

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Nicht-alkoholische Steatohepatitis

Tilg H

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2004; 2 (3), 5-10

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Nicht-alkoholische Steatohepatitis

H. Tilg

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFL) bzw. nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) stellen Erkrankungen dar, deren Bedeutung erst in den letzten Jahren erkannt wurde. In unseren Breiten sind diese Krankheitsbilder Hauptursache für erhöhte Leberwerte und damit im täglichen klinischen Alltag sehr bedeutend. Das Nichterkennen der klinischen Wichtigkeit hat bis heute die Etablierung effizienter Therapien verhindert. Die letzten Jahre haben allerdings vor allem Dank verbesserter Tiermodelle mehr Verständnis in die Pathophysiologie dieser Erkrankung gebracht und eine Verbindung zwischen Fettstoffwechselstörung und Inflammation/Nekrose hergestellt. Diese Erkrankung stellt insbesondere eine Herausforderung für den Allgemeininternisten/-mediziner dar, nachdem das optimale Verständnis und Management die Fachgebiete Stoffwechselmedizin, Inflammation und Hepatologie vereint. Mit dem besseren Verständnis der Pathophysiologie sind in Zukunft attraktivere Therapiemöglichkeiten zu erwarten, was aufgrund der hohen Prävalenz dieser Erkrankung höchst notwendig erscheint.

The importance of nonalcoholic fatty liver diseases (NAFLD) has been recognized only recently. NAFLD/Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) are some of the most common reasons for elevated transaminases in daily clinical practice. Historical ignorance of this disorder has prevented successful treatment options in this disorder until now. A better understanding of disease pathogenesis has been achieved in the last years and the connection between fat disorders and inflammation/necrosis has been established. This disease is a special challenge for the general practitioner, as optimal management involves interaction between diabetologists, gastroenterologists and specialists for general internal medicine. The better understanding of underlying disease mechanisms should help to define effective therapies in the near future. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2004; 2 (3): 5–10.

Ludwig und Mitarbeiter beschrieben 1980 erstmals eine Serie von Patienten, deren Lebererkrankung sich histologisch trotz fehlendem Alkoholkonsum nicht von einer alkoholischen Hepatitis unterscheiden ließ [1]. Der Begriff nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) war damit geprägt, basierend auf dem histologischen Nachweis einer lobulären Hepatitis mit Anhäufung von Fettpartikeln [1]. Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFL) umfaßt ein klinisch weitreichendes Spektrum. NAFL präsentiert sich entweder als einfache Fettleber ohne Entzündung oder als NASH mit der eventuellen späteren Entwicklung einer Leberzirrhose [2]. Bei bis zu 30 % aller Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung bzw. Zirrhose kann kein kausaler Faktor eruiert werden, wir sprechen von kryptogener Zirrhose. Umgekehrt werden bis zu 15 % aller Lebertransplantationen bei Patienten mit kryptogener Zirrhose durchgeführt, was bedeutet, daß diese Erkrankung eine der fünf häufigsten Indikationen zur Lebertransplantation darstellt. In letzter Zeit hat sich die Datenlage erhärtet, daß die NASH eine der häufigeren Ursachen der kryptogenen Zirrhose ist [3, 4].

Definition

Goldstandard der Diagnostik ist die histologische Evaluierung einer Leberbiopsie [2, 5–7]. Die alkoholische Hepatitis ist häufig charakterisiert durch: (i) Nachweis von Mallory-Körperchen – ein entzündliches Infiltrat dominiert von neutrophilen Granulozyten mit assoziierter fettiger Degeneration (Steatose), und (ii) Nachweis von Fibrose, reichend von minimal perivaskulären Herden bis zu ausgedehnter Fibrose und fibrösen Septen. NASH beginnt üblicherweise perivaskulär/perivenös, breitet sich mit Schwere der Erkrankung Richtung Portalfelder aus und führt letztlich über Nekrose und Bindegewebsbrücken zur Zirrhose.

Powell und Mitarbeiter [7] haben folgende Kriterien zur Definition einer NASH vorgeschlagen:

- (1) Histologische Veränderungen bestehend aus stärkerer makrovesikulärer fettiger Degeneration mit Entzündung (lobulär oder portal) ohne oder mit Mallory-Körperchen, Fibrose und/oder Zirrhose.

