

# Die primär biliäre Zirrhose

Aktuelle Aspekte zu einem facettenreichen Krankheitsbild

Ulrich Gärtner, Lorenz Theilman und  
Wilhelm-Wolfgang Höpker

Aus der Gastroenterologischen Abteilung  
der Medizinischen Klinik  
(Direktor: Professor Dr. med. Burkhard Kommerell)  
und dem Pathologischen Institut  
(Direktor: Professor Dr. med. Herwart F. Otto)  
der Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg

Die primär biliäre Zirrhose (PBC, (1))\* ist eine chronische Erkrankung mit Veränderungen der intrahepatischen Gallengänge unklarer Genese, die erstmalig 1851 beschrieben wurde (2). Die korrekte pathologisch-anatomische Bezeichnung für die primär biliäre Zirrhose ist „chronisch nicht eitrig destruiierende Cholangitis“ (3).

## 1. Epidemiologie

Nach britischen Untersuchungen hatten 0,6 bis zwei Prozent aller an einer Leberzirrhose verstorbenen Patienten eine primär biliäre Zirrhose (4). Man schätzt 40 bis 54 PBC-Patienten pro eine Million Einwohner (5, 6). Es erkrankten Menschen aller Rassen (7). Über 90 Prozent der Patienten sind Frauen, meist über 40 Jahre alt (8–10).

Vereinzelt sind mehrere PBC-Patienten in einer Familie bekannt (11). Auch eine regionale Häufung von PBC-Fällen wurde beobachtet (5, 12). Assoziationen mit bestimmten Blutgruppen, dem Rhesus-System oder den Histokompatibilitätsantigenen bei PBC-Patienten sind gegenüber Kontrollkollektiven nicht nachweisbar (13, 14). Antikörper, zum Beispiel gegen Mitochondrien, glatte Muskelzellen und Zellkerne kommen bei Verwandten der PBC-Patienten gehäuft vor (15).

Bei der primär biliären Zirrhose handelt es sich um eine zu Teil über Jahrzehnte verlaufende, nicht eitrig, destruiierende Cholangitis mit Übergang in eine Leberzirrhose. Immunologische Besonderheiten deuten auf eine Autoimmunerkrankung hin. Häufig treten neben der primär biliären Zirrhose extrahepatische Begleiterkrankungen auf, so daß ein buntes Symptomenbild vorliegt und sich die Diagnostik schwierig gestaltet. Neben der symptomatischen Behandlung bestehen Ansätze, den Verlauf der primär biliären Zirrhose zu beeinflussen.

## 2. Ätiologie und Pathogenese

Ätiologie und Pathogenese der PBC sind unbekannt. Ob die Immunphänomene bei der Erkrankung für ihre Entstehung verantwortlich oder sekundärer Natur sind, ist ungeklärt (16).

### 2.1 Exogene Ursache?

In Sheffield fiel auf (5), daß 88 Prozent der PBC-Patienten (30 von 34 Personen) in einem Stadtgebiet mit gemeinsamer Wasserversorgung leben. Man folgerte daraus, daß ein Trinkwasserbestandteil die Krankheit induzieren könnte. Bisher gelang es nicht, diesen zu identifizieren.

Auch ein Einzelfall ist bemerkenswert: die PBC trat bei der Mutter und einer nicht verwandten Freundin einer PBC-Patientin auf. Beide hatten die Patientin jahrelang intensiv gepflegt (17). Da Seren von PBC-Patienten mit den Mitochondrien bestimmter Mikroben reagieren (zum Beispiel *Neurospora*, sogenannte Kreuzreaktion), wird eine infektiöse Genese bei der PBC diskutiert (18). Manche Autoren vertreten die Auffassung, daß die PBC durch Viren oder andere Erreger entsteht (19, 20).

