie 26 (43,3%) „wahrscheinliche“ Erkrankungen. Darüber hinaus konnten fünf (8,3%) Patienten mit einem Wert von weniger als 10 Punkten registriert werden. Alle genannten Gruppen wurden nach Durchsicht und Analyse der Krankenblätter abschließend als gesicherte AIH gewertet.

Bei 55 (91,7%) Personen wurden die Ergebnisse der Leberpunktion einmalig beurteilt. Bei neun (16,4%) Patienten erfolgte eine zweite Biopsie, zwei (3,6%) Mal wurden im

gesamten Verlauf jeweils drei histologische Begutachtungen vorgenommen. Im Alvarez-Score genannte AIH-spezifische histologische Krankheits-merkmale traten in voneinander abweichenden Häufigkeiten auf. Die Interface-Hepatitis ließ sich in 19 Fällen (34,5%) nachweisen. Ganz eindeutig spiegelte sich dagegen das Vorkommen der lympho-plasmazellulären Infiltrate wider. Bei 51 (92,7%) Patienten konnten diese Zeichen einer vorliegenden Entzündungsaktivität dokumentiert werden.

Mikroskopisch sichtbare Gallenwegsveränderungen traten bei 14 (25,4%) der AIH-Patienten auf. 13 (23,6%) Betroffenen konnte ein andersartiger histomorphologischer Umbau zugeordnet werden. In drei (5,5%) Befunden wurde ein Rosettenphänomen beschrieben. Ein (1,8%) Patient wies keines der oben genannten Merkmale auf.

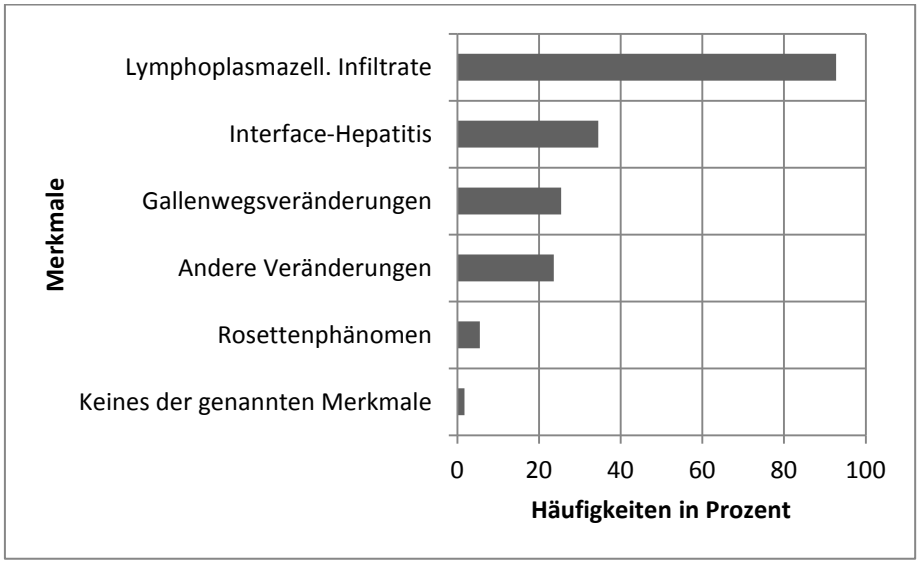

Abb. 12: Histopathologische Merkmale der mikroskopischen Begutachtungen
Grundlage der Beschreibungen sind Merkmale des Alvarez-Score-Systems (n=55).

4.2.4. Fulminante Hepatitis und Begleiterkrankungen

Acht (13,3%) AIH-Patienten entwickelten zu Beginn oder im weiteren Krankheitsverlauf eine fulminante Hepatitis mit ausgeprägten klinischen und laborchemischen Befund-verschlechterungen. Darüber hinaus traten im Rahmen unserer klinischen Beobachtungen gleichzeitig andere Autoimmunerkrankungen bzw. extrahepatische Manifestationen der AIH auf. Neun (15%) der 60 Patienten litten parallel unter Autoimmunerkrankungen. Dabei wiesen zwei von ihnen (3,3%) eine autoimmunhämolytische Anämie auf, bei zwei (3,3%) weiteren AIH-Kranken wurde zusätzlich die Diagnose einer Autoimmunthyreoditis vom Hashimoto-Typ gestellt. Auch andere in der Literatur beschriebene AIH-Begleiterkrankungen konnten bei unseren Untersuchungen belegt werden: bei jeweils einem (1,7%) Patient wurden Morbus

Crohn, Colitis ulcerosa, eine Autoimmunpankreatitis, ein Antiphospholipid-Syndrom sowie eine Psoriasis während der Behandlung beschrieben. Bei 13 (21,7%) Kranken trat im Verlauf ein Diabetes mellitus Typ II auf, der bei acht (13,3%) Erkrankten insulingeführt wurde. Weiteren acht (13,3%) Patienten musste zusätzlich die Diagnose einer Tumorerkrankung gestellt werden (Abb. 13). Dabei handelte es sich um ein Sigma-Karzinom, ein hepatozelluläres Karzinom, ein Harnblasen-Karzinom, ein Bronchial-Karzinom, ein Prostata-Karzinom sowie zwei Patientinnen mit einem Mamma-Karzinom. Eine Patientin entwickelte neben einem papillären Schilddrüsenkarzinom zusätzlich ein Mammakarzinom und im weiteren Verlauf ein Makroprolaktinom.

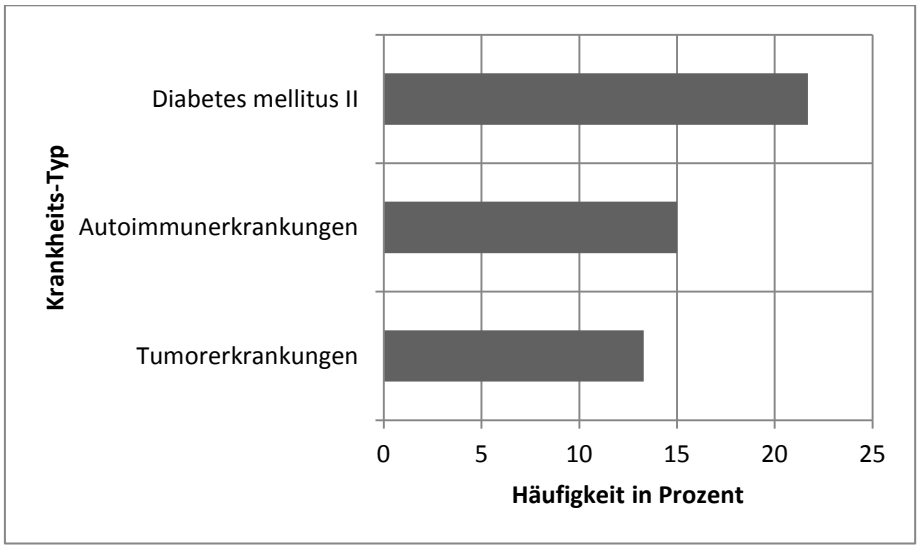

Abb. 13: Häufige Begleiterkrankungen von AIH

Darstellung der im Krankheitsverlauf zusätzlich diagnostizierten Erkrankungen (n=60)

4.3. Laborparameter

Für die Auswertung der zusammengetragenen Laborbefunde ist von Bedeutung, dass die initial erhobenen Daten nicht unter Einfluss einer medikamentösen Therapie erhoben wurden. Zur Diskriminierung einzelner Patientengruppen wurde bezüglich der Enzymaktivitäten eine Gruppierung auf Grundlage der entsprechenden Referenzbereiche des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universität Rostock vorgenommen. Für die ASAT- und ALAT-Befunde erfolgte eine Einteilung in die Kategorien von null bis 35 U/l bzw. über 35 U/l.

Bezüglich der Alkalischen Phosphatase im Serum wurden die Ergebnisse in 38 bis 126 U/l bzw. über 126 U/l eingeordnet. Zur Darstellung der Gamma-Glutamyltransferase-Aktivität

legten wir einen Bereich von null bis 40 U/l bzw. über 40 U/l fest. Die Bilirubin-Befunde wurden in die Gruppen von null bis 22 µmol/l sowie größer als 22 µmol/l kategorisiert. Für die Autoantikörper ANA und ASMA erfolgte die Einteilung der Titerangaben in kleiner gleich 1:320 und in größer als 1:320. Zur Auswertung der Elektrophorese wurden die analysierten Alpha-2- sowie Gamma-Globulin-Fraktionen ebenfalls in jeweils zwei Klassen definiert.

Die Alpha-2-Fraktion teilten wir in die Gruppen von null bis 7,9% und größer als 8,0% ein. Demgegenüber stellten wir den Verlauf der Gamma-Fraktion von null bis 19,9% bzw. größer als 20% dar.

4.3.1.Transaminasen

Im Rahmen der diagnostischen Evaluation wurde das Verhalten der Serum-Transaminasen zu unterschiedlichen Zeitpunkten analysiert (Abb. 14). Lediglich bei einem AIH-Patienten konnte kein initialer Aspartat-Aminotransferase (ASAT) - Befund ermittelt werden.

Zu Krankheitsbeginn registrierten wir bei den 59 dokumentierten Laborkontrollen vier ASAT-Befunde bis 35 U/l. Demgegenüber standen 55 ASAT-Ergebnisse, die über 35 U/l lagen.

Innerhalb des ersten Krankheitsjahres veränderten sich die ASAT-Parameter wie folgt. Bei 13 Patienten zeigte sich ein Befund zwischen null und 35 U/l, gleichzeitig dokumentierten wir 20 Mal einen ASAT-Anstieg über 35 U/l. Im Zeitraum von zwei bis drei Jahren nach Diagnosestellung erfolgten erneute Prüfungen der laborchemischen Entzündungsaktivität. Hierbei ergaben sich bei insgesamt 47 gemessenen ASAT-Befunden 15 Resultate unter 35 U/l sowie 32 Kontrollen oberhalb von 35 U/l. Nach mehr als drei Jahren Krankheitsaktivität ermittelten wir bei 50 Patienten ASAT-Befunde. Dabei wurden 20 Mal Ergebnisse bis 35 U/l erhoben. Parallel konnte bei 30 Patienten ein größerer Wert als 35 U/l bestimmt werden. Die Unterschiede der ASAT-Parameter zwischen Zeitpunkt der Diagnosestellung und den Messwerten nach sechs bis zwölf Monaten erwiesen sich als hoch signifikant ($p<0,001$). Darüber hinaus konnten wir sehr signifikante Verbesserungen zwischen erstmalig erhobenen Laborbefunden und ASAT-Parametern nach zwei bis drei Jahren ermitteln ($p=0,002$). Hoch signifikante Verbesserungen traten auch zwischen Erkrankungsbeginn und mehr als drei Jahren Krankheitsaktivität auf ($p<0,001$).

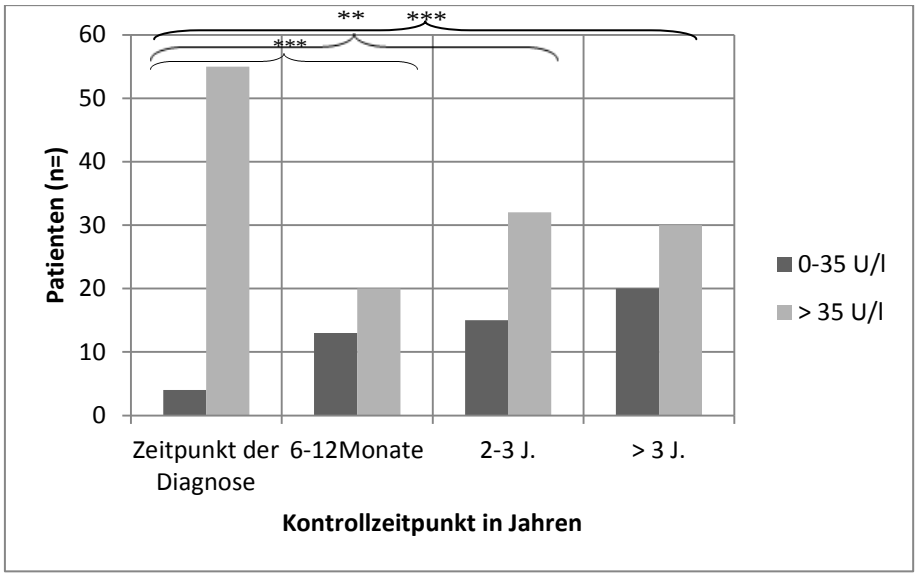

Abb. 14: Beobachtete Häufigkeiten der Aspartat-Aminotransferase (ASAT)-Befunde
Erfasst wurden die Laborwerte zu Beginn, nach einem, nach zwei bis drei und nach mehr als drei Jahren AIH.
(*** p<0,001 im Vergleich zwischen initialen und nach sechs bis zwölf Monaten sowie zwischen erstmalig dokumentiertem Messwert und letztem ASAT-Parameter;
** p=0,002 zwischen Zeitpunkt der Diagnosestellung und nach zwei bis drei Jahren)

Daran anschließend analysierten wir die beobachteten Häufigkeiten der Alanin-Aminotransferase (ALAT) - Parameter in unserem Patientengut (Abb. 15). Zu Krankheitsbeginn konnten 59 Befunde zusammengetragen werden. Dabei zeigten sich sieben Mal ALAT-Werte bis 35 U/l, während bei 52 Patienten Anstiege über 35 U/l herausgestellt wurden. Innerhalb von sechs bis zwölf Monaten nach Diagnosestellung fanden wir insgesamt 34 ALAT-Befunde. Hierbei erfassten wir elf Resultate bis einschließlich 35 U/l und 23 Ergebnisse oberhalb von 35 U/l. Nach zwei bis drei Jahren AIH-Erkrankung konnten 46 ALAT-Werte ermittelt werden. Dabei lagen 16 Parameter zwischen null und 35 U/l und 30 Befunde über 35 U/l. Nach mehr als drei Jahren Krankheitsaktivität konnten wir nochmals 51 ALAT-Werte zusammen tragen. 22 Mal zählten wir Anstiege bis 35 U/l. Im selben Zeitraum fielen 29 Patienten mit Befunden über 35 U/l auf.

Im Ergebnis bestand bei der ALAT-Analyse zwischen Diagnosezeitpunkt und den Messwerten des ersten Krankheitsjahres eine Signifikanz (p=0,027). Zwischen den ALAT-Parametern vom AIH-Beginn und den Kontrollen nach zwei bis drei Jahren ergab sich ein sehr signifikanter Unterschied (p=0,008). Bezüglich der Initial-Befunde und letztmalig dokumentierten Resultaten ermittelten wir eine hoch signifikante Differenz (p<0,001).

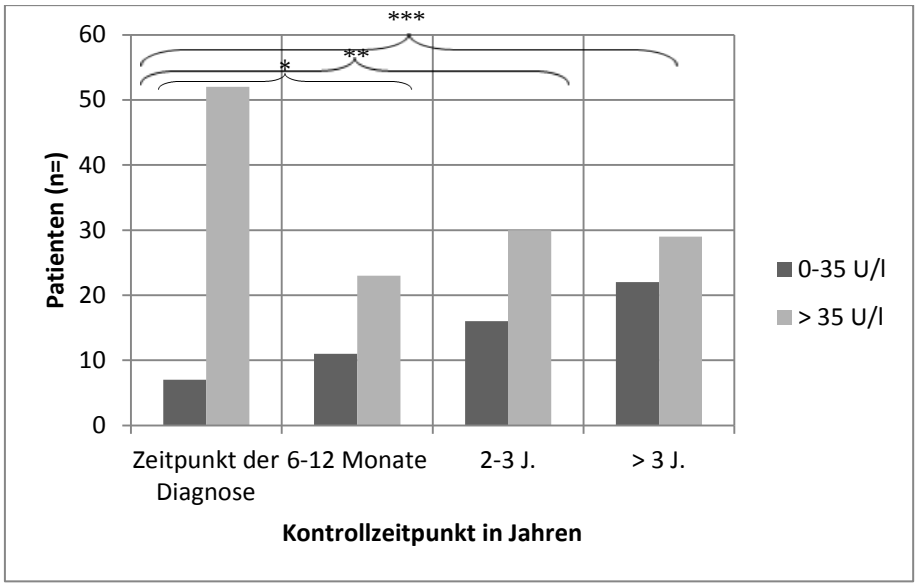

Abb. 15: Beobachtete Häufigkeiten der Alanin-Aminotransferase (ALAT)-Befunde
Graphische Darstellung der Messwerte vom Zeitpunkt der Diagnose, im Verlauf und nach mehr als drei Jahren Erkrankung.
(*** p<0,001 zwischen Anfangswerten und Parametern mehr als drei Jahren AIH;
**p=0,008 im Vergleich von erstmalig erhobenen ALAT-Werten und Kontrollen nach zwei bis drei Jahren;
*p=0,027 zwischen Ausgangsbefunden sowie den Ergebnissen nach einem Krankheitsjahr)

4.3.2. Alkalische Phosphatase (AP)

Ebenfalls erhoben wir die Messwerte der Alkalischen Phosphatase (AP) in unserer Patientengruppe (Abb. 16). Bis auf drei Patienten konnte allen AIH-Kranken ein Anfangsbefund entnommen werden. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zählten wir 14 AP-Befunde zwischen 38 und 126 U/l. In der gleichen Zeitspanne fielen 43 Patienten mit Werten über 126 U/l auf. Nach sechs bis 12 Monaten prüften wir erneut den Verlauf des Cholestase-Parameters. Dabei registrierten wir 28 AP-Werte. Acht Mal verzeichneten wir einen Befund bis 126 U/l. Gleichzeitig wurde bei 20 Patienten ein AP-Befund über 126 U/l bestimmt. Zwischen zwei und drei Jahren nach Erstdiagnose AIH beurteilten wir nochmals die laborchemischen Veränderungen. Bei 21 Patienten lag die Alkalische Phosphatase unter 126 U/l. 20 Mal konnte ein Serum-Spiegel über 126 U/l registriert werden. Abschließend analysierten wir den Verlauf der AP nach mehr als drei Jahren AIH-Erkrankung. Bei 24 Patienten zeigte sich ein Befund bis einschließlich 126 U/l und 19 Mal ein Ergebnis größer als 126 U/l.

Zusammenfassend konnten wir bezüglich der Alkalischen Phosphatase zwischen Erkrankungsbeginn und Verlaufskontrollen nach zwei bis drei Jahren eine Signifikanz

berechnen (p=0,010). Zwischen erstmalig erhobenen Befunden und Laborkontrollen nach mehr als drei Jahren AIH ergaben sich sehr signifikant bessere AP-Befunde (p=0,002). Die Analysen der Resultate nach sechs bis zwölf Monaten bzw. mehr als drei Jahren AIH ergaben signifikante Verbesserungen (p=0,030).

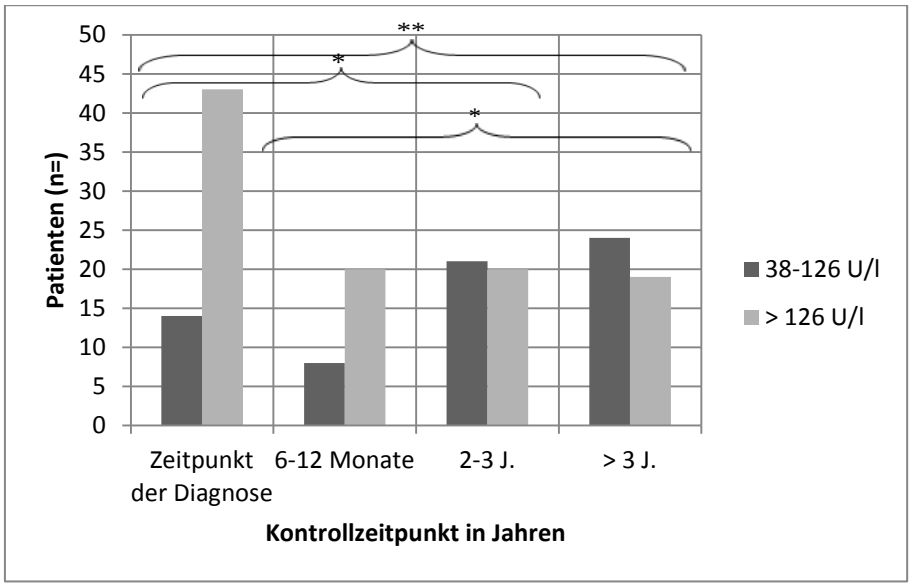

Abb. 16: Darstellung der Häufigkeiten der Alkalischen Phosphatase (AP)-Befunde.
Eingebunden sind Daten vom Beginn, Verlauf und nach mehr als drei Jahren AIH.
(** p=0,002 zwischen AIH-Beginn und nach mehr als drei Jahren;
* p=0,010 zwischen Initial-Befunden sowie nach zwei bis drei Jahren AIH;
* p=0,030 im Vergleich nach sechs bis zwölf Monaten und mehr als drei Jahren)

4.3.3. Gamma-Glutamyltransferase (y-GT)

Diagnostisch relevant ist auch die Aktivität der Gamma-Glutamyltransferase (y-GT) im Serum (Abb. 17). Dazu dokumentierten wir zu Krankheitsbeginn 55 Ausgangsbefunde. Bei sieben Patienten wurden y-GT-Werte bis 40 U/l gemessen. Bei 48 AIH-Patienten ermittelten wir einen größeren Befund als 40 U/l. Innerhalb der ersten zwölf Monate fanden sich elf Ergebnisse bis einschließlich 40 U/l. 20 y-GT- Resultate lagen oberhalb von 40 U/l. Nach zwei bis drei Jahren ergaben die Laborkontrollen bei 17 AIH-Patienten y-GT-Befunde bis 40 U/l. Demgegenüber ermittelten wir 24 Befunde über 40 U/l.
Zur weiteren Analyse untersuchten wir nach mehr als drei Krankheitsjahren die Enzymaktivitäten im Serum. Dabei fielen insgesamt 21 Patienten mit y-GT-Werten bis 40 U/l auf, 26 Patienten hatten laut Krankenblatt höhere Werte. Wir errechneten zwischen erstmalig erhobenem Befund und nach sechs bis zwölf Monaten AIH einen signifikanten Unterschied (p=0,025). Bezüglich der Ausgangsbefunde sowie den Ergebnissen nach zwei bis drei Jahren

Beobachtungszeit ergaben sich sehr signifikante Verbesserungen (p=0,002). Zwischen Beginn und dem Zeitraum von mehr als drei Jahren AIH konnten wir eine hohe Signifikanz der Gamma-Glutamyltransferase-Befunde erheben (p<0,001).