- (2) Wenig Alkoholkonsum (< 40 g Alkohol/Woche) basierend auf exakter Außenanamnese. Idealerweise sollten wiederholte Negativresultate für Karbohydrat-defizientes Transferrin vorliegen.

- (3) Ausschuß einer chronisch-viralen Hepatitis (B, C) bzw. anderer chronischer Lebererkrankungen.

Epidemiologie

Die Prävalenz von NASH in unseren Breitengraden ist unklar. Studien an großen Serien von Leberbiopsien zeigen, daß sich die Prävalenz bei ca. 10 % aller Biopsierten bewegen könnte [2, 8]. Die meisten dieser Daten stammen jedoch aus den USA. NASH wird am häufigsten in der 5. und 6. Lebensdekade beobachtet [2, 9]. Die Erkrankung kommt bei Frauen wahrscheinlich etwas häufiger vor.

Bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung eines NASH-Syndroms sind Adipositas und Diabetes mellitus. In den meisten Studien waren 69–100 % der Patienten mit NASH adipös [2, 4]. Lediglich eine Studie von Bacon und Mitarbeitern zeigte eine geringere Prävalenz [9]. NASH wurde auch bei Patienten beobachtet, die sich auf Grund der Adipositas einer chirurgischen Therapie unterzogen bzw. die eine rasche Gewichtsabnahme verzeichneten [10]. Rasche Gewichtsabnahme scheint sogar einen beträchtlichen Risikofaktor für das mögliche Auftreten eines Leberversagens oder rascher Progredienz Richtung Zirrhose darzustellen [11].

Neben der Adipositas stellt der Diabetes mellitus den zweiten wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung eines NASH-Syndroms dar [2, 4]. Dieser bzw. eine pathologische Glukosetoleranz liegen bei 34–75 % aller Patienten mit NASH vor. Eine etwas niedrigere Inzidenz wurde wiederum zuletzt von Bacon beschrieben [9]. Insgesamt scheint das Vorliegen einer Insulinresistenz (IR) in praktisch allen Fällen einer NASH vorhanden zu sein und damit stellt die IR einen entscheidenden Faktor in der Pathogenese dieser Erkrankung dar. Die Rolle der Hypercholesterinämie bzw. Hyperlipidämie bei NASH ist weniger klar. Zahlreiche andere Erkrankungen bzw. auch Medikamente werden mit NASH in Zusammenhang gebracht (Tab. 1).

Pathogenese

Auch wenn die Pathogenese dieser Erkrankung unklar bleibt, so wurden doch in den letzten Jahren faszinierende

Aus der Abteilung für Innere Medizin, Bezirkskrankenhaus Hall in Tirol, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Herbert Tilg, Bezirkskrankenhaus Hall in Tirol, Milserstraße 10, A-6060 Hall i.T., E-mail: Herbert.Tilg@uibk.ac.at

Erkenntnisse gewonnen. Steatose resultiert aus einer Kombination von Adipositas, Bewegungsmangel, genetischen und diätetischen Faktoren, die zu peripherer IR führen. Dadurch ist die Leber vermehrt gegenüber freien Fettsäuren (FFS) exponiert und die vorliegende Hyperinsulinämie fördert wiederum Fettakkumulation in der Leber. Steatose – der sogenannte „First Hit“ – sensibilisiert die Leber für eine Vielzahl sogenannter „Second Hits“ (vermutlich durch oxidativen Stress medierte Lipidperoxidation und Zytokin-medierte Mechanismen). Diese „Second Hits“ führen dann zu Inflammation und Fibrose. Quellen für oxidativen Stress/Sauerstoffradikale (SR) sind mitochondriale Fettsäuren-oxidierende Systeme, die wie erwähnt mit vermehrten FFS konfrontiert sind. Neben den FFS spielen Zytokine wie Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF α) eine zentrale Rolle, die zum Teil wohl aus dem Fettgewebe kommen. TNF α führt bzw. verstärkt Steatose, weiters führt er zu vermehrter Produktion von SR und zu hepatischer IR. Über selbige Mechanismen entsteht dann vermutlich ein *circulus vitiosus*, der die Inflammation aufrechterhält. Dazu kommt, daß die zuletzt entdeckten Adipokine (Zytokine, die primär aus dem Fettgewebe stammen) wie Leptin und Adiponectin eine wichtige Rolle spielen dürften. Adiponectin gilt als direkter Gegenspieler von TNF α und wird bei Diabetes mellitus und IR vermindert produziert. Dies fördert das insgesamt proinflammatorische Milieu, wie wir es bei dieser Erkrankung beobachten. Interessanterweise und gut dazu passend wurde kürzlich gezeigt, daß Adiponectin im Tiermodell sowohl alkoholische als auch nicht-alkoholische Steatohepatitis inhibieren kann [12].