### 2.2 PBC – Eine Immundefekterkrankung?

Es bestehen Parallelen zwischen der PBC und der chronischen „Graft versus host“-Erkrankung (GVH). Die chronische GVH (Transplantat-Wirt-Reaktion) tritt häufig nach Knochenmarkstransplantationen auf (21). Es handelt sich dabei um eine Reaktion der T-Lymphozyten des Transplantates gegen Gewebsantigene des Empfängers (22). Die histologischen Veränderungen an den intrahepatischen Gallengängen mit teilweise granulomatösen entzündlichen Infiltraten haben bei der GVH und der PBC große Ähnlichkeit (22). Auch Hautbeteiligungen der „Sicca-Komplex“, das Raynaud-Phänomen (siehe 4.2) und möglicherweise die Immunkomplexbildung (siehe 2.2.1) sowie eine Komplementaktivierung treten bei beiden auf.

Auf den Parallelen zwischen der PBC und der GVH beruht zum Teil die Hypothese, daß bei der PBC eine pathologische *zelluläre* Immunreaktion vorliegt (7). Durch einen „exogenen Faktor“ könnten hepatobiliäre Antigene, wie die in hoher Konzentration auf den Gallengangsepithelien zu findenden Histokompatibilitätsantigene so verändert werden, daß sie als körperfremd erkannt werden. Die Folge wäre dann eine Schädigung

\*) Die in Klammern stehenden Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis des Sonderdrucks.

des Gallengangsepithels unter Beteiligung spezifischer, antigenreaktiver T-Lymphozyten (19). Eine Schädigung des Gallengangs-systems wäre aber auch durch eine Veränderung des zellulären Immunsystems denkbar. In diesem Fall würden T-Lymphozyten mit unveränderten körpereigenen Antigenen auf den Gallengangs-epithelien reagieren.

Auch eine gestörte *humorale* Immunabwehr wird bei der Pathogenese der PBC diskutiert. Eine Reaktion von Antikörpern aus dem Portalvenenblut oder den Plasmazellen in den Periportalbezirken mit „pathologischen Antigenen“ führt möglicherweise zur Bildung von Immunkomplexen mit nachfolgender Komplementaktivierung, Gewebsschädigung und Granulombildung. In den Kreislauf gelangende Immunkomplexe könnten für die extrahepatischen Begleiterkrankungen bei der PBC verantwortlich sein (19, 23).

**2.2.1 Immunkomplexe umstritten**

Seit 1977 wurden wiederholt Immunkomplexe bei PBC-Patienten beschrieben (23, 24). Da Goldberg und Mitarbeiter 1982 mit vier unterschiedlichen Testsystemen keine Immunkomplexe nachweisen konnten, haben sie die Existenz von Immunkomplexen bei Patienten mit PBC wiederum in Frage gestellt (25, 26). Möglicherweise wurden Substanzen, wie zum Beispiel Immunglobulin M, das in PBC-Seren eine besondere Immunreaktivität und Fähigkeit, Komplement zu aktivieren, zeigt, fälschlicherweise als Immunkomplexe angesehen (27–29).

**2.3 Spielt Kupfer eine Rolle?**

Bei der PBC bestehen teilweise hepatische Kupferkonzentrationen, die mit denen beim M. Wilson vergleichbar sind (30). Die intrazelluläre Kupferkonzentration korreliert nicht mit der geweblichen Alteration; offensichtlich wird Kupfer in untoxischer Form abgelagert (31, 32).

**Tabelle 1: Auftreten von antimitochondrialen Antikörpern (19, 58, 102, 103)**

Chronisch aktive Hepatitis beziehungsweise kryptogene Zirrhose	6–31%
Kollagenosen (wie Lupus erythematoses disseminatus, Sjögren-Syndrom, Sklerodermie) Pseudo-Lupus erythematoses, Patienten mit falsch positiven Reaktionen auf Syphilis	6– 9%
Autoimmune, nicht hepatische Erkrankungen (wie Thyreotoxikose, Hashimotostruma, Morbus Addison, perniziöse Anämie, Myasthenia gravis)	2– 3%
Obstruktion der extrahepatischen Gallengänge	0,8%
Normalpatienten	0,5%

**3. Diagnostik**

Bei Frauen, insbesondere zwischen 40 und 60 Jahren, mit Pruritus und Erhöhung der alkalischen Phosphatase und Gamma-GT, muß differentialdiagnostisch an eine PBC gedacht werden (33, 34).