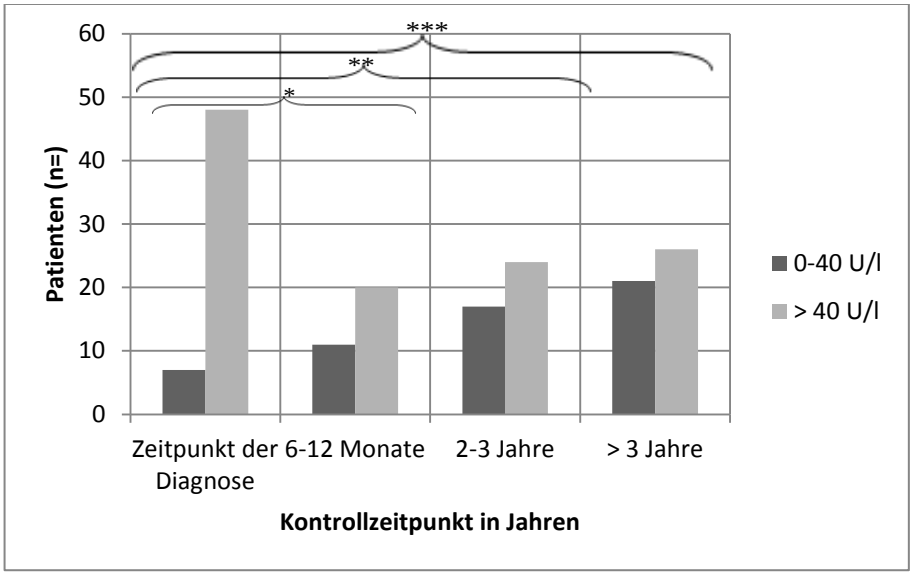

Abb. 17: Beobachtete Häufigkeiten der Gamma-Glutamyltransferase (y-GT)-Befunde.
Erfasst wurden die Werte zu Beginn, im Verlauf und nach mehr als drei Jahren nach Diagnosestellung.
(***p<0,001 zwischen Anfangs-und Verlaufs-Befunden nach mehr als drei Jahren AIH;
**p=0,002 im Vergleich der initalen Ergebnisse sowie nach zwei bis drei Jahren;
*p=0,025 zwischen Ausgangswert und Kontrollen innerhalb des ersten Jahres)

4.3.4. Gesamt-Bilirubin

Unsere Analysen berücksichtigten auch den Bilirubin-Spiegel im Serum aller 60 AIH-Patienten (Abb. 18). Zur einheitlichen Darstellung nutzten wir hierfür die Ergebnisse des Gesamt-Bilirubins. Zum Zeitpunkt der AIH-Diagnosestellung registrierten wir 53 Bilirubin-Befunde. Bei 21 Patienten lag der Spiegel zwischen null und 22 µmol/l. Gleichzeitig konnte 32 Mal ein Wert größer als 22 µmol/l ermittelt werden. Während des ersten Jahres verzeichneten wir insgesamt elf Bilirubin-Befunde im Intervall von null bis 22 µmol/l. Bei zehn Patienten lagen die dokumentierten Werte oberhalb von 22 µmol/l. Nach zwei bis drei Jahren vermerkten wir insgesamt 15 Patienten mit Bilirubin-Befunden bis zu 22 µmol/l. Im gleichen Zeitraum waren 13 Patienten mit einem Bilirubin-Gesamt-Spiegel von über 22 µmol/l auffällig. Nach mehr als drei Jahren klinischer Beobachtung fanden wir bei 17 Patienten einen Bilirubin-Befund bis einschließlich 22 µmol/l und 14 Mal einen oberhalb von 22 µmol/l gemessenen Wert. Somit hat sich der Bilirubin-Spiegel zwischen

Krankheitsbeginn und den Kontrollen zu den jeweiligen Zeitpunkten nicht signifikant verbessert (p>0,05).

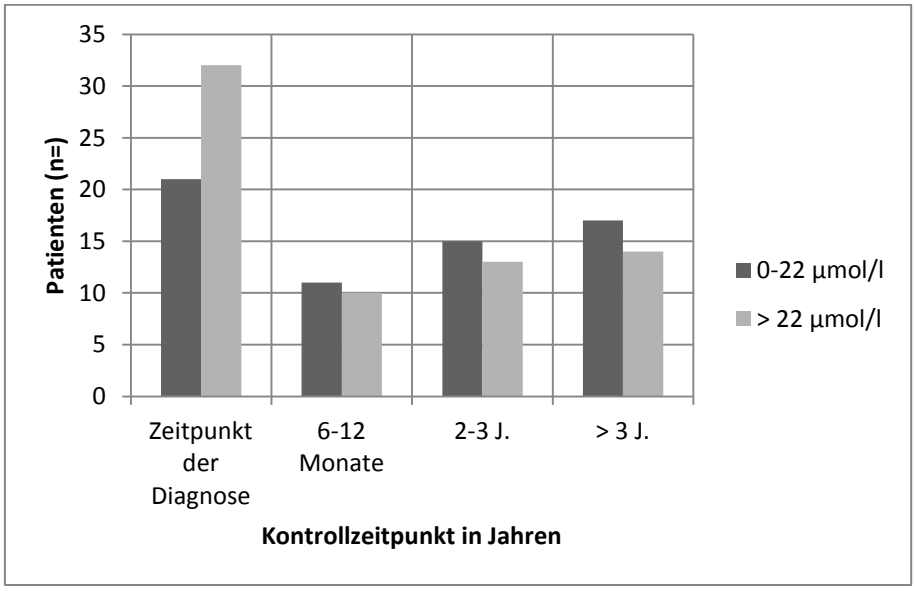

Abb. 18: Beobachtete Häufigkeiten der Bilirubin-Gesamt-Spiegel-Befunde.
Berücksichtigt sind Werte vom Zeitpunkt der Diagnosestellung, im Verlauf und nach mehr als drei Jahren AIH.
(p>0,05 jeweils zwischen Anfangs - und Verlaufsbefunden nach einem, zwei bis drei bzw. mehr als drei Jahren AIH-Erkrankung)

4.3.5. ANA-Autoantikörper

Zur Einschätzung der Krankheitswahrscheinlichkeit und - aktivität untersuchten wir zusätzlich die immunologischen Befunde unserer Patientengruppe. Der Fokus war hierbei auf das Verhalten der ANA- sowie ASMA-Antikörper gerichtet.

In unseren Analysen fanden wir bei 53 Patienten einen initialen ANA-Titer, der Auskunft über das akute Entzündungsgeschehen geben sollte. Bei sieben Erkrankten (11,7%) konnte jedoch kein Anfangsergebnis ermittelt werden. 26 Mal lag der Titer bei kleiner gleich 1:320 und bei 27 Patienten über 1:320. Innerhalb des ersten Krankheitsjahres registrierten wir bei sieben AIH-Patienten einen Befund, der mit kleiner gleich 1:320 angegeben wurde. Parallel zählten wir elf Personen, deren ANA-AK-Resultat größer als 1:320 war. Durchgeführte Kontrollen nach zwei bis fünf Jahren veränderten die Anzahl der beobachteten Häufigkeiten. Zwölf Mal lagen die Befunde unter bzw. acht Mal über 1:320. Zum Vergleich konnten nach mehr als fünf Jahren sieben Patienten mit Titer-Ergebnissen bis 1:320 ermittelt werden. Immerhin sechs AIH-Patienten fielen durch größere ANA-Titer-Werte im Serum auf. Für den ANA-Autoantikörper konnte seit Diagnosestellung keine signifikant bessere

laborchemische Entwicklung bezüglich den im weiteren Krankheitsverlauf untersuchten ANA-Titern berechnet werden (p>0,05) (Abb. 19).

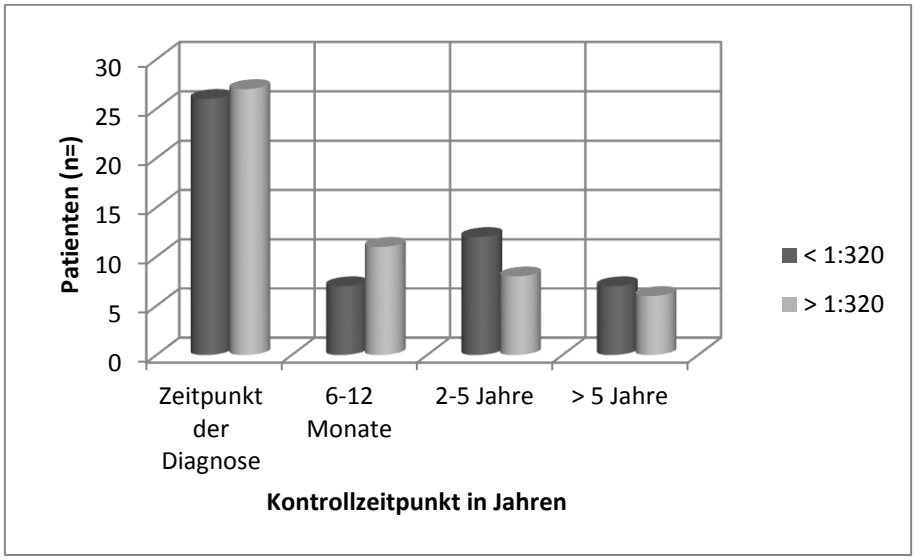

Abb. 19: Darstellung der Antinukleären Antikörper (ANA)-Titer.
Dargestellt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, im Verlauf und zuletzt nach mehr als fünf Jahren AIH-Erkrankung.
(p>0,05 jeweils zwischen erstmalig erhobenen ANA-Messwerten und Kontrollwerten nach zwölf Monaten, zwei bis fünf Jahren sowie mehr als fünf Jahren AIH)

4.3.6 ASMA-Autoantikörper

Darüber hinaus werteten wir die Titer-Verläufe vom ASMA-Antikörpertyp aus (Abb. 20). Zu Krankheitsbeginn wurden hierbei 44 Befunde erfasst. 28 Patienten verzeichneten einen ASMA-Anstieg bis 1:320, 16 Mal dokumentierten wir einen Befund größer als 1:320 im Serum. Während der ersten zwölf Monate zählten wir bei insgesamt 17 Patienten 12 Titer bis einschließlich 1:320. Demgegenüber wurden fünf höhere ASMA-Ergebnisse aufgezeichnet. Nach zwei bis fünf Jahren konnten bei letztlich weniger durchgeführten Kontrollen elf Probanden mit einem Titer bis 1:320 erfasst werden. Bei neun Patienten wurde laut Krankenblatt ein höherer ASMA-Titer bestimmt. Nach mehr als fünf Jahren erreichten ebenfalls neun AIH-Patienten Befunde unter 1:320 und im selben Zeitraum drei Patienten größere ASMA-AK-Serumkonzentrationen. Letztlich konnte nach Auswertung der Ergebnisse vom Krankheitsbeginn sowie abschließenden Kontrolluntersuchungen keine Signifikanz festgestellt werden (p>0,05).

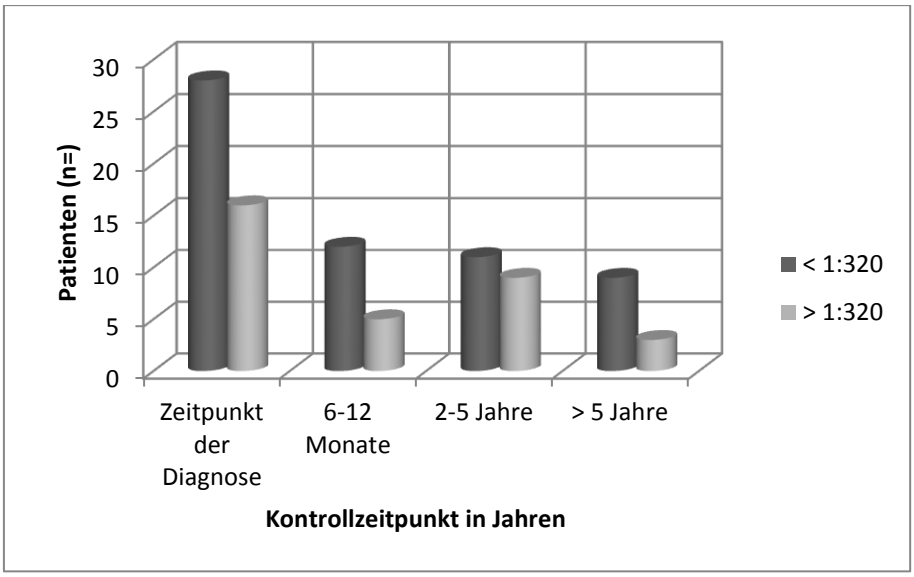

Abb. 20: Darstellung der AK gegen glatte Muskulatur (ASMA)-Titer.

Zeitpunkte der Laborkontrollen sind Krankheitsbeginn, nach einem Jahr, nach zwei bis fünf Jahren sowie nach mehr als fünf Jahren Krankheitsaktivität.

($p>0,05$ zwischen initialen Messwerten und Kontrollen nach sechs bis zwölf Monaten, zwischen Beginn von AIH und zwei bis drei Jahren Erkrankung sowie Ausgangswerten und letztmalig dokumentierten ASMA-Titern)

4.3.7. Alpha-2-Globulin-Fraktion in der Elektrophorese

Ebenso untersuchten wir die Veränderungen in der Serum-Elektrophorese (Abb. 21). Initial erhoben wir bei 49 (81,7%) AIH-Patienten einen Alpha-2-Globulin-Befund. 23 Mal konnte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein Wert bis einschließlich 7,9% bestimmt werden. 26 Untersuchungen ergaben jedoch einen darüber liegenden Befund. Innerhalb der ersten zwölf Monate registrierten wir bei insgesamt 16 Patienten sechs Mal Alpha-2-Werte bis 7,9%. Bei zehn AIH-Patienten wurden Angaben über 7,9% bestimmt. Im Zeitraum zwischen zwei und fünf Jahren nach Diagnosestellung zählten wir fünf Ergebnisse bis 7,9%. Demgegenüber ergaben die Analysen bei 16 Patienten größere Anstiege als 7,9%. Nach mehr als fünf Jahren Krankheitsaktivität ermittelten wir neun Alpha-2-Spiegel bis einschließlich bzw. sechs Resultate größer als 7,9% in der Elektrophorese. Auch hierfür konnte im Vergleich zwischen Krankheitsbeginn, - verlauf und letztmaligen Alpha-2-Elektrophorese-Befunden keine Signifikanz berechnet werden. ($p>0,05$).

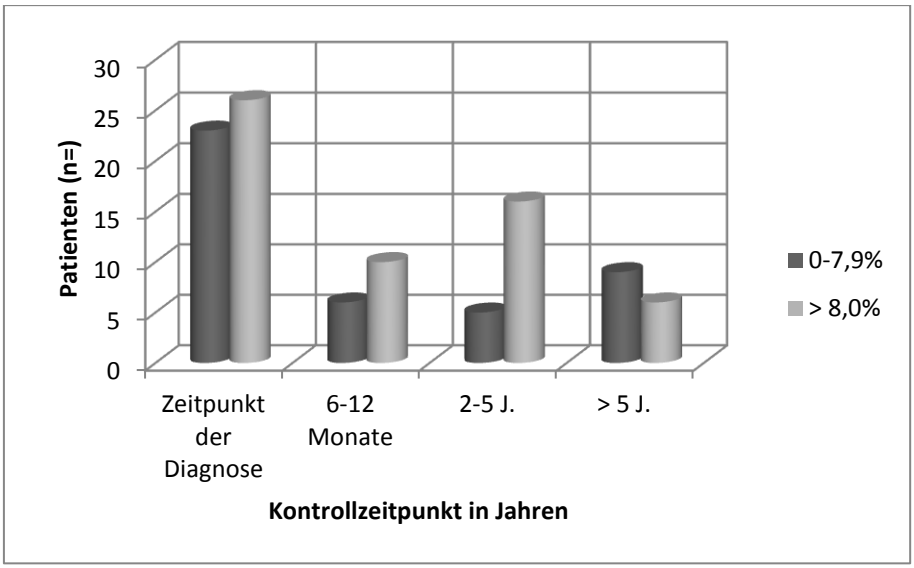

Abb. 21: Alpha-2-Fraktion der Serum-Elektrophorese der AIH-Patienten.
Dargestellt sind die Messwerte zum Zeitpunkt der Diagnose, im Verlauf und letztmalig dokumentierten Laborkontrollen.
($p>0,05$ zwischen Ausgangstitern und Messwerten nach einem Jahr, zwischen Krankheitsbeginn und nach zwei bis fünf Jahren sowie im Vergleich von Anfangswerten und mehr als fünf Jahren AIH)

4.3.8. Gamma-Globulin-Fraktion in der Elektrophorese

Zusätzlich bewerteten wir den Verlauf der Gamma-Fraktion im Krankheitsverlauf (Abb. 22). Bei 51 (85%) AIH-Patienten ließen sich retrospektiv Ausgangsbefunde für die Gamma-Elektrophorese ermitteln. Zum Zeitpunkt der Diagnose konnte bei 13 Patienten ein Anstieg bis 19,9% erhoben werden. 38 Mal dokumentierten wir Resultate der Gamma-Fraktion von über 19,9%. Im Laufe der ersten zwölf Monate wurde bei sieben Personen ein Gamma-Befund bis 19,9% erfasst. Neun Mal zeigte sich jedoch ein größerer Wert in der Elektrophorese. Nach zwei bis fünf Jahren konnten wir jeweils elf AIH-Patienten zählen, bei denen Gamma-Befunde entweder bis einschließlich oder oberhalb von 19,9% registriert wurden. Spätere Analysen nach mehr als fünf Jahren ergaben letztlich neun Ergebnisse unter 19,9% und sieben Angaben von über 20%. Die Entwicklungen der Gamma-Globuline im gesamten Krankheitsverlauf entsprachen nach Auswertung der jeweiligen Befunde tendenziell einer Verbesserung ($p=0,065$).

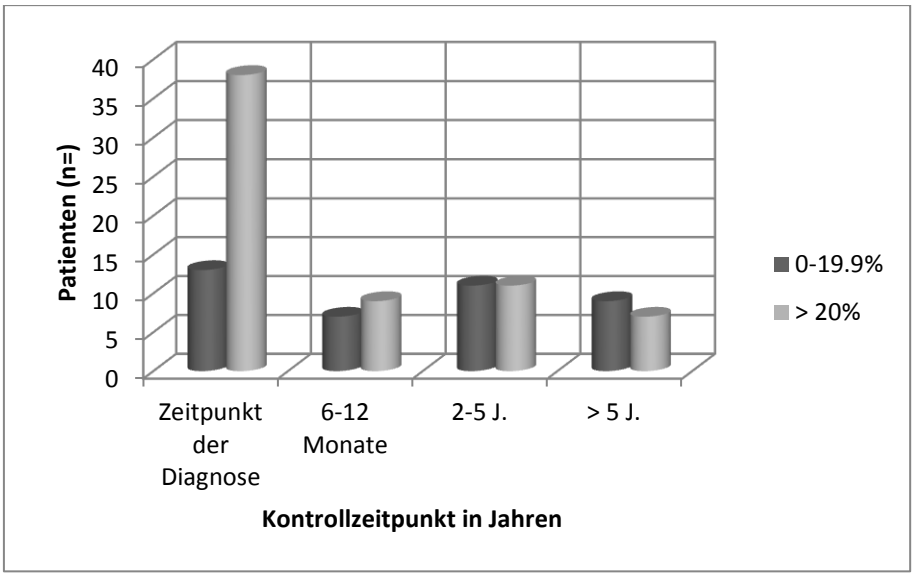

Abb. 22: Darstellung der Gamma-Fraktion in der Serum-Elektrophorese.
Messwerte wurden zu Krankheitsbeginn, nach einem, zwei bis fünf und mehr als fünf Jahren erhoben.
(p=0,065 zwischen Erkrankungsbeginn und Verlaufskontrollen nach einem, zwei bis fünf Jahren sowie mehr als fünf Jahren AIH-Erkrankung)

4.4. Therapie

4.4.1. Initiale Medikation

Bei AIH können verschiedene pharmakotherapeutische Strategien zu Beginn einer Behandlung ihre Anwendung finden (Abb. 23). 29 (48,3%) Patienten erhielten demnach die Steroid-Monotherapie. Unterteilt in die zwei hierbei bevorzugten Präparate kamen unterschiedliche Verteilungen zustande. Prednisolon wurde bei 27 (45%), und Budesonid bei zwei Patienten (3,3%) appliziert. Der kombinierte Einsatz von Steroiden und Azathioprin erfolgte bei 25 (41,7%) aller Patienten.
Davon abweichend wurden einem Patienten (1,7%) Steroide und gleichzeitig Mycophenolat-Mofetil als Initialpräparate verschrieben. Fünf (8,3%) Erkrankte wurden nicht medikamentös eingestellt bzw. lehnten eine notwendige Therapie ab.