Ein Großteil des neu akquirierten Wissens wurde wie in vielen anderen Bereichen der Medizin in Mausmodellen erzielt. Bei den meisten verwendeten Tiermodellen treten Spontanmutationen auf, die zu einem Funktionsausfall eines definierten Proteins/Rezeptors führen. Zu diesen Studien wurden vor allem ob/ob-Mäuse und fa/fa-Ratten herangezogen [13–15]. Bei den ob/ob-Mäusen kommt es durch eine Spontanmutation zu einer verminderten Produktion des appetitsteigernden Zytokins Leptin [13]. Bei den fa/fa-Ratten ist durch eine Spontanmutation der für Leptin notwendige Leptinrezeptor inaktiviert [14]. Sowohl ob/ob-Mäuse als auch fa/fa-Ratten entwickeln eine IR, Hyperglykämie, Hyperlipidämie und eine Fettleber. Nebenbei zeigen sich interessanterweise zahlreiche Defekte des Immunsystems, insbesondere eine Aktivierung des Makrophagensystems und zahlreicher proinflammatorischer Zytokine wie TNF α [16]. Neben diesen immunologischen Veränderungen weisen, übrigens wie bei alkoholtoxischer Leberschädigung, die Mitochondrien dieser Tiere ultrastrukturelle und funktionelle Veränderungen auf.

Natürlich erhebt sich immer die Frage, inwieweit aus solchen Tiermodellen Rückschlüsse auf die Situation beim Menschen erlaubt sind. Ein weiteres interessantes Phänomen, das eventuell Rückschlüsse auf die Humansituation erlaubt, ist die Tatsache, daß in der Leber dieser Tiere keine wesentliche Hepatitis auftritt, solange nicht eine zweite

Noxe hinzukommt. Die Natur dieser zweiten, dann krankheitsmachenden Noxe („second hit“) ist unklar, ein aber immer wieder diskutierter Faktor ist Endotoxin, ein physiologisch im Pfortadersystem vorkommender Bestandteil gramnegativer Bakterien.

Die Hepatomegalie im Rahmen einer NASH könnte zwar durch die Ablagerung von Fett erklärbar sein, wahrscheinlich spielt aber auch eine verminderte Zelltodrate (Apoptose) von Hepatozyten eine Rolle. In dieser Hinsicht sind zuletzt die sogenannten Uncoupling Proteine (UCP) in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Besonders interessant ist dabei das UCP-2, welches vermehrt bei ob/ob-Mäusen und Patienten mit NASH nachgewiesen werden kann [16]. Vermehrtes UCP-2 depolarisiert die innere Mitochondrienmembran, was zu vermehrter Aktivität der Elektronentransportkette führt und gleichzeitig die Produktion von Superoxidanionen vermindert. Diese erhöhte Aktivität von UCP-2 führt damit nicht nur zu verminderter Apoptose (Hepatomegalie), sondern macht die innere Mitochondrienmembran auch verletzlicher, mit nachfolgendem Verlust von Adenosintriphosphat (ATP), dem wesentlichen Energieträger der Zelle [17]. In der Folge kommt es dann zur Entwicklung von Nekrose, falls ein sogenannter „zweiter Hit“ wie TNF α oder Endotoxin auftritt. Es ist damit nach heutiger Sicht anzunehmen, daß endogene Proteine wie UCP-2 als Reaktion auf zuviel Fetteinlagerung in die Leber hinaufreguliert werden [16]. Dabei handelt es sich um eine notwendige Anpassungsreaktion der Leber auf eine Noxe (Fett), um die Hepatozytenviabilität zu erhalten, mit dem Nachteil, daß diese „angepaßten“ Zellen auf eine Zweitnoxe extrem vulnerabel reagieren.