**3.1 Laboruntersuchungen**

Bei über 90 Prozent der PBC-Patienten sind antimitochondriale Antikörper (AMA, 35) im Serum nachweisbar, die allerdings nicht pathognomonisch sind (36). Bei der chronisch aktiven Hepatitis werden in bis zu 31 Prozent antimitochondriale Antikörper beobachtet. Liegt ausschließlich ein extrahepatischer Verschuß vor, sind sie nur sehr selten nachweisbar (Tabelle 1). Heute sind mehrere Subspecies von AMA bekannt.

Als spezifisch für die PBC gilt der ausschließliche Nachweis von Antikörpern, die mit einem Antigen auf der inneren Mitochondrienmembran („M<sub>2</sub>“) reagieren (37, 38). Antikörper gegen das „M<sub>2</sub>-Antigen“ werden aber auch bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit chronisch aktiver Hepatitis (Mischformtyp) nachgewiesen, dann jedoch in Kombination mit dem Nachweis von Antikörpern gegen Antigene auf der äußeren

Mitochondrienmembran („M<sub>4</sub>“) (18, 39). Vor kurzem wurde von Manns und Mitarbeitern ein Radioimmunoassay entwickelt, mit dem Antikörper gegen das „M<sub>2</sub>-Antigen“ nachgewiesen werden können (40). Bei fünf bis zehn Prozent der Patienten sind keine AMA nachweisbar. Wegen der Konsequenzen für Therapie und Prognose sollten bei ihnen eine chronisch aktive Hepatitis, die kryptogene Leberzirrhose, eine Cholestase durch exogene Noxen, wie zum Beispiel Medikamente, sowie ein extrahepatisches Verschußsyndrom ausgeschlossen sein.

Bei den meisten PBC-Patienten liegt eine erhöhte alkalische Phosphatase vor. Diese steigt über Monate und Jahre kontinuierlich an. Ein Rückgang in den Normbereich ist sehr selten (41).

Ebenfalls erhöht ist bei etwa 90 Prozent der Patienten das Immunglobulin M (41). Im Gegensatz zur chronisch aktiven Hepatitis mit Immunphänomenen („lupoide Form“) werden erhöhte Immunglobulin-G-Konzentrationen bei der PBC selten beobachtet.

**3.2 Ausschlußuntersuchungen**

Zum Ausschluß einer extrahepatischen Cholestase wird eine So-

nographie und/oder ERCP und zum Ausschluß einer primär sklerosierenden Cholangitis eine ERCP durchgeführt.

**3.3 Histologie**

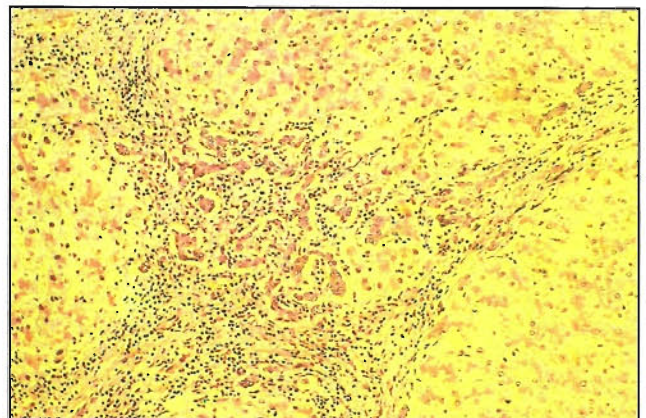
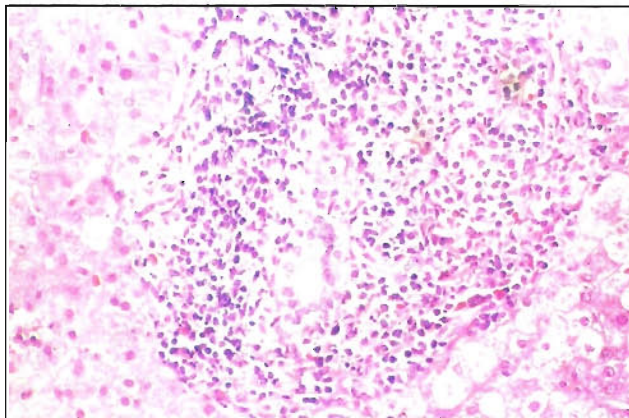
Um Lebergewebe zur histologischen Beurteilung zu erhalten, bieten sich drei Möglichkeiten an: die Laparotomie, die Laparoskopie und die Leberblindpunktion. Der Vorteil der Laparotomie besteht darin, daß eine größere Gewebemenge gewonnen werden kann (Keilexzision). Häufig sind Granulome, die die schwierige Abgrenzung zur chronisch aktiven Hepatitis ermöglichen, nachweisbar. Heute werden weltweit wegen der Entwicklung anderer diagnostischer Möglichkeiten (zum

