

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin  
Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
Direktor: Prof. Dr. Thomas Klingebiel  
Schwerpunkt Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose  
Leiter: Prof. Dr. Stefan Zielen

**Lebererkrankung und bioelektrische Impedanzanalyse der  
Körperzusammensetzung bei Patienten mit  
Ataxia telangiectasia**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Ursula Barbara Heß

aus Überlingen

Frankfurt am Main, 2019

Dekan/in:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent/in:	Prof. Dr. Stefan Zielen
Korreferent/in:	Prof. Dr. Jonel Trebicka
Tag der mündlichen Prüfung:	08.07.2020

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	3
Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis .....	7
1. Einleitung.....	9
1.1. Krankheitsverlauf .....	10
1.2. Dystrophie.....	12
1.3. Lebererkrankung .....	12
1.4. Zielsetzung.....	15
2. Patienten und Methodik.....	16
2.1. Probanden .....	16
2.2. Transiente Elastographie (FibroScan).....	16
2.3. Blutuntersuchungen .....	18
2.3.1. Serumfibrosemarker.....	19
2.4. Bioelektrische Impedanzanalyse.....	21
2.5. Five-Times-Sit-to-Stand-Test .....	23
2.6. EuroQol-Fragebogen EQ-5D-5L .....	23
2.7. Statistische Auswertung.....	24
3. Ergebnisse .....	24
3.1. Transiente Elastographie (Fibroscan) .....	25
3.2. Blutuntersuchungen .....	28
3.2.1. Untersuchung der Leberwerte.....	28
3.2.2. Untersuchung der Lipide und der Diabetesgefährdung.....	29
3.2.3. Serumfibrosemarker.....	31

3.3. Bioelektrische Impedanzanalyse.....	35
3.4. Five-Times-Sit-to-Stand-Test .....	37
3.5. EuroQol-Fragebogen EQ-5D-5L .....	37
4. Diskussion .....	38
5. Schlussfolgerung.....	51
Zusammenfassung.....	52
Abstract .....	54
Literaturverzeichnis .....	56
Schriftliche Erklärung .....	71
Anhang.....	72
Normwerte .....	72
Datenübersicht.....	73
Ethikvotum .....	82

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Cut-off-Werte Fibrosestadien mittels transienter Elastographie.....	17
Tabelle 2: Cut-off-Werte Steatosestadien mittels transienter Elastographie ....	18
Tabelle 3: Daten für Berechnung von FibroTest, SteatoTest und ActiTest.....	19
Tabelle 4: Cut-off-Werte FibroTest.....	20
Tabelle 5: Cut-off-Werte SteatoTest.....	21
Tabelle 6: Cut-off-Werte ActiTest .....	21
Tabelle 7: Patienten Charakteristika.....	25
Tabelle 8: Auswertung transiente Elastographie .....	26
Tabelle 9: Korrelation CAP und E.....	28
Tabelle 10: Auswertung Leberwerte, AFP, Gesamtbilirubin, CRP.....	29
Tabelle 11: Auswertung der Lipide und der Diabetesgefährdung.....	30
Tabelle 12: Korrelation Alter mit Blutwerten .....	31
Tabelle 13: Auswertung FibroMax.....	32
Tabelle 14: Korrelation FibroTest, SteatoTest und ActiTest .....	34
Tabelle 15: Auswertung BIA.....	36
Tabelle 16: Korrelation Magermasse und Phasenwinkel.....	36
Tabelle 17: Auswertung Fragebogen EQ-5D-5L .....	38

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Prävalenz der Steatosegrade.....	25
Abb. 2a: Auswertung CAP, b: Auswertung E-Wert.....	26
Abb. 3a: Korrelation CAP mit ALT, b: Korrelation CAP mit GGT .....	27
Abb. 4a: Korrelation E-Wert mit ALT, b: Korrelation E-Wert mit GGT .....	27
Abb. 5: Prävalenz der Steatose Scores.....	32
Abb. 6a: Korrelation SteatoTest mit Triglyceriden, b: Korreltaion SteatoTest mit HbA1c .....	33
Abb. 7a: Korrelation SteatoTest mit CAP, b: Korrelation SteatoTest mit E-Wert .....	33
Abb. 8a: Korrelation ActiTest mit Triglyceriden, b: Korrelation ActiTest mit CRP .....	35
Abb. 9a: Korrelation ActiTest mit CAP, b: Korrelation ActiTest mit E-Wert.....	35
Abb. 10a: Korrelation Z-Score des BMI mit Alter, b: Korrelation PhA mit Alter.	47

## Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
A-T	Ataxia telangiectasia
ATM	Ataxia telangiectasia mutated
BCM	Körperzellmasse
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CAP	Controlled attenuation parameter
CRP	C-reaktives Protein
ECM	Extrazelluläre Masse
FFM	Magermasse
FM	Körperfett
FTSST	Five-Times-Sit-to-Stand-Test
GGT	$\gamma$ -Glutamyltransferase
GH	Growth hormone
GLUT 4	Glucose 4 Transporter
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin C
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HDL	High-density-Lipoprotein
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICARS	International Cooperative Ataxia Rating Scale
IGF-1	Insulin-like growth factor
IGFBF-3	Insulin-like growth factor binding protein-3
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
LDL	Low-density-Lipoprotein

NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
PhA	Phasenwinkel
PUMA	p53 up-regulated modulator of apoptosis (p53 hochregulierter Modulator der Apoptose)
R	Resistenz
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SARA	Scale for the Assessment and Rating of Ataxia
VLDL	Very-low-density-Lipoprotein
Xc	Reaktanz



## 1. Einleitung

Ataxia telangiectasia (A-T) ist eine seltene autosomal-rezessiv vererbte Systemerkrankung. Die Inzidenz wird auf 1:40.000-1:200.000 geschätzt. Sie ist durch eine progressive zerebelläre Ataxie, einen humoralen und zellulären Immundefekt, erhöhte Strahlensensitivität und eine Malignomprädisposition charakterisiert<sup>1,2</sup>. Weitere Symptome können Wachstums- und Gedeihstörungen, rezidivierende Atemwegsinfekte sowie eine Hepatopathie sein<sup>3-6,14</sup>. Typisch und auch namensgebend für die Erkrankung sind Teleangiektasien, die gewöhnlich ab dem dritten Lebensjahr auf der Augenbindehaut auftreten<sup>1</sup>.

Die Sequenz des mutierten A-T Gens (ATM) ist seit 1995 bekannt. Sie befindet sich im Bereich des Chromosoms 11q22-23 und kodiert für ein 370 kDa Protein, das zur Familie der Signaltransduktionsmoleküle gehört<sup>7,8</sup>. ATM ist eine Serin-/Threonin-Kinase, die als Antwort auf DNA-Doppelstrangbrüche aktiviert wird und über 700 Interaktionspartner hat, unter anderem den Tumorsuppressor p53. Auf diese Weise werden eine große Anzahl an Prozessen wie Zellzyklus-Checkpoints, DNA Reparatursysteme oder die Apoptose kontrolliert<sup>2</sup>. Das an der DNA-Doppelstrangbruch-Reparatur beteiligte ATM Protein kann durch oxidativen Stress aktiviert werden und ist somit ein wichtiger Sensor für oxidativen Stress, z.B. ausgelöst durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS)<sup>9</sup>. Es ist bekannt, dass die oxidative Aktivierung von ATM entscheidend für das Überleben von neuronalen Zellen und hämatopoetischen Stammzellen ist, welche sehr empfindlich auf ROS reagieren<sup>10,11</sup>. Viele der klinischen Symptome bei A-T Patienten könnten mit der fehlerhaften Kontrolle der ROS aufgrund des fehlenden ATM zusammenhängen<sup>12</sup>.

Durch die Vielzahl an Aufgaben resultiert der komplette Ausfall der ATM Funktion in einem komplexen klinischen Erscheinungsbild, das sich an beinahe allen Organsystemen manifestiert. Neben den bereits genannten zählt hierzu auch die Haut. So können unter anderem Teleangiektasien, Cafe-au-lait Flecken, hypopigmentierte Flecken und teilweise auch Granulome bei A-T Patienten auftreten<sup>15,16</sup>.

Bei ca. zehn Prozent der Patienten findet sich eine ATM Restaktivität des Gens. Diese Patienten werden dann als „Variant A-T“ bezeichnet. Im Gegensatz zur

bereits in der frühen Kindheit beginnenden klassischen A-T fallen Patienten mit „Variant A-T“ oft erst im Erwachsenenalter auf. Beide Patientengruppen leiden unter neurologischen Symptomen und einem erhöhten Malignomrisiko, jedoch hängt sowohl der Schweregrad als auch die Erscheinungsform von der Restaktivität der ATM-Kinase ab. Eine residuelle Kinaseaktivität geht mit einem milderem Krankheitsverlauf einher. Insbesondere zeigen sich oft nur leichte Störungen der Motorik und kaum Auffälligkeiten im Immunstatus, sodass diese Patienten im Vergleich zu klassischen A-T Patienten eine bessere Prognose aufweisen<sup>13</sup>.

Die klassischen A-T Patienten versterben meist im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt. Grund hierfür sind in einem Drittel der Patienten maligne Erkrankungen, vor allem des lymphoretikulären Systems, oder in zwei Drittel eine chronische pulmonale Insuffizienz<sup>17,18</sup>. Gerade wegen der Schwere der Erkrankung spielt die Lebensqualität eine entscheidende Rolle. Daher verwundert es umso mehr, dass sich nur sehr wenig zu diesem Thema in der Literatur finden lässt. Es konnte jedoch beispielsweise gezeigt werden, dass das Training der inspiratorischen Muskelkraft bei A-T Patienten nicht nur die Atmungsmuskulatur, sondern auch die Lebensqualität verbessert<sup>19</sup>.

In dieser Arbeit wird auf zwei Charakteristika der A-T, die Hepatopathie und die Gedeihstörung, ebenso wie die Lebensqualität der Patienten eingegangen.

## **1.1. Krankheitsverlauf**

Neurologische Symptome zeigen sich bei A-T in den ersten Lebensjahren nur diskret. Als erste Anzeichen der Neurodegeneration imponiert hier meist eine Gang-, Stand- und Rumpfataxie, zum Teil mit muskulärem Hypotonus. Interessanterweise maskiert die voranschreitende Entwicklung der motorischen Fähigkeiten im Alter zwischen zwei und fünf Jahren oft die initiale Gang- und Standunsicherheit, sodass häufig die klinische Diagnose erst spät gestellt wird. Mittlerweile ist es gut bekannt, dass bei jedem Kleinkind mit ataktischen Symptomen früh das Alpha-Fetoprotein (AFP) bestimmt werden soll, um eine A-T nicht zu übersehen. In der Mitte des ersten Lebensjahrzehnts wird die Ataxie wieder sichtbarer und oft von weiteren zerebellären Störungen wie die Dysarthrie,

Dysmetrie, Intensionstremor und Muskelhypotonie begleitet. Dies führt dazu, dass betroffene Patienten meist schon nach dem ersten Lebensjahrzehnt auf einen Rollstuhl angewiesen sind. Im Verlauf können parkinsonähnliche Symptome und extrapyramidale Störungen wie Choreoathetose, Ruhetremor, Bradykinesie und posturale Instabilität auftreten. Den neurologischen Symptomen der A-T liegt eine makroskopisch sichtbare Atrophie des Zerebellums zugrunde. Mikroskopisch ist eine Atrophie der Kleinhirnrinde, die durch die Degeneration von Purkinje-, Körner- und Korbzellen hervorgerufen wird, sichtbar<sup>1,20</sup>.

Der Krankheitsverlauf wird außerdem maßgeblich durch einen kombinierten Immundefekt und damit einhergehenden rezidivierenden Infekten der oberen und unteren Atemwege beeinflusst. Diese führen oft zur Entwicklung von Pneumonien und Bronchiektasen. Zusätzlich entwickeln einige Patienten eine chronisch interstitielle Lungenerkrankung, bei der ein fibröser Umbau der Lunge vorliegt<sup>3,6</sup>. Die chronische Infektion der unteren und oberen Atemwege wird aber auch durch wiederkehrende Aspirationen und Zunahme der Ataxie begünstigt und führt letztendlich zu einer chronischen pulmonalen Insuffizienz<sup>18</sup>.

Der im Labor nachweisbare Immundefekt variiert von Patient zu Patient jedoch sehr stark<sup>21</sup>. Es handelt sich um einen Defekt auf humoraler und zellulärer Ebene. Der humorale Immundefekt ist vor allem durch einen Mangel an Immunglobulinen, besonders Immunglobulin A (IgA) und einen Immunglobulin G (IgG)-Subklassendefekt, meist ein Immunglobulin G2-Mangel gekennzeichnet<sup>21-23</sup>. Impfuntersuchungen konnten nachweisen, dass hierbei vor allem die polysaccharid-spezifische Immunantwort, weniger die Proteinantwort auf Viren beeinträchtigt ist<sup>24,25</sup>. Auf zellulärer Ebene zeigen sich erniedrigte Lymphozytenwerte. Hierbei sind insbesondere die CD4+ und CD8+ T-Zellen, sowie die B-Zellen betroffen<sup>21,26</sup>.

Eine Substitutionstherapie mit polyvalenten IgG wird trotz des Nachweises des Immundefizits nicht standardmäßig durchgeführt, da schwere lebensbedrohliche Infektionen nur selten auftreten und zum jetzigen Zeitpunkt nicht geklärt ist, ob diese Therapie die langfristige Prognose der Patienten verbessert.

## 1.2. Dystrophie

Viele A-T Patienten leiden unter Minderwuchs und einer unzureichenden Gewichtszunahme bis hin zur Dystrophie, was unter anderem auf eine verminderte Kalorienaufnahme sowie endokrine Störungen zurückzuführen ist<sup>27,28</sup>. Die Gedeihstörung geht mit einer Veränderung der Körperzusammensetzung einher. Sie ist durch erniedrigte Werte für den Body-Mass-Index (BMI), die Körperzellmasse (BCM), die Extrazelluläre Masse (ECM) und den Phasenwinkel (PhA) charakterisiert. Insgesamt zeigt sich dies in einer verringerten Magermasse (FFM) der Patienten<sup>29</sup>. Bekannt ist, dass ein niedriger PhA mit einer schlechteren Überlebensquote unter anderem bei Leberzirrhose, dem hepatozelluläre Karzinom (HCC) und dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) vergesellschaftet ist<sup>30–33</sup>. Einen weiteren sensitiven Parameter für die Mangelernährung stellt neben dem PhA das Verhältnis aus ECM und BCM dar<sup>30,34</sup>, welches bei den Patienten erhöht ist<sup>29</sup>. Diese Parameter können mit Hilfe der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) gemessen und berechnet werden. Wie schon in vorherigen Studien gezeigt werden konnte, stellt sie eine einfache und effektive Methode zur Erfassung der Körperzusammensetzung dar. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Serumkonzentration von Insulin-like growth factor (IGF-1) sowie von Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) bei den meisten A-T Patienten signifikant vermindert ist. Dies lässt sich auf eine verminderte zentrale Wachstumshormon (Growth Hormone (GH)) Sekretion zurückführen<sup>4,5</sup>. Außerdem wurde nachgewiesen, dass extrazerebelläre MRT-Läsionen mit Defiziten der GH/IGF-1 Achse, deutlich reduziertem Körpergewicht, hohen Ataxie-Scores und einem fortgeschrittenem Alter einhergehen<sup>35</sup>.

## 1.3. Lebererkrankung

Die nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) wird als eine übermäßige Ansammlung von Fett (>5% des Lebergewichts oder der Hepatozyten) in den Hepatozyten ohne übermäßigen Alkoholkonsum definiert. Treten zusätzliche Faktoren wie eine portale- und lobuläre Entzündung auf, wird die Erkrankung als nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) bezeichnet. Die NASH ist

histologisch durch eine Steatose, aufgetriebene Hepatozyten, Inflammation, sowie Fibrose im Bereich der Leberläppchen charakterisiert. Mit anhaltender nekro-inflammatorischer Entzündung und zunehmenden Leberschäden können Patienten mit NASH eine progressive Fibrose der Leber entwickeln. Kommt es außerdem zu progressiven Kollagenablagerungen und anschließendem vaskulärem Umbau, kann dies eine Leberzirrhose zur Folge haben<sup>36-38</sup>. Ein weiteres schwerwiegendes Risiko stellt das HCC dar<sup>39-42</sup>. Es besteht ein enger Zusammenhang der NAFLD und NASH mit dem Auftreten von Adipositas und weiteren Erkrankungen, wie einer Insulinresistenz und dem metabolischen Syndrom<sup>43-45</sup>. Obwohl bekannt ist, dass viele verschiedene Faktoren zu diesen Veränderungen beitragen, nehmen hierbei ROS eine entscheidende Rolle ein<sup>46</sup>.

Es ist wenig über Hepatopathien bei A-T bekannt. Jedoch sind Leberwerte wie die Alkalische Phosphatase (AP), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) bei A-T Patienten oft erhöht, was auf eine hepatische Dysfunktion hinweist<sup>1</sup>. Außerdem ist laborchemisch das AFP auffällig, das bei den betroffenen Patienten erhöht ist (>30 ng/ml) und mit zunehmendem Alter ansteigt<sup>47</sup>. Normalerweise endet die AFP Produktion in der fetalen Leber nach deren Differenzierung und ist bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres auf eine Konzentration unter 30ng/ml im Serum gesunken<sup>48</sup>. Die postmortem Analyse der Leber bei A-T zeigt eine Vielzahl pathologischer Muster von Hepatitis mit periportaler Fibrose bis hin zur Zirrhose<sup>49,50</sup>. Erhöhte Leberenzyme und eine Steatosis hepatis finden sich bei Patienten mit A-T häufig. Die Lebermanifestation bei A-T kann sehr schnell progredient sein. Es sind Verläufe mit dem histologischen Nachweis einer NASH bis hin zur Leberzirrhose sowie dem HCC bekannt<sup>14,51,52</sup>. Zusätzlich zeigt sich bei einigen Patienten eine Dyslipidämie mit Erhöhung des Gesamtcholesterins und der Triglyceride<sup>14,53</sup>. Des Weiteren entwickeln viele Patienten mit zunehmendem Alter eine katabole Stoffwechsellage. Einige der Patienten leiden an einem Insulin-resistenten Diabetes, der typischerweise erst spät im Verlauf der Erkrankung auftritt. Eine reduzierte Insulinsensitivität und Dysglykämien können jedoch auch bei A-T Patienten ohne Diabetes beobachtet werden<sup>54-56</sup>. Zu diskutieren ist eine hepatogene Komponente der Genese des Diabetes.

Eine israelische Untersuchung fand bei einer retrospektiven Analyse von 53 A-T Patienten, bei 23 (43%) dieser Patienten erhöhte Leberenzyme. Neun (39%) von ihnen wiesen im Ultraschall eine Fettleber auf. Zusätzlich wurde bei zwei Patienten eine Leberbiopsie durchgeführt. Bei einem Patienten zeigte sich hierbei eine Fibrose, bei beiden eine milde bis moderate Steatose. Im Verlauf von zwei bis fünf Jahren, entwickelten zwei (9%) Patienten eine fortgeschrittene Lebererkrankung. Außerdem konnte eine signifikante Korrelation der Dyslipidämie mit den erhöhten Leberenzymen dargestellt werden ( $p < 0,05$ ). Die Suche nach einer möglichen Ätiologie der Lebererkrankung (Virusserologie, Autoantikörper, Eisen-, Kupfer Metabolismus, Alpha-1-Antitrypsin, C-reaktives Protein (CRP), Schilddrüsenfunktionstest) blieb erfolglos<sup>14</sup>.

Die Arbeitsgruppe von Paulino et al. fanden in ihrer Analyse bei 6/11 (55%) A-T Patienten Veränderungen im Glucosemetabolismus und bei 10/18 (56%) eine Dyslipidämie. Eine Lebersteatose zeigte sich bei 11/17 (65%) Patienten. Es konnte eine signifikante Korrelation der Insulinkonzentration mit der ALT und dem Alter gezeigt werden (Insulinkonzentration/ALT:  $r = 0,78$ ,  $p < 0,01$ ; Insulinkonzentration/Alter:  $r = 0,82$ ,  $p < 0,01$ )<sup>55</sup>.

Wir konnten selbst bei einer Kohorte von 53 A-T Patienten bei 17/26 (65%) Patienten über elf Jahren erhöhte Leberenzyme und bei 11/26 (42%) eine Lebersteatose feststellen. Ein Patient starb aufgrund eines HCC. Außerdem konnten wir eine signifikante Korrelation der Höhe der Leberenzyme mit dem Alter der Patienten zeigen ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ) [unpublished, Voss Poster EAACI 2017].