Einfluß von Metformin auf die Fettlebererkrankung im Mausmodell

Kürzlich wurde von Lin und Mitarbeitern eine bedeutende Arbeit publiziert [18]. Oben erwähnte ob/ob-Mäuse wurden mit Metformin, einem insulinsensitivierenden Medikament, behandelt. Dabei zeigte sich, daß diese Therapie zu einer Besserung der Steatohepatitis, der Hepatomegalie und zu einer Normalisierung der Transaminasen führte. Interessanterweise konnten die Autoren zeigen, daß diese Effekte alle über eine TNF α -Hemmung durch Metformin bedingt waren. Diese Studien legen nahe, daß die Wirksamkeit zukünftiger Therapien über die Interaktion mit proinflammatorischen Zytokinen wie TNF α erfolgen könnte.

Zusammenfassung

Fortschritte in der Pathogenese dieser Erkrankung wurden vor allem durch die Verwendung verschiedener Mausmodelle erzielt. ob/ob-Mäuse (verminderte Leptinproduktion) und fa/fa-Ratten (defekter Leptinrezeptor) entwickeln spontan eine Fettleber ohne wesentliche Entzündung. Der letztlich dann die Entzündung auslösende Faktor ist unklar, Endotoxin könnte dafür aber ein wesentlicher Kandidat sein. Metformin, ein insulinsensitivierendes Medikament, ist in der Lage, in ob/ob-Mäusen über Hemmung des proinflammatorischen Zytokins TNF α die Steatohepatitis zu bessern.

Klinische Präsentation, Laborparameter und Histologie

Die klinische und laborchemische Präsentation von Patienten mit NASH-Syndrom ist in Tabelle 2 zusammengefaßt. Die meisten Patienten sind asymptomatisch bezüglich ihrer Lebererkrankung und suchen medizinischen Rat aufgrund anderer Symptome bzw. Erkrankungen auf (Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, maligne Er-

Tabelle 1: NASH und assoziierte Faktoren

Metabolische Aspekte	Chirurgische Maßnahmen
Insulinresistenz	Jejunaler Bypass
Adipositas	Extensive Dünndarmresektion
Diabetes mellitus,	„Gastric Banding“
pathologische Glukosetoleranz	Medikamente
Hyperlipoproteinämie	Amiodaron
Rasche Gewichtsabnahme	Statine
Total parenterale Ernährung	Glukokortikoide
	Tamoxifen

krankungen, gynäkologische und psychiatrische Erkrankungen). Dabei werden erhöhte Leberfunktionsparameter festgestellt.

Am häufigsten findet sich eine Hepatomegalie ohne Hinweise für eine fortgeschrittene Lebererkrankung. Die häufigste laborchemische Auffälligkeit ist eine 2–3-fach erhöhte Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) bzw. Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT). Dabei ist die GPT meist höher als die GOT, im Unterschied zur alkoholtoxischen Hepatitis. Die Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) ist in fast 100 % aller Betroffenen leicht erhöht, während die alkalische Phosphatase in weniger als 50 % leicht erhöht ist. Ein erhöhtes Bilirubin findet sich selten. Serumalbuminspiegel sind meist normal wie auch die Prothrombinzeit. In einem signifikanten Prozentsatz findet sich ein erhöhtes Serumferritin [9], wohl die entzündliche Komponente widerspiegeln.

Die Diagnose einer NASH ist abhängig vom Ausschluß von Alkoholkonsum. In der täglichen Praxis ist dies allerdings oft erschwert, nachdem viele Patienten Alkoholkonsum negieren. Wie schon erwähnt, stellt neben der γ -GT und dem mittleren korpuskulären Volumen (MCV) gerade die Bestimmung des Kohlenhydrat-defizienten Transferrins eine wesentliche Hilfe in der Differentialdiagnose zur alkoholtoxischen Hepatopathie dar [19].