4.4.2. Dauer- und Erhaltungsmedikation

Die Auswertung der Erhaltungsmedikation vermittelte kein einheitliches Bild, da mehrere voneinander abweichende Therapiestrategien verfolgt wurden (Abb. 24).
16 (26,7%) Patienten erhielten im Verlauf die Kombinationstherapie aus Steroiden und Azathioprin, davon sechs (10%) Erkrankte Budesonid mit Azathioprin.
Lediglich ein Steroidpräparat bekamen elf Personen (18,3%), dabei sechs (10%) das

Prednisolon und fünf (8,3%) von ihnen das Budesonid. Bei 13 (21,7%) Kranken wurde die Azathioprin-Monotherapie bevorzugt. Weitere fünf (8,5%) AIH-Patienten erhielten die Kombinationsbehandlung aus Prednisolon und Mycophenolat-Mofetil. Davon abgrenzen ließen sich individuelle Behandlungsstrategien. Drei (5%) Personen wurden mit Cyclosporin A behandelt und bei einem (1,7%) Patienten erfolgte der alleinige Einsatz von Mycophenolat-Mofetil. Erwähnenswert scheint die hohe Prozentzahl der Patienten, die keine Dauertherapie erhielten (18,3%).

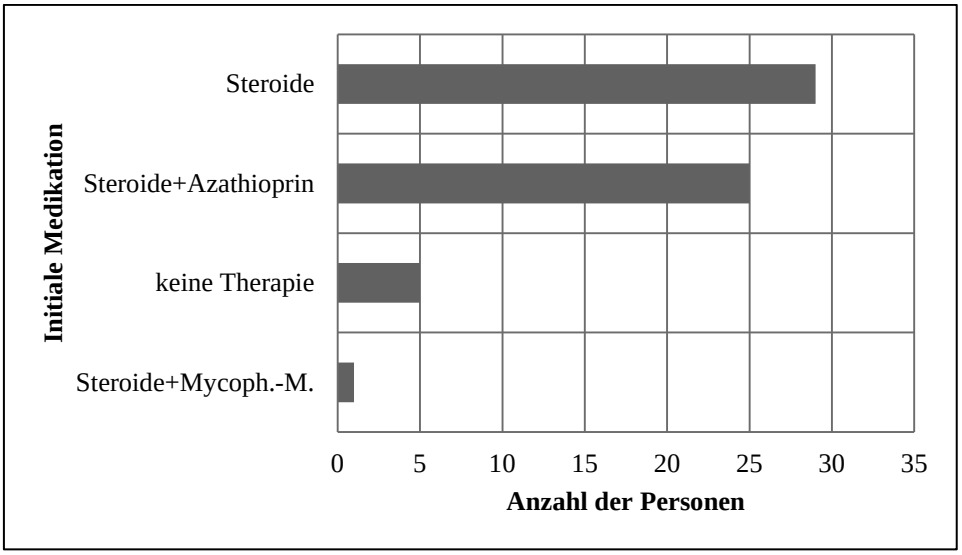

Abb. 23: Verteilung der initialen Medikation (n= 60).
Berücksichtigt wurde auch die Anzahl der Personen ohne Einsatz einer medikamentösen Therapie.

Steroide	n = 11 (18,3%)
Azathioprin	n = 13 (21,7%)
Steroide + Azathioprin	n = 16 (26,7%)
Steroide + Mycophenolat-Mofetil	n = 5 (8,3%)
Mycophenolat-Mofetil	n = 1 (1,7%)
Cyclosporin A	n = 3 (5%)
Keine Erhaltungstherapie	n = 11 (18,3%)
Insgesamt	**n= 60 (100%)**

Abb. 24: Verteilung der Erhaltungsmedikation unserer Patienten laut Krankenblatt (n=60).

4.4.3. Therapie-Erfolg

Bei der Analyse der Therapie-Effektivität wurde zwischen Remission und Teilremission differenziert. Nach mehr als fünf Jahren Beobachtung erfolgte zusätzlich eine Beurteilung hinsichtlich von Therapieversagern bei AIH. Die jeweilige Einteilung wurde nach den bereits genannten Definitionskriterien vorgenommen. Zur besseren Übersicht erfolgte die Beurteilung der Behandlungsstrategie bereits nach sechs bis zwölf Monaten, zwei bis drei Jahren sowie nach mehr als drei Jahren AIH. Es ist zu beachten, dass nicht immer Laborbefunde aller 60 AIH-Patienten zu den festgelegten Kontrollzeitpunkten vorhanden waren. Innerhalb des ersten Krankheitsjahres erreichten 22 (36,7%) Patienten eine Remission. Bei 19 Patienten (31,7%) musste jedoch ein erneuter Entzündungsschub der AIH dokumentiert werden. (Abb. 25). Nach zwei bis drei Jahren ergab sich folgendes Bild. 24 Patienten (40%) gelangten unter der Behandlung in Remission, ebenfalls 24 (40%) AIH-Kranke wurden anhand der vorliegenden Daten als Teilremission gewertet (Abb. 26). Abschließend prüften wir den Therapie-Erfolg nach mehr als drei Jahren AIH. Dabei konnten wir 44 Mal (73,3%) eine Remission belegen. Bei 13 (21,7%) Patienten traten rezidivierende Entzündungsschübe auf, zwei Kranke (3,3%) wurden als Therapieversager eingeordnet (Abb. 27). Die langfristigen Behandlungsergebnisse einer Patientin (1,7%) ließen sich trotz intensiver Recherche nicht nachvollziehen.

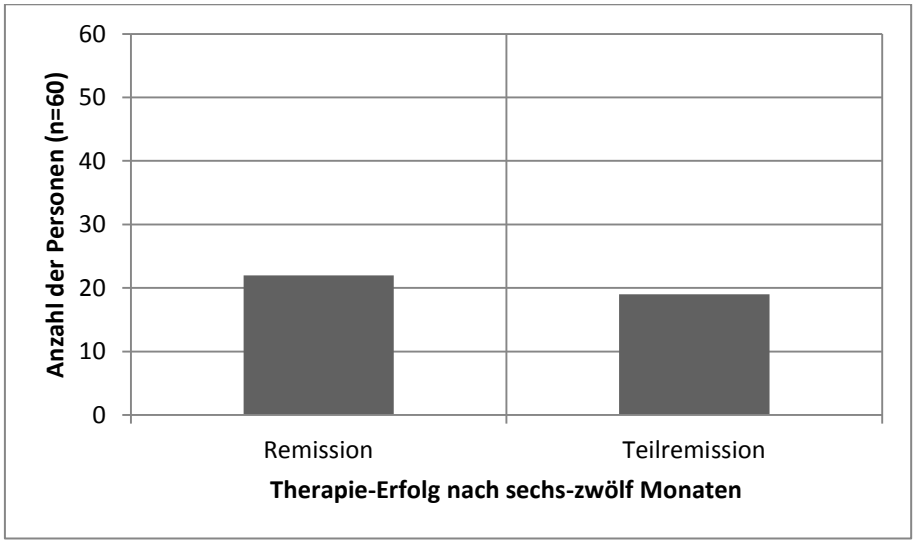

Abb. 25: Graphische Darstellung des Therapie-Erfolges nach sechs-zwölf Monaten AIH. Die Einteilung erfolgte in die Kategorien der Remission bzw. Teilremission.

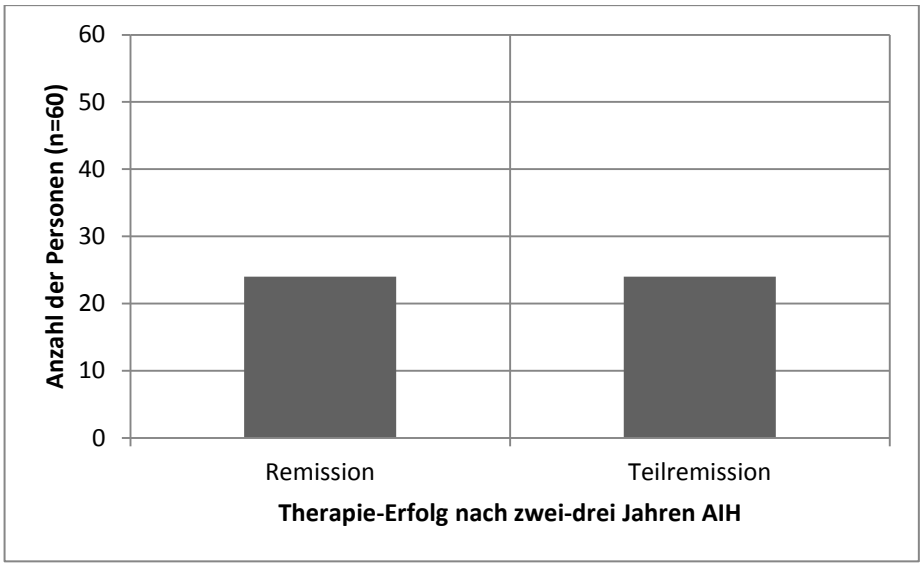

Abb. 26: Darstellung der Behandlungs-Erfolge nach zwei bis drei Jahren der AIH-Erkrankung hinsichtlich Remission und Teilremission.

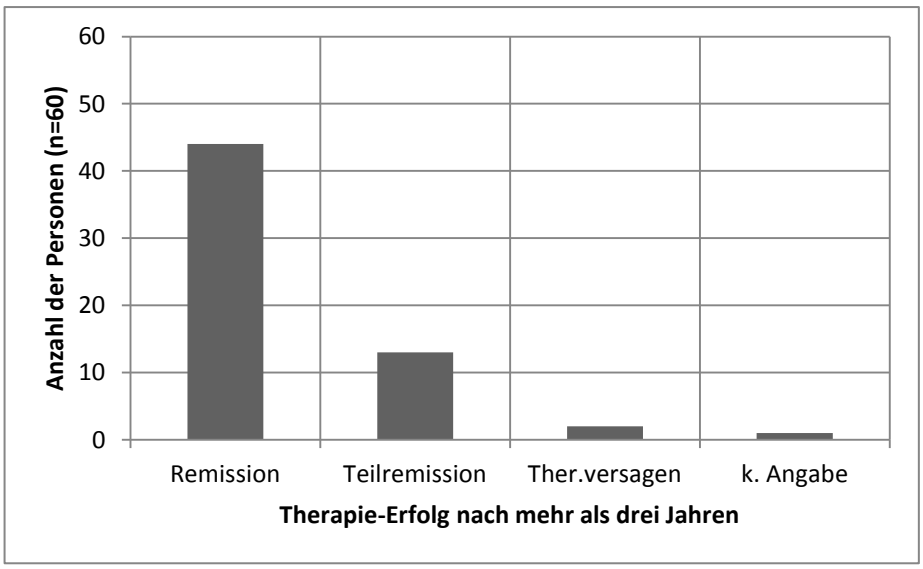

Abb. 27: Therapie-Erfolg nach mehr als drei Jahren AIH. Neben der Remission und der Teilremission wurde bei der Auswertung auch hinsichtlich eines Therapie-versagens unterschieden. Bei einer Patientin konnte auf Grund fehlender Unterlagen keine abschließende Auswertung vorgenommen werden.

4.4.4. Induktion des Therapie-Erfolges

Auf dieser Grundlage beurteilten wir die jeweils entscheidenden therapeutischen Einflüsse, die zu einem Erfolg in der AIH-Behandlung führten (Abb. 28).

Auffällig war dabei die hohe Ansprechrate der Steroidpräparate. Von den 51 dauerhaft Therapierten erfuhren hierunter 24 (47,1%) Patienten langfristig eine Besserung. Differenziert betrachtet, ergab sich folgendes Bild. Unter Prednisolon besserte sich bei 18 (35,3%) Personen das Krankheitsbild, durch Budesonid resultierte eine Erfolgsrate von

11,8%. Dies entsprach einer Anzahl von sechs Personen. Die Kombination aus Steroiden und Azathioprin gestaltete sich elf Mal (22,9%) überzeugend, bei immerhin zehn Patienten (20,8%) wurde durch die Azathioprin-Monotherapie eine generelle Verbesserung induziert. Vier (8,3%) AIH-Probanden profitierten vom alleinigen Einsatz des Mycophenolat-Mofetils, zwei (3,9%) Patienten konnten mit Alternativ-Präparaten erfolgreich behandelt werden.

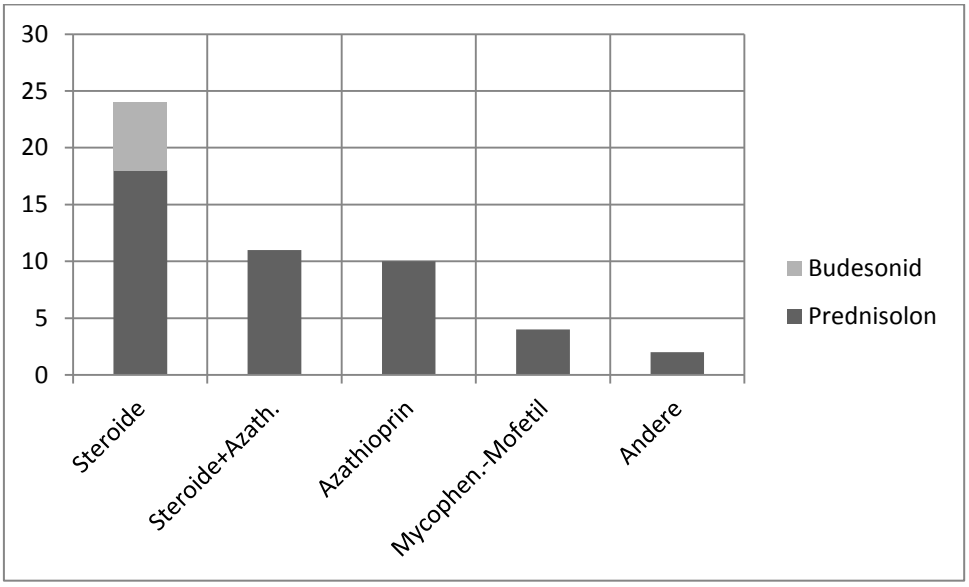

Abb. 28: Graphische Darstellung der Präparate, die einen Therapie-Erfolg induziert haben.

Abgebildet sind die jeweiligen Pharmaka und deren Häufigkeit, die bei unseren AIH-Patienten einen Therapie-Erfolg bewirkt bzw. aufrecht erhalten haben.

4.5. Komplikationen

4.5.1. Leberzirrhose

Weiterhin wurde das Vorliegen einer zu Beginn oder im Verlauf aufgetretenen Leberzirrhose analysiert (Abb. 29). Bei insgesamt 18 (30%) Patienten konnten sonographisch oder auch mikroskopisch leberarchitektonische Veränderungen im Sinne einer Organzirrhose diagnostiziert werden. Dabei litten initial bereits elf (18,3%) Frauen und drei (5%) Männer an einer Leberzirrhose. Im dokumentierten Krankheitsverlauf ließen sich dann noch jeweils zwei (3,3%) weitere Zirrhosen bei beiden Geschlechtern feststellen.

Geschlecht:	Beginn	Verlauf
Frauen:	n=11 (18,3%)	n= 2 (3,3%)
Männer:	n= 3 (5%)	n= 2 (3,3%)
Gesamt:	**n=14 (23,3%)**	**n= 4 (6,7%)**

Abb. 29: Verteilung der Häufigkeiten gesicherter Leberzirrhosen aller Patienten. Die Aufteilung erfolgt entsprechend den beiden Geschlechtern sowie dem jeweiligen Diagnosezeitpunkt.

4.5.2. Nebenwirkungen der Therapie

In der vorliegenden Studie wurde zusätzlich das Ansprechen der applizierten Medikamente während der Behandlung untersucht. Dabei konnten unerwünschte Effekte bzw. Nebenwirkungen bezüglich der Therapie, insbesondere durch Azathioprin ausgelöst, erfasst werden.

Von den insgesamt 29 AIH-Patienten, die entweder monotherapeutisch mit Azathioprin oder kombiniert mit Steroiden behandelt wurden, beendeten insgesamt neun (31%) Personen aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig die Therapie. Vier Patienten (13,7%) wiesen Veränderungen im Differential-Blutbild im Sinne einer Leukozytopenie auf. Ein AIH-Patient (3,4%) wurde wegen einer Pankreatitis auf Alternativmedikamente umgestellt. Zwei Patienten (6,9%) klagten nach individueller Einnahmedauer über abdominelle Beschwerden und Übelkeit. Weitere zwei Patienten (6,9%) reagierten in Form eines allergischen Hautexanthems nach Azathioprin-Einnahme.

4.5.3. Transplantation, HCV und HCC

Auf Grund der in der Literatur beschriebenen Komplikationen von AIH wurden auch die Auswirkungen der langfristig ineffektiven Therapiestrategien untersucht. Zwei Patienten (3,3%) entwickelten im Krankheitsverlauf ein fortschreitendes Leberversagen und mussten nach Ausschöpfung aller konservativen therapeutischen Möglichkeiten transplantiert werden. Eine (1,7%) weibliche Person litt im Verlauf an einem hepatozellulären Karzinom (HCC), wurde unmittelbar nach dem ersten Organersatz ein zweites Mal transplantiert und starb letztlich an den Folgen ihrer Erkrankung. Eine weitere Patientin (1,7%) musste wegen einer chronischen Hepatitis-C-Infektion zusätzlich antiviral behandelt werden. Insgesamt wurden drei Todesfälle (5%) auf Grund der vorliegenden AIH erfasst. Hiervon waren zwei (3,3%) Personen männlichen und ein (1,7%) Patient weiblichen Geschlechts.

4.5.4. Klinik-Aufenthalte

Abbildung 30 gibt die jeweiligen Häufigkeiten der stationären Aufenthalte der Patienten wieder. Unterteilt in einzelne Kategorien ergab sich dabei folgendes Bild. 50 Patienten (83,3%) waren zwischen ein und fünf Mal im Krankenhaus. Fünf (8,3%) aller 60 AIH-Patienten wurden sechs bis zehn Mal stationär aufgenommen. Außerdem musste ein (1,7%) Patient zwischen elf und 15 Mal eine stationäre Behandlung in Anspruch nehmen. Eine Patientin (1,7%) hielt sich insgesamt 41 Mal zur Diagnostik und Therapie in einem Klinikum auf. Bei drei Patienten (5%) ließen sich keine stationäre Aufenthalte nachweisen. Weiterhin wurde die Anzahl der Klinikaufenthalte ausschließlich auf Grund der AIH-Erkrankung analysiert. Diesbezüglich war ein akuter Entzündungsschub der AIH mit sich verschlechternder Klinik und Laborchemie für einen stationären Klinik-Aufenthalt verantwortlich.

46 Patienten (76,7%) mussten bis zu fünf Mal stationär wegen AIH aufgenommen werden. Vier (6,7%) Kranke hielten sich zwischen sechs und zehn Mal in der Klinik auf. Jeweils einer (1,7%) wurde 14 bzw. 41 Mal im Krankenhaus behandelt. Drei (5%) Patienten wurden während ihrer AIH-Erkrankung nicht in einer Klinik versorgt.

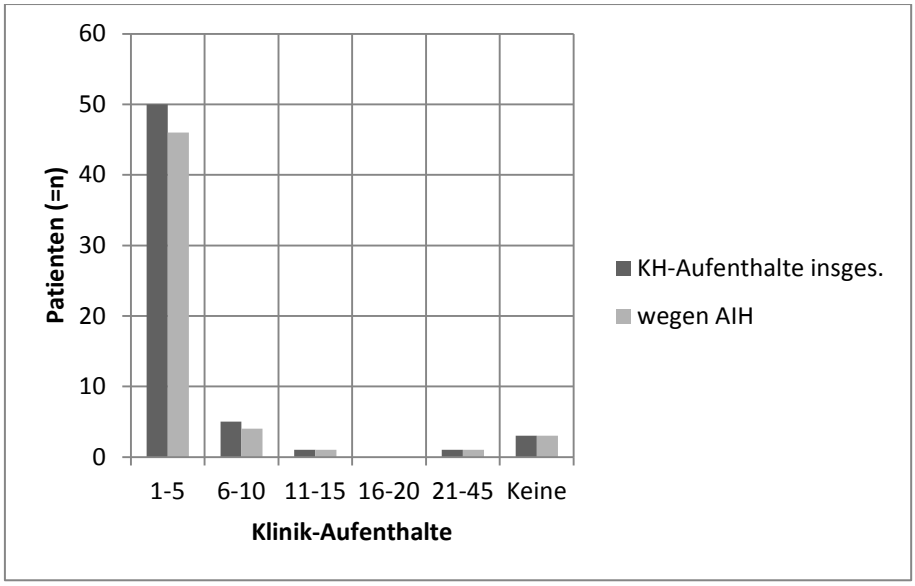

Abb. 30: Graphische Verteilung der Klinik-Besuche der Patienten. Differenziert wurde zwischen AIH-spezifischen Krankenhaus-Aufenthalten und allgemeinen Klinik-Besuchen.