Aktuell stellt die Leberbiopsie den Goldstandard für die Beurteilung des Schweregrades einer NAFLD, einer NASH und des Stadiums der Leberfibrose dar. Da dieses Verfahren neben der Invasivität und möglichen Blutungskomplikationen zudem auch das Risiko von nicht repräsentativem Gewebe in der Probe birgt, wurde die Entwicklung nicht-invasiver Diagnoseverfahren vorangetrieben. Derzeit kann sie anhand verschiedener Biomarker aus dem Blutserum (z. B. FibroMax) und durch die Messung der Leberelastizität (z. B. Transiente Elastographie) erfasst werden<sup>37,57</sup>. Die transiente Elastographie stellt hierbei ein präzises nicht-invasives Verfahren dar, mit dem zum einen das Ausmaß der Fibrose und zum anderen der Grad der

Leberverfettung erfasst werden kann. Im Gegensatz zur Biopsie ist sie schmerzlos und nicht-invasiv für den Patienten. Außerdem erfasst sie ein Vielfaches des Parenchyms. Die Einteilung in Fibrose- und Steatosestadien ist im Vergleich zur normalen Sonographie objektiv, da sie anhand fest definierter Cut-off-Werte erfolgt<sup>58-60</sup>. Zudem sind die Messungen sehr gut reproduzierbar und unabhängig vom Anwender<sup>58,61</sup>. Der FibroMax ist ein Bluttest, bei dem anhand von Serumparametern der Fibrosegrad, der Steatosegrad, die nekro-inflammatorische Aktivität und der Grad der alkoholischen bzw. nicht-alkoholischen Steatohepatitis bestimmt werden kann<sup>62,63</sup>. Es werden neue Serummarker untersucht, um den Verlauf der Leberfibrose, sowie die Entwicklung eines HCC darzustellen.

#### **1.4. Zielsetzung**

Die Lebererkrankung bei A-T ist nicht gut charakterisiert. Um die laborchemischen und strukturellen Veränderungen im Rahmen der Hepatopathie bei A-T Patienten frühzeitig zu erfassen und das Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines HCC abschätzen zu können, sind nicht-invasive Techniken nötig, die in dieser Querschnittsuntersuchung prospektiv analysiert werden sollen.

Der primäre Endpunkt war die Erfassung einer Steatosis hepatis (CAP) und einer Leberfibrose (E-Wert) mit Hilfe der transienten Elastographie bei A-T Patienten  $\leq$  zwölf und  $>$  zwölf Jahren.

Sekundäre Endpunkte umfassten die Veränderungen der Leberwerte, der Lipide, die Diabetesgefährdung, sowie den Fibrose-, Steatosegrad und die nekro-inflammatorische Aktivität mit Hilfe des FibroMax.

Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

1. Transiente Elastographie (CAP und E-Wert)
2. Leberwerte (AST, ALT,  $\gamma$ -Glutamyltransferase (GGT), AP), AFP, Gesamtbilirubin, CRP

3. Lipide (Gesamtcholesterin, High-density-Lipoprotein (HDL) Cholesterin, Low-density-Lipoprotein (LDL) Cholesterin, Triglyceride), Diabetesgefährdung (glykiertes Hämoglobin C (HbA1c))
4. FibroMax (FibroTest, SteatoTest, ActiTest)
5. Messung der Körperzusammensetzung mit der BIA
6. Five-Times-Sit-to-Stand-Test (FTSST)
7. Erfassung der Lebensqualität (EuroQol-Fragebogen 5Q-5D-5L)

Explorativ sollte der Zusammenhang der Körperzusammensetzung, der Muskelkraft, und der Lebensqualität mit dem Auftreten bzw. dem Schweregrad der Lebererkrankung analysiert werden.

## **2. Patienten und Methodik**

### **2.1. Probanden**

Von November 2016 bis Mai 2018, wurden 31 Patienten mit klinischer und / oder genetisch gesicherter Diagnose einer A-T im Alter zwischen zwei und 45 Jahren in die Studie eingeschlossen. Von allen Patienten lag ein schriftliches Einverständnis vor. Die Studie wurde nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Universitätsklinik Frankfurt genehmigt (Geschäfts-Nr.: 504/15). Außerdem wurde die Studie bei Clinical Trials unter EUDRACT NCT03357978 gemeldet. Erkrankungen wie Malignome stellten ein Ausschlusskriterium für die Studie dar. Es wurde eine Studienvisite durchgeführt.

### **2.2. Transiente Elastographie (FibroScan)**

Die Transiente Elastographie ist eine nicht-invasive Methode, mit der die Leberelastizität gemessen werden kann. Eine Beurteilung der Steifigkeit des Gewebes, die mit dem Ausmaß der Fibrose korreliert ist somit möglich<sup>57</sup>. Die Untersuchung wurde mit dem FibroScan® (Echosens, Paris, Frankreich) durchgeführt. Die Untersuchungssonde wird von einem Vibrationsgenerator und einer achsengleich ausgerichteten Ultraschallsonde (3,5MHz) gebildet. Der Vibrationsgenerator erzeugt mechanische Schwingungen mit einer Frequenz von



50Hz, welche zu Scherwellen im Lebergewebe führen. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Scherwelle korreliert direkt mit der Steifigkeit des Gewebes und daher mit dem Ausmaß der Fibrose. Das Ergebnis dieser Messung (E-Wert) wird in Kilopascal (kPa) angegeben<sup>58</sup>.

Die Interpretation der Messergebnisse erfolgte anhand von Grenzwerten einer Studie über NAFLD von Wong et al.<sup>64</sup>. Dabei wurde zwischen drei Fibrosestadien unterschieden.  $F \geq 2$  = ausgeprägte Fibrose,  $F \geq 3$  = schwere Fibrose,  $F = 4$  = Zirrhose. Die verwendeten Grenzwerte mit dazugehörigen Spezifitäten und Sensitivitäten nach Wong et al. sind in Tabelle 1 aufgeführt<sup>64</sup>.

**Tabelle 1: Cut-off-Werte Fibrosestadien mittels transientser Elastographie**

Fibrosestadium	Cut-off (kPa)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
$F \geq 2$	7,0	79,2	75,9
$F \geq 3$	8,7	83,9	83,2
$F = 4$	10,3	92,0	87,8

Gleichzeitig wurde der Controlled attenuation parameter (CAP) anhand der gleichen Signale wie die Steifigkeit der Leber erhoben. Hierbei wird die Abschwächung des Ultraschallsignals (3,5MHz) in der Leber in dB/m gemessen. Die Abschwächung korreliert mit dem Grad der Verfettung der Leber<sup>65</sup>. Die Verfettung wurde in verschiedene Steatosegrade eingeteilt.  $S \geq 1$  = Steatose in 11-33% der Hepatozyten,  $S \geq 2$  = Steatose in 34-66% der Hepatozyten,  $S = 3$  = Steatose in 67-100% der Hepatozyten. Die verwendeten Grenzwerte mit dazugehörigen Spezifitäten und Sensitivitäten nach Sasso et al. sind in Tabelle 2 aufgeführt<sup>66</sup>.

**Tabelle 2: Cut-off-Werte Steatosestadien mittels transienter Elastographie**

Steatosegrad	Cut-off (dB/m)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
S ≥ 1	222	76,0	71,0
S ≥ 2	233	87,0	74,0
S = 3	290	78,0	93,0

Die Untersuchung erfolgte in Rückenlage und maximaler Abduktion des rechten Armes durch einen rechten Interkostalraum. Um einen optimalen Hautkontakt zu erreichen, wurde Ultraschallgel auf die Spitze der Untersuchungssonde aufgebracht. Die Messung wurde am rechten Leberlappen durchgeführt. In der Studie von Mederacke et al. konnte gezeigt werden, dass die Lebersteifigkeit nach der Nahrungsaufnahme bei Patienten mit dem Hepatitis C Virus und gesunden Kontrollen ansteigt. Dies lässt sich möglicherweise auf eine gesteigerte Leberdurchblutung durch die Nahrungsaufnahme zurückführen. Um eine standardisierte Messung durchführen zu können waren die Patienten aufgefordert mindestens vier Stunden vor der Untersuchung nüchtern zu sein<sup>67</sup>.

Ein valides Messergebnis lag vor, wenn zehn valide Messungen durchgeführt werden konnten. Ungenaue Messergebnisse lagen vor, wenn die Erfolgsrate kleiner als 60% oder der Interquartilbereich größer als 30% des medianen Messergebnisses des E-Wertes war<sup>59</sup>.

### **2.3. Blutuntersuchungen**

Bei allen Patienten erfolgte eine morgendliche Nüchtern-Blutentnahme zur Bestimmung der folgenden Parameter: AST, ALT, GGT, AP, AFP, Gesamtbilirubin, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, LDL-HDL-Quotient, Triglyceride,  $\alpha_2$ -Makroglobulin, Haptoglobin, Apolipoprotein A1, Nüchtern-Glucose, HbA1c und CRP.

### 2.3.1. Serumfibrösemarker

Der FibroMax® (BioPredictive, Frankreich, Paris) ist ein nicht-invasives diagnostisches Mittel, um den Fibrosegrad, den Steatosegrad, die nekro-inflammatorische Aktivität, sowie den Grad der alkoholischen und nicht-alkoholischen Steatohepatitis zu erfassen. Die Serumparameter  $\alpha_2$ -Makroglobulin, Haptoglobin, Apolipoprotein A1, Bilirubin, GGT, ALT, AST, Nüchtern-Glucose, Cholesterin und Triglyceride, sowie das Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe wurden für die Berechnung des FibroMax erfasst. Tabelle 3 zeigt welche Daten für die Berechnung des FibroMax benötigt werden.

**Tabelle 3: Daten für Berechnung von FibroTest, SteatoTest und ActiTest**

Serumparameter	FibroTest	SteatoTest	ActiTest
$\alpha_2$ -Makroglobulin	X	X	X
Haptoglobin	X	X	X
Apolipoprotein A1	X	X	X
Bilirubin	X	X	X
GGT	X	X	X
ALT	-	X	X
AST	-	X	-
Nüchtern-Glucose	-	X	-
Cholesterin	-	X	-
Triglyceride	-	X	-
Geschlecht	X	X	-
Alter	X	X	X
Gewicht	-	X	-
Größe	-	X	-

In Bezug auf die Leberschädigung bei A-T wurden drei FibroMax-Komponenten, die Erfassung der Leberfibrose (FibroTest), die Steatose der Leber (SteatoTest) und die nekro-inflammatorische Aktivität (ActiTest) in die Datenauswertung einbezogen. Die FibroMax Daten wurden von der Firma BioPredictive (Paris, Frankreich) mittels eines patentierten Algorithmus ausgewertet. Hierbei wurden

Patienten mit einem hohen Risiko für falsch negative oder falsch positive Ergebnisse ausgeschlossen.

Die FibroTest Ergebnisse wurden mittels des METAVIR-Scores von F0 bis F4 interpretiert. F0 = keine Fibrose, F1 = portale Fibrose ohne Septen, F2 = wenige Septen, F3 = viele Septen ohne Zirrhose, F4 = Zirrhose. In Tabelle 4 ist die Zuordnung der FibroTest Ergebnisse zu den METAVIR-Fibrosestadien nach Poynard et al. dargestellt<sup>68</sup>.

**Tabelle 4: Cut-off-Werte FibroTest**

METAVIR-Fibrosestadium	FibroTest Ergebnis
F0	0,00-0,21
F0-1	0,2101-0,27
F1	0,2701-0,31
F1-2	0,3101-0,48
F2	0,4801-0,58
F3	0,5801-0,72
F3-4	0,7201-0,74
F4	0,7401-1,00

Die SteatoseTest Ergebnisse wurden mittels eines Steatose Scores von S0 bis S4 interpretiert. S0 = keine Steatose, S1 = leichte Steatose, S2 = moderate Steatose, S3 = ausgeprägte Steatose, S4 = schwere Steatose. In Tabelle 5 ist die Zuordnung der SteatoseTest Ergebnisse zum Steatose Score nach Poynard et al. dargestellt<sup>69</sup>.

**Tabelle 5: Cut-off-Werte SteatoTest**

Steatose-Score	SteatoseTest Ergebnis
S0	0,00-0,30
S0-1	0,3001-0,038
S1	0,3801-0,48
S1-2	0,4801-0,57
S2	0,5701-0,67
S2-3	0,6701-0,69
S3-4	0,6901-1,00

Die ActiTest Ergebnisse wurden mittels des METAVIR-Scores von A0 bis A3 interpretiert. A0 = keine nekro-inflammatorische Aktivität, A1 = leichte Aktivität, A2 = moderate Aktivität, A3 = schwere Aktivität. In Tabelle 6 ist die Zuordnung der ActiTest Ergebnisse zu den METAVIR-Aktivitätsgraden nach Poynard et al. dargestellt<sup>68</sup>.

**Tabelle 6: Cut-off-Werte ActiTest**

METAVIR-Aktivitätsgrad	ActiTest Ergebnis
A0	0,00-0,17
A0-1	0,1701-0,29
A1	0,2901-0,36
A1-2	0,3601-0,52
A2	0,5201-0,6
A2-3	0,6001-0,62
A3	0,6201-1,00

## 2.4. Bioelektrische Impedanzanalyse

Bei der BIA handelt es sich um eine einfache, nicht-invasive Messmethode, bei der durch zwei Elektroden ein elektromagnetisches Feld im Körper mit konstanter Stromstärke erzeugt wird. Durch zwei weitere Elektroden wird der Spannungsverlauf gemessen. Der menschliche Körper setzt dem Wechselstrom

einen Widerstand, der als Impedanz bezeichnet wird, entgegen. Diese ist abhängig von der Signalfrequenz des elektrischen Stroms, sowie der Länge, dem Querschnitt und der Beschaffenheit des Leiters<sup>70</sup>.

Der Widerstand setzt sich aus zwei Einzelwiderständen, der Resistanz (R) und der Reaktanz (Xc) zusammen. Die Resistanz bezeichnet hierbei den Ohmschen Widerstand, den die intra- und extrazelluläre Flüssigkeit dem Strom entgegengesetzt. Sie ist somit ein Maß für das Gesamtkörperwasser. Die Reaktanz dahingegen bezeichnet den kapazitiven Widerstand, welcher durch die Kondensatoreigenschaften von Zellmembranen dem Strom entgegengesetzt wird. Da jede Körperzelle diese Eigenschaft aufweist, stellt die Reaktanz ein Maß für die Körperzellmasse dar<sup>71</sup>. Durch die Kondensatoreigenschaften kommt es zu einer Phasenverschiebung des Stromflusses. Diese Phasenverschiebung bezeichnet der Phasenwinkel<sup>72</sup>.

Die Auswertung der Messergebnisse wurde mit der Nutri Plus Software (Data Input, Pöcking, Germany) durchgeführt. Anhand der gemessenen Parameter sowie unter Einbezug weiterer Daten wie Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe konnten folgende Werte erhoben werden: PhA, Körperfett (FM), FFM, BCM, ECM und das Verhältnis aus ECM/BCM. Letzteres, sowie BCM und ECM wurden jedoch von der Software nur bei Patienten über 15 Jahren berechnet. Die FFM errechnet sich aus dem Körpergewicht abzüglich des FM. Sie lässt sich wiederum in BCM und die ECM unterteilen. Intrazelluläres Wasser und viszerale Proteine bilden hierbei hauptsächlich die BCM, extrazelluläres Wasser und die Knochenmasse die ECM<sup>71</sup>.

Die BIA wurde mit dem Gerät Nutriguard-M Multi-Frequency Bioelectrical Impedance Analyser und BIANOSTIC-AT double size Elektroden (Data Input, Pöcking, Germany) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Bei allen Patienten erfolgte die Ganzkörpermessung bei 50kHz.

Die Patienten waren aufgefordert mindestens vier Stunden vor der Messung nüchtern zu sein. Um zu gewährleisten, dass sich das gesamte Körperwasser gleichmäßig im Körper verteilt hatte, sollten sie mindestens zehn Minuten vor der Messung ruhig in Rückenlage liegen. Anschließend wurden je zwei Elektroden an das entkleidete dorsale Hand- und Fußgelenk der gleichen Körperseite

angebracht. Die entsprechenden Hautstellen wurden davor mit alkoholischem Hautdesinfektionsmittel gereinigt. Im Verlauf der Untersuchung sollten die Messungen immer an der gleichen Körperseite erfolgen. Während der Messung befanden sich die Extremitäten auf Körperhöhe und wurden leicht vom Körper abgespreizt, sodass kein Körperkontakt bestand. Außerdem durften in dieser Zeit keine stromleitenden Gegenstände vom Patienten berührt werden, da dies zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt hätte.

## **2.5. Five-Times-Sit-to-Stand-Test**

Der FTSST ist eine Methode, mit der Gleichgewichtsprobleme und die Muskelkraft der unteren Extremität erfasst werden können<sup>73,74</sup>. Es wurde hierbei die Zeit ermittelt, die die Patienten benötigten, um fünfmal vollständig aus einer sitzenden Position aufzustehen. Die Patienten waren aufgefordert, diese Aufgabe so schnell wie möglich und ohne Zuhilfenahme der Arme auszuführen. Es wurden je nach Körpergröße der Patienten zwei verschieden hohe Stühle verwendet, sodass es den Patienten möglich war, in sitzender Position mit beiden Füßen vollständig den Boden zu berühren. War es den Patienten aufgrund der Ataxie nicht möglich selbstständig frei zu stehen, wurde ein Stuhl mit Armlehnen verwendet, damit sie ihre Arme zu Hilfe nehmen konnten.

## **2.6. EuroQol-Fragebogen EQ-5D-5L**

Der EuroQol-Fragebogen ist ein Messinstrument der präferenzbasierten Lebensqualität<sup>75</sup>. Er wurde ursprünglich mit drei Bewertungsebenen entwickelt, aber inzwischen auf fünf Bewertungsebenen zum EQ-5D-5L erweitert<sup>76</sup>. Der Fragebogen umfasst zwei Teile. Im ersten Teil werden die fünf Bereiche Beweglichkeit / Mobilität, für sich selbst sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen / Körperliche Beschwerden und Angst / Niedergeschlagenheit abgefragt. Jeder Bereich weist fünf Bewertungsebenen auf: keine Probleme, leichte Probleme, mäßige Probleme, große Probleme, nicht in der Lage. Im zweiten Teil soll der Patient anhand einer visuellen Analogskala seinen heutigen Gesundheitszustand selbst einschätzen. Die Skala reicht von 0 bis 100, wobei 0

die schlechteste Gesundheit und 100 die beste Gesundheit darstellt, die der Patient sich vorstellen kann. Durch diesen sehr einfachen Fragebogen mit sechs Fragen ist eine sehr gute Einschätzung der Lebensqualität möglich.

## **2.7. Statistische Auswertung**

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine rein explorative Untersuchung.

Aus Voruntersuchungen an 53 A-T Patienten konnten wir bei 17/26 (65%) Patienten über elf Jahren erhöhte Leberenzyme und bei 11/26 (42%) eine Lebersteatose feststellen. Entsprechend gingen wir davon aus, dass wir bei 30 (n=20  $\leq$  12 Jahren und n=10  $>$  12 Jahren) Patienten mit der transienten Elastographie signifikante laborchemische und strukturelle Unterschiede nachweisen können.

Für die statistische Auswertung und das Erstellen der Graphen wurden Microsoft Excel und GraphPad Prism 5.01 (GraphPad Software, Inc.) verwendet. Für die Auswertung der beiden Studiengruppen wurde der Mann Whitney Test oder der unpaired t Test verwendet. Korrelationen erfolgten mit dem Pearson oder dem Spearman Koeffizienten.

## **3. Ergebnisse**

In einem Untersuchungszeitraum von 19 Monaten (November 2016 bis Mai 2018) wurden 31 Patienten mit A-T untersucht. Davon waren 14 weiblich und 17 männlich. Die Altersverteilung reichte von zwei bis 25 Jahre.

Die Patienten wurden zur Auswertung in zwei klinische Gruppen eingeteilt. 21 Patienten waren  $\leq$  zwölf Jahre und zehn Patienten  $>$  zwölf Jahre alt. In der jüngeren Kohorte waren neun weibliche und zwölf männliche Patienten. Der Altersmedian lag hier bei  $6,5 \pm 2,8$  Jahren. Die ältere Kohorte umfasste fünf weibliche und fünf männliche Patienten, mit einem Altersmedian von  $19,6 \pm 3,5$  Jahren. Tabelle 7 zeigt die wichtigsten Charakteristika, die bei beiden Patientengruppen untersucht wurden.



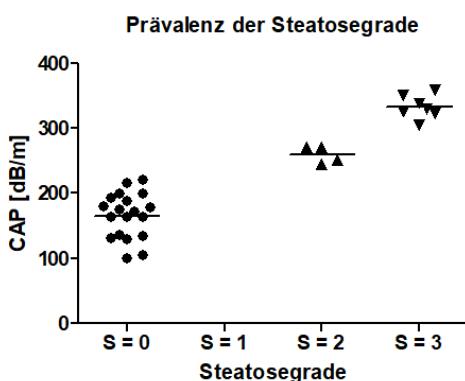
**Tabelle 7: Patienten Charakteristika**

Parameter	≤ 12 Jahre (n=21)	> 12 Jahre (n=10)	p-Wert
Geschlecht	9♀ / 12♂	5♀/5♂	
Alter [Jahren]	6,5 ± 2,8	19,6 ± 3,5	< 0,0001
Gewicht [kg]	21,1 ± 5,0	50,4 ± 16,4	< 0,0001
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	15,7 ± 1,5	20,3 ± 4,3	< 0,001
Z-Score BMI	-0,3 ± 0,8	-0,9 ± 1,2	n.s.
Magermasse [kg]	16,61 ± 3,5	33,26 ± 10,3	< 0,0001
Phasenwinkel α [°]	4,7 ± 0,4	4,4 ± 0,8	n.s.
AFP [ng/ml]	313,4 ± 267,2	540,8 ± 275,8	< 0,05

Es werden die Mittelwerte ± SD angezeigt, n.s. = nicht signifikant

### 3.1. Transiente Elastographie (Fibroscan)

Bei der transienten Elastographie zeigte sich insgesamt bei 11/30 (37%) Patienten eine Steatose. Die Prävalenz der unterschiedlichen Steatosegrade ist in Abb. 1 dargestellt. Bei 2/20 (10%) der jüngeren Patientengruppe, lag eine Grad 2 Steatose vor. Im Vergleich dazu war eine Steatose bei 9/10 (90%) der älteren Patienten nachweisbar. Hier trat der Steatosegrad 2 zweimal (20%) und der Steatosegrad 3 siebenmal (70%) auf.