Die Wertigkeit und Bedeutung der Histologie wurde bereits im Rahmen des Kapitels Definition erwähnt. Es soll jedoch noch einmal auf eine im Jahre 1999 in Gastroenterology erschienene Arbeit eingegangen werden [20]. In dieser Arbeit haben Matteoni und Mitarbeiter den klinischen und histopathologischen Schweregrad bei NASH untersucht. Patienten mit NAFL ($n = 132$) wurden dabei histologisch in vier Schweregrade unterteilt: (1) einfache Fettleber ohne Entzündung, (2) Steatohepatitis, (3) Steatonekrose und (4) Steatonekrose mit Mallory-Körperchen und Fibrose. Dabei zeigte sich, daß Zirrhose vorwiegend in den Gruppen 2–4 auftrat und die meisten Todesfälle assoziiert mit Lebererkrankung in Gruppe 4 zu beobachten waren. Die Gruppe 1 mit lediglich Steatose verhielt sich prognostisch bezüglich der Entwicklung einer Zirrhose und Lebererkrankung-assoziierter Mortalität wesentlich günstiger. Damit scheint die einfache Fettleber eine sehr

gutartige Erkrankung zu sein, während NAFL begleitet von Nekrose oft einen aggressiven Verlauf mit Zirrhoseentwicklung nimmt. Klinische Parameter erlauben kaum die Unterscheidung einer einfachen Steatose von aggressiveren Verlaufsformen. Daher ist die Leberbiopsie in der Abklärung/Definition dieser Patienten von entscheidender prognostischer Bedeutung [21] und in Zukunft bei der Etablierung neuer Therapien wohl unverzichtbar.

Zusammenfassung

Die meisten Patienten sind asymptomatisch. Häufigste Präsentation sind Hepatomegalie und erhöhte GPT bzw. GOT, wobei die GPT meist höher ist. Klinische Parameter erlauben keine Unterscheidung zwischen einfacher Steatose und aggressiveren Verläufen mit Entwicklung einer Zirrhose. Dafür ist die Leberbiopsie unerlässlich und daher von entscheidender prognostischer Relevanz.

Verlauf und Prognose

Wie nun bereits diskutiert, stellt das Ergebnis der Leberhistologie für die Prognose und die mögliche Entwicklung einer Zirrhose die entscheidende diagnostische Maßnahme dar. Angulo und Mitarbeiter berichteten kürzlich über mögliche prädiktive Wertigkeit verschiedener Faktoren und der Entwicklung einer Fibrose [22]. Sie untersuchten insgesamt 144 Patienten mit NASH. Bei 26 % der Patienten zeigte sich keine Fibrose, 37 % hatten eine milde, 10 % eine mittlere und 10 % eine schwere Fibrose, während bei 25 % der Patienten die Leber bereits zirrhotisch war. In einer Multivarianzanalyse waren folgende Faktoren mit Fibrose positiv korreliert: höheres Alter, Adipositas, Diabetes mellitus und eine GOT/GPT Ratio > 1 . Ein anderer interessanter Aspekt ist die Tatsache, daß es offenbar nach Lebertransplantation wiederum zu einem Rezidiv einer NASH kommen kann [23]. Hui und Mitarbeiter zeigten kürzlich, daß die Prognose einer NASH-Zirrhose sogar schlechter ist wie bei Hepatitis C-assoziierter Zirrhose [24]. Zudem gibt es zunehmend Daten, daß auch bei NASH-Zirrhosen ein hepatozelluläres Karzinom auftreten kann [25–27].

Kritischerweise muß festgestellt werden, daß uns zum jetzigen Zeitpunkt noch zuwenig prospektive Studien über die Prognose und den natürlichen Verlauf dieser Erkrankungen vorliegen. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich nach heutigem Wissen bei ca. 30–50 % aller Patienten mit NASH eine Fibrose entwickelt und bei ca. 1/6 aller Patienten sich eine Zirrhose manifestiert [20, 28]. Klinische Parameter sind im Herausfiltern der Risikopatienten nicht wirklich hilfreich.

Tabelle 2: Klinische Präsentation und pathologische Laborfunktionsparameter bei NASH

Alter	Meist > 40 Jahre, Maximum 5./6. Lebensjahrzehnt Zunehmend auch im Kindes- und Jugendalter
Geschlecht	Etwas häufiger weiblich
Symptome	Meist asymptomatisch „Fatigue“/„Malaise“ (korreliert schlecht mit histologischen Veränderungen) Selten Schmerzen im rechten Oberbauch (Fehlinterpretation: Gallensteine)
Physikalische Untersuchung	Hepatomegalie
Laborparameter	Erhöhte GOT/GPT (2–3-fach); GPT $>$ GOT (GOT $>$ GPT bei Fibrose/Zirrhose) Leicht erhöhte Gamma-Glutamyltransferase in fast 100 % und Alkalische Phosphatase in ca. 50 % Normalwerte für Bilirubin, Albumin und Prothrombinzeit Erhöhtes Serumferritin Hyperglykämie Hyperlipoproteinämie (meist Hypertriglyzeridämie) Positive Antinukleäre Antikörper in 30 % der Patienten