nen der Gallenductuli (siehe Abbildung 1b) bei maximal 60 Prozent der Patienten nachweisbar. Auch Granulome (siehe Abbildung 1a) sind in Leberpunktaten seltene Befunde (41). Die Stadieneinteilung, wichtig für Prognose und Therapiekontrolle, wird auch dann erschwert, wenn die morphologischen Veränderungen verschiedener Stadien im gleichen Leberpunktat auftreten. Dickson und Mitarbeiter definierten daher eine Stadieneinteilung (Tabelle 2), mit der die Einordnung der PBC-Patienten in Krankheitsstadien mittels normaler Punktionszylinder zumeist möglich ist (41, 42). Nach neueren Untersuchungen können erste Veränderungen an den intrahepatischen Gallengängen elektronenmikroskopisch festgestellt werden (45, 46).

lation zum Juckreiz dabei aber nicht nachweisbar ist (49).

Die verminderte biliäre Gallensäureexkretion führt zu *Malabsorption* und, je nach Schweregrad, Steatorrhö. Eine Osteopathie mit Knochenschmerzen und pathologischen Frakturen ist häufig die Folge. Histologisch liegt eine Osteoporose mit begleitender Osteomalazie vor (50–52). Der bei den meisten symptomatischen

Abbildung 1: Primäre biliäre Zirrhose – a) (links): Biopsie, 37jährige Patientin: Akute Läsion mit Gallengangs- und Epitheldestruktion. Dichte lymphohistozytäre Infiltration des Glissonschen Feldes. b) (rechts): Autopsie, 54jährige Patientin: Starke cholangioläre Proliferation bei komplettem zirrhotischem Umbau. Cholestase und toxische Epithelreaktion des Leberparenchyms



Beispiel ERCP) und wegen möglicher Nachteile für den Patienten (42) nur noch selten Keilexzisate zur Diagnostik der PBC entnommen (7).

Bei Laparoskopie und Leberblindpunktion können nur relativ kleine Gewebeproben gewonnen werden. In ihnen finden sich naturgemäß nicht alle morphologischen Veränderungen, die nach Popper und Schaffner sowie Scheuer und Mitarbeitern (43, 44, siehe Tabelle 2) für die Diagnose und die Stadieneinteilung bei der PBC erforderlich sind. Die als beweisend geltenden floriden Gallengangläsionen (siehe Abbildung 1a) sind nur bei 38 Prozent, Proliferatio-

**4. Klinik und Prognose**

**4.1 Symptome und klinische Befunde**

PBC-spezifische, nicht durch die Begleiterkrankungen ausgelöste Symptome und klinische Befunde resultieren aus der chronisch zunehmenden Cholestase und der Entwicklung der Leberzirrhose. Juckreiz tritt bei Cholestase unterschiedlicher Ätiologie auf. Zunächst wurden in der Haut abgelagerte Gallensäuren als Ursache angenommen (47, 48). Eine neuere Untersuchung bestätigte zwar, daß bei Patienten mit Cholestase hohe Gallensäurekonzentrationen in der Haut vorliegen, eine Korre-