**Abb. 1: Prävalenz der Steatosegrade**

Eine Fibrose war bei keinem jüngeren Patienten nachweisbar, lag jedoch bei 5/10 (50%) der älteren Patienten vor. Drei Patienten (30%) wiesen hierbei eine

ausgeprägte Fibrose und die anderen zwei (20%) ein Fibrosestadium 4, also eine Zirrhose auf. Wie in Abb. 2a, b und Tabelle 8 zu sehen ist, waren die entsprechenden CAP und E-Werte der älteren im Vergleich zur jüngeren Gruppe signifikant erhöht (CAP:  $p < 0,001$ ; E:  $p < 0,001$ ). Außerdem zeigte sich eine positive Korrelation der Werte mit dem Patientenalter (CAP:  $r = 0,82$ ,  $p < 0,0001$ ; E:  $r = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ).

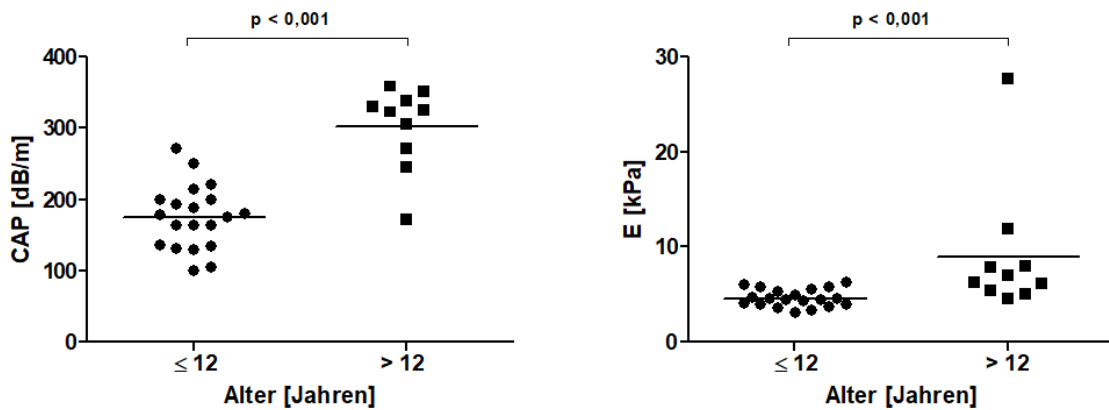


Abb. 2a: Auswertung CAP, b: Auswertung E-Wert

Tabelle 8: Auswertung transiente Elastographie

Parameter	≤ 12 Jahre (n=21)	> 12 Jahre (n=10)	p-Wert
CAP [dB/m]	174,7 ± 45,1 <sup>a</sup>	302,2 ± 57,7	< 0,001
E [kPa]	4,6 ± 0,9 <sup>a</sup>	9 ± 6,9	< 0,001

Es werden die Mittelwerte ± SD angezeigt, <sup>a</sup> n=20

Zusätzlich korrelierten wir den CAP und den E-Wert mit der ALT, der AST, der GGT, dem AFP, dem HbA1c, den Triglyceriden und dem CRP (siehe Tabelle 9). Wir konnten eine signifikante Korrelation des CAP mit der ALT, der AST, der GGT, dem AFP, dem HbA1c und den Triglyceriden nachweisen. Diese ist beispielhaft anhand der ALT und GGT in Abb. 3a und b dargestellt (ALT:  $r = 0,77$ ,  $p < 0,0001$ ; GGT:  $r = 0,83$ ,  $p < 0,0001$ ).

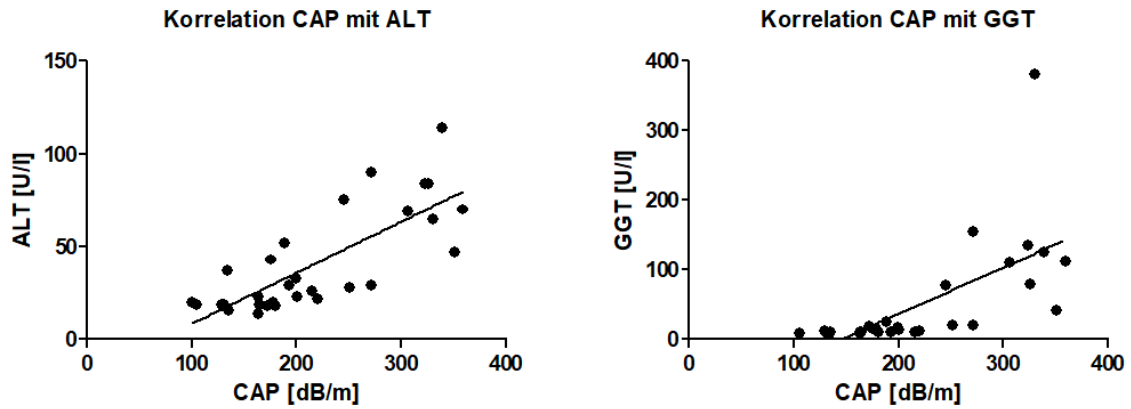


Abb. 3a: Korrelation CAP mit ALT, b: Korrelation CAP mit GGT

Wie in Abb. 4a und b dargestellt, zeigte sich auch beim E-Wert eine signifikante Korrelation mit der ALT und der GGT (ALT: 0,53,  $p < 0,01$ ; GGT:  $r = 0,67$ ,  $p < 0,0001$ ).

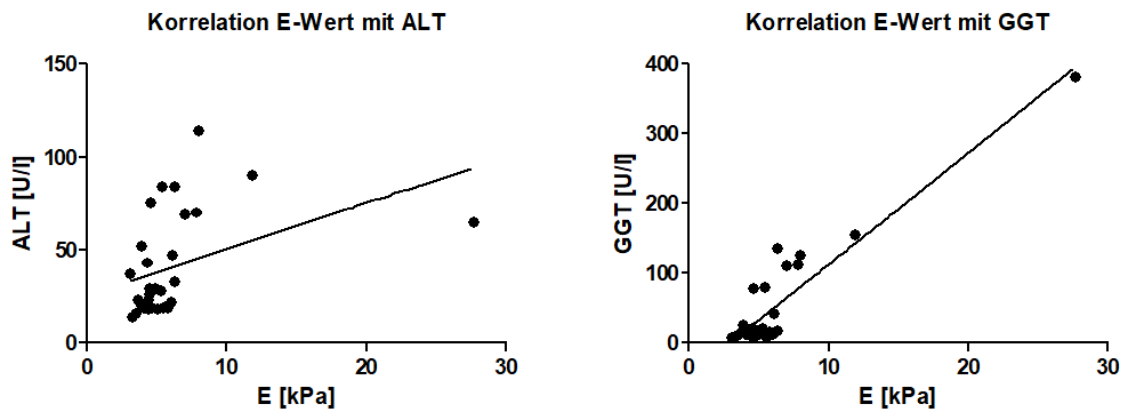


Abb. 4a: Korrelation E-Wert mit ALT, b: Korrelation E-Wert mit GGT

Zusätzlich lag diese auch bei der AST, dem HbA1c und den Triglyceriden vor (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9: Korrelation CAP und E**

Parameter	korrelierter Wert	r	p-Wert
Alter	CAP	0,82	< 0,0001
	E	0,59	< 0,001
CAP	ALT	0,77	< 0,0001
	AST	0,39	< 0,05
	GGT	0,83	< 0,0001
	AFP	0,42	< 0,05
	Triglyceride	0,74	< 0,0001
	HbA1c	0,59	< 0,01
	CRP	0,29	n.s.
E	ALT	0,53	< 0,01
	AST	0,42	< 0,05
	GGT	0,67	< 0,0001
	AFP	0,30	n.s.
	Triglyceride	0,62	< 0,001
	HbA1c	0,63	< 0,001
	CRP	0,22	n.s.

Es wurden alle Messergebnisse in die Auswertung miteinbezogen. Valide Messergebnisse nach Castera et al. <sup>59</sup> lagen bei 19 Patienten vor.

## 3.2. Blutuntersuchungen

### 3.2.1. Untersuchung der Leberwerte

In der Blutuntersuchung zeigten sich bei den Transaminasen signifikante Unterschiede. In Tabelle 10 ist zu sehen, dass die AST, die ALT, sowie die GGT bei der älteren Patientengruppe signifikant im Vergleich zur jüngeren Kohorte erhöht waren (AST:  $p < 0,05$ ; ALT:  $p < 0,001$ ; GGT:  $p < 0,0001$ ). Die AST-Werte waren bei lediglich 5/21 jüngeren (24%), im Vergleich zu 8/10 älteren Patienten (80%) erhöht. Erhöhte ALT- und GGT-Werte fanden sich wiederum bei 80% der älteren, jedoch nicht bei den jüngeren Patienten. Wie Tabelle 12 zeigt, lag eine

signifikant positive Korrelation der ALT- und GGT-Werte mit dem zunehmenden Alter der Patienten vor (ALT:  $r = 0,65$ ,  $p < 0,0001$ ; GGT:  $r = 0,88$ ,  $p < 0,0001$ ).

Wie erwartet war das AFP bei allen Patienten erhöht und es zeigte sich wie bei früheren Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe ein signifikanter Anstieg in der älteren Patientengruppe ( $p < 0,05$ ). Jedoch lag bei beiden Gruppen eine sehr große Spanne der Werte vor. Die Werte der jüngeren Kohorte erstreckten sich von minimal 42,1 ng/ml bis maximal 941,7 ng/ml. In der älteren Kohorte lag die Spanne bei minimal 191,8 ng/ml bis maximal 1055 ng/ml. Es zeigte sich dennoch eine signifikante Korrelation der AFP-Werte mit dem Alter ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,01$ ).

**Tabelle 10: Auswertung Leberwerte, AFP, Gesamtbilirubin, CRP**

Parameter	≤ 12 Jahre (n=21)	> 12 Jahre (n=10)	p-Wert
AST [U/l]	37,8 ± 7,9	49,8 ± 15,2	< 0,05
ALT [U/l]	25,1 ± 9,6	71,6 ± 25,8	< 0,001
GGT [U/l]	13,2 ± 4,5 <sup>a</sup>	123,7 ± 99,6	< 0,0001
AP [U/l]	191,3 ± 47,1 <sup>b</sup>	132,8 ± 51,4 <sup>d</sup>	< 0,01 <sup>*</sup>
AFP [ng/ml]	313,4 ± 267,2	540,8 ± 275,8	< 0,05
Gesamtbilirubin [mg/dl]	0,4 ± 0,3	0,3 ± 0,1	n.s.
CRP [mg/dl]	0,2 ± 0,4	0,5 ± 0,8	n.s.

Es werden die Mittelwerte ± SD angezeigt, <sup>a</sup> n=20, <sup>b</sup> n=15, <sup>d</sup> n=8, <sup>\*</sup> Altersentsprechend ist die AP bei Kindern vor der Pubertät höher

Beim Gesamtbilirubin und CRP war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisbar (siehe Tabelle 10). Wie aber in Tabelle 12 zu sehen ist korrelierte das CRP signifikant mit dem Alter der Patienten ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ).

### 3.2.2. Untersuchung der Lipide und der Diabetesgefährdung

In Tabelle 11 sind die Lipid-Parameter und das HbA1c dargestellt. Kein Unterschied zeigte sich bei beiden Gruppen beim Gesamtcholesterin. Jedoch wies bei genauerer Aufschlüsselung in HDL- und LDL-Cholesterin die ältere

Gruppe signifikant niedrigere HDL-Cholesterin und signifikant höhere LDL-Cholesterin Werte auf (HDL-Cholesterin:  $p < 0,001$ ; LDL-Cholesterin:  $p < 0,05$ ).

**Tabelle 11: Auswertung der Lipide und der Diabetesgefährdung**

Parameter	≤ 12 Jahre (n=21)	> 12 Jahre (n=10)	p-Wert
Gesamtcholesterin	178,1 ± 36,3	190,9 ± 32,4	n.s.
HDL-Cholesterin	62,3 ± 20,4 <sup>a</sup>	35,1 ± 6,4	< 0,001
LDL-Cholesterin	106,5 ± 23,5 <sup>a</sup>	123,8 ± 25,1	< 0,05
LDL-HDL-Quotient	1,9 ± 0,6 <sup>a</sup>	3,7 ± 1	< 0,0001
Triglyceride [mg/dl]	66,5 ± 34,3	200,4 ± 98,8	< 0,0001
Diabetes Typ 2	0	4 (40%)	
HbA1C [%Hb]	4,8 ± 0,4 <sup>c</sup>	5,7 ± 0,6	< 0,0001

Es werden die Mittelwerte ± SD angezeigt, <sup>a</sup> n=20, <sup>c</sup> n=17

Die LDL-Cholesterin-Werte lagen von beiden Gruppen innerhalb des Referenzbereichs. Das HDL-Cholesterin dahingegen war bei 8/20 jüngeren (40%) und bei allen älteren Patienten (100%) erniedrigt. Dies zeigte sich wiederum in einem signifikanten Unterschied des LDL-HDL-Quotienten zwischen den beiden Patientengruppen ( $p < 0,0001$ ). Die Triglyceride waren signifikant bei den älteren Patienten gesteigert ( $p < 0,0001$ ). Hier lagen bei 5/10 älteren Patienten (50%) Werte über dem Normbereich vor. Bei den jüngeren Patienten lagen die Triglycerid-Werte alle im Normbereich, außerdem ergab sich wie in Tabelle 12 dargestellt, eine signifikante Korrelation mit dem Alter der Patienten ( $r = 0,66$ ,  $p < 0,0001$ ).

**Tabelle 12: Korrelation Alter mit Blutwerten**

Parameter	korrelierter Wert	r	p-Wert
Alter	ALT	0,65	< 0,0001
	AST	0,22	n.s.
	GGT	0,88	< 0,0001
	AFP	0,54	< 0,01
	Triglyceride	0,66	< 0,0001
	HbA1c	0,79	< 0,0001
	CRP	0,37	< 0,05

Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag bei keinem der jüngeren Patienten ein Diabetes Typ 2 vor. Dahingegen war dies bei 4/10 (40%) der älteren Patienten der Fall. Erhöhte HbA1c Werte wiesen 3/10 (30%) der älteren A-T Patienten auf. Obwohl die Werte der anderen Patienten nicht erhöht waren, zeigte sich eine Signifikanz bei der Korrelation des HbA1c mit dem Alter ( $r = 0,79$ ,  $p < 0,0001$ ). Zusätzlich lag ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen vor ( $p < 0,0001$ ).

### 3.2.3. Serumfibrösemarker

Die gesammelten Serumparameter, sowie das Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe der Patienten wurden zur Auswertung an die Firma BioPredictive, (Frankreich, Paris) gesandt. Die Auswertung des FibroMax ist in Tabelle 13 dargestellt und zeigt für die jüngere Patientengruppe signifikant niedrigere Werte beim SteatoTest und ActiTest (SteatoTest:  $p < 0,0001$ ; ActiTest:  $p < 0,001$ ). Kein Patient der jüngeren Gruppe wies laut dem Test eine Steatose im Vergleich zu 8/10 (80%) aus der älteren Gruppe auf. Die genaue Prävalenz der Steatose Scores ist in Abb. 5 dargestellt und zeigt, dass 3/10 (30%) älteren Patienten eine leichte Steatose, 2/10 (20%) eine leichte bis moderate Steatose, 2/10 (20%) eine moderate Steatose und ein Patient (10%) eine ausgeprägte Steatose aufwiesen.

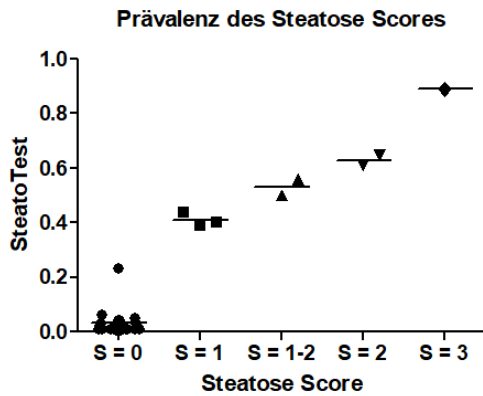


Abb. 5: Prävalenz der Steatose Scores

Beim ActiTest zur Messung der nekro-inflammatorischen Aktivität, zeigte sich bei 3/20 (15%) jüngeren Patienten ein minimaler Aktivitätsgrad vom Stadium A0-1. Bei den Älteren hatten 9/10 (90%) ein auffälliges Ergebnis. Ein Patient (10%) wies das Stadium A0-1, 6/10 (60%) das Stadium A1-2 und 2/10 (20%) das Stadium A2, also eine moderate nekro-inflammatorische Aktivität auf.

Beim FibroTest lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen vor (siehe Tabelle 13). Ebenso zeigte sich wie in Tabelle 14 dargestellt bei der Korrelation des FibroTests mit dem Alter, dem CAP und E-Wert keine Signifikanz. 6/20 (30%) der jüngeren Patienten hatten jedoch erhöhte Werte im FibroTest. 4/20 (20%) wiesen ein Stadium 0-1, ein Patient ein Stadium 1-2 und ein Patient ein Stadium 2 auf. Bei der älteren Gruppe zeigten 3/10 (30%) Patienten ein Stadium 0-1 und 2/10 (20%) ein Stadium 1-2 auf. Hier waren also insgesamt 5/10 (50%) betroffen.

Tabelle 13: Auswertung FibroMax

Parameter	≤ 12 Jahre (n=20)	> 12 Jahre (n=10)	p-Wert
FibroTest	0,17 ± 0,11 <sup>a</sup>	0,23 ± 0,1	n.s.
SteatoTest	0,02 ± 0,02 <sup>a</sup>	0,47 ± 0,24	< 0,0001
ActiTest	0,1 ± 0,06 <sup>a</sup>	0,39 ± 0,16	< 0,001

Es werden die Mittelwerte ± SD angezeigt, <sup>a</sup> n=20



In Abb. 6a, b und Abb. 7a, b ist die signifikante Korrelation des SteatoTests mit den Triglyceride, dem HbA1c, dem CAP und dem E-Wert dargestellt (Triglyceride:  $r = 0,71$ ,  $p < 0,0001$ ; HbA1c:  $r = 0,67$ ,  $p < 0,001$ ; CAP:  $r = 0,69$ ,  $p < 0,0001$ ; E:  $r = 0,51$ ,  $p < 0,01$ ).