Tabelle 3: Histologische Veränderungen bei NASH

1. NAFL (Nichtalkoholische Fettlebererkrankung) (s. [14]):	
Einfache Steatose	Typ 1; einfache Fettleber
NASH	Typ 2; makrovesikuläre Steatose, lobuläre Inflammation (gemischtzellulär) Typ 3; zusätzlich ballonierende Degeneration (vergrößerte sterbende Hepatozyten) Typ 4; zusätzlich Mallory-Körperchen (eher periportal), Fibrose
2. ASH	Ballonierende Degeneration (vergrößerte sterbende Hepatozyten) Nekrotische Hepatozyten, fokal Prominentes Infiltrat mit Neutrophilen (eher um Mallory-Körperchen gelegen) Mallory-Körperchen (eher perivenular)

Zusammenfassung

In 50 % der Patienten mit NASH entwickelt sich eine Fibrose und in ca. 1/6 aller Patienten eine Zirrhose.

Therapie

Für die Behandlung der NASH steht uns keine etablierte Therapie zur Verfügung. Die Rolle von Alkoholabstinenz ist unklar und pragmatischerweise sollte Abstinenz empfohlen werden, falls histologisch eine Fibrose vorliegt. Zudem sollte mit Medikamenten, die Steatose/Entzündung in der Leber verursachen können, wie Amiodaron oder Tamoxifen, zurückhaltend agiert werden. Die Gewichtsreduktion stellt die kardinale Therapieempfehlung dar und es kann dadurch zur Normalisierung der Transaminasen kommen. Es muß jedoch klar festgestellt werden, daß eine zu rasche Gewichtsabnahme eine proinflammatorische Intervention für die Leber darstellt und davon abgeraten werden muß. Rasche Gewichtsabnahme führt in ca. 25 % der Patienten zu vermehrter Inflammation, wie in zwei frühen Studien bereits gezeigt wurde [29, 30]. Andersen und Mitarbeiter zeigten, daß nach medianer Gewichtsabnahme von 34 kg in 24 % der Patienten vermehrt Inflammation und Fibrose in der Leber auftrat [29]. In der Studie von Luyckx und Mitarbeitern zeigte ein ähnlicher Prozentsatz an Patienten (26 %) vermehrt Entzündung in der Leber; in dieser Studie wurden Patienten untersucht, die sich einer Gastric Bypass-Operation unterzogen hatten [30].

Körperliches Training und Diät

Auch wenn diese Kombination unserer generellen Empfehlung für diese Patientengruppe entspricht, so muß man dennoch feststellen, daß kontrollierte Studiendaten nur marginal vorhanden sind. Diese Studien zeigten eine Besserung der Transaminasen, lieferten allerdings unterschiedliche Aussagen zur histologischen Besserung [31]. Histologische Verschlechterungen wurden wiederum vor allem dann beobachtet, wenn die Gewichtsreduktion zu dramatisch verlief.

Insulinsensitizer/Antidiabetika

Vom momentanen pathophysiologischen Ansatz dieser Erkrankung, nämlich der vorliegenden IR, sollten diese Medikamente die Prototypen einer möglichen und wirksamen Therapie darstellen. Bezüglich Metformin liegt nur eine publizierte Pilotstudie ohne histologisches Assessment vor [32], in der eine Verbesserung der Transaminasen beobachtet wurde. Bezüglich der Glitazone, die über Aktivierung von PPAR-gamma agieren, liegen bessere Daten vor. In einer Pilotstudie mit Troglitazon wurde eine Verbesserung der Transaminasen in 70 % der Patienten beobachtet, während die histologische Besserung nur marginal

und nicht anhaltend war [33]. Die wohl umfassendste Studie wurde kürzlich in Hepatology publiziert [34]. Diese Patienten erhielten über 48 Wochen Rosiglitazon, welches auch zu einer histologischen Besserung führte. Daten bezüglich Pioglitazon liegen nur in Abstractform vor. Das Kapitel Glitazone ist damit bezüglich Therapie wohl nur eröffnet und die vorliegenden Daten reichen für eine Therapieempfehlung nicht aus.