PBC-Patienten erniedrigte 25-OH-Vitamin-D-Spiegel (53) fördert sowohl die Entwicklung der Osteomalazie als auch über, eine Beeinflussung der intestinalen Kalziumresorption, die Entwicklung der Osteoporose (54). Die niedrige 25-OH-Vitamin-D-Konzentration entsteht durch mangelhafte intestinale Vitamin-D-Resorption (Störung der Resorption fettlöslicher Vitamine bei Malabsorption), durch eine vitaminarme Ernährung, durch eine geringe, endogene Vitamin-D-Synthese bei wenig Sonnenexposition (54, 55) und durch eine vermehrte renale Ausscheidung von Vitamin-D-Metaboliten (56). Die Hypothese einer verminderten 25-Hydroxylierung

von Vitamin D<sub>3</sub> in der Leber (57) wurde, abgesehen vom finalen Krankheitsstadium der PBC (58), widerlegt (54, 56, 59). Die Serum-Cholesterin-Werte sind in der Regel erhöht. Einige Patienten entwickeln Xanthelasmen und *Xanthome* mit schmerzhafter Neuropathie (60).

Bei Autopsien finden sich bei 30 Prozent der PBC-Patienten, wie auch bei Patienten mit anderen Formen der Leberzirrhose, *Gallensteine* (meist Pigmentsteine), während bei einem Vergleichskollektiv nur bei 12 Prozent Gallensteine (mehr als 90 Prozent Cholesterinsteine) gefunden werden (61, 62).

Bei länger bestehender Leberzirrhose können sich eine *portale Hypertension* mit Milzvergrößerung (unter Umständen Anämie, Leukopenie, Thrombopenie), Aszites und Ösophagusvarizen entwickeln.

#### 4.2 Begleiterkrankungen

Viele PBC-Patienten haben extrahepatische Begleiterkrankungen (63–65). Culp und Mitarbeiter fanden bei 84 von 113 Patienten präklinische und klinisch manifeste Autoimmunerkrankungen. Am häufigsten sind Keratoconjunctivitis sicca, verschiedene entzündliche Gelenkerkrankungen, das Sjögren-Syndrom, Schilddrüsenerkrankungen (zum Beispiel Hashimotothyreoiditis), Hauterkrankungen (etwa Lichen planus) sowie die perniziöse Anämie. Einige Patienten haben eine tubuläre Azidose (66).

#### 4.3 Prognose

Da heute Laboruntersuchungen wie die Bestimmung der alkalischen Phosphatase, des Immunglobulin M und der antimitochondrialen Antikörper vielerorts routinemäßig durchgeführt werden, wird die Diagnose „chronisch nicht eitrig destruiierende Cholangitis“ wesentlich früher ge-

**Tabelle 2: Histologische Stadieneinteilungen verschiedener Autoren (43, 44, 104, 105)**

Stadien	Scheuer et al./Popper et al.	Ludwig et al.
I	Floride Gallengangsläsion (Scheuer) nicht eitrig destruiierende Cholangitis (Popper)	portale Hepatitis
II	Duktuläre Proliferation	periportale Hepatitis
III	Narbenbildung oder Fibrosierung	septale Fibrose und/oder Bridging-Nekrose
IV	Zirrhose	Zirrhose

stellt, als noch vor etwa zehn Jahren. Die Lebenserwartung der PBC-Patienten ist extrem variabel (67), da die Zeitspanne bei asymptomatischen Patienten bis zur Entwicklung von Symptomen unvorhersehbar ist (7, 68). Während bei älteren asymptomatischen Patienten eine normale Lebenserwartung vorliegen kann (69), wird die Überlebenszeit bei symptomatischen Patienten, gerechnet vom Beginn der Symptome, mit durchschnittlich 11,9 Jahren angegeben (34, 69). Die Überlebenszeit korreliert mit dem Serumbilirubin (67, 70).

#### 5. Therapie

Eine kausale Therapie der PBC existiert bisher nicht. Im Vordergrund der Behandlung stehen symptomatische Maßnahmen.