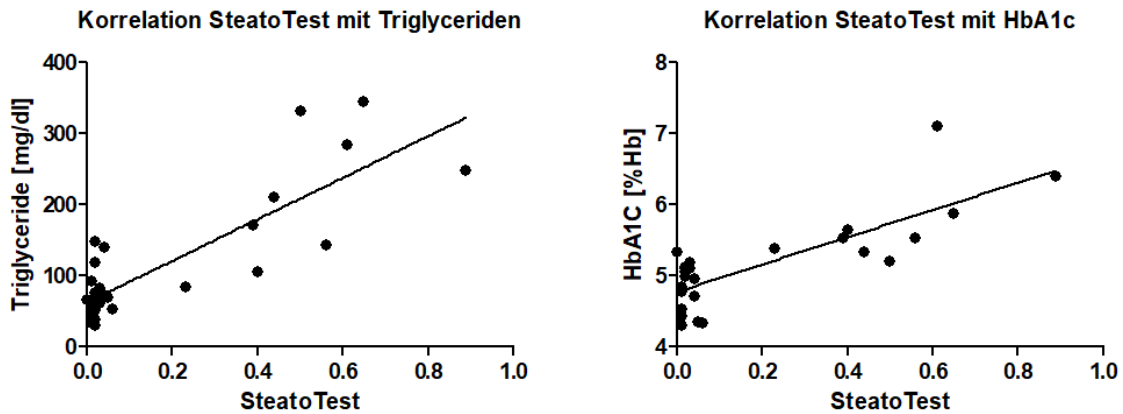


Abb. 6a: Korrelation SteatoTest mit Triglyceriden, b: Korreltaion SteatoTest mit HbA1c

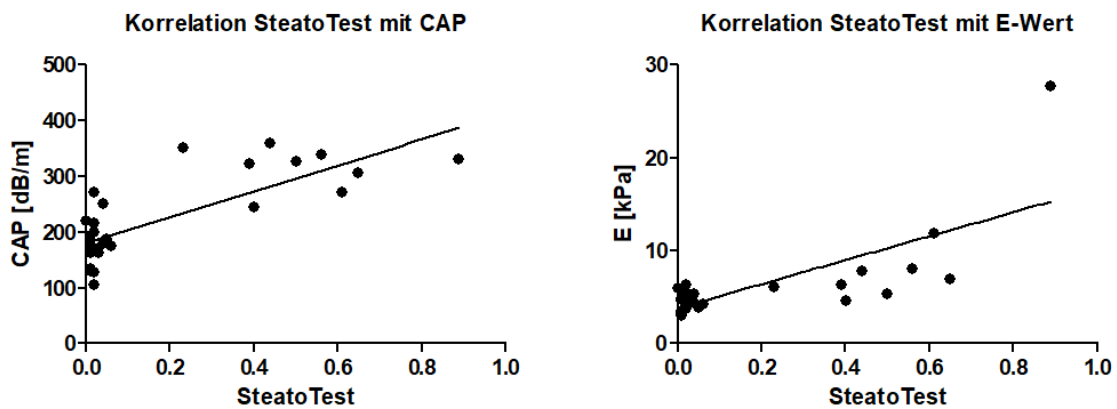


Abb. 7a: Korrelation SteatoTest mit CAP, b: Korrelation SteatoTest mit E-Wert

Tabelle 14 zeigt zusätzlich die Korrelation des SteatoTests mit dem Alter, dem LDL-HDL-Quotienten, dem CRP, dem Z-Score des BMI und dem ActiTest. Ein signifikantes Ergebnis lag beim Alter, dem LDL-HDL-Quotienten, dem CRP und dem ActiTest vor (Alter:  $r = 0,74$ ,  $p < 0,0001$ ; LDL-HDL-Quotient:  $r = 0,79$ ,  $p < 0,0001$ ; CRP:  $r = 0,51$ ,  $p < 0,01$ ; ActiTest:  $r = 0,89$ ,  $p < 0,0001$ ).

**Tabelle 14: Korrelation FibroTest, SteatoTest und ActiTest**

Parameter	korrelierter Wert	r	p-Wert
FibroTest	Alter	0,19	n.s.
	CAP	0,19	n.s.
	E	0,28	n.s.
SteatoTest	Alter	0,74	< 0,0001
	CAP	0,69	< 0,0001
	E	0,51	< 0,01
	Triglyceride	0,71	< 0,0001
	LDL-HDL-Quotient	0,79	< 0,0001
	HbA1c	0,67	< 0,001
	Z-Score BMI	0,03	n.s.
	ActiTest	0,89	< 0,0001
	CRP	0,51	< 0,01
ActiTest	Alter	0,80	< 0,0001
	CAP	0,77	< 0,0001
	E	0,53	< 0,01
	Triglyceride	0,61	< 0,001
	LDL-HDL-Quotient	0,80	< 0,0001
	CRP	0,41	< 0,05

Der ActiTest korrelierte signifikant mit den Triglyceriden, dem CRP, dem CAP und dem E-Wert, wie in Abb. 8a, b und Abb. 9a, b gezeigt wird (Triglyceride:  $r = 0,61$ ,  $p < 0,001$ ; CRP:  $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ; CAP:  $r = 0,77$ ,  $p < 0,0001$ ; E:  $r = 0,53$ ,  $p < 0,01$ ). In Tabelle 14 ist zudem die signifikante Korrelation mit dem Alter und dem LDL-HDL-Quotienten dargestellt (Alter:  $r = 0,8$ ,  $p < 0,0001$ ; LDL-HDL-Quotient:  $r = 0,8$ ,  $p < 0,0001$ ).

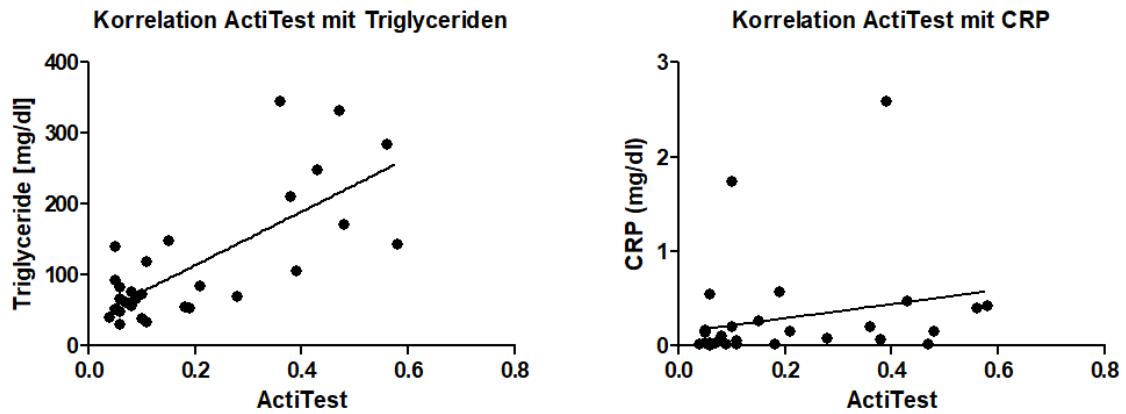


Abb. 8a: Korrelation ActiTest mit Triglyceriden, b: Korrelation ActiTest mit CRP

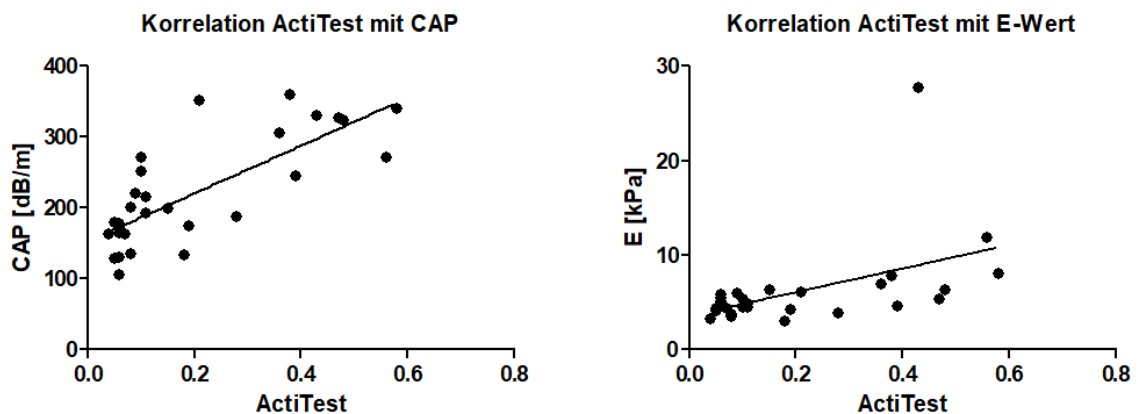


Abb. 9a: Korrelation ActiTest mit CAP, b: Korrelation ActiTest mit E-Wert

### 3.3. Bioelektrische Impedanzanalyse

Von allen 31 A-T Patienten hatten vier (13%) einen BMI unterhalb der dritten Perzentile. Es zeigte sich wie erwartet beim Gewicht und beim BMI ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen (Gewicht:  $p < 0,0001$ ; BMI:  $p < 0,001$ ). Beim Z-Score des BMI fand sich dahingegen kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 15).

Die FFM war bei den älteren im Vergleich zu den jüngeren Patienten signifikant erhöht ( $p < 0,0001$ ). Jedoch wiesen 11/21 (52%) jüngeren Patienten einen Wert unterhalb der zehnten Perzentile auf. 8/21 (38%) lagen sogar unterhalb der dritten Perzentile. Bei den älteren Patienten war der Anteil der Patienten unterhalb der zehnten Perzentile mit 9/10 (90%) noch um einiges höher.

Bei den jüngeren Patienten lag bei 9/21 (43%) ein PhA unterhalb der zehnten Perzentile vor. Bei den älteren wiesen dies 8/10 (80%) Patienten auf. Bei neun älteren Patienten konnte das ECM/BCM Verhältnis berechnet werden. Ein erhöhter Wert lag bei 8/9 (89%) Patienten vor.

**Tabelle 15: Auswertung BIA**

Parameter	≤ 12 Jahre (n=21)	> 12 Jahre (n=10)	p-Wert
Gewicht [kg]	21,1 ± 5,0	50,4 ± 16,4	< 0,0001
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	15,7 ± 1,5	20,3 ± 4,3	< 0,001
Z-Score BMI	-0,3 ± 0,8	-0,9 ± 1,2	n.s.
Magermasse [kg]	16,6 ± 3,5	33,3 ± 10,3	< 0,0001
Phasenwinkel α [°]	4,7 ± 0,4	4,4 ± 0,8	n.s.

Es werden die Mittelwerte ± SD angezeigt

Wie in Tabelle 16 dargestellt, konnten wir zusätzlich eine positive Korrelation der FFM mit dem Alter, dem CAP und dem E-Wert darstellen (Alter:  $r = 0,91$ ,  $p < 0,0001$ ; CAP:  $r = 0,71$ ,  $p < 0,0001$ ; E:  $r = 0,65$ ,  $p < 0,0001$ ). Beim PhA zeigte sich weder zwischen beiden Patientengruppen noch bei der Korrelation mit dem Alter, CAP oder E-Wert ein signifikantes Ergebnis.

**Tabelle 16: Korrelation Magermasse und Phasenwinkel**

Parameter	korrelierter Wert	r	p-Wert
Magermasse	Alter	0,91	< 0,0001
	CAP	0,71	< 0,0001
	E	0,65	< 0,0001
Phasenwinkel α	Alter	-0,12	n.s.
	CAP	-0,22	n.s.
	E	-0,34	n.s.

### **3.4. Five-Times-Sit-to-Stand-Test**

Es wurde mit 26 Patienten ein FTSSST durchgeführt. Nur zwölf Patienten (alle  $\leq$  zwölf Jahre) konnten den Test jedoch korrekt durchführen, da viele aufgrund der Ataxie ihre Arme zur Hilfe nehmen mussten bzw. nicht mehr selbstständig freistehen konnten. Die Auswertung dieser Ergebnisse ist folglich zweifelhaft, da der Test nicht einheitlich ausgeführt werden konnte. Es zeigte sich dennoch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ( $10,8 \pm 6,1s$  vs.  $19,4 \pm 5,6s$ ,  $p < 0,01$ ). So benötigten die jüngeren Patienten im Mittel  $10,8 \pm 6,1s$  und die älteren Patienten  $19,4 \pm 5,6s$ , um den Test auszuführen. Ebenso zeigte sich eine signifikante Korrelation mit dem Alter ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,001$ ).

### **3.5. EuroQol-Fragebogen EQ-5D-5L**

Für die Auswertung wurden die Bewertungsebenen des Fragebogens (keine Probleme, leichte Probleme, mäßige Probleme, große Probleme, nicht in der Lage) den Zahlen 1 bis 5 zugeordnet. Aufgrund eines zu jungen Alters und Verständigungsschwierigkeiten konnte der Fragebogen nur bei 16 der jüngeren A-T Patienten durchgeführt werden. Der Fragebogen wurde bei allen älteren Patienten durchgeführt.

Tabelle 17 zeigt die Auswertung des Fragebogens. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Einschätzung der Beweglichkeit / Mobilität zwischen den beiden Patientengruppen ( $p < 0,05$ ). Hier lag zudem eine signifikante Korrelation mit dem Alter der Patienten vor ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,01$ ). In den anderen Bereichen ebenso wie beim heutigen Gesundheitszustand konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den jüngeren und älteren Patienten dargestellt werden.

**Tabelle 17: Auswertung Fragebogen EQ-5D-5L**

Parameter	≤ 12 Jahre (n=16)	> 12 Jahre (n=10)	p-Wert
Beweglichkeit / Mobilität	3 (1-4)	4 (2-5)	< 0,05
Für sich selbst sorgen	2 (1-4)	3 (2-5)	n.s.
Alltägliche Tätigkeiten	2,5 (1-4)	3 (2-4)	n.s.
Schmerzen / Körperliche Beschwerden	1 (1-3)	2 (1-3)	n.s.
Angst / Niedergeschlagenheit	2 (1-4)	1 (1-3)	n.s.
heutiger Gesundheitszustand	77,50 (0-100)	75 (3-100)	n.s.

Es werden die Mediane (inklusive der Spanweite) angezeigt

## 4. Diskussion

A-T ist eine lebenslimitierende Systemerkrankung, die klinisch durch eine Neurodegeneration, eine Radiosensitivität, ein erhöhtes Malignomrisiko, einen Immundefekt, eine Gedeihstörung und eine Hepatopathie charakterisiert ist<sup>1,2,4,5,14</sup>. Ein erhöhter AFP-Spiegel sowie die Vulnerabilität gegenüber oxidativem Stress sind charakteristisch für die Erkrankung<sup>48,77</sup>. Letzteres spielt auch eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese einer Lebererkrankung<sup>46</sup>. Im Verlauf findet sich bei einer Vielzahl Patienten erhöhte Transaminasen<sup>1</sup>. Auch gibt es vereinzelte Fallberichte über A-T Patienten mit NASH, Leberzirrhose und HCC<sup>14,51,52</sup>. Kritisch zu prüfen ist, zu welchem Grad die A-T selbst eine Leberbeteiligung hervorruft. Vorstellbar ist zudem die Entstehung einer Lebererkrankung auf dem Boden eines partiellen metabolischen Syndroms, das sich am spezifischen Beispiel der A-T durch eine Dyslipidämie sowie eine periphere Insulinresistenz nachweisen lässt<sup>53-56</sup>. Im Krankheitsverlauf kommt es zu einem progredienten AFP-Anstieg<sup>47</sup>, zudem manifestiert sich bei einem Großteil der Patienten ab dem zweiten Lebensjahrzehnt sonographisch eine Fettleber. Gleichzeitig kann serologisch ein Anstieg der Transaminasen detektiert werden<sup>14</sup>. Die Datenlage zur Hepatopathie im Rahmen der A-T ist bislang unzureichend, es handelte sich vor allem um retrospektive Analysen<sup>14,55</sup>. Nach unserem besten Wissen ist die vorliegende Promotion die erste prospektive Untersuchung der Lebererkrankung bei A-T.

Auch in unserer Erhebung zeigten sich erhöhte Leberenzyme bei den Patienten. Wir konnten jedoch zusätzlich einen signifikanten Unterschied der ALT, AST und GGT der jüngeren im Vergleich zur älteren Patientengruppe nachweisen (ALT:  $p < 0,001$ ; AST:  $p < 0,05$ ; GGT:  $p < 0,0001$ ). Dieser war am deutlichsten bei der membranständigen GGT, gefolgt von der zytoplasmatischen ALT ausgeprägt. Auch lag eine signifikant positive Korrelation der ALT und GGT mit dem Alter der Patienten vor. Dies belegt deutlich die Progredienz der Erkrankung (ALT/Alter:  $r = 0,65$ ,  $p < 0,0001$ ; GGT/Alter:  $r = 0,88$ ,  $p < 0,0001$ ). Die signifikant erhöhte AP in der jüngeren Patientengruppe ( $p < 0,01$ ) lässt sich auf das Wachstum in dieser Periode und den damit einhergehenden gesteigerten Knochenmetabolismus zurückführen und ist klinisch gut zu verstehen<sup>78,79</sup>. Zusätzlich konnten wir eine signifikante Korrelation des CRP mit dem Alter nachweisen ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ). In Zusammenhang mit den erhöhten Transaminasen lässt dies auf eine subklinische Inflammation mit Leberbeteiligung schließen.

Erhöhte Interleukin-6 und Interleukin-8-Spiegel wurden beschrieben und können zum Krankheitsphänotyp beitragen. So steht z. B. eine schlechte Lungenfunktion im Zusammenhang mit erhöhten Interleukin-6-Spiegeln im Serum<sup>80,81</sup>. Inwieweit die Inflammation zur Progression der Lebererkrankung bei A-T beiträgt soll im Verlauf diskutiert werden.

Das AFP steigt mit zunehmenden Alter der A-T Patienten signifikant an ( $p < 0,01$ ). Dies konnte auch von Stray-Perderson et al. gezeigt werden<sup>47</sup>. Da wir zusätzlich eine signifikante Korrelation mit dem CAP darstellen konnten, stellt sich die Frage welcher Pathomechanismus zugrunde liegt ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ). AFP ist vor allem als Tumormarker für das HCC bekannt, da es von ungefähr der Hälfte aller HCC sekretiert wird. Zu einer Erhöhung des Serum AFP kann es aber unter anderem auch durch Keimzelltumore, virale Hepatitis, Leberfibrose und neurodegenerative Erkrankungen kommen<sup>82-84</sup>. Hier sind neben der A-T auch die Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1 und 2 zu nennen. Jedoch ist auch hier der Pathomechanismus der AFP Erhöhung ebenso wenig wie beim HCC bekannt<sup>84,85</sup>. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass unter anderem der Tumorsuppressor p53 als Repressor auf das AFP Gen während der Entwicklung und Regeneration der Leber wirkt<sup>86-88</sup>. Über die verminderte Aktivierung von p53 durch das Fehlen der ATM-Kinase könnte es so zu einer gesteigerten Expression

von AFP bei A-T kommen<sup>47</sup>. Eine Mutation von p53 ist auch häufig beim HCC anzutreffen<sup>89</sup>, was eine mögliche Erklärung für den Anstieg des AFP hierbei sein könnte. Der Anstieg bei einer Leberfibrose oder Hepatitis lässt sich hierdurch aber nicht erklären. Im Gegensatz zum CAP zeigte sich jedoch keine signifikante Korrelation des E-Wertes mit dem AFP. Die Leberzirrhose ist durch einen knotigen, bindegewebigen Umbau des Leberparenchyms charakterisiert<sup>90</sup>. Klinisch folgt hieraus neben einer portalen Hypertension eine eingeschränkte Funktion der Leber<sup>91</sup>. Ein fehlender Anstieg des AFP mit dem E-Wert könnte somit durch einen Verlust an funktionalem Lebergewebe bei der Zirrhose erklärt werden.

Proteinkinase B, auch Akt genannt, ist eine Serin-/Threonin-Kinase<sup>92,93</sup>, die durch Wachstumsfaktoren aktiviert werden kann<sup>94</sup>. Sie ist unter anderem an der Signalkaskade zur Hemmung von apoptotischen Signalen, der Zellzyklus Regulation, der Proteinsynthese, der Zellproliferation und metabolischen Effekten von Insulin beteiligt<sup>95</sup>. Interessanterweise ist die Akt Signalkaskade oft von Fehlregulierungen beim HCC betroffen<sup>96,97</sup>. So kann die Hochregulation von Akt zur Entstehung eines Carcinoms führen<sup>98</sup>. Über KU-55933, einen spezifischen Inhibitor der ATM Kinase<sup>99</sup>, kann die Aktivierung von Akt verhindert werden. Hierdurch kommt es zu einer Hemmung der Zellproliferation und zur Einleitung der Apoptose<sup>100</sup>. Ein zufriedenstellender Effekt bei der Therapie des HCCs konnte bis jetzt aber nur bei einer Kombination von KU-55933 mit Sorafenib, einen Multi-Kinase-Inhibitor nachgewiesen werden<sup>101</sup>. Neben der Zellproliferation und der Hemmung von apoptotischen Signalen nimmt Akt auch eine wichtige Rolle in der Insulinsignalkaskade und damit auch bei der Pathogenese der Insulinresistenz bei A-T ein<sup>102-104</sup>.

Eine Fettleber und in deren Folge eine Fibrose kann durch ernährungsbedingte, metabolische, inflammatorische, genetische, autoimmune oder toxische Faktoren begünstigt werden. Hierzu zählen unter anderem Adipositas, Insulinresistenz (Typ 2 Diabetes), oxidativer Stress, Alkohol und Hepatitis Viren<sup>105,106</sup>. Durch Adipositas, toxische Faktoren oder die Infektion mit hepatotropen Viren lässt sich die progrediente Lebererkrankung bei A-T meist nicht erklären. Dahingegen ist bekannt, dass einige Patienten im Verlauf der Erkrankung einen Insulin-resistenten Diabetes entwickeln<sup>54</sup>. Ein manifester Typ 2 Diabetes lag bei



vier (40%) unserer Patienten der älteren Gruppe vor. Interessanterweise waren die HbA1c-Werte der restlichen Patienten nicht erhöht. Der mit dem Alter signifikant steigende HbA1c-Wert, ebenso wie der signifikante Unterschied zwischen beiden Patientengruppen, bekräftigt jedoch das Risiko, welches die Patienten für eine Insulinresistenz mit zunehmenden Alter unterliegen (HbA1c/Alter:  $r = 0,79$ ,  $p < 0,0001$ ; HbA1c:  $p < 0,0001$ ). Auch innerhalb des Normbereichs erhöhte HbA1c-Werte gehen mit einem erhöhten Risiko für einen späteren Typ 2 Diabetes einher<sup>107</sup>. Die Insulinresistenz kann unter anderem damit erklärt werden, dass ATM in geringen Mengen auch im Zytoplasma der Zellen vorkommt<sup>108</sup> und eine Insulin-vermittelte Aktivierung von Akt bewirkt<sup>102</sup>. Als Antwort auf Insulin kommt es somit zu einer Stimulation der Proteintranslation, außerdem wird der Glucose 4 Transporter (GLUT 4) in die Zellmembran von Fett- und Muskelzellen eingebaut. Über diesen kann anschließend die Glucose in die Zelle aufgenommen werden<sup>103,104</sup>. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass Mäuse mit einer muskelspezifischen Deletion im GLUT 4 Gen eine Insulinresistenz und eine Glucoseintoleranz entwickeln<sup>109</sup>. Niedrige ATM Level könnten also über die Herunterregulierung der Akt Aktivität in Muskelzellen zur Entwicklung einer Insulinresistenz und Glucoseintoleranz bei A-T führen<sup>110</sup>.