Lipidsenker

Fibrate und Statine wurden in kleinen Studien untersucht. Gemfibrozil führte zur Verbesserung der Transaminasen ohne entsprechende histologische Evaluierung [35]. Daten bezüglich einer Statintherapie reduzieren sich auf einzelne Pilotstudien. In einer kleinen Studie fand sich histologisch kein Unterschied zwischen Kontrollpatienten und statinbehandelten NASH-Patienten [36]. Kiyici und Mitarbeiter berichteten kürzlich über 27 mit Atorvastatin behandelte NASH-Patienten [37]. Sie zeigten eine Verbesserung der Transaminasen, allerdings wurde eine obligate Kontrollbiopsie nicht durchgeführt. Die Bedeutung von Lipidsenkern in der Behandlung der NASH wird eher kritisch betrachtet, nachdem bei diesen Patienten pathophysiologisch ein anderer Ansatz wohl notwendig erscheint.

Antioxidantien

Nachdem Sauerstoffradikale in der Pathogenese dieser Erkrankung eine zentrale Rolle spielen könnten, erscheint dieser Therapieansatz sicherlich erfolgversprechend. Die umfassendste Studie in dieser Richtung wurde im letzten Jahr im Journal of Hepatology publiziert [38]. In dieser placebokontrollierten Studie erhielten die Patienten Probecol, ein Antioxidans mit ebenfalls lipidmodifizierendem Potential. Diese Therapie führte zu einer deutlichen Besserung der Transaminasen, allerdings wurde wiederum eine Kontrollbiopsie nicht durchgeführt. Andere noch zuwenig untersuchte Ansätze aus dieser Gruppe sind Substanzen wie Vitamin E, S-Adenosyl-Methionin, Betain und N-Acetylcystein.

Zytoprotektive Substanzen

Hier ist in erster Linie Ursodeoxycholsäure zu erwähnen. Erste Studien wie auch eine zuletzt publizierte Studie erscheinen vielversprechend [37, 39]. Ergebnisse einer großen, kontrollierten Studie sollten demnächst vorliegen.

Zusammenfassung

Es existiert für die Behandlung der NASH keine etablierte Therapie. Zu rasche Gewichtsabnahme könnte einen negativen Einfluß auf das Ausmaß der Entzündung haben.

Mögliche zukünftige Therapieansätze

Daten aus den beschriebenen Tiermodellen suggerieren, daß zukünftige Therapien im Bereich Nekrose/Inflammation ansetzen könnten. Die Wirksamkeit von Metformin im Tiermodell (ob/ob-Maus) scheint über TNF α mediiert zu sein [18, 40]. TNF α spielt in der Pathophysiologie von NASH bzw. chronischen Lebererkrankungen eine wesentliche Rolle [16]. Zur Neutralisation von TNF α stehen uns seit wenigen Jahren effiziente Therapien wie Infliximab (anti-TNF α -Antikörper) zur Verfügung. Diese Therapie hat sich bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis oder dem Morbus Crohn bereits bewährt [41, 42]. Die nächsten Jahre sollten uns zahlreiche andere mit TNF α -interferierende Medikamente liefern. Das Interesse an TNF α bei dieser Erkrankung ist unter anderem auch aus der Tatsache zu erklären, daß dieses Zytokin in der Regulation sowohl von Nekrose, Apoptose als auch Inflammation zentral involviert ist.