##### 5.1 Symptomatische Behandlung

Der Pruritus kann zunächst mit Isoprenalinpuder (zum Beispiel Ingelan®) behandelt werden. Auch der Ionenaustauscher Cholestyramin (zum Beispiel Quantalan® 50, 3 × 4 g/die) verbessert die Symptomatik (71). Cholestyramin bindet unter anderem die Gallensäuren im Darm. Auch Nitroglycerin in hoher Dosierung sowie eine

Ganzkörper-UV-Bestrahlung (selektive UV-Phototherapie, SUP) wurden gegen Pruritus eingesetzt (72, 73).

Die fettlöslichen Vitamine (A, D, E, K) sollten, sobald die Krankheit diagnostiziert wurde, parenteral substituiert werden (zum Beispiel eine Ampulle Adek-Falk® i. m./Woche). Bei niedrigem 25-OH-Vitamin D oder auch 1,25-Dihydroxy-Vit D verordnet werden (zum Beispiel 0,25 bis 0,5 µg Rocaltrol®/die; Kontrolle des Serumkalziums). Beide Substanzen bessern die Osteomalazie (50).

Auch eine orale (zum Beispiel 2 × 1 Tablette Calcium-Sandoz® fortissimum) und/oder intravenöse (zum Beispiel 3 × 10 ml Calcium-Sandoz® 20% langsam i. v.) Kalziumsubstitution kann erforderlich sein (74). Bei einer Steatorrhö sollte der Fettgehalt der Nahrung 40 g/die nicht überschreiten. Mittelkettige Triglyceride (zum Beispiel Ceres®-Produkte), die ohne Spaltung im Dünndarm resorbiert werden, sind empfehlenswert (75).

Komplikationen im Endstadium der PBC, wie gastrointestinale Blutungen und Aszites, werden wie bei den anderen Formen der Leberzirrhose behandelt. Die Fra-

ge eines portokavalen Shunts wird unterschiedlich beurteilt (16, 76–78).

## 5.2 Sonstige Therapie

### 5.2.1 Medikamente

Kortikosteroide wurden lange Zeit angewandt, es liegen jedoch keine kontrollierten Studien vor. Aufgrund der jahrzehntelangen Erfahrungen ist eine wesentliche Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durch Kortisonpräparate nicht zu erwarten. Außerdem wird die Tendenz zur Osteoporose bei den PBC-Patienten erheblich verstärkt (7, 16, 79).

Azathioprin (zum Beispiel Imurek®) wurde in zwei Doppelblindstudien eingesetzt. Ein langfristiger positiver Effekt auf den Verlauf der PBC ergab sich nicht (80, 81). Seit 1974 werden PBC-Patienten mit D-Penicillamin (zum Beispiel Metalcaptase®) behandelt (82, 83). Man versprach sich, über eine Senkung des Leberkupfergehaltes die Entzündungsreaktion sowie die Fibrosierung in der Leber zu beeinflussen. Eine signifikante Senkung der Leberkupferkonzentration ließ sich nachweisen (84, 85). Entzündungsreaktionen wurden teilweise vermindert, eine Besserung der Fibrosierung ergab sich jedoch nicht (85). D-Penicillamin soll auch die Immunkonzentration im Serum senken (siehe 2.2.1). Andere Laborparameter, wie die Bilirubinkonzentration (41, 84), wurden verbessert. Bezüglich der Verlängerung der Überlebenszeit widersprechen sich die bisher vorliegenden kontrollierten Studien (85, 86). Weitere Untersuchungen werden derzeit in Europa und USA (Dosen: 250 bis 1600 mg) durchgeführt.

Bei Patienten, die mit D-Penicillamin behandelt werden, muß man die Schwermetallionen, die neben Kupfer durch D-Penicillamin eliminiert werden, substituieren (zum Beispiel 2 × 1 Tablette Bio-

metalle III Heyl®/Woche). Die Inhibition der pyridoxalabhängigen Enzyme durch D-Penicillamin kann durch Vitamin-B<sub>6</sub>-Gabe (zum Beispiel 2–3 × 40 mg Benadon® Roche/die) ausgeglichen werden.