5. Diskussion

5.1. Einleitung

AIH gilt als inflammatorische Lebererkrankung mit bislang nicht eindeutig geklärter Ätiologie. Typischerweise imponiert eine Trias aus serologisch nachweisbarer Hypergammaglobulinämie, Autoantikörpern sowie histologisch sichtbaren Veränderungen im Sinne einer Interface-Hepatitis und verbreiteten Plasmazellinfiltraten (Czaja 1995).

Die AIH ist gekennzeichnet durch einen potentiell chronisch entzündlichen Verlauf, der unbehandelt über eine Gewebedestruktion zur Zirrhose und zum Organversagen führen kann.

Die jährliche Inzidenz beträgt 1,9 pro 100.000 Einwohner im skandinavischen Raum, weiterhin kann von einer Punktprävalenz von 16,9 je 100.000 Einwohner ausgegangen werden (Boberg 1998). Diese Zahlen sind im Verlauf der letzten beiden Jahrzehnte weitgehend konstant geblieben (Luxon 2006). AIH tritt vorzugsweise bei weiblichen, über 40jährigen Personen auf, kann grundsätzlich jedoch bei beiden Geschlechtern in allen Altersgruppen in Erscheinung treten (Strassburg und Manns 2006). Eine multifaktorielle Genese scheint prägend für AIH zu sein. Diskutiert werden primär genetische Polymorphismen, dabei mit herausragender Beteiligung des Major Histocompatibility Complexes (MHC) sowie medikamentöse und umwelttoxische Einflüsse. Singh et al. (2007) heben im Gegenzug die Bedeutung viraler Assoziationen hervor, wonach in ihrem Patientengut AIH durch eine vorangegangene Hepatitis-A-Infektion ausgelöst wurde. Im Zentrum der beschriebenen immunologischen Dysfunktion steht das von Rose und Mackay (2000) erläuterte Modell vom „Molekularen Mimikry“: vereinzelte Epitope erzeugen hierbei Kreuzreaktionen mit Bestandteilen humaner Proteine. Czaja, Doherty und Donaldson (2002) erkennen eine Präferenz der Haplotypen DRB1*0301 und DRB*0401 für AIH. Es existieren zahlreiche Studien, die ein gehäuftes Auftreten von AIH in Kombination mit PSC, PBC sowie AIC beschreiben und unter dem Begriff Overlap-Syndrom zusammenfassen. Alle drei Krankheiten grenzen sich durch klinische, biochemische, immunologische, histologische, aber auch radiologische Aspekte voneinander ab. Weitere Kriterien weisen dagegen auf mögliche Übereinstimmungen dieser Autoimmunerkrankungen hin (Van Buuren et al. 2000).

AIH ist durch das Auftreten von drei speziellen Autoantikörpern gekennzeichnet: ANA, ASMA und LKM/SLA. Ihre Bestimmungen dienen der Definition der vorliegenden

Autoimmunerkrankung, aber auch der serologischen Klassifikation in zwei klinische Subtypen. Invernizzi und Mackay (2008) ordnen ANA- und ASMA-Antikörper dem ersten Typ zu, LKM kennzeichnet die AIH-Typ-2. Durch Chung et al. (2010) konnte kürzlich ein weiterer Subtyp klassifiziert werden. Charakteristisch ist hierbei eine Infiltration von IgG4-positiven Plasmazellen. Histologisch dominieren bei der AIH portal betonte, teilweise auch periportal nachweisbare Entzündungszeichen mit Lymphozyten sowie erhöhten Plasmazellanteilen. Typisch scheint eine unspezifische Symptomatik mit abdominellen Beschwerden, Ikterus, Mattigkeit und weiteren Ausprägungen einer Leberzirrhose. Auf AIH hinweisend können extrahepatische Begleitphänomene wie Diabetes mellitus Typ-2, Arthritis oder Schilddrüsenerkrankungen sein.

Ohne Therapie gestaltet sich die Prognose von AIH schlecht. 40% der Nicht-Therapierten sterben innerhalb von sechs Monaten (Soloway et al. 1972). Bayer et al. (2004) erheben Zahlen, wonach die Fünf-Jahres-Mortalität bei 60% liegt. Umso wichtiger scheint daher der unverzügliche Einsatz einer immunsuppressiven Therapie, was durch Manns und Strassburg (2001) gut belegt werden konnte. Mehrheitlich wird zwischen einer Steroid-Monotherapie und der kombinierten Anwendung von Prednisolon und Azathioprin ausgewählt. Ein promptes Ansprechen auf die medikamentöse Zufuhr erscheint dabei typisch für AIH, bei ausbleibenden Erfolgen muss die vermeintlich gestellte Diagnose nochmals überprüft werden (Bayer et al. 2004). Neuere Präparate haben das therapeutische Spektrum wesentlich erweitert, so bieten effiziente Pharmaka wie Cyclosporin A, Mycophenolat-Mofetil und UDC vielversprechende Behandlungsoptionen. Czaja (2011) erwähnt mit Rapamycin ein weiteres Medikament im AIH-Therapieregime. Entscheidenden Einfluss auf die Krankheitsprognose und den Verlauf nimmt das Vorhandensein einer Leberzirrhose. Oftmals ist der sonomorphologisch erkennbare Organschaden Ausgangspunkt für eine im AIH-Spätstadium durchgeführte orthotope Lebertransplantation. Potts und Verma (2011) unterstreichen die Indikation zu einem umgehenden Organersatz bei der Mehrheit aller AIH-Patienten mit einem initial ausgeprägtem Leberversagen.

Ziel bleibt es daher, durch den unverzüglichen Einsatz von Diagnostik und Therapie maligne Neubildungen und weitere Spätkomplikationen zu vermeiden. Hervorzuheben ist dabei das hepatozelluläre Karzinom (HCC), dessen Inzidenz auf dem Boden einer Leberzirrhose bei AIH jedoch signifikant niedriger ist als bei andersartigen Lebererkrankungen (Teufel et al. 2009).

5.2. Diskussion der eigenen Ergebnisse

5.2.1. Alter und Geschlecht

AIH wird oft als Erkrankung des höheren Alters bewertet. Al-Chalabi et al. (2006) beschrieben in ihren Analysen, dass 20% aller AIH-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits das 60. Lebensjahr vollendet haben. Schramm et al. (2001) legen den Gipfel des Beginns von AIH auf die Dekade vom 50. bis 60. Lebensjahr fest.

In dieser Studie zeichneten sich folgende Altersverteilungen ab. Insgesamt elf (18,3%) Patienten waren bei Krankheitsbeginn zwischen einem und 20 Jahre alt. Vier (6,7%) Personen unseres gesamten Patientengutes befanden sich im Altersintervall von 21 bis 30 Jahren, weitere fünf (8,3%) Personen konnten in die Gruppe der 31 bis 40 Jährigen eingeordnet werden. Wiederum fünf (8,3%) Patienten erkrankten in einem Zeitraum zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr. In der Dekade der 51 bis 60 Jährigen zählten wir 14 Personen (23,3%), und 17 (28,3%) Betroffene waren bei Diagnosestellung zwischen 61 bis 70 Jahre alt. Die zuletzt genannte Gruppe umfasst folglich den größten Anteil aller AIH-Patienten am gesamten Kollektiv. Abschließend registrierten wir vier (6,7%) Patienten, die zur Gruppe der 71 bis 80 Jährigen gerechnet werden konnten.

Unsere Ergebnisse unterstützen somit die in Studien beschriebenen Aussagen, wonach jede Altersgruppe von AIH betroffen sein kann. Darüber hinaus können wir den Altersgipfel, der um das 60. Lebensjahr angegeben wird, eindeutig bestätigen.

Auch die geäußerte Geschlechterpräferenz zugunsten von weiblichen Personen wurde überprüft. Nach Angaben Czajas (2009) sind 76% aller Patienten weiblich. Ebenso geben Alvarez et al. (1999) die mehrheitliche Krankheitsverteilung mit einem Verhältnis von 4:1 bis 6:1 zugunsten von Frauen an. Unsere Analysen können auf ähnliche Zahlen verweisen, wonach 43 (71,7%) dem weiblichen und 17 (28,3%) Personen dem männlichen Geschlecht zugehörig waren.

5.2.2. AIH – Begleiterkrankungen

Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass sich AIH auch extrahepatisch manifestiert und mit typischen Begleiterkrankungen auftreten kann. Strassburg und Manns (1995) assoziierten dabei die rheumatoide Arthritis sowie den Diabetes mellitus als Krankheiten mit autoimmunologischer bzw. allergischer Komponente. Größere Bedeutung in diesem Spektrum besitzen außerdem die Autoimmunthyreopathie (57%) sowie Colitis ulcerosa (24%)

(Strassburg 2006). Chowdhary et al. (2008) zählen außerdem den systemischen Lupus erythematodes, die Zöliakie sowie den Morbus Crohn hinzu. Generell scheint ein Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen häufig zu sein. Saich und Chapman (2008) belegten anhand klinischer Untersuchungen, dass Colitis ulcerosa bei 16% der AIH-Betroffenen vorliegt.

Innerhalb unserer Patientengruppe ergaben sich unterschiedliche Verteilungen. Neun (15%) Personen litten unter autoimmunologischen Begleiterkrankungen, wobei zwei (3,3%) von ihnen wegen einer Autoimmunthyreopathie vom Hashimoto-Typ behandelt wurden.

Ein (1,7%) weiterer Patient litt gleichzeitig unter Colitis ulcerosa. Eine Person wurde während des klinischen Verlaufes mit Morbus Crohn symptomatisch. Bei 13 (21,7%) AIH-Patienten stellten wir in der Folge einen Diabetes mellitus-Typ 2 fest.

Dementsprechend belegen unsere Ergebnisse die genannten Begleitphänomene. Strassburgs (2006) Annahme, wonach 50% der AIH-Patienten an zusätzlichen Autoimmunerkrankungen leiden, konnten wir letztlich nicht bestätigen.

5.3. Klinik und Symptomatik

AIH bietet ein variables Krankheitsbild, das anfänglich nur schwer zugeordnet werden kann. Bayer et al. (2004) betonten die regelmäßig auftretenden Arthralgien ohne manifeste Arthritis, unter denen viele Patienten leiden. Weiterhin deuten unspezifische Symptome wie Übelkeit, Mattigkeit, Pruritus und Schmerzen im Bereich des Abdomens auf AIH hin. Ein generalisierter Ikterus wird mit 70%iger Häufigkeit angegeben, Spätstadien von AIH werden schließlich von Leberhautzeichen, Aszites, hepatischer Enzephalopathie und Ösophagusvarizenblutungen dominiert (Strassburg 2006). 49% der betroffenen Personen entwickeln ein akutes Krankheitsbild, gelegentlich können auch fulminante Verläufe einer Hepatitis beobachtet werden. Dass AIH auch asymptomatisch fortschreiten kann, bewiesen Kogan et al (2002). Bei 34% ihrer untersuchten Patienten traten im Verlauf keine klinischen Beschwerden in den Vordergrund.

Die Mehrheit unserer Patienten litt unter einem Ikterus (35%), Mattigkeit gaben 31,7% an, und Schmerzen im rechten Oberbauch bzw. im Bereich des oberen Epigastriums äußerten 23,3% der Patienten. 6,7% aller Kranken fielen außerdem mit Arthralgien auf, bei 5% der Erkrankten gelang der sonographische Nachweis von Aszites. 3,3% der 60 Personen wurden auf Grund einer Enzephalopathie stationär aufgenommen. Lediglich 3% der AIH-Patienten

äußerten zu Beginn Pruritus als subjektiv empfundene Veränderung. Acht (13,3%) Betroffene entwickelten initial oder im weiteren Krankheitsverlauf eine fulminante Hepatitis mit entsprechender Trias aus Ikterus, deutlich erniedrigtem Quick-Wert als Zeichen einer verminderten Lebersynthese-Leistung und Bewusstseinsstörungen. Somit decken sich die Befunde unserer retrospektiven Analyse mit den in der Literatur erwähnten Symptomen und publizierten Häufigkeiten.

5.4. Diagnostik

5.4.1. Verlaufsbeurteilung

Die Diagnostik der AIH gilt seit der Einführung des Score-Schemas nach Johnson und McFarlane (1993) als wesentlich strukturierter und abgrenzbar gegenüber anderen Lebererkrankungen. Darauf basierend konnten Alvarez et al. (1999) ein überarbeitetes, mittlerweile etabliertes System zur Verlaufsbeurteilung mit einzelnen Kriterien zusammenstellen (s. Abb.1). Demnach gilt die Diagnose AIH als „definitiv“ wenn mehr als 15 Punkte vor bzw. 17 Punkte nach einer Therapie erreicht wurden. Davon unterscheidet sich die „wahrscheinliche“ AIH durch einen erzielten Score von 10 bis 15 vor und 12 bis 17 Punkten nach einer möglicherweise eingeleiteten Behandlung (Boberg et al. 1996).
Mehrere Studien teilen laut Alvarez et al. (1999) die Auffassung, dass durch das Score-System eine 97 bis 100%ige Sensitivität für AIH erreicht werden kann.
Wir berechneten für jeden Patienten einmalig das Alvarez-Score-Resultat zu Krankheitsbeginn. Bei 29 (48,3%) Personen konnten demnach eine „definitive“ AIH mit mehr als 15 Punkten dokumentiert werden. In 26 (43,3%) Fällen ergaben sich eine „wahrscheinlich“ vorliegende AIH-Erkrankung mit mindestens 10 Punkten. Bei fünf (8,3%) Patienten wurde ein Gesamtwert von weniger als 10 Punkten ermittelt. Nach Analyse dieser Krankheitsblätter werteten wir alle drei Gruppen als gesicherte AIH-Erkrankung.
Wir bestätigten anhand unserer Ergebnisse die Aussagefähigkeit und Verlässlichkeit des angewendeten Score-Schemas in der AIH-Diagnostik.

5.4.2. Histologie

AIH bietet mitunter eindeutige und typische histopathologische Veränderungen, die die Stellung der Diagnose konkretisieren können. Die histologische Begutachtung von punktiertem Leberparenchym stellt dabei eine verlässliche und aussagefähige Methode dar. Johnson und McFarlane (1993) beschreiben bei ihrem Score-Entwurf, dass insbesondere bei

wiederholten Rezidiven von AIH eine lobuläre oder intraazinäre Hepatitis-Form auftritt. Charakteristischerweise imponieren neben einer nekrotisch bedingten Interface-Hepatitis breite entzündliche Infiltrate, die durch lymphoplasmazelluläre Strukturen unterhalten werden. Dienes et al. (2002) beschreiben das durch sogenannte Mottenfrassnekrosen geprägte Bild dieser Grenzphasen-Hepatitis. Besonders bei der akuten Form von AIH dominieren zentrilobuläre Nekrosen mit Plasmazellinfiltraten und Gallenwegsveränderungen. (Ichai et al. 2007). Als weiteres Kennzeichen beschreiben Oo, Hubscher und Adams (2010) ein in vielen Leberschnittpräparaten nachweisbares Rosettenphänomen im Bereich der periportalen Hepatozyten. Strassburg und Manns (2009) empfehlen perkutane Leberpunktionen in mehreren Intervallen: zunächst zur Diagnosefindung, vor Therapiebeginn, zur Beurteilung der entzündlichen Aktivität (Grading) und des Fibrosestadiums (Staging) sowie zur endgültigen Bestätigung von AIH. Luxon (2006) betont jedoch, dass der Anstieg der Transaminasen nicht mit dem Schweregrad einer erkennbaren Leberzellschädigung korreliert.

Wir konnten beweisen, dass auch in unserer Studie die histologische Untersuchung einen beachtlichen Stellenwert in der Beurteilung der Krankheitsaktivität einnimmt. 55 (91,7%) Patienten wurden mindestens einmal im Verlauf punktiert. Es fiel ein klar abgrenzbares Ergebnis auf, wonach bei 51 (92,7%) Personen das akute Entzündungsgeschehen durch lymphoplasmazelluläre Infiltrate charakterisiert wurde. 19 (34,5%) AIH-Patienten zeigten die Merkmale einer Interface-Hepatitis. Weiterhin zählten wir 14 (25,4%) Mal mikroskopisch nachweisbare Veränderungen der Gallenwege. 13 (21,7%) Patienten konnten andersartige, nicht weiter aufgeführte histomorphologische Merkmale zugeschrieben werden.
In drei (5,5%) Befunden erkannten wir das Rosettenphänomen. Einem (1,8%) Betroffenen ließ sich keines der genannten Merkmale zuordnen. Die Bedeutung der wiederholten Gewebepunktionen während der gesamten klinischen Beobachtungsphase unterstreichen folgende Zahlen: neun (16,4%) AIH-Patienten wurden ein zweites Mal histologisch kontrolliert, zwei (3,6%) weitere Personen, laut Krankenblatt, insgesamt drei Mal. Somit ergeben sich bei unseren Untersuchungen klar erkennbare mikrostrukturelle Veränderungen, die die in anderen Studien beschriebenen Erkenntnisse weitgehend bestätigen.

5.4.3. Leberfunktionsparameter

Vor allem die initial erhöhten Serum-Transaminasen geben Anlass, eine ergänzende Diagnostik durchzuführen. Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und Alanin-Aminotransferase

(ALAT) bieten insbesondere bei fulminanten Schüben deutlich erhöhte Messwerte im Routinelabor. Die akute Form der AIH, die über mindestens sechs Monate andauert, fällt nach Ansicht Czajas (2009) gegenüber dem chronischen Verlauf durch einen deutlicheren Anstieg der beiden Transaminasen auf. Für AIH typisch sind laut Strassburg (2006) eine Zunahme der ASAT und ALAT-Befunde auf mindestens das 1,5fache der Norm. Daneben dienen die Bestimmungen der Alkalischen Phosphatase (AP) sowie der Gamma-Glutamyltransferase (y-GT) als sinnvolle Ergänzungen, um Leberfunktion und Krankheitsaktivität eingehend beurteilen zu können. Die Bewertung des Bilirubin-Spiegels erlaubt zudem eine differenzialdiagnostische Abgrenzung bezüglich weiterer autoimmuner Lebererkrankungen wie PSC bzw. PBC und den zugehörigen Overlap-Syndromen.

Aspartat-Aminotransferase (ASAT)

Ein wichtiger Bestandteil der laborchemischen Diagnostik ist die Bestimmung der Aspartat-Aminotransferase (ASAT) im Serum. Viele Autoren weisen bei ihren Analysen auf die initial ausgeprägten ASAT-Veränderungen im Routinelabor hin (Strassburg 2006, Czaja 2009).

In unserer Studie erfassten wir zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vier Patienten mit ASAT-Befunden bis einschließlich 35 U/l. Bei 55 Patienten konnte ein ASAT-Messwert über 35 U/l festgestellt werden. Innerhalb der ersten zwölf Krankheitsmonate fanden wir bei 13 Personen ASAT-Befunde, die bis 35 U/l angegeben wurden sowie 20 Patienten mit Werten oberhalb von 35 U/l im Serum. Nach zwei bis drei Jahren lagen bei 15 Patienten die ASAT-Parameter unter 35 U/l, während 32 Serum-Kontrollen einen Befund von größer als 35 U/l ergeben hatten. Abschließende Untersuchungen nach mehr als drei Jahren Krankheitsaktivität führten zu folgendem Ergebnis: bei 20 Patienten wurde ein ASAT-Befund bis 35 U/l verzeichnet, parallel lagen bei 30 Personen die gemessenen Werte oberhalb von 35 U/l.

Seit Beginn von AIH und innerhalb der ersten Krankheitsjahres ergaben sich hoch signifikante Verbesserungen ($p<0,001$) hinsichtlich des ASAT-Parameters im Patienten-Serum. Vom Zeitpunkt der Diagnosestellung an und den Messwerten nach zwei bis drei Jahren AIH ermittelten wir sehr signifikante ($p=0,002$) Verbesserungen. Die Analysen der ASAT-Befunde bezüglich des Zeitraumes vom Beginn und nach mehr als drei Jahren Erkrankung ergaben wiederum eine hohe Signifikanz ($p<0,001$). Somit können wir auch anhand unserer ASAT-Verlaufsdaten den Erfolg der medikamentösen Therapie bestätigen.

Alanin-Aminotransferase (ALAT)

Die statistischen Auswertungen der ALAT-Verläufe führten zu ähnlichen Ergebnissen.