Tabelle 5: Mögliche neue Therapien bei NASH*

Rationale	Therapie
Verhindern von Endotoxinämie TNF α -Blockade	Antibiotika, Lactobacillus Anti-TNF-Antikörper TNF-Rezeptor-Antagonisten Thalidomid Metformin
Verminderte Radikalproduktion	Glutathion-Prodrugs (S-Adenosyl-Methionin, Betain, Cholin), Vitamin E, Silymarin
Reduktion des Leberfettgehaltes	Ursodeoxycholsäure, Gemfibrozil, Statine
Verbesserung der Insulinsensitivität	Leptin, Metformin, Adiponectin, Glitazone
TNF = Tumor Nekrose-Faktor	
* keine Therapie etabliert	

Literatur:

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434–8.
- Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137–45.
- Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000; 32: 689–92.
- Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664–9.
- Brunt EM, Janney CG, DiBisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467–74.
- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202–19.
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74–80.
- Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106–10.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103–9.
- McFarland RJ, Gazet JC, Pilkington TR. A 13-year review of jejunoileal bypass. *Br J Surg* 1985; 72: 81–7.
- Cello JP, Grendell JH. The liver in systemic conditions. In: Zakim D, Boyer TD (eds). *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. W. B. Saunders, Philadelphia, 1990; 1428–9.
- Xu A, Wang Y, Keshaw H, et al. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and non-alcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003; 112: 91–100.
- Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540–3.
- Phillips MS, Liu Q, Hammond HA, Dugan V, Hey PJ, Caskey CJ, Hess JF. Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat. *Nat Genet* 1996; 13: 18–9.
- Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance in humans. *Am J Cardiol* 1999; 84: 3J–10J.
- Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1467–76.
- Cortez-Pinto H, Chatham J, Chacko VP, Arnold C, Diehl AM. Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *JAMA* 1999; 282: 1659–64.
- Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000; 6: 998–1003.
- Fletcher LM, Kwok-Gain I, Powell EE, Powell LW, Halliday JW. Markers of chronic alcohol ingestion in patients with nonalcoholic steatohepatitis: an aid to diagnosis. *Hepatology* 1991; 13: 455–9.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413–9.
- Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000; 32: 689–92.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356–62.
- Kim W, Poterucha JJ, Porayko MK, Dickson ER, Steers JL. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1802–5.
- Hui JM, Kench JG, Chitturi S, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 420–7.
- Ratzliff V, Bonyhay L, Di Martino V, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35: 1485–93.
- Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123: 134–40.
- Shimada M, Hashimoto E, Taniai M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2002; 37: 154–60.
- Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2042–7.
- Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12: 224–9.
- Luyckx FH, Desai C, Thiry A, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 222–6.
- Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27: 103–7.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893–4.
- Caldwell SH, Hespenheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 519–25.
- Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon B. Improved non-alcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008–17.
- Basaronglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 384–7.
- Nair S, Wiseman M. HMG-CoA reductase inhibitors in non-alcoholic fatty liver disease: is their potential hepatotoxicity an issue in these patients? A case control study based on histology. *Hepatology* 2002; 36: 409A (Abstract).
- Kiyici M, Gulten M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 713–8.
- Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, et al. Probucol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. *J Hepatol* 2003; 38: 414–8.
- Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis. *Hepatology* 1996; 23: 1464–7.
- Li Z, Yang S, Lin H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 343–50.
- Lipsky PE, van der Heijde D, Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594–602.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029–35.



Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Herbert Tilg

Geboren 1962. Von 1980 bis 1986 Medizinstudium Leopold Franzens-Universität Innsbruck. Promotion Juni 1986; Dissertation: „Clinical presentation of CMV infection in solid organ transplant recipients and its impact on graft rejection and neopterin excretion“. 1986–1991 Ausbildung als Assistenzarzt an der Univ.-Klinik für Innere Medizin in Innsbruck; Schwerpunkte: Organtransplantation inkl. Lebertransplantation, Infektionskrankheiten, Gastroenterologie, Hepatologie. 1988 Foreign Medical Graduate Examination in the Medical Sciences (FMGEMS) in Basic and Clinical Sciences (Amerikanisches Staatsexamen). 1992 Facharzt für Innere Medizin. 1993 Habilitation mit dem Thema „Zytokine und Lebererkrankungen“. 1994–2001 Hygienebeauftragter sowie geschäftsführender Oberarzt der Univ.-Klinik für Innere Medizin, Innsbruck. 1996 Zusatzfacharzt für Gastroenterologie und Hepatologie. 1997–2001 Stellvertretender Leiter der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Innere Medizin, Innsbruck. Seit 2002 Leiter der Abteilung f. Innere Medizin, Akademisches Lehrkrankenhaus Hall. i.T. Wissenschaftliche Schwerpunkte: Zytokine, Inflammation im GI-Trakt
Publikationen: 96 Originalarbeiten, 18 Übersichtsarbeiten

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)