Eine Insulinresistenz wird als wichtiger Faktor der Pathogenese der Steatose gesehen. Durch die Insulinresistenz kommt es zu einer reduzierten antilipolytischen Wirkung von Insulin im Fettgewebe, ebenso wie zu einer erhöhten hepatischen Lipogenese. Daraus resultiert eine gesteigerte Zufuhr an freien Fettsäuren zur Leber<sup>111,112</sup>, die zusammen mit weiteren Lipidmetaboliten zu einer gesteigerten Lipidtoxizität führen. Daraus folgt eine gesteigerte Produktion an ROS und erhöhter oxidativer Stress<sup>113</sup>. Auch die Dyslipidämie bei A-T könnte aus der Insulinresistenz resultieren.

Es ist bekannt, dass viele A-T Patienten an einer Dyslipidämie leiden<sup>14,55</sup>. Wir konnten in der älteren Patientengruppe signifikant höhere Triglycerid- und LDL-Cholesterin-Werte bzw. signifikant niedrigere HDL-Cholesterin-Werte feststellen (HbA1c:  $p < 0,0001$ ; Triglycerid:  $p < 0,0001$ ; LDL-Cholesterin:  $p < 0,05$ ; HDL-Cholesterin:  $p < 0,001$ ). Zusätzlich lag eine signifikante Korrelation der Triglyceride mit dem Alter der Patienten vor (Triglyceride/Alter:  $r = 0,66$ ,  $p <$

0,0001). In einer Studie von Weiss et al. konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten Leberenzymen und einer Dyslipidämie gezeigt werden<sup>14</sup>. Wir konnten ebenfalls eine signifikante Korrelation des HbA1c und der Triglyceride mit dem CAP und E-Wert, also bereits vorliegenden Veränderungen am Lebergewebe zeigen (HbA1c/CAP:  $r = 0,59$ ,  $p < 0,01$ ; Triglyceride/CAP:  $r = 0,74$ ,  $p < 0,0001$ ; HbA1c/E:  $r = 0,63$ ,  $p < 0,001$ ; Triglyceride/E:  $r = 0,62$ ,  $p < 0,001$ ). Die beschriebenen Veränderungen der Cholesterin- und Triglycerid-Werte bei den Patienten weisen auf ein erhöhtes atherosklerotisches Risikoprofil hin<sup>14</sup>. Außerdem könnten sie eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Steatose, durch die Ansammlung von Fett in der Leber in Form von Triglyceriden spielen<sup>113</sup>. Eine mögliche Ursache für die Dyslipidämie könnte wie bereits genannt die Insulinresistenz darstellen. Durch den gesteigerten Zustrom an freien Fettsäuren zur Leber kommt es zu einer gesteigerten Synthese von Triglyceriden und Very-low-density-Lipoprotein (VLDL), sowie einer verminderten Synthese von HDL-Cholesterin<sup>115</sup>. Erniedrigtes HDL-Cholesterin und erhöhte Triglyceride könnten aber auch auf eine hepatische Dysfunktion zurückzuführen sein<sup>114</sup>. Dafür spricht, dass der ATM Signalweg eine wichtige Rolle bei der Antwort auf die Ansammlung von Fett in der Leber spielt. ATM und oxidativer Stress werden vermutlich durch die Akkumulation von Fett in der Leber aktiviert bzw. induziert<sup>116</sup>. ATM ist ein Aktivator von p53, der wiederum den p53 hochregulierten Modulator der Apoptose (PUMA) aktiviert<sup>117</sup>. PUMA ist ein wichtiger Faktor bei der Steatoapoptose in Hepatozyten<sup>118</sup>. Somit besteht ein Zusammenhang zwischen der Aktivierung von ATM und der Steatoapoptose in der Leber. Da die Apoptose der Hepatozyten mit der Schwere der NASH und dem Stadium der Fibrose korreliert<sup>119</sup>, lässt sich vermuten, dass die Steatoapoptose zum Teil ursächlich für die Progression der Lebererkrankung ist<sup>116</sup>. In Abwesenheit der ATM müssen alternative Signalwege aktiviert werden, die letztlich fibrotischen Umbau und Untergang funktionellen Lebergewebes bedingen. Eine Möglichkeit stellt hierbei oxidativer Stress dar, der wie bereits erwähnt durch die Akkumulation von Fett in der Leber induziert werden kann<sup>116</sup>.

Eine Fibrose entsteht durch einen sehr langwierigen Heilungsprozess der Leber, aufgrund einer chronischen Entzündung des Lebergewebes<sup>120,121</sup>, unter anderem als Reaktion auf die Steatoapoptose<sup>116</sup>. Das Voranschreiten der

Fibrose bis hin zur Zirrhose der Leber scheint sich dann durch repetitive Phasen von Inflammation und die darauffolgende reparierende Immunantwort zu entwickeln<sup>122</sup>. Hierbei kommt es zu einem Verlust an funktionellem Lebergewebe, dass durch Narbengewebe ersetzt wird<sup>121,123</sup>.

ATM kann direkt durch oxidativen Stress, auch unabhängig von Doppelstrangbrüchen in der DNA aktiviert werden<sup>9</sup>. Durch das Fehlen der ATM bei Patienten mit A-T, können diese nur sehr schwer mit oxidativem Stress umgehen und weisen geringe antioxidative Fähigkeiten auf<sup>124</sup>. Dies führt dazu, dass Makromoleküle, Lipide und die DNA permanentem oxidativem Stress und den dadurch entstehenden Schäden ausgesetzt sind<sup>77</sup>. Ähnliche Ergebnisse konnten bei der NAFLD und insbesondere der NASH gezeigt werden, da auch hier der oxidative Stress und die Lipidperoxidation erhöht sind<sup>46,125</sup>. So sind Hepatozyten mit überschüssigem Fett besonders anfällig für oxidativen Stress und DNA Schäden<sup>126,127</sup>. Dies könnte damit zusammenhängen, dass gesättigte freie Fettsäuren die Entstehung von ROS begünstigen und dadurch die Apoptose und eine Inflammation induzieren<sup>128,129</sup>. Zudem ist bekannt, dass der oxidative Stress mit der Schwere der Lebererkrankung zunimmt<sup>126</sup>. Oxidativer Stress und die daraus resultierende Inflammation scheinen eine große Rolle bei der Entstehung und der Progredienz von Lebererkrankungen zu spielen. Eine Verbindung zwischen der Hepatopathie bei A-T und den bereits bekannten erhöhten oxidativen Stresslevel bei den Patienten scheint daher sehr wahrscheinlich.

Patienten mit A-T zeigen eine erhöhte Inzidenz von Autoimmunphänomenen<sup>130</sup>. Dies steht vermutlich in engem Zusammenhang mit dem primären Immundefekt der Erkrankung. So tritt Autoimmunität gehäuft bei Patienten mit primären Immundefekten auf<sup>131</sup>. Eine autoimmune Komponente der Lebererkrankung bei A-T wäre also denkbar. Weiss et al. konnten in einer Erhebung an 23 A-T Patienten mit erhöhten Leberenzymen jedoch keine Autoantikörper (antinukleare Antikörper, antimitochondriale Antikörper, liver-kidney microsomal 1, Gewebetransglutaminase) für eine autoimmune Genese der Hepatopathie feststellen<sup>14</sup>. Auch unsere Ergebnisse legen diese Vermutung nicht nahe. Darüber hinaus leiden die Patienten gemäß unserer klinischen Erfahrung an keinen klassischen Komplikationen einer Autoimmunhepatitis. Der Anstieg der

Transaminasen verläuft schleichend und bereitet selten klinisch manifeste Symptome oder gar Leidensdruck.

Eine Biopsie oder Ultraschall stellen aktuell die diagnostischen Möglichkeiten da, um den strukturellen Umbau einer Lebererkrankung bei A-T Patienten zu erfassen. Zu den bereits genannten Risiken einer Biopsie kommt hinzu, dass eine Ultraschalluntersuchung vom Untersucher selbst und der somit nur subjektiv beurteilbaren Ergebnisse abhängt. Auch können Veränderungen an der Leber durch Ultraschall erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung detektiert werden<sup>37,57</sup>. In der vorliegenden Promotionsarbeit haben wir mit der transienten Elastographie eine einfache und sehr gut reproduzierbare, nicht invasive Methode untersucht, die eine Steatose und Fibrose der Leber schon in frühen Krankheitsstadien erfassen kann<sup>58-61</sup>. Bisher war die Biopsie Goldstandard, insbesondere für die Leberfibrose. Inzwischen ist die Elastographie eine etablierte Alternative, um den Grad einer Leberfibrose und Leberverfettung genau zu bestimmen. Eine systematische Untersuchung der A-T Patienten mit der Elastographie wurde bisher nicht durchgeführt.

Unsere Ergebnisse der transienten Elastographie können erstmals zeigen, dass bei 10% der jüngeren im Gegensatz zu 90% der älteren Patienten eine Steatose vorliegt. Zusätzlich lagen in der älteren Gruppe schon höhere Grade der Steatose vor. Das Durchschnittsalter für eine Steatose lag hier bei  $20,3 \pm 2,7$  Jahren. Der für A-T Patienten hohe Altersdurchschnitt erklärt sich dadurch, dass wir nur einen Patienten im Alter zwischen elf und 16 Jahren in die Untersuchung einschließen konnten. Eine ausgeprägte Fibrose konnte bei drei der zehn älteren Patienten festgestellt werden. Bei weiteren zwei Patienten lag laut transientser Elastographie bereits eine Zirrhose vor. Diese zwei auffälligen Ergebnisse sind zu diskutieren, vor allem da sich im FibroTest ein geringerer Fibrosegrad zeigte. Bei beiden Patienten konnte sonographisch keine Zirrhose nachgewiesen werden. Entzündung, Cholestase, Ödeme oder Adipositas können die transiente Elastographie stören<sup>58,132</sup>. Da Störfaktoren bei beiden Patienten aufgetreten sind, sind die Messergebnisse zu diskutieren. Nicht valide Messergebnisse bedingen eine geringere Genauigkeit der Messung<sup>133</sup>. Da wir bei der Auswertung keine größeren Unterschiede zwischen der Gesamtheit der Messergebnisse und den

validen Messergebnissen feststellen konnten, wurden alle Patienten in dieser Promotion ausgewertet.

Interessanterweise lag eine signifikante Korrelation der Leberwerte (ALT, AST und GGT) mit dem CAP und E-Wert der transienten Elastographie vor (ALT/CAP:  $r = 0,77$ ,  $p < 0,0001$ ; AST/CAP:  $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ; GGT/CAP:  $r = 0,83$ ,  $p < 0,0001$ ; ALT/E:  $r = 0,53$ ,  $p < 0,01$ ; AST/E:  $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ; GGT/E:  $r = 0,67$ ,  $p < 0,0001$ ). Die Fettleber in Verbindung mit den ansteigenden Transaminasen spricht für eine NAFLD bei den Patienten. Das Vorliegen eines partiellen metabolischen Syndroms in Form einer Insulinresistenz und Dyslipidämie bei vielen Patienten, sowie der Fakt, dass bislang keine anderen Ursachen für die Hepatopathie gefunden werden konnten, sprechen stark dafür. Unsere Daten legen nahe, dass jeder A-T Patient ab dem zwölften Lebensjahr, vor allem aber beim Auftreten von erhöhten Leberenzymen auf eine Steatose bzw. Fibrose der Leber hin regelmäßig untersucht werden sollten, um das Risiko einer Leberzirrhose und in dessen Folge eines HCC abschätzen zu können. Die transiente Elastographie stellt hierfür ein gutes diagnostisches Mittel bei Patienten mit A-T dar.

Die Ergebnisse des SteatoTest stimmen gut mit denen der transienten Elastographie überein, was sich in der signifikanten Korrelation des SteatoTest mit dem CAP zeigt ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,0001$ ). Zusätzlich liegt im Gegensatz zum CAP eine signifikante Korrelation des SteatoTests mit dem CRP vor ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,01$ ). Es scheint sich hierbei um eine subklinische Aktivität zu handeln, die bereits im Blut und damit auch beim SteatoTest nachweisbar ist, jedoch noch keine durch den CAP detektierbare strukturelle Veränderungen hervorgerufen hat. Ein Follow-up ist notwendig um zu überprüfen, ob die Entzündung in einem fortgeschrittenen Stadium auch mit der transienten Elastographie detektierbar ist. Beim FibroTest zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen noch eine signifikante Korrelation mit dem Alter oder den Ergebnissen der transienten Elastographie. Dies kann neben den bereits genannten Störfaktoren der transienten Elastographie daran liegen, dass keiner der Serumparameter des FibroTest leberspezifisch ist. Außerdem kann sich jeder einzelne Parameter durch die Clearance oder Ausscheidung verändern<sup>132</sup>. Jedes Ergebnis sollte deshalb kritisch hinterfragt werden, um falsch positive Ergebnisse unter anderem auch aufgrund einer Hämolyse oder akuten Inflammation zu

vermeiden<sup>134</sup>. Es fällt auf, dass der FibroTest im Gegensatz zur transienten Elastographie bei sechs der jüngeren Patienten eine Fibrose detektiert. Schaut man sich die Serumparameter der jüngeren Patienten an fällt auf, dass fast alle ein erhöhtes  $\alpha_2$ -Makroglobulin aufweisen. Am stärksten war das  $\alpha_2$ -Makroglobulin jedoch bei den sechs Patienten mit der Fibrose erhöht. Erhöhte Serumparameter von  $\alpha_2$ -Makroglobulin können in der Kindheit physiologischerweise auftreten<sup>135</sup>. Da der FibroMax eigentlich erst ab 14 Jahren zugelassen ist, wird diese physiologische Erhöhung bei Kindern vermutlich nicht berücksichtigt. Dies resultiert in falsch positiven Werten des FibroTest. Hierzu trägt wahrscheinlich auch das bei einem Patienten erhöhte Gesamtbilirubin bei. Dies lässt sich im Rahmen einer Hämolyse bei der Blutentnahme erklären. Die nicht signifikanten Unterschiede des FibroTest lassen sich dem Anschein nach auf diese erhöhten bzw. erniedrigten Serumparameter zurückführen.

Der ActiTest wird verwendet, um die nekro-inflammatorische Aktivität der Leber bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C zu bestimmen<sup>68</sup>. Wir konnten eine signifikant höhere nekro-inflammatorische Aktivität in der älteren Patientengruppe feststellen ( $p < 0,001$ ). Nekro-Inflammation kann als Immunantwort auf eine Nekrose definiert werden<sup>136</sup>. Eine NASH geht wie bereits beschrieben mit einer Steatoapoptose einher und kann somit die erhöhte nekro-inflammatorische Aktivität erklären. Sie könnte somit einen guten Marker für die Progression der Lebererkrankung sein. Der Nachweis der nekro-inflammatorischen Aktivität zusammen mit dem signifikant korrelierenden CRP sprechen dafür, dass bei den älteren Patienten bereits eine NASH vorliegt ( $p < 0,05$ ). Zusammenfassend kann man sagen, dass der SteatoTest und ActiTest eine gute Möglichkeit darstellen, bei Patienten mit A-T eine Steatose bzw. nekro-inflammatorische Aktivität der Leber anhand von Serumparametern zu erfassen. Der FibroTest sollte aufgrund der oben genannten Gründe erst bei Patienten ab 14 Jahren eingesetzt werden. Vermutlich ist aber die Spezifität des FibroTests zu ungenau. Entsprechend werden weltweit neue Fibrosemarker gesucht.

Aktuell wird an der Entwicklung dieser neuen Serummarker gearbeitet. Eine vorliegende Fibrose soll damit zum einen frühzeitig erkannt werden, zum anderen möchte man schon kleinste Veränderungen in der Fibrogenese und Fibrolyse darstellen können. So ließe sich das Ansprechen der Patienten auf eine

antifibrotische Therapie überwachen. Die neuen Serummarker stammen von Molekülen, welche am Auf- bzw. Abbau der Extrazellulären Matrix beteiligt sind, ab<sup>122</sup>. In Zusammenarbeit mit Prof. Schuppan ist es die Absicht, die vielversprechenden Serummarker für Fibrogenese und Fibrolyse an unserer A-T Kohorte zu evaluieren<sup>122</sup>.

A-T geht oft mit einer Gedeihstörung einher<sup>27,28</sup>. Dies zeigt sich anhand eines erniedrigten BMI, FFM und PhA<sup>29</sup>. Neben einem erniedrigten PhA stellt auch ein erhöhtes Verhältnis von ECM/BCM einen Indikator für eine Mangelernährung dar<sup>30,34</sup>. Wir konnten das ECM/BCM Verhältnis bei neun der älteren A-T Patienten berechnen. Ein erhöhter Wert lag hier bei 8/9 (89%) Patienten vor. Einen PhA  $\leq$  der zehnten Perzentile konnten wir bei 11/21 (52%) der jüngeren und bei 9/10 (90%) der älteren Patienten nachweisen. Somit lag insgesamt bei 20/31 (65%) der untersuchten Patienten ein starker Indikator für eine Mangelernährung vor. Wir konnten keine signifikanten Unterschiede des PhA und des z-Scores des BMI zwischen den beiden Patientengruppen etablieren. Dennoch legen unsere Ergebnisse eine progrediente Abnahme des Z-Scores für den BMI nahe (siehe Abb 10a), wie es auch in der Arbeit von Krauthammer et al. gezeigt werden konnte<sup>137</sup>.

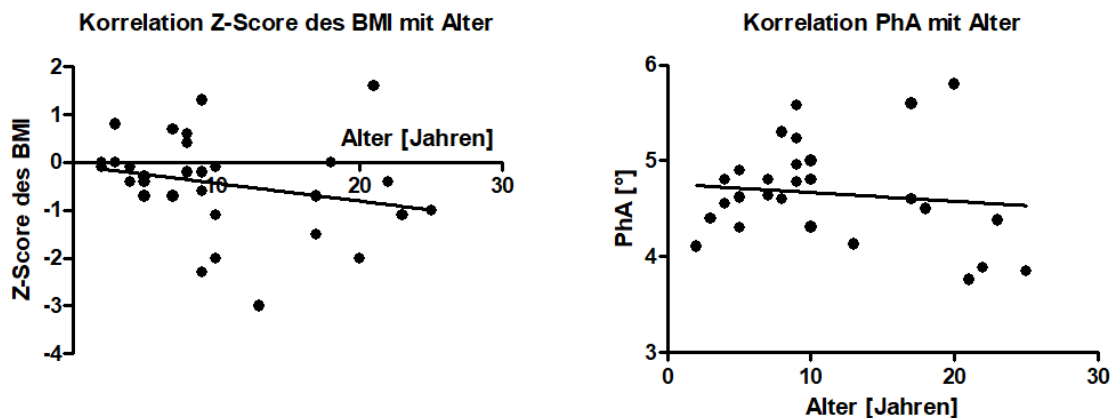


Abb. 10a: Korrelation Z-Score des BMI mit Alter, b: Korrelation PhA mit Alter

Ebenso zeigt Abb. 10b den regredienten Verlauf des PhA, welcher physiologischer Weise in der Adoleszenz ansteigen sollte, da auch die Zellmasse zunimmt<sup>138</sup>. Dies war hier nicht der Fall. Die älteren Patienten wiesen öfter einen

erniedrigten PhA auf und waren somit stärker von der Mangelernährung betroffen. Hierfür spricht auch, dass deutlich mehr ältere Patienten (90%) eine FFM unterhalb der zehnten Perzentile aufwiesen. Interessanterweise konnten wir eine signifikante Korrelation der FFM mit dem Alter der Patienten darstellen ( $r = 0,91$ ,  $p < 0,0001$ ). Da jedoch in der jüngeren ebenso wie in der älteren Patientengruppe die Mehrheit eine FFM  $\leq$  zehnten Perzentile also Werte unterhalb des Normbereichs aufwies, scheint es sich hierbei um die reguläre Zunahme der FFM mit dem Alter bzw. dem Gewicht zu handeln. Die verminderte FFM und BCM gehen mit einer Beeinträchtigung der Muskelkraft bei A-T einher<sup>29</sup>. Um dies zu prüfen, haben wir den FTSST durchgeführt.