Initial erfassten wir sieben Serum-Befunde bis 35 U/l. Bei 52 Patienten lagen die ALAT-Messwerte oberhalb von 35 U/l. Im Zeitraum des ersten Krankheitsjahres konnten elf AIH-Patienten Befunde bis einschließlich 35 U/l zugeordnet werden, 23 Mal verzeichneten wir einen ALAT-Wert größer als 35 U/l. Erneute laborchemische Untersuchungen nach zwei bis drei Jahren führten zu 16 ALAT-Ergebnissen bis einschließlich 35 U/l. Gleichzeitig erfassten wir 30 Probanden mit darüber liegenden ALAT-Befunden. Spätere Analysen deuteten eine rückläufige Entzündungsaktivität an. Nach mehr als drei Jahren AIH-Erkrankung konnten insgesamt 51 ALAT-Befunde erhoben werden. Dabei wurde 22 Mal ein Messwert bis 35 U/l vermerkt. Bei 29 Patienten zeigten sich Serum-Befunde oberhalb von 35 U/l im Serum.
Zusammenfassend konnten wir anhand unserer Analysen einen signifikanten Rückgang der ALAT-Befunde vom Erkrankungsbeginn und den Labordaten nach einem Jahr AIH belegen ($p=0,027$). Innerhalb des Zeitraumes zwischen initial erhobenen Messwerten und ALAT-Parametern nach zwei bis drei Jahren Krankheitsaktivität ermittelten wir einen sehr signifikanten Unterschied ($p=0,008$). Abschließende Analysen, die die Veränderungen zwischen Ausgangsbefunden und den Ergebnissen nach mehr als drei Jahren Beobachtung anzeigen, wiesen auf eine hohe Signifikanz hin ($p<0,001$).
Schramm et al. (2001) werteten auch in ihrer Studie das Verhalten der Alanin-Amino-transferase (ALAT) aus. Sie können demnach auf keinen signifikanten Rückgang der ALAT-Messwerte verweisen.

Alkalische Phosphatase (AP)

Zur weiteren Einschätzung der AIH-Verlaufsentwicklung dienen die Bestimmungen der Alkalischen Phosphatase (AP) im Serum. Die Berechnung des Quotienten aus dem Verhältnis der Alkalischen Phosphatase und der Alaninaminotransferase (ALAT) im Alvarez-Score – System trägt zudem mit zur Diagnosefindung sowie -stellung bei. Wir konnten bei 57 (95%) Patienten initiale Befunde aus dem Krankenblatt zur Datenanalyse entnehmen. Dabei lagen die AP-Befunde 14 Mal zwischen 38 und 126 U/l. Gleichzeitig zählten wir 43 Befunde über 126 U/l. Innerhalb der ersten zwölf Monate ergaben sich bei acht Patienten AP-Befunde zwischen 38 und 126 U/l. Zusätzlich registrierten wir 20 Patienten mit Serum-Werten über 126 U/l. Nach zwei bis drei Jahren verzeichneten wir bei 21 Patienten AP-Messwerte bis 126 U/l, während bei 20 Patienten dieser Befund noch überschritten wurde. Nach mehr als drei Jahren AIH-Erkrankung wurden 24 Patienten mit einem AP-Wert bis 126 U/l erfasst sowie 19 Personen mit einem Serum-Messwert von über 126 U/l. Somit resultierte zwischen erstmalig erhobenen Befunden und Laborkontrollen nach mehr als

drei Jahren AIH sehr signifikant bessere AP-Resultate (p=0,002). Nach sechs bis zwölf Monaten und mehr als drei Jahren Dokumentation ermittelten wir einen signifikanten Unterschied (p=0,030). Zwischen den anfänglichen Resultaten und entsprechenden Vergleichswerten nach zwei bis drei Jahren der Erkrankung ergaben sich signifikant niedrigere AP-Befunde (p=0,010).
Auch Al Chalabi et al. (2006) überprüften die Entwicklungen der AP im Serum von AIH-Patienten. Ihren Publikationen zufolge konnten jedoch keine signifikant niedrigeren Befunde für die Alkalische Phosphatase ermittelt werden.

Gamma-Glutamyltransferase (y-GT)

Die Auswertung der Gamma-Glutamyltransferase (y-GT) im Serum bildet ein weiteres Element der AIH-Diagnostik.
Wir konnten bei 55 (91,7%) Patienten y-GT-Befunde zu Krankheitsbeginn erfassen. Dabei wurden sieben Mal Enzymwerte bis 40 U/l dokumentiert, 48 Patienten hatten laut Krankenblatt einen Ausgangsbefund von über 40 U/l zu verzeichnen.
Im ersten Krankheitsjahr nach AIH-Diagnose ergaben sich bei elf Patienten Ergebnisse bis einschließlich 40 U/l. Demgegenüber wurden 20 Personen mit einem Befund oberhalb von größer als 40 U/l registriert. Nach zwei bis drei Jahren ergaben die Laborkontrollen bei 17 Patienten y-GT-Anstiege bis 40 U/l. Bei 24 Serumkontrollen wurde dieser Referenzwert überschritten. Nach mehr als drei Krankheitsjahren fielen 21 Patienten mit Befunden bis 40 U/l auf, bei 26 Patienten zeigten die Laborkontrollen einen noch größeren y-GT-Befund im Serum an. Wir erhoben bezüglich der Ausgangsbefunde sowie den Befunden des ersten Krankheitsjahres eine Signifikanz (p=0,025). Zwischen den initialen Resultaten und den Ergebnissen nach zwei bis drei Jahren AIH errechneten wir sehr signifikante Verbesserungen (p=0,002). Zwischen Krankheitsbeginn und nach mehr als drei Jahren Beobachtungsdauer konnte eine hohe Signifikanz für diesen Parameter belegt werden (p<0,001).
Diese Analysen decken sich nicht mit den Studien von Al Chalabi et al. (2006), die bei der Auswertung der Serum-y-GT keinen statistisch signifikanten Rückgang deklarieren konnten.

Gesamt-Bilirubin

Die Analyse der Bilirubin-Spiegel-Befunde spielt auch eine Rolle bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung hinsichtlich anderer Lebererkrankungen wie PBC, PSC und deren Overlap-Syndromen. Initial standen von 53 Patienten die Gesamt-Bilirubin-Befunde für unsere Auswertung zur Verfügung. Dabei konnten 21 Patienten mit einem

Bilirubin-Spiegel bis 22 µmol/l gezählt werden, darüber hinaus wurden 32 Patienten Befunde von über 22 µmol/l zugordnet. Im ersten Krankheitsjahr erfassten wir insgesamt elf Bilirubin-Befunde bis einschließlich 22 µmol/l im Serum. Bei zehn Personen lagen die erhobenen Befunde oberhalb dieser Marke. Nach zwei bis drei Jahren fielen 15 Patienten mit Bilirubin-Werten bis 22 µmol/l auf, während 13 Mal ein Bilirubin-Gesamtspiegel von über 22 µmol/l registriert wurde. Mehr als drei Jahre nach AIH-Diagnosestellung wurden insgesamt 31 Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Bei 17 Patienten erhoben wir einen Gesamt-Bilirubin-Befund bis einschließlich 22 µmol/l, bei 14 Personen wurde dieser Referenzwert überschritten.

Laut unseren Analysen konnten für die Bilirubin-Werte im gesamten Verlauf der Untersuchungen keine Signifikanz berechnet werden ($p>0,05$).

Somit ermittelten wir identische Ergebnisse wie Al Chalabi et al. (2006), die im Rahmen ihrer Studie ebenfalls keinen signifikanten Rückgang des Gesamt-Bilirubins bei AIH-Patienten herausfinden konnten.

5.4.4. Immunologische Befunde

Zur Verifizierung von AIH gelten die Nachweise der Autoantikörper als notwendiges, aber nicht allein ausreichendes Kriterium. Dabei existieren „definierte“ Marker wie ANA, ASMA und LKM, von sekundärer diagnostischer Relevanz sind Anti-LC1-, pANCA-, Anti-SLA/LP- sowie Anti-ASGPR-Antikörper. Titerhöhen größer als 1:40 bei Erwachsenen und 1:20 für ASMA sowie 1:10 für LKM-1 bei Kindern werden als seropositiv gewertet (Manns und Vogel 2006). Demgegenüber konstatieren Johnson und McFarlane (1993), dass bei etwa 20% der AIH-Betroffenen kein Antikörper-Nachweis gelingt. Bayer et al. (2004) empfehlen die Immunfluoreszenz auf Gewebeschnitten zur Antikörper-Bestimmung, zum ANA-Nachweis die zusätzliche Einbindung von HepG2-Zellen. Den Autoantikörpern selbst kann nach Gebre-Medhin (2001) jedoch keine pathogenetisch entscheidende Funktion zugeschrieben werden.

Unser Interesse galt vornehmlich dem serologischen Verhalten der ANA- und ASMA-AK im fortschreitenden Krankheitsverlauf.

Antinukleärer Antikörper (ANA)

ANA-AK waren die ersten Autoantikörper, die eindeutig mit AIH assoziiert werden konnten. Als eher unspezifische Marker treten ANA-AK in gleicher Weise bei PSC, PBC, viralen Hepatitiden, medikamentös-induzierten Hepatitis-Formen sowie alkoholischen und nicht-

alkoholischen Fettleberhepatitiden auf (Strassburg und Manns 2002). Zusätzlich imponiert die große Heterogenität bei der Einordnung und Charakterisierung der Zielantigen-Strukturen. Unter anderem dienen Ribonukleoproteine, Cyclin A, Histone sowie Zentromere als potentielle Antigene der ANA-AK. In Verbindung mit ASMA-AK werden sie in 50% der AIH-Fälle im Serum kaukasischer Patienten nachgewiesen. Ihr alleiniges Vorkommen erfolgt bei etwa 15% der Betroffenen. Bislang gelang es jedoch nicht, einen leberspezifischen bzw. lebererkrankungsspezifischen ANA-Typ zu ermitteln (Czaja et al. 1994).

Bei insgesamt 53 (88,3%) Patienten konnte ein anfänglicher ANA-Titer nachvollzogen werden. 32 (53,3%) Personen hatten sowohl erhöhte ANA-Befunde als auch deutlich positive ASMA-Titer im Serum. Ein isolierter Nachweis von ANA-AK gelang zudem bei acht (13,3%) Patienten. Damit können wir Czajas Angaben und Daten bestätigen.

Wir erhoben bei 26 Patienten einen anfänglichen ANA-Titer von größer gleich 1:320 sowie 27 Mal einen Titer, der auf einen größeren Wert als 1:320 angestiegen war. Während der ersten zwölf Krankheitsmonate dokumentierten wir sieben Patienten, deren ANA-Titer mit bis 1:320 angegeben wurde. Elf Patienten wiesen einen ANA-Titer über 1:320 auf.

Nach zwei bis fünf Jahren wurden bei zwölf Untersuchungen ein Titer unter bzw. acht Befunde über 1:320 gemessen. Analysen nach mehr als fünf Jahren ergaben bei sieben Personen ANA-Titer mit kleiner als 1:320. Parallel wurden bei sechs AIH-Patienten größere ANA-Titer dokumentiert. Es bestand laut unseren Berechnungen keine signifikante Besserung der ANA-Autoantikörper zu den unterschiedlichen Kontrollzeitpunkten seit AIH-Diagnosestellung ($p>0,05$). Wir bestätigen somit Ergebnisse von Schramm et al. (2001), die auf identische Resultate kamen.

Antikörper gegen glatte Muskulatur (ASMA)

ASMA-AK treten sowohl separat als auch in Verbindung mit ANA-AK bei 87% aller AIH-Patienten im Serum auf (Czaja 1999). Sie bilden ebenfalls eine sehr heterogene Gruppe, Luxon (2006) betont, dass ihre Titerhöhe nicht mit dem Verlauf oder der Krankheitsprognose von AIH korreliert. Mitunter können dramatisch ansteigende Werte im Serum beobachtet werden, deren Ursache allerdings noch ungeklärt bleibt. ASMA-AK sind gegen vielfältige zytoskelettale Komponenten gerichtet und können auch bei rheumatischen oder infektiösen Erkrankungen nachgewiesen werden.

Anfänglich erfassten wir 28 Patienten mit einem ASMA-Titer bis größer gleich 1:320. Bei 16 Personen lag der Befund über 1:320 im Serum. Innerhalb der ersten zwölf Monate

stieg der ASMA-Titer bei zwölf Patienten bis 1:320 an. Fünf Mal fand sich ein Wert oberhalb dieser Titermenge. Nach zwei bis fünf Jahren konnte bei elf Patienten ein ASMA-Befund bis einschließlich 1:320 gesichert werden. Bei neun Personen wurden höhere ASMA-Titer angegeben. Nach mehr als fünf Jahren AIH-Aktivität erreichten neun AIH-Patienten Befunde bis einschließlich 1:320, und im selben Zeitraum drei Patienten größere ASMA-AK-Serum-Konzentrationen. Demnach konnte für den Vergleich zwischen den erstdokumentierten ASMA-Titern und den jeweiligen Kontrolluntersuchungen nach einem, zwei bis fünf sowie mehr als fünf Jahren AIH keine Signifikanz dokumentiert werden ($p>0,05$).
Auch Schramm et al. (2001) untersuchten ASMA-AK bei AIH-Patienten und konnten dabei keine statistisch signifikante Besserung anhand ihrer Verlaufsuntersuchungen ermitteln.

5.4.5. Elektrophorese

Alpha-2-Fraktion und Gamma-Globulin-Fraktion

Initial erhoben wir in der Serum-Elektrophorese 49 (81,7%) Werte der Alpha-2-Fraktion. Dabei bestimmten wir 23 Mal einen Alpha-2-Anteil bis 7,9% und 26 Mal einen Befund, der größer als 8,0% war. In den ersten zwölf Monaten wurden bei sechs Patienten Alpha-2-Anteile bis 7,9% gemessen. Bei zehn Personen lag das Ergebnis über 8,0%. Nach zwei bis fünf Jahren lagen fünf Befunde unterhalb von 7,9%. Bei 16 AIH-Patienten erfassten wir höhere Messwerte. Abschließende Untersuchungen nach mehr als fünf Jahren Krankheitsaktivität ergaben bei neun Patienten Alpha-2-Befunde, die kleiner als 7,9% waren. Sechs Mal wurden größere Ergebnisse ermittelt. Wir konnten demnach keine statistisch signifikante Verbesserung zwischen den Ausgangswerten und den nachfolgenden Laborkontrollen erheben ($p>0,05$).
Ausgehend von 51 (85%) Personen mit einem erstmaligen Gamma-Globulin-Befund zählten wir 13 Patienten, bei denen ein Ergebnis bis 19,9% dokumentiert wurde. Demgegenüber fanden wir 38 Mal einen Messwert oberhalb von 19,9% heraus. Während der ersten zwölf Monate zeigte sich bei sieben Personen eine Zunahme bis maximal 19,9%. Neun Analysen zeigten einen Anstieg der Gamma-Globulin-Fraktion auf über 20%. Nach zwei bis fünf Jahren erfassten wir jeweils elf Patienten, deren Gamma-Befunde entweder unter 19,9% oder oberhalb dieser Marke lagen. Verlaufskontrollen nach mehr als fünf Jahren ergaben neun Werte unterhalb 19,9% und immerhin sieben Resultate über 20% für die Gamma-Fraktion. Unsere Analysen ergaben tendenziell bessere Messwerte im Vergleich der initialen Resultate mit den Kontrolluntersuchungen nach einem, zwei bis fünf sowie mehr als fünf Jahren AIH ($p=0,065$). Schramm et al. (2006) konnten in ihrem

Patientengut ebenfalls keine signifikant niedrigeren Befunde in der Elektrophorese ermitteln.

5.5. Therapie

Murray-Lyon, Stern und Williams gelangten bereits 1973 zu der Erkenntnis, das AIH intensiv und rasch auf eine unverzüglich eingeleitete Therapie anspricht.

Neben dem Ziel, eine histologische, klinische wie auch laborchemische Normalisierung zu erreichen, ist es das Bestreben, diese Remission dauerhaft zu erhalten. Ein Rezidiv gilt als sehr wahrscheinlich, wenn ein zu früher Abbruch der Therapie eingeleitet wird. Kanzler et al. (2001) empfehlen daher das sukzessive Ausschleichen der Steroide bei entsprechender Kombinationsbehandlung nach frühestens einem Jahr. Eine regelmäßige Überprüfung der Leberhistologie, der Transaminasen und des Immunglobulin-G-Wertes (IgG) gilt dabei als obligat (Bayer et al. 2004). Generell muss die Therapiestrategie bei AIH auch das Patientenalter berücksichtigen. Während bei älteren Erkrankten, insbesondere Frauen, eine duale Behandlung mit Kortison und Azathioprin empfohlen wird (Strassburg 2006), sollte im Kindesalter eher auf die Steroid-Monotherapie zurückgegriffen werden (Yachha et al. 2001). Somit gelten zwei Therapiestrategien als sinnvolle Maßnahmen, um AIH wirkungsvoll zu behandeln. Sowohl die Monotherapie mit Steroiden, als auch die kombinierte Applikation von Prednisolon und Azathioprin sind zur Therapie von AIH geeignet (Csepregi et al. 2006).

Czaja (2009) bezeichnet Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin als Basispräparate im Therapieregime. Strassburg (2006) hebt hervor, dass durch die kombinierte Pharmakotherapie mit Azathioprin die Steroiddosis reduziert werden kann und sich somit unerwünschte Nebenwirkungen der Glukokortikoide verhindern lassen. Im Vergleich fallen unter gleichzeitiger Anwendung Azathioprins lediglich 10% statt 44% bei alleiniger Prednisolon-Gabe mit cushingoiden Veränderungen auf (Czaja und Freese 2002).

Kanzler et al. (2001) empfehlen zunächst täglich 60 mg Prednisolon, um diese Ausgangsdosis dann wöchentlich zu reduzieren. Ziel bleibt eine Erhaltungsmedikation von 10 mg pro Tag. Bayer et al. (2004) bevorzugen dagegen ein Milligramm Steroide/kg Körpergewicht, wobei eine Reduktion erst nach gesichertem Transaminasen-Rückgang begonnen wird.
Bei entsprechender Kombination mit Azathioprin liegt die erstmalige Kortison-Dosierung bei 30 mg/Tag und sollte innerhalb der ersten vier Wochen schrittweise auf 10 mg pro Tag eingeschränkt werden.

Czaja und Freese (2002) favorisieren den Prednisolon-Einsatz bei vorhandener Zytopenie, Schwangerschaft, Unverträglichkeit von 6-Mercaptopurin sowie malignen Prozessen. Demgegenüber bleibt die kombinierte Therapie bei ausgeprägten Kortison-Nebeneffekten und

postmenopausalen Frauen überlegen.

Pharmakologisch zunehmende Bedeutung scheint das Kortikoid Budesonid zu erlangen. Die Zulassung für AIH basiert neben der anti-inflammatorischen auch auf der immunsuppressiven Wirkungskomponente (Strassburg und Manns 2009). Danielsson und Prytz (1994) publizierten erste Studien, wonach innerhalb von neun Monaten normwertige Transaminasen ohne erkennbare Nebenwirkungen nachgewiesen werden konnten. Csepregi et al. (2006) sehen in ihren Erhebungen, wonach etwa 85% der Patienten unter Budesonid in komplette klinische und biochemische Remission gelangen, ebenso vielversprechende Ansätze. Als positiv wurde auch hier die gering ausgeprägte Zahl an Begleiterscheinungen gewertet. Manns und Strassburg (2011) raten jedoch von einer Budesonid-Therapie bei Patienten mit gesicherter Leberzirrhose ab.
Auf Grund des ausgeprägten First-pass-Effektes von 90% in der Leber ist die Wirkung bei ausgeprägter portaler Hypertension mit Ausbildung portosystemischer Shunts nahezu bedeutungslos.

Auch die Anwendung weiterer Präparate, wie zum Beispiel Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil oder Ursodesoxycholsäure findet bei der AIH-Behandlung ihre Berücksichtigung. Cyclosporin A inhibiert über Interleukin-2 die T-Zell-Funktion (Strassburg et al. 2008) und besitzt bei Kindern gut belegte Therapie-Erfolge (Debray et al. 1999). Allerdings treten im langfristigen Vergleich schwerwiegende Nebenwirkungen in Form von Blutdruckerhöhungen, Niereninsuffizienz, Hyperlipidämie und malignen Neubildungen auf (Fernandes et al. 1999). Aqel et al. (2004) unterstreichen in ihrer Studie die erfolgsversprechenden Effekte von Tacrolimus in der AIH-Therapie. Dagegen erwähnt Czaja (2011) mit dem Immunsuppressivum Rapamycin ein neuartiges Medikament, das im Gegenzug zu Tacrolimus keine nephrotoxische Wirkung entfaltet.

Nach Angaben Czajas (2010) ist Mycophenolat-Mofetil ebenfalls als Präparat bei der AIH geeignet. Es galt bislang in der Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion und zur begleitenden Immunsuppression nach Transplantation als ideales Pharmakon. Eindeutig scheint die Wirksamkeit bei AIH bislang nicht belegt. Während Richardson, James und Ryder (2000) insbesondere rasch rückläufige Transaminasen in ihren Studien dokumentieren, können Hennes et al. (2008) keinen zusätzlichen Nutzen von Mycophenolat-Mofetil in der AIH-Therapie beweisen.

Ursodesoxycholsäure (UDC) ist eine hydrophile Gallensäure mit immunmodulatorischen Eigenschaften und repräsentiert eine weitere, wenn auch noch nicht vollständig definierte, Therapiemöglichkeit (Strassburg und Manns 2009). Neben histologisch gesicherten Erfolgen,

kann hierunter auch eine Remission auf klinischer und laborchemischer Ebene festgestellt werden (Nakamura et al. 1998).
Abschließend muss auf das durch Prednisolon verursachte Risiko hinsichtlich osteoporotischer Veränderungen hingewiesen werden. Dazu werden Kalzium und Vitamin D als Ergänzungsmedikation unter laufender Therapie empfohlen.