In den genannten Studien wurden erhebliche Nebenwirkungen der D-Penicillamin-Behandlung beschrieben (bei ca. 30 Prozent der Patienten, 85, 87): Verdauungsstörungen mit Übelkeit und Erbrechen, Geschmacksverlust, schwere Hautaffektionen, Proteinurie, Thrombozytopenie und Leukopenie, auch Agranulozytose (selten) sowie verschiedene Autoimmunerkrankungen.

Über den Zeitpunkt, wann D-Penicillamin eingesetzt werden soll, besteht keine Einigkeit. Wegen der Nebenwirkungen wird die Therapie in der letzten Phase der Erkrankung, bei Ansteigen des Serumbilirubins, empfohlen (7). Andererseits ist fraglich, ob das Medikament den Verlauf der PBC dann noch beeinflussen kann (78). Andere Medikamente wie Colchicin und Cyclosporin A sind in Erprobung (16, 88).

### 5.2.2 Plasmapherese

Durch diese aufwendige Methode kann eine Besserung von therapieresistentem Pruritus und der xanthomatösen Neuropathie erzielt werden (60, 89–91). Man erhoffte sich außerdem, daß durch die Beseitigung von krankheitsunterhaltenden Substanzen eine Besserung der eigentlichen Lebererkrankung erreicht würde. Ein Beweis dafür konnte bisher nicht erbracht werden (92–94).

### 5.2.3 Lebertransplantation

Die Einjahresüberlebensquote nach Lebertransplantationen (95, 96) hat sich seit der Einführung von Cyclosporin A (1980) deutlich verbessert (bei Erwachsenen ca. 70 Prozent). Die beiden Gruppen in Pittsburgh/USA und Cambridge/England (zusammen bis Anfang 1982 ca. 360 Lebertransplantatio-

nen) berichteten 1982 über 23 PBC-Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterzogen hatten. Von sechs in Pittsburgh zwischen 1980 und 1982 operierten Patienten lebten fünf länger als ein Jahr (97, 98).

Bei länger überlebenden Patienten waren die antimitochondrialen Antikörper nur vorübergehend negativ. Es entwickelte sich eine Krankheit, die der primär biliären Zirrhose zumindest ähnlich ist (100). Dabei kann es sich um eine chronische Abstoßungsreaktion der implantierten Leber gegen den Wirtsorganismus (Graft versus host-Erkrankung) oder um das erneute Auftreten der primär biliären Zirrhose handeln, womit die Krankheitsursache außerhalb der Leber lokalisiert wäre (99, 100).

Kürzlich wurde der Zeitpunkt für eine Lebertransplantation bei PBC-Patienten angegeben (101).

Die Operation soll innerhalb eines Jahres nach Anstieg des Serumbilirubin-Wertes über 6 mg% bei Patienten unter 55 Jahren erwogen werden.

### Literaturauswahl

Berg, P. A.; Baum, H.: Serology of primary biliary cirrhosis. *Springer Semin. Immunopathol.* 3 (1980) 355–373 – James, S. P.; Hoofnagel, J. H.; Strober, W.; Jones, A.: Primary biliary cirrhosis: a model autoimmune disease. *Ann. Intern. Med.* 99 (1983) 500–512 – Pichelmayer, R.; Brölsch, Ch.: Lebertransplantation: Entwicklungsstand und Tendenzen. *Med. Klinik* 78 (1983) 744–752 – Schaffner, F.; Popper, H.: Clinical-pathologic relations in primary biliary cirrhosis. In: Popper, H.; Schaffner, F. (Hrsg.): *Progress in liver disease VII*, Grune & Stratton Inc., New York (1982) 529–554 – Sherlock, S.: Primary biliary cirrhosis: critical evaluation and treatment policies. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 77 (1982) 63–74 – Vierling, J. M.: Primary biliary cirrhosis. In: Zakim, D.; Boyer, T. D. (Hrsg.): *Hepatology*, W. B. Saunders Comp., Philadelphia (1982) 825–862

Das umfassende Literaturverzeichnis befindet sich im Sonderdruck, zu beziehen über die Verfasser.

Anschrift für die Verfasser:  
Dr. med. Ulrich Gärtner  
Medizinische Klinik der  
Universität Heidelberg  
Bergheimer Straße 58  
6900 Heidelberg