Mit Hilfe des FTSST können Gleichgewichtsprobleme und die Muskelkraft der unteren Extremität erfasst werden<sup>73,74</sup>. Da die Muskelkraft sowie die voranschreitende Ataxie die Körperzusammensetzung und damit das Ergebnis der BIA beeinflussen, haben wir diesen Test durchgeführt. Wir konnten eine signifikante Korrelation des FTSST mit dem zunehmenden Alter der Patienten zeigen ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,001$ ). Auch zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen ( $p < 0,01$ ). Die älteren Patienten benötigten trotz der Zuhilfenahme der Arme deutlich mehr Zeit um die Aufgabe zu bewältigen. Dies erscheint plausibel, da A-T Patienten oft schon nach dem ersten Lebensjahrzehnt auf einen Rollstuhl angewiesen sind<sup>20</sup> und somit nur noch sehr wenig selbst mit Unterstützung laufen. Somit kommt es zu einem Abbau der Muskelmasse. Eine Beeinträchtigung der Muskelkraft bei A-T Patienten konnte bereits in einer Studie von Pommerening et al. gezeigt werden<sup>29</sup>. Auch die voranschreitende Ataxie der Patienten<sup>1</sup> erschwert die Ausführung des FTSST. Der Großteil unserer Patienten war aufgrund seiner Ataxie bereits nicht mehr in der Lage selbstständig frei zu stehen und somit den Test richtig auszuführen. Es bleibt deshalb zu diskutieren, ob der FTSST eine valide Methode zur Überprüfung der Muskelkraft und Ataxie bei A-T darstellt. Die Muskelkraft könnte objektiver z. B. anhand eines hydraulischen Handkraftmessers beurteilt werden. Allerdings erschwert auch hierbei die voranschreitende Neurodegeneration, insbesondere parkinsonähnliche Symptome, die korrekte Ausführung.

Die Beurteilung der Ataxie kann am besten und genauesten nach validierten Ataxie Scores (z. B. Ataxie Score nach Klockgether, Scale for the Assessment



and Rating of Ataxia (SARA), International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)) erfolgen. Ein großer Vorteil des FTSST ist aber die schnelle und einfache Durchführbarkeit (ab einem bestimmten Alter und bis zu einem gewissen Grad der Ataxie) ohne zusätzliches Equipment. Außerdem kann mit diesem Test sehr anschaulich der Progress der Erkrankung dargestellt werden.

Wir konnten eine Beeinträchtigung bzw. Verlust der Muskelkraft der Patienten durch die BIA und den FTSST zeigen. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die Sarkopenie sein, die neben der Kachexie, Anorexie und Dehydratation einen der Hauptgründe für den Abbau an Muskelmasse darstellt<sup>139</sup>. Sarkopenie ist durch einen altersbedingten, generalisierten Verlust an Muskelmasse und Muskelkraft charakterisiert<sup>140</sup>. Risikofaktoren stellen eine Insulinresistenz und Adipositas dar. Zudem ist die Sarkopenie oft mit Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, dem metabolischen Syndrom, NAFLD sowie der Schwere einer Lebersteatose und Leberfibrose assoziiert<sup>141,142</sup>. Ein verringerter PhA kann auf eine Sarkopenie hinweisen<sup>143</sup>. Dies erscheint logisch, da dieser für Zelltod oder die Zerstörung von Zellen spricht. Er stellt aber auch einen negativ prognostischen Marker bei Lebererkrankungen dar<sup>31</sup>, zudem liegt ein Zusammenhang mit der Fibrose und lobulären Entzündung der Leber vor<sup>141</sup>. Die veränderte Körperzusammensetzung und der daraus resultierende verringerte PhA bei A-T könnte neben einer Mangelernährung somit auch auf eine Sarkopenie hinweisen. Eine Verbindung zwischen Sarkopenie und A-T wurde auch von Pommerening et al. hergestellt<sup>29</sup>. In diesem Fall könnte die Schwere der Hepatopathie in direktem Zusammenhang mit der Sarkopenie stehen.

Bei einer chronischen Lebererkrankung könnte es durch das Auftreten von verminderten IGF-1 Spiegel und erhöhten proinflammatorischen Zytokinen<sup>144</sup> zu einer Begünstigung der Sarkopenie kommen<sup>141</sup>. Es ist bekannt, dass A-T Patienten niedrige IGF-1 Spiegel und erhöhte inflammatorische Zytokine aufweisen<sup>4,5,145</sup>. Da die IGF-1 Level jedoch vor allem bei jüngeren Patienten erniedrigt sind<sup>5</sup>, scheint ein Zusammenhang mit der Lebererkrankung, die eher bei älteren Patienten auftritt unwahrscheinlich. Ein Zusammenhang mit der Sarkopenie könnte aber trotzdem bestehen. Eine andere Hypothese wäre, dass die Sarkopenie über eine Reduktion an Myokinen selbst zu Leberschäden führen

könnte, da diese eine schützende Wirkung bei Steatose, Entzündung und Insulinresistenz aufweisen<sup>146,147</sup>.

Da A-T eine sehr komplexe Erkrankung ist, interessierte uns außer der Lebererkrankung und dem Ernährungszustand die Lebensqualität der Patienten. Hierfür wurde der Fragebogen EQ-5D-5L durchgeführt. Es handelt sich hierbei um einen nicht krankheitsspezifischen Fragebogen, mit dem die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst werden kann. Die Auswertung des Fragebogens EQ-5D-5L brachte ein sehr überraschendes Ergebnis. Es ließ sich ein signifikanter Unterschied nur in dem Bereich Beweglichkeit / Mobilität darstellen ( $p < 0,05$ ). Hierbei schätzten sich die älteren Patienten wie erwartet schlechter als die jüngeren Patienten ein, was durch eine signifikante Korrelation dieses Bereichs mit dem Alter nochmals betont wird ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,01$ ). Durch die voranschreitende Neurodegeneration scheint dies gut nachvollziehbar. Diese zunehmende Einschränkung scheinen die Patienten jedoch in den Bereichen Für sich selbst sorgen und alltägliche Tätigkeiten nicht als solche zu empfinden. Auch werden Schmerzen / Körperliche Beschwerden nicht als zunehmend empfunden. Besonders das Ergebnis im Bereich Angst / Niedergeschlagenheit überraschte uns sehr, da wir mit einem Anstieg bei den älteren Patienten gerechnet hatten. Ein signifikanter Unterschied lag in diesem Bereich aber nicht vor. Ebenso war dies bei der Einschätzung der Patienten über ihren heutigen Gesundheitszustand der Fall. Die Angaben reichten hier von 0 bis 100. Eventuell sollte mit den Patienten ein genauerer Fragebogen durchgeführt werden, der die psychosozialen Kompetenzen ebenso wie die körperlichen Beschwerden ausführlicher behandelt. Dies wäre z. B. mit dem Youth-Self-Report für Jugendliche von elf bis 18 Jahren möglich, mit dem wir bereits gute Erfahrungen bei Kindern mit einer Vocal Cord Dysfunction gesammelt haben<sup>148</sup>. Zusammenfassend kann man sagen, dass A-T Patienten die zunehmenden Einschränkungen im Bereich der Beweglichkeit und Mobilität am stärksten als solche empfinden. In den anderen Bereichen scheinen sie sehr gute Strategien und alternative Lösungsmöglichkeiten entwickelt zu haben, wie sie mit neuen Einschränkungen umgehen und diese für sich akzeptieren können.

## **5. Schlussfolgerung**

Wir konnten zeigen, dass fast alle älteren A-T Patienten an einer progressiven Erkrankung der Leber im Sinne einer NAFLD bzw. NASH leiden. Sie scheint durch ein Zusammenspiel der Dyslipidämie, Dysglykämie, Inflammation und oxidativem Stress zu entstehen. Da höhere Stadien einer Leberfibrose mit einer Steigerung der leberbedingten Mortalität vergesellschaftet sind<sup>149</sup> und darüber hinaus das Risiko für die Entwicklung eines HCC besteht<sup>39-42</sup>, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leber sehr zu empfehlen. Sicherlich ist es dringend notwendig bei der steigenden Lebenserwartung unserer Patienten Therapien zur Dyslipidämie z. B. mit Statinen und des Diabetes z. B. mit Metformin oder neuen Antidiabetika durchzuführen.

## Zusammenfassung

Einleitung: Ataxia telangiectasia (A-T) ist eine lebenslimitierende autosomal-rezessiv vererbte Systemerkrankung, die durch eine Mutation im ATM Gen hervorgerufen wird. Symptome wie Neurodegeneration, Immundefizienz, Teleangiektasien, Wachstums- und Gedeihstörungen, endokrine Dysfunktionen, erhöhte Strahlensensitivität, sowie Malignomprädisposition sind charakterisierend für die Erkrankung. Des Weiteren zeigen viele Patienten eine progrediente Lebererkrankung, die bis jetzt nur unzureichend untersucht wurde.

Zielsetzung: Untersuchung der laborchemischen und strukturellen Veränderungen im Rahmen der Hepatopathie bei A-T Patienten. Des Weiteren soll der Zusammenhang der Körperzusammensetzung, der Muskelkraft und der Lebensqualität mit der Lebererkrankung analysiert werden.

Methoden: Von November 2016 bis Mai 2018, wurden 31 A-T Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden zur Auswertung in zwei Gruppen eingeteilt (21 Patienten  $\leq$  zwölf Jahre, zehn Patienten  $>$  zwölf Jahre). Neben der Bestimmung der Laborparameter wurden die Veränderungen der Leber anhand der transienten Elastographie und des FibroMax® erhoben. Die Körperzusammensetzung wurde mit Hilfe der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) ermittelt, die Muskelkraft anhand des Five-Times-Sit-to-Stand-Tests (FTSST). Zur Erfassung der Lebensqualität wurde der EuroQol-Fragebogen 5Q-5D-5L durchgeführt.

Ergebnisse: Bei der transienten Elastographie zeigte sich bei zwei (10%) jüngeren im Vergleich zu neun (90%) älteren Patienten eine Steatose. Eine Fibrose lag bei fünf (50%) älteren Patienten vor. Die Leberenzyme (AST ( $37.8 \pm 7.9$  U/l vs.  $49.8 \pm 15.2$  U/l,  $p < 0,05$ ), ALT ( $25.1 \pm 9.6$  U/l vs.  $71.6 \pm 25.8$  U/l,  $p < 0,001$ ), GGT ( $13.2 \pm 4,5$  U/l vs.  $123.7 \pm 99.6$  U/l,  $p < 0,0001$ )), das Alpha-Fetoprotein (AFP) ( $313.4 \pm 267,2$  ng/ml vs.  $540.8 \pm 275.8$  ng/ml,  $p < 0,05$ ), der HbA1c ( $4,8 \pm 0,4$  % vs.  $5,7 \pm 0,6$  %,  $p < 0,0001$ ) sowie die Triglyceride ( $66.5 \pm 34.3$  mg/dl vs.  $200.4 \pm 98.8$  mg/dl,  $p < 0,0001$ ) waren signifikant in der älteren Patientengruppe erhöht. Zusätzlich zeigte sich eine signifikante Korrelation der Steatose und Fibrose mit dem Alter ( $r=0,82$ ,  $p < 0,0001$ ;  $r=0,59$ ,  $p < 0,001$ ), der AST ( $r=0,39$ ,  $p < 0,05$ ;  $r=0,42$ ,  $p < 0,05$ ), der ALT ( $r=0,77$ ,  $p < 0,0001$ ;  $r=0,53$ ,  $p < 0,01$ ), der

GGT ( $r=0,83$ ,  $p<0,0001$ ;  $r=0,67$ ,  $p<0,0001$ ), dem HbA1c ( $r=0,59$ ,  $p<0,01$ ;  $r=0,63$ ,  $p<0,001$ ) und den Triglyceriden ( $r=0,74$ ,  $p<0,0001$ ;  $r=0,62$ ,  $p<0,001$ ). Die transiente Elastographie und der SteatoTest des FibroMax zeigten übereinstimmende Ergebnisse.

Eine Magermasse unterhalb der zehnten Perzentile wiesen elf (52%) jüngere im Gegensatz zu neun (90%) älteren Patienten auf. Auch der Phasenwinkel lag bei neun (43%) jüngeren und acht (80%) älteren Patienten unterhalb der zehnten Perzentile. Die jüngeren Patienten waren beim FTSST signifikant schneller ( $10,8 \pm 6,1s$  vs.  $19,4 \pm 5,6s$ ,  $p < 0,01$ ). Die Auswertung des EuroQol-Fragebogen 5Q-5D-5L zeigte einen signifikanten Unterschied der Einschätzung der Beweglichkeit / Mobilität der Patienten (3 (1-4) vs. 4 (2-5),  $p<0,05$ ).

Schlussfolgerung: Eine Hepatopathie im Sinne einer nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) bzw. nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) tritt bei fast allen älteren A-T Patienten auf. Charakteristisch hierfür sind erhöhte Leberenzyme und eine Fettleber bis hin zur Leberfibrose und Zirrhose. Oxidativer Stress, Inflammation und ein partielles metabolisches Syndrom in Form einer Dyslipidämie und Dysglykämie tragen zu diesem Prozess bei. Die Lebererkrankung im Rahmen der A-T sollte regelmäßig qualifiziert erfasst werden, um Langzeitfolgen, wie beispielsweise die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms rechtzeitig zu detektieren. Die transiente Elastographie stellt hierfür eine gut reproduzierbare, nicht invasive Methode dar, mit der bereits frühe Stadien der Lebererkrankung erkannt werden können.

## **Abstract**

Introduction: Ataxia telangiectasia (A-T) is a life limiting autosomal recessive inherited systemic disease. The disease is caused by a mutation in the ATM gen. Characteristical symptoms are neurodegeneration, immunodeficiency, telangiectasia, failure to thrive, endocrinological dysfunctions, increased radiation sensitivity and predisposition to malignancy. In addition, many patients show progressive liver disease which has not been thoroughly investigated.

Objectives: To investigate the progression of liver disease in A-T by chemical, laboratory and structural changes. In addition the relationship between body composition, muscular strength, quality of life and the liver disease was examined.

Methods: 31 A-T patients were included in the study from November 2016 until May 2018. For assessment the patients were divided into two groups (21 patients  $\leq$  twelve years, ten patients  $>$  twelve years). In all patients laboratory parameters, transient elastography and FibroMax® were performed for detection of liver disease. Body composition was determined by using bioelectrical impedance analysis (BIA) and muscular strength using Five-Times-Sit-to-Stand-Tests (FTSST). The EuroQoL-Questionnaire 5Q-5D-5L was used to measure quality of life.

Results: Steatosis was present in two (10%) younger patients and nine (90%) older ones using transient elastography. Fibrosis was detected in five (50%) older patients. The laboratory parameters were measured in the younger and older group as following: Liver enzymes (AST ( $37.8 \pm 7.9$  U/l vs.  $49.8 \pm 15.2$  U/l,  $p < 0.05$ ), ALT ( $25.1 \pm 9.6$  U/l vs.  $71.6 \pm 25.8$  U/l,  $p < 0.001$ ), GGT ( $13.2 \pm 4,5$  U/l vs.  $123.7 \pm 99.6$  U/l,  $p < 0.0001$ )), alpha-fetoprotein (AFP) ( $313.4 \pm 267.2$  ng/ml vs.  $540.8 \pm 275.8$  ng/ml,  $p < 0.05$ ), HbA1c ( $4.8 \pm 0.4$  % vs.  $5.7 \pm 0.6$  %,  $p < 0.0001$ ) and triglycerides ( $66.5 \pm 34.3$  mg/dl vs.  $200.4 \pm 98.8$  mg/dl,  $p < 0.0001$ ). All measurements were significantly higher in the older patients. In addition steatosis and fibrosis correlated significantly with age ( $r = 0.82$ ,  $p < 0.0001$ ;  $r = 0.59$ ,  $p < 0.001$ ), AST ( $r = 0.39$ ,  $p < 0.05$ ;  $r = 0.42$ ,  $p < 0.05$ ), ALT ( $r = 0.77$ ,  $p < 0.0001$ ;  $r = 0.53$ ,  $p < 0.01$ ), GGT ( $r = 0.83$ ,  $p < 0.0001$ ;  $r = 0.67$ ,  $p < 0.0001$ ), HbA1c ( $r = 0.59$ ,  $p < 0.01$ ;  $r = 0.63$ ,

$p < 0.001$ ) and triglycerides ( $r = 0.74$ ,  $p < 0.0001$ ;  $r = 0.62$ ,  $p < 0.001$ ). Transient elastography and SteatoTest showed concordant results.

Eleven (52%) younger compared to nine (90%) older patients had a fat-free mass below the tenth percentile. The phase angle was in nine (43%) younger patients and eight (80%) older ones also below the tenth percentile. The younger patients were significantly faster in FTSST ( $10.8 \pm 6.1$ s vs.  $19.4 \pm 5.6$ s,  $p < 0.01$ ). The assessment of the EuroQol-Questionnaire 5Q-5D-5L showed a significant difference in the evaluation of the mobility of the patients (3 (1-4) vs. 4 (2-5),  $p < 0.05$ ).

Conclusion: Nearly all older A-T patients show a liver disease in terms of a non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Common features are elevated liver enzymes and a fatty liver to the point of liver fibrosis and cirrhosis. Oxidative stress, inflammation and a partial metabolic syndrome in form of dyslipidemia and dysglycemia contribute to the process. To detect long term consequences like hepatocellular cirrhosis and carcinoma, regular monitoring of the liver disease is required. Transient elastography is a reliable, non-invasive method to monitor liver disease in patients with A-T and to detect early stages of remodelling.

## Literaturverzeichnis

1. Gungor T, Buhring I, Cremer R, Gartenschlager M, Zielen S. Pathogenese, Diagnostik, Klinik und therapeutische Aspekte der Ataxia teleangiectatika. *Klin Padiatr.* 1997;209(5):328-335. doi:10.1055/s-2008-1043972.
2. Lavin MF. Ataxia-telangiectasia: from a rare disorder to a paradigm for cell signalling and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(10):759-769. doi:10.1038/nrm2514.
3. Schroeder SA, Swift M, Sandoval C, Langston C. Interstitial lung disease in patients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39(6):537-543. doi:10.1002/ppul.20209.
4. Schubert R, Reichenbach J, Zielen S. Growth factor deficiency in patients with ataxia telangiectasia. *Clin Exp Immunol.* 2005;140(3):517-519. doi:10.1111/j.1365-2249.2005.02782.x.
5. Voss S, Pietzner J, Hoche F, et al. Growth retardation and growth hormone deficiency in patients with Ataxia telangiectasia. *Growth Factors.* 2014;32(3-4):123-129. doi:10.3109/08977194.2014.939805.
6. Schroeder SA, Zielen S. Infections of the respiratory system in patients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(4):389-399. doi:10.1002/ppul.22817.
7. Gatti RA, Berkel I, Boder E, et al. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature.* 1988;336(6199):577-580. doi:10.1038/336577a0.
8. Savitsky K, Sfez S, Tagle DA, et al. The complete sequence of the coding region of the ATM gene reveals similarity to cell cycle regulators in different species. *Hum Mol Genet.* 1995;4(11):2025-2032.
9. Guo Z, Kozlov S, Lavin MF, Person MD, Paull TT. ATM activation by oxidative stress. *Science.* 2010;330(6003):517-521. doi:10.1126/science.1192912.
10. Guo Z, Deshpande R, Paull TT. ATM activation in the presence of oxidative stress. *Cell Cycle.* 2010;9(24):4805-4811. doi:10.4161/cc.9.24.14323.



11. Ito K, Hirao A, Arai F, et al. Regulation of oxidative stress by ATM is required for self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature*. 2004;431(7011):997-1002. doi:10.1038/nature02989.
12. Barzilai A, Rotman G, Shiloh Y. ATM deficiency and oxidative stress: a new dimension of defective response to DNA damage. *DNA Repair (Amst)*. 2002;1(1):3-25.
13. Verhagen MMM, Last JI, Hogervorst FBL, et al. Presence of ATM protein and residual kinase activity correlates with the phenotype in ataxia-telangiectasia: a genotype-phenotype study. *Hum Mutat*. 2012;33(3):561-571. doi:10.1002/humu.22016.
14. Weiss B, Krauthammer A, Soudack M, et al. Liver disease in pediatric patients with ataxia telangiectasia: a novel report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(4):550-555. doi:10.1097/MPG.0000000000001036.
15. Sentürk N, Hindioğlu U, Sahin S, Gököz A. Granulomatous skin lesions in a patient with ataxia telangiectasia. *Br J Dermatol*. 1998;139(3):543-544.
16. Greenberger S, Berkun Y, Ben-Zeev B, Levi YB, Barzilai A, Nissenkorn A. Dermatologic manifestations of ataxia-telangiectasia syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(6):932-936. doi:10.1016/j.jaad.2012.12.950.
17. Crawford TO, Skolasky RL, Fernandez R, Rosquist KJ, Lederman HM. Survival probability in ataxia telangiectasia. *Arch Dis Child*. 2006;91(7):610-611. doi:10.1136/adc.2006.094268.
18. Micol R, Ben Slama L, Suarez F, et al. Morbidity and mortality from ataxia-telangiectasia are associated with ATM genotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):382-9.e1. doi:10.1016/j.jaci.2011.03.052.
19. Félix E, Gimenes AC, Costa-Carvalho BT. Effects of inspiratory muscle training on lung volumes, respiratory muscle strength, and quality of life in patients with ataxia telangiectasia. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(3):238-244. doi:10.1002/ppul.22828.
20. Hoche F, Seidel K, Theis M, et al. Neurodegeneration in ataxia telangiectasia: what is new? what is evident? *Neuropediatrics*. 2012;43(3):119-129. doi:10.1055/s-0032-1313915.

21. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr.* 2004;144(4):505-511. doi:10.1016/j.jpeds.2003.12.046.
22. Chopra C, Davies G, Taylor M, et al. Immune deficiency in ataxia-telangiectasia: A longitudinal study of 44 patients. *Clin Exp Immunol.* 2014;176(2):275-282. doi:10.1111/cei.12262.
23. Oxelius VA, Berkel AI, Hanson LA. IgG2 deficiency in ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med.* 1982;306(9):515-517. doi:10.1056/NEJM198203043060905.
24. Schubert R, Reichenbach J, Rose M, Zielen S. Immunogenicity of the seven valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(3):269-270.
25. Sanal O, Ersoy F, Yel L, et al. Impaired IgG antibody production to pneumococcal polysaccharides in patients with ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol.* 1999;19(5):326-334.
26. Schubert R, Reichenbach J, Zielen S. Deficiencies in CD4+ and CD8+ T cell subsets in ataxia telangiectasia. *Clin Exp Immunol.* 2002;129(1):125-132.
27. Ross LJ, Capra S, Baguley B, et al. Nutritional status of patients with ataxia-telangiectasia: a case for early and ongoing nutrition support and intervention. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(8):802-807. doi:10.1111/jpc.12828.
28. Ehlal M, Soliman A, De Sanctis V. Linear growth and endocrine function in children with ataxia telangiectasia. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(Suppl 1):S93-6. doi:10.4103/2230-8210.145079.
29. Pommerening H, van Dullemen S, Kieslich M, Schubert R, Zielen S, Voss S. Body composition, muscle strength and hormonal status in patients with ataxia telangiectasia: a cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:155. doi:10.1186/s13023-015-0373-z.
30. Llamas L, Baldomero V, Iglesias ML, Rodota LP. Valores del ángulo de fase por bioimpedancia eléctrica; estado nutricional y valor pronóstico. *Nutr Hosp.* 2013;28(2):286-295. doi:10.3305/nh.2013.28.2.6306.

31. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol*. 2002;86(6):509-516. doi:10.1007/s00421-001-0570-4.
32. Ott M, Fischer H, Polat H, et al. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995;9(1):20-25.
33. Schütte K, Tippelt B, Schulz C, et al. Malnutrition is a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *Clin Nutr*. 2015;34(6):1122-1127. doi:10.1016/j.clnu.2014.11.007.
34. Talluri T, Lietdke RJ, Evangelisti A, Talluri J, Maggia G. Fat-free mass qualitative assessment with bioelectric impedance analysis (BIA). *Ann N Y Acad Sci*. 1999;873:94-98.
35. Kieslich M, Hoche F, Reichenbach J, et al. Extracerebellar MRI-lesions in ataxia telangiectasia go along with deficiency of the GH/IGF-1 axis, markedly reduced body weight, high ataxia scores and advanced age. *Cerebellum*. 2010;9(2):190-197. doi:10.1007/s12311-009-0138-0.
36. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 2004;24(1):3-20. doi:10.1055/s-2004-823098.
37. Brunt EM, Wong VWS, Nobili V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15080. doi:10.1038/nrdp.2015.80.
38. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: Pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis*. 2012;32(1):3-13. doi:10.1055/s-0032-1306421.
39. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TAR, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):1972-1978. doi:10.1002/hep.23527.
40. Streba LAM, Vere CC, Rogoveanu I, Streba CT. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4103-4110. doi:10.3748/wjg.v21.i14.4103.

41. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002;123(1):134-140.
42. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(12):1342-1359.e2. doi:10.1016/j.cgh.2012.10.001.
43. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr*. 1999;18(6):353-358. doi:10.1054/clnu.1999.0047.
44. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999;107(5):450-455.
45. Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology*. 2002;35(2):367-372. doi:10.1053/jhep.2002.30690.
46. Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *J Hepatol*. 2001;35(2):297-306.
47. Stray-Pedersen A, Borresen-Dale AL, Paus E, Lindman CR, Burgers T, Abrahamsen TG. Alpha fetoprotein is increasing with age in ataxia-telangiectasia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2007;11(6):375-380. doi:10.1016/j.ejpn.2007.04.001.
48. Waldmann TA, McIntire KR. Serum-alpha-fetoprotein levels in patients with ataxia-telangiectasia. *Lancet*. 1972;2(7787):1112-1115.
49. Pillsbury LH, Peters SM, Wientzen RL, Phillips T, Papadopoulou ZL, Bellanti JA. Ataxia telangiectasia: immunologically mediated renal and hepatic failure. *Ann Allergy*. 1985;55(4):539-40, 593-8.
50. Casaril M, Gabrielli GB, Capra F, Falezza GC. Ataxia-telangiectasia: descrizione di un caso con emorragie cerebrali multiple e cirrosi epatica. *Minerva Med*. 1982;73(34):2183-2188.
51. Patil MM, Patil SV. Ataxia telangiectasia with hepatocellular carcinoma. *Indian Pediatr*. 2009;46(6):546.

52. Caballero T, Caba-Molina M, Salmerón J, Gómez-Morales M. Nonalcoholic steatohepatitis in a patient with ataxia-telangiectasia. *Case Reports Hepatol.* 2014;2014:761250. doi:10.1155/2014/761250.
53. Nissenkorn A, Levy-Shraga Y, Banet-Levi Y, Lahad A, Sarouk I, Modan-Moses D. Endocrine abnormalities in ataxia telangiectasia: findings from a national cohort. *Pediatr Res.* 2016;79(6):889-894. doi:10.1038/pr.2016.19.
54. Connelly PJ, Smith N, Chadwick R, Exley AR, Shneerson JM, Pearson ER. Recessive mutations in the cancer gene Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM), at a locus previously associated with metformin response, cause dysglycaemia and insulin resistance. *Diabet Med.* 2016;33(3):371-375. doi:10.1111/dme.13037.
55. Paulino TL, Rafael MN, Hix S, et al. Is age a risk factor for liver disease and metabolic alterations in ataxia telangiectasia patients? *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):136. doi:10.1186/s13023-017-0689-y.
56. Schalch DS, McFarlin DE, Barlow MH. An unusual form of diabetes mellitus in ataxia telangiectasia. *N Engl J Med.* 1970;282(25):1396-1402. doi:10.1056/NEJM197006182822503.
57. Morikawa H, Kawada N. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Clin J Gastroenterol.* 2011;4(5):283-291. doi:10.1007/s12328-011-0248-3.
58. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(12):1705-1713.
59. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008;48(5):835-847. doi:10.1016/j.jhep.2008.02.008.
60. Wong GLH. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan). *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2013;1(1):19-26. doi:10.1093/gastro/got007.
61. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut.* 2007;56(7):968-973. doi:10.1136/gut.2006.111302.
62. Fouad A, Sabry D, Ahmed R, et al. Comparative diagnostic study of biomarkers using FibroMax™ and pathology for prediction of liver

- steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: an Egyptian study. *Int J Gen Med*. 2013;6:127-134. doi:10.2147/IJGM.S36433.
63. Munteanu M, Ratziu V, Morra R, Messous D, Imbert-Bismut F, Poynard T. Noninvasive biomarkers for the screening of fibrosis, steatosis and steatohepatitis in patients with metabolic risk factors: FibroTest-FibroMax experience. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2008;17(2):187-191.
64. Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454-462. doi:10.1002/hep.23312.
65. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(11):1825-1835. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005.
66. Sasso M, Tenger-Barna I, Ziol M, et al. Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using Fibroscan((R)): validation in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2012;19(4):244-253. doi:10.1111/j.1365-2893.2011.01534.x.
67. Mederacke I, Wursthorn K, Kirschner J, et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int*. 2009;29(10):1500-1506. doi:10.1111/j.1478-3231.2009.02100.x.
68. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol*. 2004;3(1):8. doi:10.1186/1476-5926-3-8.
69. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol*. 2005;4:10. doi:10.1186/1476-5926-4-10.
70. Kushner RF. Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. *J Am Coll Nutr*. 1992;11(2):199-209.

71. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226-1243. doi:10.1016/j.clnu.2004.06.004.
72. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr*. 1988;48(1):16-23.
73. Whitney SL, Wrisley DM, Marchetti GF, Gee MA, Redfern MS, Furman JM. Clinical measurement of sit-to-stand performance in people with balance disorders: validity of data for the Five-Times-Sit-to-Stand Test. *Phys Ther*. 2005;85(10):1034-1045.
74. Csuka M, McCarty DJ. Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. *Am J Med*. 1985;78(1):77-81.
75. Brooks R. EuroQol: The current state of play. *Health Policy*. 1996;37(1):53-72.
76. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011;20(10):1727-1736. doi:10.1007/s11136-011-9903-x.
77. Reichenbach J, Schubert R, Schindler D, Müller K, Böhles H, Zielen S. Elevated oxidative stress in patients with ataxia telangiectasia. *Antioxid Redox Signal*. 2002;4(3):465-469. doi:10.1089/15230860260196254.
78. Zierk J, Arzideh F, Haeckel R, et al. Pediatric reference intervals for alkaline phosphatase. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(1):102-110. doi:10.1515/cclm-2016-0318.
79. Dori N, Levi L, Stam T, Sukhotnik I, Shaoul R. Transient hyperphosphatasemia in children revisited. *Pediatr Int*. 2010;52(6):866-871. doi:10.1111/j.1442-200X.2010.03265.x.
80. McGrath-Morrow SA, Collaco JM, Crawford TO, et al. Elevated serum IL-8 levels in ataxia telangiectasia. *J Pediatr*. 2010;156(4):682-4.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2009.12.007.
81. McGrath-Morrow SA, Collaco JM, Detrick B, Lederman HM. Serum Interleukin-6 levels and pulmonary function in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr*. 2016;171:256-61.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2016.01.002.

82. Sauzay C, Petit A, Bourgeois A-M, et al. Alpha-foetoprotein (AFP): a multi-purpose marker in hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta*. 2016;463:39-44. doi:10.1016/j.cca.2016.10.006.
83. Nakao K, Ichikawa T. Recent topics on  $\alpha$ -fetoprotein. *Hepatol Res*. 2013;43(8):820-825. doi:10.1111/hepr.12052.
84. Schieving JH, de Vries M, van Vugt JMG, et al. Alpha-fetoprotein, a fascinating protein and biomarker in neurology. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(3):243-248. doi:10.1016/j.ejpn.2013.09.003.
85. Ishiguro T, Taketa K, Gatti RA. Tissue of origin of elevated alpha-fetoprotein in ataxia-telangiectasia. *Dis Markers*. 1986;4(4):293-297.
86. Cui R, Nguyen TT, Taube JH, Stratton SA, Feuerman MH, Barton MC. Family members p53 and p73 act together in chromatin modification and direct repression of alpha-fetoprotein transcription. *J Biol Chem*. 2005;280(47):39152-39160. doi:10.1074/jbc.M504655200.
87. Nguyen TT, Cho K, Stratton SA, Barton MC. Transcription factor interactions and chromatin modifications associated with p53-mediated, developmental repression of the alpha-fetoprotein gene. *Mol Cell Biol*. 2005;25(6):2147-2157. doi:10.1128/MCB.25.6.2147-2157.2005.
88. Wilkinson DS, Ogden SK, Stratton SA, et al. A direct intersection between p53 and transforming growth factor beta pathways targets chromatin modification and transcription repression of the alpha-fetoprotein gene. *Mol Cell Biol*. 2005;25(3):1200-1212. doi:10.1128/MCB.25.3.1200-1212.2005.
89. Peng SY, Chen WJ, Lai PL, Jeng YM, Sheu JC, Hsu HC. High alpha-fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: Significance of hepatitis virus infection, age, p53 and beta-catenin mutations. *Int J Cancer*. 2004;112(1):44-50. doi:10.1002/ijc.20279.
90. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature, and classification. *Bull World Health Organ*. 1977;55(4):521-540.
91. Popper H, Zak FG. Pathologic aspects of cirrhosis. *Am J Med*. 1958;24(4):593-619.



92. Jones PF, Jakubowicz T, Pitossi FJ, Maurer F, Hemmings BA. Molecular cloning and identification of a serine/threonine protein kinase of the second-messenger subfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(10):4171-4175.
93. Bellacosa A, Testa JR, Staal SP, Tsichlis PN. A retroviral oncogene, akt, encoding a serine-threonine kinase containing an SH2-like region. *Science*. 1991;254(5029):274-277.
94. Burgering BM, Coffey PJ. Protein kinase B (c-Akt) in phosphatidylinositol-3-OH kinase signal transduction. *Nature*. 1995;376(6541):599-602. doi:10.1038/376599a0.
95. Downward J. Mechanisms and consequences of activation of protein kinase B/Akt. *Curr Opin Cell Biol*. 1998;10(2):262-267.
96. Baik SH, Lee J, Lee YS, Jang JY, Kim CW. ANT2 shRNA downregulates miR-19a and miR-96 through the PI3K/Akt pathway and suppresses tumor growth in hepatocellular carcinoma cells. *Exp Mol Med*. 2016;48:e222. doi:10.1038/emm.2015.126.
97. Villanueva A, Chiang DY, Newell P, et al. Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1972-83, 1983.e1-11. doi:10.1053/j.gastro.2008.08.008.
98. Nicholson KM, Anderson NG. The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy. *Cell Signal*. 2002;14(5):381-395.
99. Hickson I, Zhao Y, Richardson CJ, et al. Identification and characterization of a novel and specific inhibitor of the ataxia-telangiectasia mutated kinase ATM. *Cancer Res*. 2004;64(24):9152-9159. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-2727.
100. Li Y, Yang DQ. The ATM inhibitor KU-55933 suppresses cell proliferation and induces apoptosis by blocking Akt in cancer cells with overactivated Akt. *Mol Cancer Ther*. 2010;9(1):113-125. doi:10.1158/1535-7163.MCT-08-1189.
101. Liu J, Liu Y, Meng L, Ji B, Yang D. Synergistic antitumor effect of Sorafenib in combination with ATM inhibitor in hepatocellular carcinoma cells. *Int J Med Sci*. 2017;14(6):523-529. doi:10.7150/ijms.19033.

102. Viniegra JG, Martínez N, Modirassari P, et al. Full activation of PKB/Akt in response to insulin or ionizing radiation is mediated through ATM. *J Biol Chem*. 2005;280(6):4029-4036. doi:10.1074/jbc.M410344200.
103. Bryant NJ, Govers R, James DE. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3(4):267-277. doi:10.1038/nrm782.
104. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(2):165-169. doi:10.1172/JCI10582.
105. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346(16):1221-1231. doi:10.1056/NEJMra011775.
106. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metab Clin Exp*. 2016;65(8):1038-1048. doi:10.1016/j.metabol.2015.12.012.
107. Pradhan AD, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Hemoglobin A1c predicts diabetes but not cardiovascular disease in nondiabetic women. *Am J Med*. 2007;120(8):720-727. doi:10.1016/j.amjmed.2007.03.022.
108. Watters D, Kedar P, Spring K, et al. Localization of a portion of extranuclear ATM to peroxisomes. *J Biol Chem*. 1999;274(48):34277-34282.
109. Zisman A, Peroni OD, Abel ED, et al. Targeted disruption of the glucose transporter 4 selectively in muscle causes insulin resistance and glucose intolerance. *Nat Med*. 2000;6(8):924-928. doi:10.1038/78693.
110. Halaby MJ, Hibma JC, He J, Yang DQ. ATM protein kinase mediates full activation of Akt and regulates glucose transporter 4 translocation by insulin in muscle cells. *Cell Signal*. 2008;20(8):1555-1563. doi:10.1016/j.cellsig.2008.04.011.
111. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*. 2005;48(4):634-642. doi:10.1007/s00125-005-1682-x.
112. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2002;23(2):201-229. doi:10.1210/edrv.23.2.0461.

113. Cusi K. Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2009;13(4):545-563. doi:10.1016/j.cld.2009.07.009.
114. Andrade IGA, Costa-Carvalho BT, da Silva R, et al. Risk of atherosclerosis in patients with ataxia telangiectasia. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(4):196-201. doi:10.1159/000430790.
115. Li N, Fu J, Koonen DP, Kuivenhoven JA, Snieder H, Hofker MH. Are hypertriglyceridemia and low HDL causal factors in the development of insulin resistance? *Atherosclerosis.* 2014;233(1):130-138. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.013.
116. Daugherty EK, Balmus G, Al Saei A, et al. The DNA damage checkpoint protein ATM promotes hepatocellular apoptosis and fibrosis in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Cycle.* 2012;11(10):1918-1928. doi:10.4161/cc.20259.
117. Villunger A, Michalak EM, Coultas L, et al. p53- and drug-induced apoptotic responses mediated by BH3-only proteins puma and noxa. *Science.* 2003;302(5647):1036-1038. doi:10.1126/science.1090072.
118. Cazanave SC, Mott JL, Elmi NA, et al. JNK1-dependent PUMA expression contributes to hepatocyte lipoapoptosis. *J Biol Chem.* 2009;284(39):26591-26602. doi:10.1074/jbc.M109.022491.
119. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2003;125(2):437-443.
120. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005;115(2):209-218. doi:10.1172/JCI24282.
121. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis.* 2001;21(3):351-372. doi:10.1055/s-2001-17556.
122. Schuppan D, Surabattula R, Wang XY. Determinants of fibrosis progression and regression in NASH. *J Hepatol.* 2018;68(2):238-250. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.012.
123. Popper H, Uenfriend S. Hepatic fibrosis. Correlation of biochemical and morphologic investigations. *Am J Med.* 1970;49:707-721.

124. Reichenbach J, Schubert R, Schwan C, Müller K, Böhles HJ, Zielen S. Anti-oxidative capacity in patients with ataxia telangiectasia. *Clin Exp Immunol*. 1999;117(3):535-539.
125. Sunny NE, Parks EJ, Browning JD, Burgess SC. Excessive hepatic mitochondrial TCA cycle and gluconeogenesis in humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab*. 2011;14(6):804-810. doi:10.1016/j.cmet.2011.11.004.
126. Hardwick RN, Fisher CD, Canet MJ, Lake AD, Cherrington NJ. Diversity in antioxidant response enzymes in progressive stages of human nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(12):2293-2301. doi:10.1124/dmd.110.035006.
127. Gao D, Wei C, Chen L, Huang J, Yang S, Diehl AM. Oxidative DNA damage and DNA repair enzyme expression are inversely related in murine models of fatty liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;287(5):G1070-7. doi:10.1152/ajpgi.00228.2004.
128. Noguchi Y, Young JD, Aleman JO, Hansen ME, Kelleher JK, Stephanopoulos G. Tracking cellular metabolomics in lipoapoptosis- and steatosis-developing liver cells. *Mol Biosyst*. 2011;7(5):1409-1419. doi:10.1039/c0mb00309c.
129. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med*. 2010;49(11):1603-1616. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.
130. Ammann AJ, Hong R. Autoimmune phenomena in ataxia telangiectasia. *J Pediatr*. 1971;78(5):821-826.
131. Atkinson TP. Immune deficiency and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(5):515-521. doi:10.1097/BOR.0b013e32835680c6.
132. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63(1):237-264. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.006.
133. Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology*. 2013;57(3):1182-1191. doi:10.1002/hep.25993.

134. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem.* 2004;50(8):1344-1355. doi:10.1373/clinchem.2004.032227.
135. Gressner AM, Arndt T. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik.* 2nd new rev ed. Berlin: Springer; 2013. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-12921-6>.
136. Sarhan M, Land WG, Tonnus W, Hugo CP, Linkermann A. Origin and consequences of necroinflammation. *Physiol Rev.* 2018;98(2):727-780. doi:10.1152/physrev.00041.2016.
137. Krauthammer A, Lahad A, Sarouk Y, et al. Long-term nutritional and gastrointestinal aspects in patients with ataxia telangiectasia. *Nutrition.* 2018;46:48-52. doi:10.1016/j.nut.2017.08.008.
138. Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30(4):309-316. doi:10.1177/0148607106030004309.
139. von Haehling S, Morley JE, Anker SD. From muscle wasting to sarcopenia and myopenia: update 2012. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2012;3(4):213-217. doi:10.1007/s13539-012-0089-z.
140. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel JP. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(1):1-7. doi:10.1097/MCO.0b013e328333c1c1.
141. Petta S, Ciminnisi S, Di Marco V, et al. Sarcopenia is associated with severe liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(4):510-518. doi:10.1111/apt.13889.
142. Lee Y-H, Jung KS, Kim SU, et al. Sarcopaenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *J Hepatol.* 2015;63(2):486-493. doi:10.1016/j.jhep.2015.02.051.
143. Kilic MK, Kizilarslanoglu MC, Arik G, et al. Association of bioelectrical impedance analysis-derived phase angle and sarcopenia in older adults. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(1):103-109. doi:10.1177/0884533616664503.