5.5.1. Therapie zu Beginn

Laut unseren retrospektiven Untersuchungen wurden zu Krankheitsbeginn vornehmlich zwei Strategien verfolgt. 29 (48,3%) Patienten wurden ausschließlich mit Steroiden therapiert. Davon erhielten 27 Patienten (45%) Prednisolon und zwei Personen (3,3%) Budesonid. Die duale Anwendung von Kortison sowie Azathioprin wurde bei 25 (41,7%) der Betroffenen bevorzugt. Ein weiterer Patient (1,7%) nahm Steroide und Mycophenolat-Mofetil ein. Unsere Analysen ergaben, dass fünf (8,3%) Personen keine pharmakologische Behandlung begonnen hatten oder einer empfohlenen Therapie trotz Indikation ablehnend gegenüberstanden. Zusammenfassend belegen unsere Ergebnisse mehrheitlich die beiden in der Literatur beschriebenen und bevorzugten initialen Therapiestrategien.

5.5.2. Dauer- und Erhaltungstherapie

Neben den bewährten Einsatzmöglichkeiten von Steroiden und Azathioprin weichen Studien, vornehmlich zur Reduzierung von Nebenwirkungen, auf Alternativpräparate aus. Mycophenolat-Mofetil, ein reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), hat sich dabei zuletzt als besonders vielversprechende Ergänzung der bisherigen Therapieoptionen erwiesen. In einer von Hlivko et al. (2008) veröffentlichten Studie erreichten hierunter 55% der Patienten eine Remission.
In der Wahl der Erhaltungsmedikation ergaben sich Übereinstimmungen mit den genannten Behandlungsstrategien. 16 (26,7%) Patienten erhielten die dauerhafte Kombination aus Steroiden und Azathioprin, wobei sechs (40%) Erkrankten Budesonid zusammen mit Azathioprin verschrieben wurden. Ausschließlich ein Steroidpräparat bekamen elf Patienten (18,3%), hiervon sechs (10%) Prednisolon und fünf (8,3%) das Budesonid. 13 (21,7%) Personen wurde die Azathioprin-Monotherapie verordnet. Insgesamt fünf (8,5%) AIH-Patienten nahmen langfristig Prednisolon mit Mycophenolat-Mofetil ein. Drei Betroffene (3,3%) erhielten Cyclosporin A und ein (1,7%) Patient wurde mit Mycophenolat-Mofetil behandelt. Insgesamt elf (18,3%) Patienten erfuhren keine Dauertherapie bzw. lehnten eine weiterführende Medikation im Krankheitsverlauf ab.

Somit konnten die bislang publizierten und favorisierten Therapiestrategien übereinstimmend bestätigt werden. Andererseits fanden auch alternative Behandlungsmöglichkeiten zunehmende Anwendung in unserem Patientengut.

5.6. Therapie-Erfolg

Ziel der eingeleiteten Therapie bleibt die vollständige und dauerhafte Remission, was auf Grund der Heterogenität des vorliegenenden Krankheitsbildes oftmals eine individuelle Langzeittherapie einschließt (Bayer et al. 2004). 65% aller AIH-Betroffenen können innerhalb der ersten 18 Monate die Remission erreichen. Auch Strassburg (2006) geht davon aus, dass nach zweijähriger Therapie 65% der Patienten eine Normalisierung hinsichtlich biochemischer, klinischer und histologischer Befunde erzielen können.

Eine ausreichende medikamentöse Behandlung kann nach Aussage von Mieli-Vergani und Vergani (2011) sogar bei 80% der AIH-Fälle eine Remission sowie eine deutlich verbesserte Lebensprognose bedeuten. In dieser Studie kamen wir zu Ergebnissen, die den langfristigen Erfolg einer durchgehenden immunsuppressiven Behandlung bestätigten. Nach sechs bis zwölf Monaten erfassten wir 22 (36,7%) Patienten mit einer Remission und 19 (31,7%) Kranke mit einer Teilremission. Nach zwei bis drei Jahren AIH-Erkrankung ließen sich jeweils 24 (40%) Patienten als Remission und als Teilremission bewerten. Nach mehr als drei Jahren Beobachtungszeit profitierten 44 (73,3%) Patienten von den pharmakotherapeutischen Maßnahmen und befanden sich demnach im Zustand der Remission. 13 (21,7%) Patienten ließen sich in diesem Zeitraum als Teilremission mit gelegentlichen Rezidiven im gesamten Krankheitsprozess einordnen. Weitere zwei (3,3%) Studienteilnehmer mussten auf Grund einer anhaltenden Verschlechterung der klinischen, serologischen bzw. histologischen Ergebnisse als Therapieversager bewertet werden. Bei einer (1,7%) Patientin konnte auf Grund fehlender Unterlagen keine Aussage hinsichtlich eines langfristigen Therapie-Erfolges getroffen werden.

Unsere Beobachtungen unterstreichen die veröffentlichten Remissionsquoten in ähnlicher Weise. Eine Analyse der Medikamente, die den gewünschten Therapieerfolg induzierten, ergibt folgende Ergebnisse:

51 Patienten erhielten eine dauerhafte Therapie, wobei 24 (47,1%) Mal eine Steroid-medikation eingesetzt wurde. Prednisolon zeigte sich bei 18 (35,3%) Personen erfolgreich, Budesonid konnte bei sechs (11,8%) Patienten als Dauerpräparat eingesetzt werden. Die kombinierte Therapie aus Steroiden und Azathioprin fand insgesamt elf Mal (22,9%) ihre

Anwendung, bei zehn Patienten (20,8%) konnte durch die Azathioprin-Monotherapie eine nachhaltige Besserung aufrecht erhalten werden. Vier (8,3%) AIH-Kranke erreichten durch Mycophenolat-Mofetil einen Benefit, zwei (3,9%) Patienten erhielten abweichende Präparate. Letztlich belegen wir anhand unserer Studie die Überlegenheit der Kortikoide mit oder ohne Azathioprin im langfristigen Therapieregime von AIH.

5.6.1. Leberzirrhose

Murray-Lyon, Stern und Williams (1973) beobachteten schon frühzeitig, dass sich bei 40% der AIH-Patienten leberarchitektonische Veränderungen im Sinne einer Zirrhose nachweisen ließen. Neuere Studien schätzen die anfängliche Zirrhose-Rate auf etwa 30% (Kogan et al. 2002, Czaja, 2009). Strassburg (2006) hebt hervor, dass bei 25% der Betroffenen bei Diagnosestellung eine Leberzirrhose vorhanden ist und selbige Personen ein 90%iges Risiko für ein Krankheitsrezidiv besitzen. Auch Roberts, Therneau und Czaja (1996) gehen von einer Zirrhose-Häufigkeit von etwa 25% zu Beginn aus.

In der vorliegenden Untersuchung wiesen initial bereits 14 (23,3%) Patienten eine Leberzirrhose auf. Davon waren 11 (18,3%) Frauen und drei (5%) Männer betroffen. Im weiteren Krankheitsverlauf wurden zusätzlich vier (6,7%) Zirrhosen diagnostiziert, wobei für beide Geschlechter je zwei (3,3%) neue Fälle registriert werden konnten. Insgesamt litten 18 (30%) AIH-Patienten unter einer Leberzirrhose. Der Anteil der Frauen bei den Zirrhose-Patienten konnte mit 72,2% angegeben werden.

Demzufolge führt unsere Analyse im Vergleich zu publizierten Studien zu etwas besseren Daten.

5.6.2. Azathioprin-Nebenwirkungen

Mehrere klinische Studien belegen zahlreiche Nebenwirkungen, die unter dem therapeutischen Einsatz des Azathioprins entstehen können. Strassburg (2006) beschreibt unter anderem Nausea, Missempfindungen im Bereich des Abdomens, Exantheme, cholestatische Hepatitis sowie Blutbildveränderungen im Sinne einer Leukopenie. Die cholestatische Hepatitis wurde als unerwünschte Wirkung bereits von De Pinho, Goldberg und Lefkowitch (1984) frühzeitig erwähnt. Daneben weisen Literaturangaben auch auf das gehäufte Auftreten von Pankreatitiden hin (Venkatesh und Navaneethan, 2011). Möglicherweise erzeugt Azathioprin onkogene und teratogene Einflüsse (Strassburg 2006) und ist daher nicht unumstritten im Therapiespektrum von AIH. Um hepato- sowie myelotoxische Schädigungen zu minimieren, empfiehlt Czaja (2007) neben regelmäßigen

Blutbildkontrollen einen niedrigdosierten täglichen Einsatz zwischen maximal 50 und 150 mg Azathioprin pro Tag. Laut unseren Analysen nahmen insgesamt 54 (90%) Personen das Azathioprin zu Beginn oder im Verlauf als Monotherapie oder in Kombination mit Steroiden ein. Neun (15%) Patienten mussten die Behandlung aufgrund von Komplikationen bzw. Nebenwirkungen vorzeitig beenden. Unverträglichkeitserscheinungen, wie ein allergisches Exanthem, konnten bei zwei (3,3%) Personen beobachtet werden. Weitere zwei Erkrankte berichteten über abdominelle Beschwerden, einer von ihnen zusätzlich über Nausea und Emesis. Nebenwirkungen registrierten wir bei fünf (8,3%) Teilnehmern. Drei (5%) Patienten brachen die Behandlung wegen einer Leukopenie ab, davon einer (1,7%) auf Grund einer Thrombopenie, jeweils einer wegen einer Neutropenie bzw. einer Pankreatitis. Somit konnten in der Literatur beschriebene Nebeneffekte bei unseren Untersuchungen in ähnlichen Größenverhältnissen bestätigt werden.

5.6.3. Transplantation

Die Lebertransplantation bietet bei etwa zehn Prozent der AIH-Patienten die einzige Möglichkeit, um überleben zu können (Samuel, Figueiro, Bismuth 2000). Indikationen sind unter anderem die hepatische Enzephalopathie und bzw. oder Varizenblutungen (Sanchez-Urdazpal et al. 1992). Vogel et al. (2004) sowie Ayata et al. (2000) definieren die Rückfallquote nach erfolgter Transplantation mit 42%. Ähnliche Ergebnisse veröffentlichen Duclos-Vallee et al. (2003), wonach die Rezidivgefahr zwischen zehn Prozent und 35% angegeben wird. Interessant ist die Aussage von Guido und Burra (2011), wonach Patienten, die auf Grund einer Leberschädigung anderer Genese transplantatiert wurden, ebenfalls eine AIH entwickeln können. Das Risiko, nach Allograft-Transplantation erneut zu erkranken, nimmt bei AIH-Patienten mit den Folgejahren auffallend zu. Campsen et al. (2008) beobachten nach einjähriger Dauer eine zwölfprozentige Erkrankungswahrscheinlichkeit, nach drei Jahren bereits 26% und nach fünf Jahren sogar 36% Wahrscheinlichkeit für ein Wiederauftreten von AIH. Innerhalb unserer Patientengruppe lag die Zahl der Transplantierten bei zwei (3,3%) Patienten und war dementsprechend geringer einzuordnen. Bei beiden Personen konnten wir keine Rezidive nach Organersatz feststellen. Eine der transplantierten Patientinnen wurde insgesamt drei Jahre bis zu ihrem Tod nachbeobachtet. Aus dem Krankenblatt der zweiten Patientin geht lediglich der Zeitraum bis zur Transplantation hervor.

5.6.4. HCV und HCC

Studien belegen, dass bis zu sieben Prozent der Patienten mit chronischer Hepatitis C-

Infektion Anti-LKM1-AK im Serum aufweisen (Cassani et al. 1997 und Alvarez et al. 1999). Muratori et al. (1994) konnten schon frühzeitig beweisen, dass das kombinierte Auftreten von Anti-LKM1 und HCV-RNA im Serum nicht nur diagnostische, sondern auch therapeutische Konsequenzen nach sich zieht. Auf der einen Seite vermindert der immunsuppressive Effekt der Steroide das autoimmunologische Defizit, schadet andererseits jedoch der „Viruslast". Demgegenüber würde ein paralleler Einsatz von Interferon-*L* zur effektiven Bekämpfung der Hepatitis-C-Infektion zu einer Exazerbation von AIH führen.

Wir überprüften bei unserer einzigen Patientin mit gesicherter chronischer Hepatitis-C-Infektion das Antikörper-Verhalten im Serum. Dabei fiel auf, dass neben positiven ANA- sowie ASMA-Titern kein Nachweis von Anti-LKM1-AK in der Immunfluoreszenz gelang. Somit bestätigte sich in unserer Studie nicht der beschriebene Zusammenhang zwischen dem Vorkommen einer chronischen Hepatitis-C-Infektion und dem gleichzeitig positiven Befund von Anti-LKM1-AK.

Klinisch bedeutsam ist der Zusammenhang zwischen AIH und im Krankheitsverlauf auftretendem hepatozellulären Karzinom (HCC). Hierbei wird vorrangig eine stattgehabte Hepatitis B- bzw. C-Infektion als mögliches Tumorrisiko angesehen (Ryder et al. 1995).

Park, Nagorney und Czaja (2000) sowie Werner et al. (2009) führten Untersuchungen durch, wonach die Ausbildung eines möglichen HCC ausschließlich bei gesicherter Leberzirrhose vorkommt.

Al-Chalabi et al. (2006) konnten in ihrer Studie belegen, dass 4,9% ihrer Teilnehmer ein HCC auf Basis einer Zirrhose entwickelt hatten.

Bei einem (1,7%) der 60 Patienten wurde im Spätstadium der AIH-Erkrankung ebenfalls bei vorher histologisch gesicherter Leberzirrhose ein HCC diagnostiziert. Erwähnenswert erscheint hierbei, die in diesem Fall zweimal erforderliche Leber-transplantation mit dennoch letalem Ausgang im weiteren Krankheitsverlauf. Die Auswertung des Krankenblattes ergab diesbezüglich keine Hinweise auf eine vorangegangene Hepatitis-B- oder - C-Infektion. Im Ergebnis können wir das in anderen Analysen beobachtete Vorkommen von HCC im AIH-Verlauf ebenfalls belegen, jedoch in diesem Einzelfall keine stattgehabte Infektion mit dem Hepatitis-B- bzw. - C-Virus nachweisen.

5.6.5. Extrahepatische maligne Neubildungen

Einige Publikationen umschreiben den Zusammenhang in der Entwicklung von AIH und extrahepatischen malignen Neubildungen. Leung et al. (2010) bewiesen anhand ihrer

Analysen, dass immunsuppressiv therapierte AIH-Patienten ein signifikant höheres Risiko zur Entwicklung eines Nicht-Melanom-Hauttumors besitzen. In einer von Werner et al. (2009) veröffentlichten aktuellen und umfangreichen schwedischen Studie mit 473 AIH-Patienten konnten bei insgesamt 108 (22,8%) Personen maligne Erkrankungen im fortschreitenden Krankheitsprozess diagnostiziert werden. Dabei traten hauptsächlich Fälle mit Haut-, (sieben) hepatobiliären (fünf) Tumoren und Non-Hodgkin-Lymphomen (fünf) auf. Fünf Patientinnen wurde die Diagnose eines Mammakarzinoms gestellt.

Auch in unserer Studie begutachteten wir die Häufigkeiten vorliegender Tumorerkrankungen. Dabei dokumentierten wir immerhin acht (13,3%) Patienten mit malignen Erkrankungen zu Beginn oder im späteren Krankheitsverlauf. Eine Patientin (1,7%) entwickelte zunächst ein papilläres Schilddrüsen-Karzinom, in der Folge zusätzlich ein Mamma-Karzinom, und letztlich noch ein Makroprolaktinom. Außerdem wurden zwei (3,3%) Personen ausschließlich mit einem Mamma-Tumor gezählt. Jeweils eine (1,7%) Person fiel mit hepatozelluärem, Harnblasen-, Bronchial-, Sigma- sowie Prostata-Karzinom auf. Somit beobachteten auch wir in unseren Untersuchungen maligne Begleiterkrankungen bei AIH. Erwähnenswert ist dabei die hohe Prävalenz dieser Neoplasien im gesamten Patientengut.

6. Zusammenfassung

AIH ist ein seltenes, aber dennoch klinisch wichtiges Krankheitsbild. Bislang existieren mehrere Studien, die die Pathogenese, klinischen Aspekte und pharmakotherapeutischen Strategien umschreiben. Vielfach wird auf eine umfassende sowie mittlerweile standardisierte Diagnostik hingewiesen, um die AIH frühzeitig definieren und wirksam behandeln zu können. Einen außerordentlich hohen Stellenwert besitzen hierbei die durchgehende Bestimmung der Leberfunktionsparameter im Routinelabor und die Auswertung spezieller Autoantikörper in der Serologie.

Die vorliegende Studie war mit dem Ziel verbunden, eine Übersicht der Verlaufsentwicklungen der an AIH erkrankten und in Rostock behandelten Patienten zu erstellen. Dazu wurden Informationen über Erkrankungsalter, Geschlechterverteilung, Indikationen zur Diagnostik, Symptomatik, Labordiagnostik, Therapiestrategien und Komplikationen erhoben und mit den vorhandenen Literaturangaben verglichen.

In der Zeit von Januar 1981 bis Februar 2010 wurden insgesamt 60 Patienten wegen AIH in der Universitätsklinik in Rostock, Abteilung für Gastroenterologie, sowie der Universitätsklinik für Kinder – und Jugendmedizin in Rostock medizinisch betreut.

43 (71,7%) AIH-Patienten waren weiblich, während 17 (28,3%) Personen dem männlichen Geschlecht angehörten. Wir bestimmten ein mittleres Erkrankungsalter von 47,9 Jahren. Die mittlere Beobachtungsdauer lag bei sechs Jahren. Ursache der eingeleiteten Diagnostik waren in den meisten Fällen sowohl erhöhte Transaminasen (56,7%) als auch ein Ikterus, kombiniert mit deutlich angestiegenen ASAT- und ALAT-Werten (21,7%).

Initial erfolgte zur Berechnung der Krankheitswahrscheinlichkeit die individuelle Berechnung des Alvarez-Score-Systems. Dabei zählten wir 29 (48,3%) „definitive“ Erkrankungen, 26 (43,3%) „wahrscheinliche“ AIH-Fälle und fünf (8,3%) Patienten mit einem Wert von unter 10 Punkten im Score-Schema. Alle drei Gruppen entsprachen nach dem im Krankenblatt dokumentiertem Verlauf einer gesicherten AIH. Die Mehrzahl aller 60 Patienten (35%) zeigte bei der klinischen Untersuchung einen Haut- bzw. Skleren-Ikterus. Weitere Symptome waren vor allem Mattigkeit sowie ein ausgeprägtes abdominelles Beschwerdebild.

Zur AIH-Verlaufsbeurteilung analysierten wir insbesondere die laborchemischen Veränderungen. Dabei erfolgte die Erhebung der Labordaten zu Erkrankungsbeginn, nach

einem bzw. zwei bis drei und mehr als drei Jahren Krankheitsaktivität. Bei den bestimmten Autoantikörpern ASMA und ANA sowie der Serum-Elektrophorese wurde das Beobachtungsintervall zunächst auf den Beginn, nach zwei bis fünf Jahren und nach mehr als fünf Jahren AIH festgelegt. Für den ASAT-Parameter konnten hoch signifikante Verbesserungen vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis nach einem bzw. mehr als drei Jahren Beobachtungszeit ermittelt werden ($p<0,001$). Die ALAT-Befunde ergaben ebenfalls eine statistisch hoch signifikante Besserung bezüglich AIH-Beginn sowie abschließenden Untersuchungen nach mehr als drei Jahren ($p<0,001$). Für die Alkalische Phosphatase (AP) berechneten wir einen hoch signifikanten Rückgang zwischen Erkrankungsbeginn und letztmalig durchgeführten Laborkontrollen ($p<0,001$).

Für den Gesamt-Bilirubin-Spiegel konnte keine signifikante Besserung in unserem Beobachtungszeitraum ermittelt werden ($p>0,05$). Die Analysen der Gamma-Glutamyltransferase (y-GT) wiesen auf einen hoch signifikanten Unterschied zwischen Ausgangsbefund und mehr als drei Jahren AIH hin ($p<0,001$). Die ANA - und ASMA - Autoantikörper sowie die Alpha-2-Fraktion in der Eiweiß-Elektrophorese deuteten jeweils keine signifikant besseren Befunde an ($p>0,05$). Die Auswertung der Gamma-Fraktion in der Elektrophorese führte abschließend zu einem tendenziell besseren Ergebnis ($p=0,065$).

Zusammenfassend ist anhand der engmaschig erhobenen Laborparameter eine ausführliche Analyse der Erkrankung möglich geworden. Auch anhand der detaillierten histopathologischen Befunde, in denen bei 51 (92,7%) Patienten lymphoplasmazelluläre Infiltrate als typisches Entzündungsmerkmal detektiert wurden, konnte der Alvarez-Score als wichtiges Kriterium bei der Diagnosestellung bestimmt werden.

Weiterhin begutachteten wir einzelne therapeutische Maßnahmen und entsprechende Behandlungserfolge. 29 (48,3%) Patienten erhielten initial Steroide. 25 (41,7%) Personen konnten zunächst mit Steroiden in Kombination mit Azathioprin behandelt werden. Im Verlauf wurden 16 (26,7%) Erkrankte einer dualen Therapie aus Steroiden und Azathioprin unterzogen. Elf AIH-Patienten (18,3%) erhielten Steroide, 13 (21,7%) Personen wurde ausschließlich Azathioprin verordnet. Wir berücksichtigten auch alternative Therapiestrategien, zum Beispiel den Einsatz von Mycophenolat-Mofetil und Cyclosporin A. Darüber hinaus erfassten wir insgesamt elf AIH-Patienten (18,3%), bei denen im gesamten Beobachtungszeitraum keine medikamentöse Behandlung angewendet wurde.

Der langfristige Erfolg nach mehr als drei Jahren AIH spiegelte sich bei 44 (73,3%) Personen in einer vollständigen Remission wider. 13 (21,7%) Patienten konnten wir als Teilremission bewerten, und bei zwei (3,3%) Erkrankten wurden keine mittel- bis langfristigen Therapie-

Erfolge verzeichnet. Bei 18 (30%) Patienten musste zusätzlich die Diagnose einer Leberzirrhose gestellt werden. Komplikationen wurden bei der Auswertung der Azathioprin-Therapie beschrieben. Diesbezüglich beendeten neun (15%) AIH-Patienten vorzeitig die Behandlung.

Bei zwei Patienten (3,3%) erfolgte im Krankheitsverlauf eine orthotope Lebertransplantation. Eine (1,7%) weibliche Person entwickelte ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) und musste zwei Mal transplantiert werden. Drei (5%) Kranke starben während der Beobachtungszeit an den Komplikationen von AIH. Letztlich zeigt sich nach Abschluss der Studie der mehrheitlich einsetzende Erfolg einer medikamentösen Therapie. Anhand der langjährigen regelmäßigen Konsultationen in der gastroenterologischen Ambulanz ist ein genauer Bezug zur Symptomatik, neu aufgetretenen oder andauernden klinischen Beschwerden und Begleit-phänomenen einer Behandlung möglich geworden. Diese Studie ist somit geeignet, einen nachvollziehbaren Verlauf von AIH über einen längeren Zeitraum anzuzeigen.

Zusammenfassend sei auch in Hinblick auf dramatische Komplikationen auf die Notwendig-keit einer raschen Diagnosestellung hingewiesen. Vor allem gilt es, insbesondere im Klinik-Alltag, bei entsprechender Befundkonstellation differentialdiagnostisch auch an die AIH zu denken. Die exakte Dokumentation der genannten Merkmale und der schnelle Zugang einer adäquaten immunsuppressiven Behandlung ermöglichen eine für den Patienten gute Krankheitsprognose.

7. Literaturverzeichnis

1. Aichele P, Bachmann MF, Hengartner H, Zinkernagel RM: Immunopathology or organ-specific autoimmunity as a consequence of virus-infection. Immunol Rev 1996; 152: 21-45.

2. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA: Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. J Hepatol 2006; 45: 575–583.

3. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fanboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Buschenfelde KH, Zeniya M: International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999; 31: 929-938.

4. Alvarez F: Autoimmunhepatitis. PAEDIATRICA 2005; 16(6):25-29.

5. Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois DM, Dickson RC: Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol 2004; 38(9): 805-809.

6. Aubert V, Pisler IG, Spertini F: Improved Diagnoses of Autoimmune Hepatitis Using an Anti-Actin ELISA. J Clin Lab Anal 2008; 22(5): 340-345.

7. Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, Pomfret E, Pomposelli JJ, Jenkins RL, Khettry U: Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a long-term pathologic study. Hepatology 2000; 32(2): 185–192.

8. Ballot E, Hornberg JC, Johanet C: Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 autoimmune hepatitis. J Hepatol 2000; 33(2): 208-215.

9. Bayer EM, Schramm C, Kanzler S, Lohse AW: Autoimmune Lebererkrankungen: Diagnostik und Therapie. Z Gastroenterol 2004; 42: 19-30.

10. Ben-Ari Z, Czaja AJ: Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. Gut 2001; 49(4): 589-594.

11. Berg PA, Stechemesser E, Strienz J: Hypergammaglobulinämische chronisch aktive Hepatitis mit Nachweis von leber-Pankreas-spezifischen komplementbindenden Autoantikörpern. Verh Dtsch Ges Inn Med 1981; 87: 921-927.

12. Bilzer M, Rau HG, Schauer R: Lebertransplantation-Indikationsstellung und Probleme in der internistischen Nachsorge. Bay Int 2000; 20: 212-200.

13. Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G, Cancado EL, Miura I, Pugliese R, Kalil J, Goldberg AC, Carrilho FJ: Frequency of Concurrent Autoimmune Disorders in Patients with Autoimmune Hepatitis. J Clin Gastroenterol 2008; 42(3): 300-305.

14. Boberg KM, Fausa O, Haaland T, Holter E, Mellbye OJ, Spurkland A, Schrumpf E: Features of Autoimmune Hepatitis in PSC: An Evaluation of 114 PSC Patients According to a Scoring System for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. Hepatology 1996; 23: 1369-1376.

15. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H: Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. Scand J Gastroenterol 1998; 33(1): 99-103.

16. Bogdanos DP, Mieli-Vergani G, Vergani D: Autoantibodies and their antigens in autoimmune hepatitis. Semin Liver Dis 2009; 29(3): 241-253.

17. Campsen J, Zimmermann MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Steinberg T, Kaplan M, Wright F, Kam I: Liver transplantation for autoimmune hepatitis and the success of aggressive corticosteroid withdrawal. Liver Transpl 2008; 14(9): 1281-1286.

18. Cancado ELR, Porta G: Autoimmune Hepatitis in South America. Kluwer Academic Publishers (Dordrecht, Boston, London) 2000; 82-92.

19. Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Muratori P, Giostra F, Francesconi R, Muratori L, Lenzi M, Bianchi G, Zauli D, Bianchi FB: Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on disease profile. Hepatology 1997; 26(3): 561-566.

20. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R: Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: Clinical features and response to therapy. Hepatology 1998; 28(2): 296-301.

21. Christen U, Hintermann E, Holdener M, von Herrath MG: Viral triggers for autoimmunity: Is the “glass of molecular mimicry” half full or half empty? J Autoimmun 2010; 34(1):38.

22. Chowdhary VR, Crowson CS, Poterucha JJ, Moder KG: Liver involvement in systemic lupus erythematosus: case review of 40 patients. J Rheumatol 2008; 35(11): 2159-2164.

23. Chung H, Watanabe T, Kudo M, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T: Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. Liver international 2010; 30(2): 222-231.

24. Cochrane D, Adamson AR, Halsey JP: Adverse reactions to azathioprine mimicking gastroenteritis. J Rheumatol 1987; 14(5): 1075.

25. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S: Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. Q J Med 1971; 40(158): 159-185.

26. Csepregi A, Röcken C, Treiber G, Malfertheiner P: Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol 2006; 12(9): 1362-1366.

27. Czaja AJ: Autoimmune hepatitis: evolving concepts and treatment strategies. Dig Dis Sci 1995; 40(2): 435-456.

28. Czaja AJ: Behaviour and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999; 30(3): 394-401.

29. Czaja AJ: Corticosteroids or not in severe acute or fulminant autoimmune hepatitis: therapeutic brinksmanship and the point beyond salvation. Liver Transpl 2007; 13: 953-955.

30. Czaja AJ: Autoimmune liver disease. Curr Opin Gastroenterol 2009; 25(3): 215-222.

31. Czaja AJ: Special Clinical Challenges in Autoimmune Hepatitis: The Elderly, Males, Pregnancy, Mild Disease, Fulminant Onset, and Nonwhite Patients. Semin Liver Dis 2009; 29 (3): 315-328.

32. Czaja AJ: Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol 2010; 16(8): 934-947.

33. Czaja AJ: Emerging Treatments for Autoimmune Hepatitis. Curr Pharm Des 2011 Sep. 9. [Epub ahead of print] PMID: 21902661.

34. Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, Taswell HF: Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg-negative chronic active hepatitis. Hepatology 1984; 4(4): 622-627.

35. Czaja AJ, Nishioka M, Morshed SA, Haciya T: Patterns of nuclear immunofluorescence and reactivities to recombinant nuclear antigens in autoimmune hepatitis. Gastroenterology 1994; 107(1): 200-207.

36. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, Valenti P, Bianchi FB: Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. Hepatology 1996; 24: 1068-1073.

37. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB: Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. Hepatology 2000; 31(6): 1231-1238.

38. Czaja AJ, Freese DK, American Association for the Study of Liver Disease: Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hepatitis. Hepatology 2002; 36(2): 479-497.

39. Czaja AJ, Doherty DG, Donaldson PT: Genetic Bases of Autoimmune Hepatitis. Dig Dis Sci 2002; 47(10): 2139-2150.

40. Dalekos GN, Zachou K, Liaskos C, Gatselis N: Autoantibodies and defined target autoantigens in autoimmune hepatitis: an overview. Eur J Intern Med 2002; 13(5): 293-303.

41. Debray D, Maggiore G, Girardet JP, Mallet E, Bernard O: Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. J Pediatr 1999; 135(1): 111-114.

42. DePinho RA, Goldberg CS, Lefkowitch JH: Azathioprine and the liver. Evidence favoring idiosyncratic, mixed cholestatic-hepatocellular injury in humans. Gastroenterology 1984; 86(1): 162-165.

43. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ: Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994; 19(6): 1513-1520.

44. Dienes HP, Erberich H, Dries V, Schirmacher P, Lohse AW: Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. Clin Liver Dis 2002; 6(2): 349-362.

45. Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, McFarlane IG, Johnson PJ, Williams R: Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. Hepatology 1991; 13(4): 701-706.

46. Donaldson PT: Genetics in autoimmune hepatitis. Semin Liver Dis 2002; 22(4): 353-364.

47. Duclos-Vallee JC, Sebagh M, Rifai K, Johanet C, Ballot E, Guettier C, Karam V, Hurtova M, Feray C, Reynes M, Bismuth H, Samuel D: A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. Gut 2003; 52(6): 893-897.

48. Fallatah HI, Akbar HO: Autoimmune liver disease- are there spectra that we do not know? Comp Hepatol 2011; 10:9.

49. Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL: Cyclopsorine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. Am J Gastroenterol 1999; 94(1): 241-248.

50. Flörkemeier V: Cholestatische Lebererkrankungen. Praxismanual.: FALK PHARM 2006; 8: 46.

51. Fracchia M, Galatola G, Pera A, Foti M, Tabone M: Acute diarrhea during azathioprine treatment of type 1

autoimmune hepatitis. Minerva Med 2008; 99(2): 219-222.
52. Gabbiani G, Ryan GB, Lamelin JP, Vasalli P, Majno G, Bouvier CA, Cruchaud A, Lüscher EF: Human smooth muscle antibody. Its identification as antiactin antibody and a study of its binding to "nonmuscular" cells. Am J Pathol 1973; 72(3): 473-488.

53. Galbraith RM, Eddleston AL, Williams R, Webster AD, Pattison J, Doniach D, Kennedy LA, Batchelor JR: Enhanced antibody responses in active chronic hepatitis: relation to HLA-B8 and HLA-B12 and porto-systemic shunting. Lancet 1976; 1(7966): 930-934.

54. Gautam M, Cheruvattath R, Balan V: Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. Liver Transpl 2006; 12(12): 1813–1824.

55. Gebre-Medhin G: "Idiopathic Autoimmune Hepatitis" in Gebre-Medhin G (ed.). Clinical and Experimental Studies of Organ-Specific Autoimmune Diseases. Eklundshofs Grafiska AB, Uppsala, 2001: 29-33.

56. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, Mowat AP, Vergani D, Mieli-Vergani G: Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. Hepatology 1997; 25(3): 541-547.

57. Griem P, Wulferink M, Sachs B, Gonzalez JB, Gleichmann E: Allergic and autoimmune reactions to xenobiotics: how do they arise? Immunol Today 1998; 19(3): 133-141.

58. Guido M, Burra P: De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. Semin Liver Dis 2011; 31(1): 71-81.

59. Hargraves MM, Richmond H, Morton R: Presentation of two bone marrow elements; the tart cell and the L.E.cell. Mayo Clin Proc 1948; 23(2): 25-28.

60. Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegard C, Kanzler S, Schuchmann M, Boecher W, Galle PR, Adams DH, Lohse AW: Mycophenolat mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? Am J Gastroenterol 2008; 103(12): 3063-3070.

61. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW: International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008; 48(1): 169-176.

62. Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F, Ferenci P, Penner E: Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation. J Clin Pathol 2006; 59(3): 246-249.

63. Hlivko JT, Shiffman ML, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Fuchs M, Sterling RK: A single center review of the use of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;

6(9): 1036-1040.
64. Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, Islam S, Alvarez F, Khalil SH, Poupon R, Darnis F, Lévy VG, Grippon P, Opolon P, Bernuau J, Benhamou JP, Alagille D: Chronic active hepatitis associated with anti-liver kidney microsome antibody type 1: a second type of 'autoimmune hepatitis'. Hepatology 1987; 7(6): 1333-1339.

65. Ichai P, Duclos-Vallée JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, Saliba F, Azoulay D, Castaing D, Samuel D: Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. Liver Transpl 2007; 13(7): 996-1003.

66. Invernizzi P, Mackay IR: Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol 2008; 14: 3306-3312.

67. Johnson PJ, McFarlane IG: Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 1993; 18(4): 998-1005.

68. Joske RA, King WE:The L.E. cell phenomenon in active chronic viral hepatitis. Lancet 1955; 269(6888): 477-80.

69. Kanzler S, Gerken G, Löhr H, Galle PR, Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW: Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. J Hepatol 2001; 34(2): 354-355.

70. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo PY: Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2(7): 625-631.

71. Kogan J, Safadi R, Ashur Y, Shouval D, Ilan Y: Prognosis of symptomatic and asymptomatic autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol 2002; 35: 75-81.

72. Kosar Y, Kacar S, Sasmaz N, Oguz P, Turhan N, Parlak E, Heneghan MA, McFarlane IG: Type 1 autoimmune hepatitis in Turkish patients: absence of association with HLA B8. J Clin Gastroenterol 2002;35(2): 185-190.

73. Kundt und Krentz: Epidemiologie und Medizinische Biometrie. Shaker Verlag, Aachen 2006; S.152.

74. Kunkel HG, Ahrens EH, Eisenmenger WJ: Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown etiology. J Clin Invest 1955; 30: 654.

75. Lapierre P, Hajoui O, Homberg JC, Alvarez F: Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. Gastroenterology 1999; 116(3): 643–649.

76. Lawson DH, Lovatt GE, Gurton CS, Hennings RC: Adverse effects of azathioprine. Adverse Drug React Acute Poisoning Rev 1984; 3(3): 161-171.

77. Lennard L, Maddocks JL: Assay of 6-thioguanine nucleotide, a major metabolite of azathioprine, 6-mercaptopurine and 6-thioguanine in human red blood cells. J Pharm Pharmacol 1983; 35(1): 15-18.

78. Leung J, Dowling L, Obadan I, Davis J, Bonis PA, Kaplan MM, Casey D, Viveiros K: Risk of Non-melanoma Skin Cancer in Autoimmune Hepatitis. Dig Dis Sci 2010; 55(11): 3218-3223.

79. Lewis JH, Zimmermann HJ: Drug induced autoimmune liver disease. In: Krawitt EL, Wiesner RH, Nishioka M: Eds. Autoimmune liver diseases. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 1998: 627-649.

80. Lobo-Yeo A, Senaldi G, Portmann B, Mowat AP, Mieli-Vergani G, Vergani D: Class I and class II major histocompatibility complex antigen expression on hepatocytes: a study in children with liver disease. Hepatology 1990; 12(2): 224-232.

81. Luxon BA: Liver-Autoimmune Hepatitis: Diagnosis, Treatment, and Prognosis. Curr Gastroenterol Rep 2006; 8(1): 83-88.

82. Ma Y, Bogdanos DP, Hussain MJ, Underhill J, Bansal S, Longhi MS, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D: Polyklonal T-cell responses to cytochrome P450IID6 are associated with disease activity in autoimmune hepatitis type 2. Gastroenterology 2006; 130(3): 868-882.

83. Mackay IR, Taft LI, Cowling DC: Lupoid hepatitis. Lancet 1956; 2: 1323-1326.

84. Mackay IR: Hepatoimmunology: a perspective. Immunol Cell Biol 2002; 80(1): 36-44.

85. Makol A, Watt KD, Chowdhary VR: Autoimmune Hepatitis: A Review of Current Diagnosis and Treatment. Hepat Res Treat. 2011; 2011:390916. Epub 2011 May 15.

86. Manns MP: Cytoplasmatic autoantigens in autoimmune hepatitis: Molecular analysis and clinical relevance. Semin Liver Dis 1991; 11(3): 205-214.

87. Manns, MP: Autoimmunhepatitis. Med Welt 2008; 6: 240.

88. Manns, MP: Autoimmunhepatitis. Forschung & Praxis 2009; 28: 10-11.

89. Manns MP, Gerken G, Kyriatsoulis A, Staritz M, Meyer zum Büschenfelde KH: Characterization of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against soluble liver antigen. Lancet 1987; 329(8528): 292-294.

90. Manns MP, Strassburg CP: Autoimmune Hepatitis: Clinical Challenges. Gastroenterology 2001; 120:1502-1517.

91. Manns MP, Vogel A: Autoimmune Hepatitis, From Mechanism to Therapy. Hepatology 2006; 43(2 Suppl): 132-144.

92. Manns MP, Bahr MJ, Woynarowski M, Kreisel W, Oren R, Gunther R, Hultcrantz R, Proels M, Rust C, Spengler U, Szalay F: Budenoside 3 mg TID is superior to prednisolone in combination with azathioprine in the treatment of autoimmune hepatitis. J Hepatol 2008; 48: 369-370.

93. Manns MP, Strassburg CP: Therapeutic strategies for autoimmune hepatitis. Dig Dis. 2011; 29(4): 411-415.

94. Marbet U, Schmid I: Severe life-threatening diarrhoea caused by azathioprine but not by 6-Mercaptopurine. Digestion 2001; 63(2): 139-142.

95. McFarlane IG: Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassifications, and clinical features. Clin Liver Dis 2002; 6(3): 605-621.

96. McFarlane IG, Williams R: "Historical Overview". In: McFarlane IG and Williams R (eds.) Molecular Basis of Autoimmune Hepatitis. Springer, New-York, Berlin, Heidelberg 1996: 1-21.

97. Mieli-Vergani G, Vergani D: Autoimmune hepatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 8(6): 320-329.

98. Muratori L, Lenzi M, Cataleta M, Giostra F, Cassani F, Ballardini G, Zauli D, Bianchi FB: Interferon therapy in liver/kidney microsomal antibody type 1-positive patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 1994; 21(2): 199-203.

99. Muratori L, Cataleta M, Muratori P, Lenzi M, Bianchi FB: Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentrations in type 2 autoimmune hepatitis. Gut 1998; 42(5): 721-6.

100. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R: Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. Lancet 1973; 1(7806): 735-737.

101. Nakamura K, Yoneda M, Yokohama S, Tamori K, Sato Y, Aso K, Aoshima M, Hasegawa T, Makino I: Effiacy of ursodesoxycholic acid in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. J Gastroenterol Hepatol 1998; 13(5): 490-495.

102. Nguyen GC, Thuluvath PJ: Racial disparity in liver disease: biological, cultural, or socioeconomic factors. Hepatology 2008; 47(3): 1058-1066.

103. Oo YH, Hubscher SG, Adams DH: new paradigms in the pathogenesis, diagnosis, and management. Hepatol Int. 2010; 4(2): 475-493.

104. Papamichalis PA, Zachou K, Koukoulis GK, Veloni A, Karacosta EG, Kypri L, Mamaloudis I, Gabeta S, Rigopoulou, EI, Lohse AW, Dalekos GN: The revised international autoimmune hepatitis score in chronic liver diseases including autoimmune hepatitis/overlap syndromes and autoimmune hepatitis with concurrent other liver disorders. J Autoimmune Dis 2007; 4:3.

105. Park SZ, Nagorney DM, Czaja AJ: Hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 2000; 45(10): 1944-1948.

106. Pelli N, Setti M: Atorvastatin as a trigger of autoimmune hepatitis. J Hepatol 2004;40 (4): 716.

107. Penz-Österreicher M, Österreicher CH, Trauner M: Fibrosis in Autoimmune and Cholestatic Liver Disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011; 25(2-4):245-258.

108. Perumalswami P, Peng L, Odin JA: Vaccination as a Triggering Event for Autoimmune Hepatitis. Semin Liver Dis 2009; 29(3): 331-334.

109. Potts JR, Verma S: Optimizing management in autoimmune hepatitis with liver failure at initial presentation. World J Gastroenterol 2011; 17(16): 2070-2075.

110. Richardson PD, James PD, Ryder SD: Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. J Hepatol 2000; 33(3): 371-375.

111. Rizzetto M, Swana G, Doniach D: Microsomal antibodies in active chronic hepatitis and other disorders. Clin Exp Immunol 1973; 15(3): 331-344.

112. Riva S, Sonzogni A, Bravi M, Bertani A, Alessio MG, Candusso M, Stroppa P, Melzi ML, Spada M, Gridelli B, Colledan M, Torre G: Late graft dysfunction and autoantibodies after liver transplantation in children: preliminary results of an Italian experience. Liver Transpl 2006; 12(4): 573–577.

113. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ: Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. Gastroenterology 1996; 110(3): 848-857.

114. Rose NR, Mackay IR: Molecular mimicry: a critical look at exemplary instances in human diseases. Cell Mol Life Sci 2000; 57(4): 542-551.