144. Hribal ML, Procopio T, Petta S, et al. Insulin-like growth factor-I, inflammatory proteins, and fibrosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):E304-8. doi:10.1210/jc.2012-3290.
145. Zaki-Dizaji M, Akrami SM, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Inflammation, a significant player of ataxia-telangiectasia pathogenesis? *Inflamm Res.* 2018. doi:10.1007/s00011-018-1142-y.
146. Miller AM, Wang H, Bertola A, et al. Inflammation-associated interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 activation ameliorates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in interleukin-10-deficient mice. *Hepatology.* 2011;54(3):846-856. doi:10.1002/hep.24517.
147. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-468. doi:10.1038/nature10777.
148. Schulze J, Weber S, Oddo S, Rosewich M, Rose MA, Zielen S. Lebensqualität bei jugendlichen mit vocal cord dysfunction. *Pneumologie.* 2012;66(10):596-601. doi:10.1055/s-0032-1310105.
149. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2017;65(5):1557-1565. doi:10.1002/hep.29085.

## Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Lebererkrankung und bioelektrische Impedanzanalyse der Körperzusammensetzung bei Patienten mit Ataxia telangiectasia

in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Stefan Zielen mit Unterstützung durch Dr. Sandra Wölke ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Überlingen, den 19.7.20

(Ort, Datum)

Ursula SP

(Unterschrift)

## Anhang

### Normwerte

Parameter	Normwerte
AST	< 40 U/l
ALT	< 50 U/l
GGT	< 60 U/l
AP	52 – 171 U/l
AFP	< 7 ng/ml
Gesamtbilirubin	< 1,4 mg/dl
Gesamtcholesterin	82 – 192 mg/dl
HDL-Cholesterin	> 55 mg/dl
LDL-Cholesterin	< 160 mg/dl
LDL-HDL-Quotient	< 4
Triglyceride	< 200 mg/dl
$\alpha$ 2-Makroglobulin	130-300 mg/dl
Haptoglobin	17 – 213 mg/dl
Apolipoprotein A1	104 – 202 mg/dl
Nüchtern-Glucose	< 100 mg/dl
HbA1c	4,8 – 5,9 %Hb
CRP	< 0,5 mg/dl



## Datenübersicht

Nr.	Alter	CAP	E-Wert	Interquartilbereich	Interquartilbereich / medianes Messergebnis	Valide Messungen	Alle Messungen	Erfolgsrate der Messungen
	[Jahre]	[db/m]	[kPa]					[%]
1	4							
2	18	339	8	0,8	10	10	15	67
3	5	135	3,5	0,8	23	10	11	91
4	10	271	4,5	0,8	18	10	10	100
5	7	175	4,3	1	23	10	10	100
6	7	164	5,8	0,6	10	10	10	100
7	3	105	5,5	1	18	10	10	100
8	8	180	4,4	1,1	25	10	14	71
9	17	326	5,4	0,6	11	10	10	100
10	8	215	4,5	0,4	9	10	10	100
11	9	100	3,9	0,7	18	10	20	50
12	9	251	5,3	1,1	21	10	10	100
13	23	351	6,1	0,3	5	10	10	100
14	13	172	5,1	0,4	8	10	10	100
15	10	178	5,8	2,9	50	10	11	91
16	5	131	4,7	2	43	10	16	63
17	10	200	3,7	0,5	14	10	15	67
18	5	199	6,3	2,1	33	10	25	40
19	21	330	27,7	5,3	19	8	23	35
20	9	220	6	0,7	12	10	20	50
21	17	323	6,3	0,9	14	10	14	71
22	4	134	3,1	2,3	74	8	53	15
23	25	271	11,9	1,7	14	10	13	77
24	8	129	4,1	1,1	27	10	11	91
25	9	188	3,9	1,5	38	10	53	19
26	2	193	4,9	2,4	49	10	17	59
27	3	163	3,3	0,5	15	10	12	83
28	20	245	4,6	1,1	24	10	19	53
29	2	163	4,4	2	45	10	22	45
30	22	306	7	1,3	19	10	11	91
31	20	359	7,8	1,2	15	10	10	100

Nr.	Alter	AFP	GOT	GPT	GGT	AP	Gesamtbilirubin	CRP
	[Jahre]	[ng/ml]	[U/l]	[U/l]	[U/l]	[U/l]	[mg/dl]	[mg/dl]
1	4	259,8	34	17	11		0,1	0,17
2	18	374	72	114	125		0,3	0,43
3	5	42,1	33	16	11	171	1,5	<0,1
4	10	573,7	31	29	20	257	0,4	0,21
5	7	386,2	55	43	15	159	0,3	0,57
6	7	172,4	32	19	11	157	0,2	0,01
7	3	240,1	37	19	9		0,3	0,04
8	8	94,7	33	18	11	180	0,2	0,03
9	17	697,5	42	84	79	131	0,5	0,02
10	8	398,5	35	26	10	168	0,8	0,06
11	9	670,6	32	20		151	0,5	0,17
12	9	166,5	35	28	20		0,2	1,74
13	23	710,1	27	47	42		0,3	0,16
14	13	406,5	27	18	19	249	0,2	0,04
15	10	925,5	34	20	16	114	0,2	0,01
16	5	132,2	31	19	9	171	0,4	0,55
17	10	941,7	32	23	14	190	0,3	<0,1
18	5	188	59	33	18	274	0,4	0,27
19	21	191,8	71	65	381	140	0,4	0,48
20	9	499,6	36	22	13	240	0,5	0,02
21	17	285,5	51	84	135	130	0,2	0,16
22	4	123,6	39	37	8	253	0,4	0,02
23	25	290,6	51	90	154	95	0,2	0,4
24	8	193	41	19	13		0,2	0,14
25	9	292,7	48	52	25		0,4	0,08
26	2	108	46	29	10	227	0,2	0,02
27	3	98,9	32	14	9		0,4	0,02
28	20	593,8	54	75	78	135	0,5	2,59
29	2	74,1	38	23	11	158	0,2	0,03
30	22	1055	54	69	111	89	0,3	0,21
31	20	803,2	49	70	113	93	0,4	0,07

Nr.	Alter	HbA1C	Nüchtern-Glucose	Apolipo-protein A1	Haptoglobin	$\alpha_2$ -Makroglobulin
	[Jahre]	[%Hb]	[mg/dl]	[mg/dl]	[mg/dl]	[mg/dl]
1	4	4,85	53	115	60	430,1
2	18	5,54	115	128	177	299
3	5		79	153	23	447,1
4	10	5,11	88	191	133	373,9
5	7	4,34	77	108	103	305,6
6	7	4,53	92	149	68	335,3
7	3		75	116	54	432,9
8	8	4,72	79	124	100	298,9
9	17	5,2	105	112	92	196,4
10	8	4,99	96	193	34	447,6
11	9	5,5	86			
12	9	4,96	85	144	268	365,5
13	23	5,38	100	128	208	234,4
14	13	5,19	102	124	132	489,5
15	10	4,79	84	193	88	440,2
16	5	4,44	81	146	118	409,7
17	10	5,05	88	174	83	431,9
18	5		79	154	138	521
19	21	6,4	140	117	181	312,9
20	9	5,34	91	232	27	590,5
21	17	5,54	80	113	145	364,6
22	4		94	135	76	458,9
23	25	7,1	116	104	127	329,9
24	8	5,12	87	187	113	433,9
25	9	4,36	78	164	101	446,7
26	2	4,81	80	148	51	393,3
27	3	4,3	94	178	69	419,3
28	20	5,65	91	87	368	177
29	2	5,11	102	118	98	371
30	22	5,88	92	113	184	229
31	20	5,34	96	133	219	236

Nr.	Alter	Gesamt- cholesterin	HDL- Cholesterin	LDL- Cholesterin	LDL-HDL- Quotient	Triglyceride
	[Jahre]	[mg/dl]	[mg/dl]	[mg/dl]		[mg/dl]
1	4	124				92
2	18	199	41	129	3,2	143
3	5	191	64,5	115	1,8	57
4	10	220	80,9	132	1,6	38
5	7	131	36,2	84	2,3	54
6	7	166	52,3	110	2,1	48
7	3	149	50,8	92	1,8	31
8	8	202	41,6	132	3,2	140
9	17	211	31,8	113	3,6	331
10	8	200	89,1	87	1	118
11	9	93	32	58	1,8	10
12	9	188	56,2	117	2,1	73
13	23	126	43,9	65	1,5	84
14	13	192	44,5	131	2,9	83
15	10	194	75,6	105	1,4	67
16	5	199	63,5	122	1,9	66
17	10	199	79,6	104	1,3	76
18	5	197	44,6	120	2,7	148
19	21	225	31	144	4,7	248
20	9	212	114,1	85	0,7	66
21	17	228	34,6	159	4,6	171
22	4	165	48,4	106	2,2	55
23	25	207	27,9	122	4,4	284
24	8	209	76,8	120	1,6	51
25	9	233	56	160	2,9	70
26	2	147	67	73	1,1	34
27	3	188	75,8	120	1,6	40
28	20	147	27,5	110	4	105
29	2	133	41,5	88	2,1	62
30	22	187	30,3	129	4,3	345
31	20	187	38,6	136	3,5	210

<b>Nr.</b>	<b>Alter</b>	<b>FibroTest</b>	<b>ActiTest</b>	<b>SteatoTest</b>
	<b>[Jahre]</b>			
1	4	0,13	0,05	0,01
2	18	0,2	0,58	0,56
3	5	0,52	0,08	0,01
4	10	0,09	0,1	0,02
5	7	0,12	0,19	0,06
6	7	0,1	0,06	0,01
7	3	0,2	0,06	0,02
8	8	0,09	0,05	0,04
9	17	0,24	0,47	0,5
10	8	0,26	0,11	0,02
11	9			
12	9	0,08	0,1	0,04
13	23	0,09	0,21	0,23
14	13	0,23	0,06	0,03
15	10	0,11	0,06	0,01
16	5	0,15	0,06	0,01
17	10	0,12	0,08	0,02
18	5	0,24	0,15	0,02
19	21	0,4	0,43	0,89
20	9	0,32	0,09	0
21	17	0,27	0,48	0,39
22	4	0,23	0,18	0,01
23	25	0,4	0,56	0,61
24	8	0,06	0,05	0,02
25	9	0,24	0,28	0,05
26	2	0,13	0,11	0,01
27	3	0,14	0,04	0,01
28	20	0,14	0,39	0,4
29	2	0,09	0,07	0,03
30	22	0,16	0,36	0,65
31	20	0,18	0,38	0,44

Nr.	Alter	Gewicht	Größe	BMI	PhA	R	Xc	R↑	R↓	s	Rtot
	[Jahre]	[kg]	[m]	[kg/m <sup>2</sup> ]	[°]						
1	4	19,7	1,15	14,9	4,8	733	62	141	139	205	1013
2	18	44,8	1,43	21,9	4,5	871	69	130	221	334	1222
3	5	16,9	1,068	14,8	4,9	818	70	119	160	85	1097
4	10	29,9	1,337	16,7	4,8	830	70	170	212	536	1212
5	7	18,9	1,048	17,2	4,8	1033	86	188	213	892	1434
6	7	23,9	1,28	14,6	4,64	639	52	119	149	596	907
7	3	15,1	0,95	16,7	4,4	766	59	164	176	370	1106
8	8	21	1,16	15,6	5,3						
9	17	44,2	1,51	19,4	5,6	698	68	116	180	341	994
10	8	24,7	1,21	16,9	4,6	947	76	121	166	940	1234
11	9	22,1	1,31	12,9	4,96	998	87	197	285	999	1480
12	9	28,4	1,33	16,1	5,23	847	78	199	215	289	1261
13	23	44,3	1,52	19,2	4,38	934	71	125	273	365	1332
14	13	31,9	1,54	13,5	4,13	848	61	152	187	356	1187
15	10	24	1,33	13,6	5						
16	5	17,5	1,08	15	4,3	793	60	141	157	320	1091
17	10	24,2	1,28	14,8	4,31	978	74	121	204	346	1303
18	5	19,9	1,17	14,5	4,62	781	63	119	147	622	1047
19	21	87,3	1,7	30,2	3,76	532	35	77	160	378	769
20	9	24	1,25	15,4	5,58	747	73	83	110	921	940
21	17	31,1	1,33	17,6	4,6	1133	92	112	210	657	1455
22	4	18,2	1,09	15,3	4,56	748	60	116	178	735	1042
23	25	57	1,65	20,9	3,85	844	57	52	49	838	945
24	8	26	1,23	17,2	5,3	814	76	158	253	316	
25	9	27,4	1,18	19,7	4,78	874	73	126	166	193	1166
26	2	13,01	0,9	16,1	4,1	693	50	142	161	543	
27	3	15	0,98	15,6	4,4	747	58	155	160	662	
28	20	45,8	1,6	17,9	5,8	758	77	99	191	380	1048
29	2	12,5	0,89	15,8	4,11	848	61	109	128	356	848
30	22	56	1,63	21,1	3,88	767	52	93	198	286	1058
31	20	62	1,72	21	3,5	729	45	98	216	786	1043

Nr.	Alter	Fett- masse	Fett- masse	Körper- wasser	Mager- masse	BCM	ECM	ECM/BCM- Index
	[Jahre]	[kg]	[%]	[l]	[kg]			
1	4	2,5	12,5	12,5	17,2			
2	18	16,3	36,4	20,8	28,5	12,5	16	1,28
3	5	2,8	16,7	10,8	14,1			
4	10	7,9	26,5	17,1	22			
5	7	6,4	33,6	11,1	12,5			
6	7	1	4,1	15,2	22,9			
7	3	2,8	18,7	9,7	12,3			
8	8	5,2	24,5	12,6	15,8			
9	17	11,9	26,9	24,4	23,3	16,1	7,2	1,01
10	8	7,8	31,5	14,1	16,9			
11	9	4,8	21,6	13,3	17,3			
12	9	7,3	25,5	16,4	21,1			
13	23	14,9	33,6	21,5	29,4	12,5	16,9	1,35
14	13	5,6	17,4	18,8	26,3			
15	10	3,9	16,3	14,6	20,1			
16	5	2,8	16,2	11,1	14,7			
17	10	6,6	27,4	14,1	17,6			
18	5	2,9	14,7	12,5	17			
19	21	34,1	39,1	38,9	53,2	20,4	32,7	1,6
20	9	3,9	16,4	14,6	20,1			
21	17	11,7	39	16,3	18,4	8,2	10,2	1,25
22	4	2,7	14,6	11,6	15,5			
23	25	20	35,1	27,1	37	14,5	22,5	1,55
24	8	6,9	26,4	15,1	19,1			
25	9	9,5	34,8	15,2	17,9			
26	2	1,3	10,1	8,9	11,7			
27	3	2,1	14	9,8	12,9			
28	20	10,4	22,7	25,9	35,4	18	17,3	0,96
29	2	2,4	18,9	8,3	10,1			
30	22	18,5	33	27,5	37,5	14,7	22,8	1,54
31	20	18,4	29,7	31,9	43,6	15,9	27,6	1,73

<b>Nr.</b>	<b>Alter</b>	<b>FTSST</b>	<b>Durchführung unter Zuhilfenahme der Arme</b>
	<b>[Jahre]</b>	<b>[s]</b>	
1	4		
2	18	20	ja
3	5	5	nein
4	10	12	ja
5	7	9	nein
6	7	9	nein
7	3	12	nein
8	8	15	ja
9	17	19	ja
10	8	13	ja
11	9	14	nein
12	9	16	ja
13	23	31	ja
14	13	24	nein
15	10	9	nein
16	5	9	nein
17	10	8	nein
18	5	7	nein
19	21	17	ja
20	9	4	ja
21	17	11	ja
22	4	7	nein
23	25	20	ja
24	8		
25	9	30	ja
26	2		
27	3		
28	20	18	ja
29	2	5	nein
30	22	15	ja
31	20		



Nr.	Alter	Beweglich-keit / Mobilität	Für sich selbst sorgen	All-tägliche Tätig-keiten	Schmerzen / körperliche Beschwerden	Angst / Nieder-geschlagen -heit	Heutiger Gesundheits-zustand
	[Jahre]						
1	4						
2	18	4	4	3	1	1	60
3	5	2	2	1	1	1	80
4	10	4	3	3	1	2	100
5	7	4	3	3	3	1	70
6	7	4	3	3	2	2	0
7	3	2	2	2	1	1	75
8	8	4	3	4	1	3	0
9	17	2	2	2	2	2	90
10	8	4	4	4	1	2	55
11	9	3	2	2	2	4	70
12	9	4	3	3	1	1	50
13	23	4	4	3	2	3	60
14	13	5	5	4	3	1	100
15	10	3	2	2	1	3	100
16	5	2	1	2	2	1	100
17	10	3	2	3	1	3	80
18	5	3	4	3	1	1	80
19	21	4	2	3	3	2	3
20	9	1	1	2	1	2	100
21	17	4	4	4	1	1	100
22	4	2	2	1	2	2	30
23	25	5	3	3	1	1	70
24	8	2	1	2	1	2	100
25	9						
26	2						
27	3						
28	20	5	3	2	2	1	50
29	2						
30	22	3	2	3	2	1	80
31	20	4	3	3	2	1	100

# Ethikvotum



p.P. 19.03.18  
Ko

Universitätsklinikum - Theodor-Stern-Kai 7 - 60590 Frankfurt

Herr  
Prof. Dr. Stefan Zielen  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I  
KKJM

## Ethik-Kommission

Vorsitz:  
Prof. Dr. Sebastian Harder

Geschäftsführung:  
Dr. Annette Malsch

Bearbeitung des Vorgangs:  
Malsch/Ko

Montag, 19. März 2016

## Geschäftsstelle

**Sekretariat:**  
Angela Vardopoulos  
Tel.: 069 / 6301-3758  
Fax: 069 / 6301-83434  
E-Mail: [ethikkommission@kgu.de](mailto:ethikkommission@kgu.de)

**Mitarbeiter/innen:**  
Durchwahl  
Tanja Berger Tel.: 3889  
Myriam Ruggeri Tel.: 7239  
Sabine Stemler Tel.: 3884  
Fax: 83434  
E-Mail: [ethikkommission@kgu.de](mailto:ethikkommission@kgu.de)

<http://ethik-kommission.klinik.uni-frankfurt.de>

**Lieferadresse:**  
Ethik-Kommission des  
Fachbereichs Medizin  
Universitätsklinikum der  
Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
Haus 1, 2. OG, Zi. 223/224  
60596 Frankfurt am Main

**Öffnungszeiten f. Anlieferungen:**  
Montag bis Donnerstag:  
10:00 bis 16:00 Uhr  
Freitag:  
9:00 bis 13:00 Uhr

**Geschäfts-Nr.: 504/15 (Bitte stets angeben!)**

**Titel:** Infektanfälligkeit und Tumorrisiko bei Patienten mit Ataxia teleangiectasia (AT) mit und ohne IgG-Substitutionstherapie: Eine prospektive Verlaufsbeobachtung.

**Korrektur** (somit wird das Schreiben vom 21.11.2016 ungültig)

## VOTUM

Sehr geehrter Herr Professor Zielen,

die Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der J. W. Goethe-Universität Frankfurt am Main hat sich am 18.01.2016 mit Ihrem vorgenannten Antrag befasst und um einige Änderungen und Ergänzungen in Protokoll, Patienteninformation und Einwilligungserklärung gebeten.

Nachdem Sie mit Schreiben vom 21.09.2016 die entsprechend geänderten Fassungen der Studienunterlagen vorgelegt haben, kann ich Ihnen mitteilen, dass nunmehr keine berufsrechtlichen und berufsethischen Bedenken gegen die Durchführung der oben genannten Studie bestehen.

## Wir bewerten die Studie zustimmend.

Eine Information über den Abschluss der Studie wird erbeten.

Nachfolgend sind die Mitglieder der Ethik-Kommission aufgeführt, die in der Sitzung am 18.01.2016 die o. g. Studie beurteilt haben:

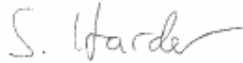
Vorsitzender: Herr Prof. Dr. med. S. Harder (Klinische Pharmakologie)  
Frau A. Amerschlager, Rechtsanwältin  
Prof. Dr. L. Bergmann, ZIM (innere Medizin)  
Prof. Dr. H. Bratzke, ZRecht (Rechtsmedizin)  
Prof. Dr. S. Fichtlscherer, ZIM (innere Medizin)  
Prof. Dr. J. Lötsch, ZPharm (klinische Pharmakologie)

504-15cVKorrektur.doc

Prof. Dr. T. Schmitz-Rixen, ZChir (Chirurgie)  
Prof. Dr. F. Rosenow, ZNN (Neurologie)  
Frau R. Wessinghage, Rechtsanwältin

Dem Antrag auf Gebührenreduzierung kann nicht stattgegeben werden.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Sebastian Harder  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Die Stellungnahme der Ethik-Kommission erfolgte aufgrund folgender eingereichter  
Unterlagen:

<b>Dokument:</b>	<b>Version/ Nr.:</b>	<b>datiert vom:</b>
Protokoll	2.0	02.09.2016
Patienteninformation und Einwilligungserklärung für Erwachsene	2.0	02.09.2016
Patienteninformation und Einwilligungserklärung für Eltern	2.0	02.09.2016
Tagebuch Infektionen und Tumorrisiko bei A-T	ohne	ohne