115. Ryder SD, Koskinas J, Rizzi PM, McFarlane IG, Portmann BC, Naoumov NV, Williams R: Hepatocellular carcinoma complicating autoimmunehepatitis: role of hepatitis C virus. Hepatology 1995; 22(3): 718-722.

116. Saich R, Chapman R: Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2008; 14(3): 331-337.
117. Samuel D, Figueiro J, Bismuth H: Liver transplantation: Indications and Patient Selection. London: Mosby 2000; 34: 31-34.

118. Sanchez-Urdazpal L, Czaja AJ, van Hoek B, Krom RAF, Wiesner RH: Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis. Hepatology 1992; 15(2): 215-221.

119. Saway PA, Heck LW, Bonner JR, Kirklin JK: Azathioprine hypersensitivity. Case report and review of the literature. Am J Med 1988; 84(5): 960-964.

120. Schramm C, Kanzler S, zum Büschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW: Autoimmune hepatitis in the elderly. Am J Gastroenterol 2001; 96(5): 1587-1591.

121. Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW: Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. Am J Gastroenterol 2006; 101: 556-560.

122. Sharzehi K, Huang MA, Schreibman IR, Brown KA: Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. Can J Gastroenterol 2010; 24(10): 588-592.

123. Singh G, Palaniappan S, Rotimi O, Hamlin PJ: Autoimmune hepatitis triggered by hepatitis A. J Brit Soc Gastroenterology 2007; 56(2): 304.

124. Snider KR, Potter TG: Budenoside for the treatment of autoimmune hepatitis. Ann Pharmacother 2011; 45(9): 1144-1150.

125. Soloway RD, Summerskill WHJ, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback IR, Schoenfield LJ: Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. Gastroenterology 1972; 63(5): 820-833.

126. Strassburg CP: Autoimmune Lebererkrankungen und Überlappungssyndrome. Praxis: Schweizer. Rundschau für Medizin Huber-Verlag, Bern 2006; 95(36): 1363.

127. Strassburg CP: Autoimmune Hepatitis. Falk Gastro-Kolleg 2008; 2: 9.

128. Strassburg CP: Therapeutic options to treat autoimmune hepatitis in 2009. Dig Dis Sci 2010; 28(1).93-98.

129. Strassburg CP, Manns MP: Autoimmune hepatitis versus viral hepatitis C. Liver 1995; 15(5): 225-232.

130. Strassburg CP, Manns MP: Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis. Semin Liver Dis 2002; 22(4): 339-352.

131. Strassburg CP, Manns MP: Autoimmune hepatitis in the elderly: what is the difference? J Hepatol 2006; 45(4): 480-482.

132. Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Alex B, Durazzo M, Rizzetto M, Tukey RH, Manns MP: Autoantibodies against glucuronyltransferases differ between viral hepatitis and autoimmune hepatitis. Gastroenterology 1996; 111(6): 1576-1586.

133. Strassburg CP, Bahr MJ, Becker T, Klempnauer J,Manns MP: Progression in immunosuppression. Chirurg 2008; 79(2): 149-152.

134. Strassburg CP, Manns MP: Treatment of Autoimmune Hepatitis. Semin Liver Dis 2009; 29(3): 273-285.

135. Subramaniam K, Chitturi S, Brown M, Pavli P: Infliximab-induced autoimmune hepatitis in Crohn`s disease treated with budenoside and mycophenolate. Inflamm Bowel Dis 2011; 17(11): E149-150. doi: 10.1002/ibd.21880. Epub 2011 Aug 30.

136. Summerskill WHJ, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH: Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. Gut 1975; 16(11): 876-883.

137. Tan P, Marotta P, Ghent C, Adams P: Early treatment response predicts the need for liver transplantation in autoimmune hepatitis. Liver Int 2005; 25(4): 728-733.

138. Teufel A, Weinmann A, Centner C, Piendl A, Lohse AW, Galle PR, Kanzler S: Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol 2009; 15(5): 578-582.

139. Treichel U, McFarlane BM, Seki T, Krawitt EL, Alessi N, Stickel F, McFarlane IG, Kiyosawa K, Furuta S, Freni MA: Demographics of asialoglycoprotein receptor autoantibodies in autoimmune hepatitis. Gastroenterology 1994; 107(3): 799-804.

140. Van Buuren HR, Van Hoogstraten HJF, Terkivatan T, Schalm SW, Vleggaar FP: High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2000; 33(4): 543-548.

141. Venkatesh PG, Navaneethan U: Azathioprine induced pancreatitis in a patient with co-existing autoimmune pancreatitis and hepatitis. JOP 2011; 12(3): 250-254.

142. Vergani D, Mieli-Vergani G: Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol 2008; 14: 3306-3312.

143. Villalta D, Bizzaro N, Da Re M, Tozzoli R, Komorowski L, Tonutti E: Diagnostic accuracy of four different immunological methods for the detection of anti-F-actin autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis and other liver-related disorders. Autoimmunity 2008; 41(1): 105-110.

144. Viuret EJ, Torres EA: Steroid therapy in fulminant hepatic failure secondary to autoimmune hepatitis. P R Health Sci J 1998; 17(3):297-300.

145. Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ, Rifai K, Flemming P, Melter M Klempnauer J, Nashan B, Manns MP, Strassburg CP: Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. Clin Transplant 2004; 18(1): 62-69.

146. Vogel A: MMW-Fortschr Med 2008; 150: 45.

147. Waldenström J: Leber.Blutproteine und Nahrungseiweiss. Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr 1950; 15: 113-119.

148. Werner M, Almer S, Prytz H, Lindgren S, Wallerstedt S, Björnsson E, Bergquist A, Sandberg-Gertzén. Hultcrantz R, Sangfelt P, Weiland O, Danielsson Å: Hepatic and extrahepatic malignancies in autoimmune hepatitis. A long term follow-up in 473 Swedish patients. J Hepatol 2009; 50(2): 388-393.

149. Whittingham S, Irwin J, Mackay IR, Smalley M: Smooth muscle autoantibody in “autoimmune” hepatitis. Gastroenterology 1966; 51(4): 499-505.

150. Wiegard C, Schramm C, Lohse AW: Scoring System fort the Diagnosis of Autoimmunehepatitis: Past, Present and Future. Semin Liver Dis 2009; 29(3): 254-261.

151. Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW.: Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. Lancet 2000; 355(9214): 1510-1515.

152. Woodward J, Neuberger J: Autoimmune overlap syndromes. Hepatology 2001; 33(4): 994-1002.

153. Yachha SK, Srivastava A, Chetri K, Saraswat VA, Krishnani N: Autoimmune liver disease in children. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16(6): 674-677.

154. Yamamoto AM, Johanet C, Duclos-Vallee JC, Bustarret FA, Alvarez F, Homberg JC, Bach JF: A new approach to cytochrome CYP2D6 antibody detection in autoimmune hepatitis type-2 (AIH-2) and chronic

hepatitis C virus (HCV) infection: a sensitive and quantitative radioligand assay. Clin Exp Immunol 1997; 108(3): 396-400.

155. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, Bomford A, O`Grady JG, Harrison PM, Heneghan MA: Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: implications for follow-up and screening. Hepatology 2008; 48(3): 863-870.

156. Ziegler TR, Fernandez-Estivariz C, Gu LH, Fried MW, Leader LM: Severe villous atrophy and chronic malabsorption induced by azathioprine. Gastroenterology 2003; 124(7): 1950-1957.

157. Zimmermann HJ, Heller P, Hill RP: Extreme hypergammaglobulinemia in subacute hepatic necrosis.
N Engl J Med 1951; 244: 245-249.

8. Anhang

8.1. Thesen

1. Bei der Autoimmunhepatitis handelt es sich um eine akut- oder chronisch-entzündlich verlaufende Autoimmunerkrankung der Leber, deren genaue Ätiologie bislang nicht vollständig entschlüsselt ist. Betroffen sind zumeist Frauen im Alter von 50 bis 70 Jahren.

2. Die AIH nimmt bei rechtzeitiger Diagnosestellung sowie rasch eingeleiteter und kontinuierlicher Therapie zumeist einen prognostisch günstigen Verlauf. Ziele sind neben dem Abklingen der klinischen Beschwerden, eine Normalisierung der laborchemischen und histologischen Entzündungsaktivitäten.

3. In dieser Studie wurden 60 AIH-Patienten anhand der klinischen, laborchemischen und histologischen Befundkonstellationen seit Januar 1982 bis Februar 2010 untersucht. Die Daten stammten dabei aus dem ambulanten und stationären Archiv der Abteilung für Gastroenterologie des Universitätsklinikums in Rostock. Zusätzlich begutachteten wir die Krankenblätter von AIH-Patienten der Kinder- und Jugendklinik der Universität Rostock.

4. Ziel der Arbeit war es, anhand der detaillierten Beobachtungszeit eine Übersicht der Verlaufsentwicklungen von AIH-Erkrankungen zu erstellen. Einen inhaltlichen Schwerpunkt bildete vor allem die Analyse ausgewählter Laborparameter. Zusätzlich erfolgte die intensive Begutachtung der therapeutischen Maßnahmen hinsichtlich eines Behandlungserfolges.

5. Anlass der weiterführenden Diagnostik und der daraus resultierenden AIH-Detektion ist neben deutlich erhöhten Transaminasen-Befunden im Routinelabor, vor allem ein klinisch nachweisbarer Ikterus. Insgesamt 47 (78,3%) Mal waren die ASAT-und ALAT-Befunde zu Krankheitsbeginn erhöht. Bei 21 (35%) Patienten führte ein ikterisches Erscheinungsbild zur weiteren Diagnostik.

6. Der Alvarez- Score ist zur Diagnosefindung und - stellung bei AIH-Patienten geeignet.
In unserem Krankengut bestätigten wir 29 (48,3%) „definitive“, 26 (43,3%) „wahrscheinliche“ sowie fünf (8,3%) AIH-Patienten mit einem Score-Wert unter 10 Punkten. In der Zusammenschau der vorliegenden Befunde wurden letztlich alle 60 Patienten als gesicherte AIH gewertet.

7. Die Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und die Alanin-Aminotransferase (ALAT) sind hilfreiche Parameter zur Beurteilung des Therapie-Erfolgs bei der AIH.

8. Die Bestimmung Antinukleärer Antikörper (ANA-AK) sowie von Antikörpern gegen die gestreifte Muskulatur (ASMA-AK) kann zur Kontrolle der AIH-Therapie-Strategien erfolgen.

9. Unterschiede existierten bei der Bewertung der Serum-Elektrophorese. Während die Alpha-2-Fraktion in der Elektrophorese keine positive AIH-Verlaufsentwicklung anzeigt, ist die Gamma-Fraktion tendenziell dazu geeignet, einen therapeutischen Benefit zu belegen.

10. Die Histologie stellt eine sinnvolle und aussagekräftige Methode dar, um AIH zu diagnostizieren. Häufig werden das Bild einer Interface-Hepatitis, lymphoplasmazelluläre Infiltrate und strukturelle Veränderungen an den Gallenwegen dokumentiert.

11. Therapie der Wahl bleiben initial entweder die Steroid-Monotherapie oder der kombinierte Einsatz von Prednisolon und Azathioprin. Zusätzlich stehen neuere Präparate, wie zum Beispiel das Mycophenolat-Mofetil, zur Verfügung. In manchen Fällen sind jedoch keine pharmakotherapeutischen Maßnahmen im Krankheitsverlauf notwendig.

12. Bei der Dauermedikation wird vornehmlich auf den Einsatz von Steroiden, entweder in Monotherapie oder in Kombination mit Azathioprin, zurückgegriffen.
Gelegentlich kann die Erhaltungstherapie ausschließlich mit Azathioprin geführt werden.

13. Anhand unserer Studie zeigte sich der einsetzende Therapie-Erfolg einer langfristigen Behandlung. Nach sechs bis 12 Monaten zählten wir 22 (36,7%) Patienten mit einer Remission und 19 (31,7%) Kranke mit einer Teilremission. Nach zwei bis drei Jahren wurden 24 (40%) Patienten mit einer Remission und 24 (40%) Teilremissionen erfasst. Nach mehr als

drei Jahren AIH erreichten 44 (73,3%) Kranke eine Remission, während 13 (21,7%) Patienten einen rezidivierenden Erkrankungsschub erfuhren. Zwei (3,3%) Patienten wurden als Therapieversager beurteilt.
14. Häufig werden Organveränderungen im Sinne einer Leberzirrhose beobachtet. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigten sich bei 14 (23,3%) Patienten eine Leberzirrhose. Im weiteren Verlauf wurden zusätzlich vier (6,7%) Zirrhosen diagnostiziert. 72,2% der Patienten mit Leberzirrhose gehörten dem weiblichen Geschlecht an.

15. Nebenwirkungen der bei AIH eingesetzten Medikamente führen gelegentlich zu einem frühzeitigen Abbruch der Therapie. In unserer Patientengruppe waren vor allem die unerwünschten Effekte des Azathioprins von Bedeutung, die bei neun (15%) Patienten ein vorzeitiges Ende der Behandlung hervorgerufen haben.

16. AIH kann zu Langzeitkomplikationen führen. Dabei sind besonders das hepatozelluläre Karzinom sowie eine im Verlauf gelegentlich erforderliche Lebertransplantation zu erwähnen. Bei einer (1,7%) Patientin wurde ein hepatozelluläres Karzinom diagnostiziert. Insgesamt zwei (3,3%) Mal musste eine Lebertransplantation durchgeführt werden. Auch letale Verläufe bestimmen den klinischen Verlauf dieser Erkrankung, wir erfassten drei (5%) Todesfälle auf Grund von AIH.

17. Auf Grund der detaillierten Beobachtungszeit erlaubt die vorliegende Studie eine Aussage hinsichtlich Prognose und Verlauf von AIH, und dient somit auch einem besseren Verständnis des vorgestellten Krankheitsbildes.
Wünschenswert sind zukünftige Studien an einem größeren Patientengut zur umfangreicheren Verlaufseinschätzung und- beurteilung von AIH. Von besonderem Interesse ist auch ein unmittelbarer Vergleich der AIH bei jüngeren bzw. älteren Patientengruppen.

8.2. Tabellarischer Lebenslauf

Name	Christian Erdmann
Geburtsdatum	28.02.1982
Geburtsort	Güstrow
Nationalität	deutsch

Familienstand ledig

Konfession evangelisch-lutherisch

Schulausbildung

1988-1992	Johann-Wolfgang von Goethe Grundschule Güstrow
1992-1996	Johann-Wolfgang von Goethe Gesamtschule Güstrow
1996-2000	John Brinckman Gymnasium Güstrow
	mit Abschluss der allgemeinen Hochschulreife

Zivildienst

2000-2001	Kreiskrankenhaus Güstrow

Studium

2001-2009	Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock
2005	Erstes Staatsexamen
2007	Beginn der Dissertation an der Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Gastroenterologie, unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. J. Emmrich
2008-2009	Praktisches Jahr
	Praxis für Allgemeinmedizin Frau Dr. Berndt Rostock-Warnemünde
	Klinik für Innere Medizin Klinikum Güstrow
	Klinik für Chirurgie Klinikum Güstrow
2009	Zweites Staatsexamen und Approbation

---

seit Mai 2010	Assistenzarzt für Innere Medizin Klinikum Soltau
	in der Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin

8.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: AIH-Score nach Alvarez et al. 13

Abbildung 2: Verteilung der Gesamt-Punktwerte im Alvarez-Score-Schema 25

Abbildung 3: Erstes Datenblatt zur Erhebung der allgemeinen Patienten-Daten 26-27

Abbildung 4: Zweites Datenblatt mit Laborparametern zu Beginn und im Verlauf 28

Abbildung 5: Alvarez-Score zur Berechnung der AIH-Krankheitswahrscheinlichkeit 29-30

Abbildung 6: Medikamentöse Therapiestrategien zu Beginn und im Verlauf 30
Abbildung 7: Altersverteilung unserer 60 AIH-Patienten zu Krankheitsbeginn 32
Abbildung 8: Verteilungen der AIH-Beobachtungsdauer aller Patienten 33
Abbildung 9: Verteilung der Symptomatik bei Erkrankungsbeginn 34
Abbildung 10: Verteilung der Indikation der eingeleiteten Diagnostik 34
Abbildung 11: Initiale Bildgebung (Abdomen-Sonographie) 35
Abbildung 12: Histopathologische Merkmale im Alvarez-Score-System 36
Abbildung 13: Häufige Begleiterkrankungen bei AIH 337
Abbildung 14: Beobachtete Häufigkeiten der Aspartat-Aminotransferase-Befunde 39
Abbildung 15: Beobachtete Häufigkeiten der Alanin-Aminotransferase-Befunde 40
Abbildung 16: Darstellung der Häufigkeiten der Alkalischen Phosphatase-Befunde 41
Abbildung 17: Beobachtete Häufigkeiten der Gamma-Glutamyltransferase-Befunde 42
Abbildung 18: Beobachtete Häufigkeiten der Bilirubin-Gesamt-Spiegel-Befunde 43
Abbildung 19: Häufigkeiten der Antinukleären Antikörper (ANA)-Titer 44
Abbildung 20: Häufigkeiten der AK geg. glatte Muskulatur (ASMA)-Titer 45
Abbildung 21: Alpha-2-Globulin-Fraktion der Serum-Elektrophorese 46
Abbildung 22: Darstellung der Gamma-Globulin-Fraktion der Serum-Elektrophorese 47
Abbildung 23: Verteilung der Initial-Medikation 48
Abbildung 24: Verteilung der Erhaltungsmedikation AIH-Therapieergebnisse 48
Abbildung 25: Darstellung des Therapie-Erfolges nach sechs bis zwölf Monaten 49
Abbildung 26: Darstellung des Behandlungserfolges nach zwei bis drei Jahren 50
Abbildung 27: Darstellung des Therapie-Erfolges nach mehr als drei Jahren AIH 50
Abbildung 28: Induktion des Therapie-Erfolges 51
Abbildung 29: Verteilung der Häufigkeiten von Leberzirrhose-Patienten 52
Abbildung 30: Verteilung der Klinik-Besuche 53

8.4. Abkürzungsverzeichnis

AIC: Autoimmuncholangitis
AIH: Autoimmunhepatitis
AK: Antikörper
ALAT: Alanin-Aminotransferase
ANA: Antinukleärer Autoantikörper
AP: Alkalische Phosphatase

ASAT:	Aspartat-Aminotransferase
ASGPR:	Asialoglykoprotein-Rezeptor-Antikörper
ASMA:	Antikörper gegen glatte Muskulatur (Smooth muscle antibodies)
CD4/8:	Cluster of differentiation 4/8
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
ELISA:	Enzyme linked immunosorbent assay
FTCD:	Formiminotransferase Cyclodesaminase
HCC:	Hepatozelluläres Karzinom
HAV:	Hepatitis-A-Virus
HCV:	Hepatitis-C-Virus
HLA:	Human Leukozyte Antigen
IIFA:	Indirekter Immunfluoreszenz-Test
LKM:	Liver Kidney Mikrosomal-Antikörper
MHC:	Major Histocompatibility Complex
pANCA:	perinucleäre antineutrophile cytoplasmatische Antikörper
PBC:	Primär biliäre Zirrhose
PSC:	Primär sklerosierende Cholangitis
RNA:	Ribonukleinsäure
SLA:	Soluble Liver Antigens-Antikörper
UDC:	Ursodesoxycholsäure
y-GT:	Gamma-Glutamyltransferase

8.5. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, Christian Erdmann, geboren am 28.02.1982, an Eides Statt, dass ich die an der Universität Rostock zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Thema

„Verlaufsuntersuchungen bei Autoimmunhepatitis.“

in der Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Gastroenterologie, unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. J. Emmrich selbstständig durchgeführt und keine anderen als die in der Dissertationsschrift angegebenen Hilfsmittel und Quellen benutzt habe.
Ich habe bisher an keiner in – oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht oder die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Rostock, den 10.12.2011

Christian Erdmann

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. J. Emmrich sei posthum für die Möglichkeit, diese Promotion durchführen zu können, und die Unterstützung während der gesamten Zeit herzlichst gedankt.
In tief empfundener Dankbarkeit für seine Bereitschaft, mir zu allen hierbei entstandenen Fragen immer eine Hilfestellung anzubieten, ist Herrn Prof. Dr. med. J. Emmrich ein herausragender Anteil der vorliegenden Arbeit geschuldet und abschließend meine Dissertation gewidmet.

Herzlichen Dank an Herrn Professor Dr. med. S. Liebe sowie Herrn Prof. Dr. med. R. Jaster, Abteilung für Gastroenterologie des Universitätsklinikums in Rostock, für die Unterstützung bei der Fortführung der Promotion.
Ein Dank gilt allen Mitarbeitern in der Universitätsklinik Rostock, besonders Frau Angelika Schumacher, als wichtige Hilfe bei der Realisierung vieler Zusammentreffen und der Bewältigung zahlreicher Fragestellungen während der gesamten Zeit.

Herzlichen Dank an Frau Krentz, Institut für Biometrie und Statistik der Universität Rostock, für die Unterstützung bei der Ausarbeitung des statistischen Abschnittes meiner Dissertation.
Bedanken möchte ich mich zusätzlich bei allen niedergelassenen Kollegen für die Bereitschaft, diese Promotionsarbeit erfolgreich mit zu unterstützen.

Abschließend seien meinen Eltern, meinem Bruder, meinen Freunden sowie allen nicht genannten Helfern und Personen für zahlreichen fachlichen wie emotionalen Zuspruch während der Anfertigung dieser Arbeit herzlichst gedankt.