

**Diplomarbeit**

**Sekundär sklerosierende Cholangitis bei kritisch  
kranken PatientInnen**

eingereicht von  
**André Kainz**

zur Erlangung des akademischen Grades  
**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der  
**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der  
**klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie**

Unter der Anleitung von  
Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. Vanessa Stadlbauer-Köllner und  
Dr.med.univ. Michael Schörghuber

Graz, am 27.09.2019

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 27.09.2019*

*André Kainz eh*

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während meines gesamten Studiums und in der Zeit der Erstellung meiner Diplomarbeit, unterstützt und motiviert haben.

Allen voran möchte ich mich bei meinen beiden Betreuern, Frau Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. Vanessa Stadlbauer-Köllner und Herrn Dr.med.univ. Michael Schörghuber für die Geduld, die konstruktive Kritik, den wissenschaftlichen Freiraum, den sie mir gegeben haben und ihr Engagement, mir immer mit Rat und Tat zur Seite zu stehen, von ganzem Herzen bedanken.

Ein großer Dank gilt auch Mag.rer.nat.Dr.rer.nat. Alexander Avian für seine Einführung ins SPSS.

Ganz besonders möchte ich meiner wundervollen Freundin Carina danken, dass sie in den letzten Jahren alle Höhen und Tiefen mit mir durchgemacht hat und mir immer eine unglaubliche Stütze war.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die sekundär sklerosierende Cholangitis bei kritisch kranken PatientInnen, ist eine cholestatische Lebererkrankung mit rascher Progression, die zu einer Leberzirrhose und schlussendlich zu Leberversagen führt. Bisher gibt es nur wenige monozentrische retrospektive Studien mit geringer Fallzahl, somit konnten nur Hypothesen zur Pathogenese aufgestellt werden.

Die Erstellung dieser Arbeit erfolgte mit dem Ziel mehr Informationen über die Entwicklung einer SSC-CIP zu gewinnen.

**Methoden:** Die Arbeit gliedert sich in zwei Teile, einem Review über die relevante Literatur der letzten 20 Jahre zur SSC-CIP und einer retrospektiven Datenanalyse von 15 PatientInnen, die an der Universitätsklinik Graz intensivmedizinisch betreut wurden und eine SSC-CIP entwickelten. Primär war geplant, in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informatik eine Datenbank zu erstellen, in der die intensivmedizinischen Daten aus dem Centricity (Dokumentationssoftware) mit den Daten aus dem openMEDOCS zusammengefügt werden, um ein breites Spektrum an Daten abzudecken. Da dies bis zur Fertigstellung dieser Arbeit nicht gelang, wurden die demographischen Daten von 15 PatientInnen und die Labordaten (der ersten 14 Aufenthaltstage) von 12 PatientInnen händisch erfasst und ausgewertet.

**Ergebnisse:** Zwischen dem 5. und 6. Aufenthaltstag steigen die AP-Werte bis auf einen Patienten bei allen PatientInnen an, an Tag 14 lag der Median über dem oberen Normalwert (140 U/L). Bei allen PatientInnen begann GGT zwischen dem 4. und 6. Tag anzusteigen, spätestens am 6. Tag erreichten alle PatientInnen einen Wert oberhalb des Normbereiches (>55 U/L). Spätestens an Tag 7 erreichen alle bis auf zwei PatientInnen das Doppelte des oberen Normalwertes. Der Hb-Wert begann tendenziell zwischen dem 1. und 2. Aufenthaltstag abzusinken und lag danach unter 9,5 g/dL. Bis auf einen Patienten hatten alle PatientInnen Episoden, in der sie den oberen Bilirubinnormalwert (1,2 mg/dL) überschritten. Der Median von AST erreichte im Aufzeichnungszeitraum keinen Normalwert, fast alle PatientInnen erreichten ALT-Werte oberhalb des Normbereichs.

**Schlussfolgerung:** Um mehr Wissen über die Pathogenese und Faktoren, die eine Entwicklung der SSC-CIP eventuell vorhersagen können oder zumindest eine

gewisse „awareness“ bei gefährdeten PatientInnen zu schaffen, sind größer angelegte Studien notwendig. Bisläng sind in der Literatur keine multizentrischen Studien zur SSC-CIP bekannt, welche wahrscheinlich aber, aufgrund der geringen Fallzahlen, dringend notwendig wären.

## **Abstract**

**Background:** Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients is a cholestatic liver disease which progresses rapidly and leads to cirrhosis and ultimately liver failure. Only a few single-center retrospective studies including small numbers of cases exist so far. This diploma thesis aims to gather more information about the progress of SSC-CIP.

**Methods:** This study consists of two parts: A review of the relevant literature concerning SSC-CIP from the past 20 years and a retrospective data analysis of 15 patients treated in an intensive care unit and diagnosed with SSC-CIP at the university hospital in Graz. Initially, we planned to create a database to assemble Centricity data (documentation software) and openMedocs data in cooperation with the Institute for Medical Informatics, but we failed to accomplish this before the completion of this thesis. The demographic data of 15 patients and laboratory data of 12 patients have been collected manually.

**Results:** Alkaline phosphatase increased in all patients but one between the 5th and 6th day in the ICU. On day 14, the median was higher than the upper limit (140 U/L). Gamma-glutamyltransferase began to increase between the 4th and the 6th day in all patients, with all patients reaching a GGT higher than the upper limit (>55 U/L), no later than day 6. All patients but two reached twice the upper limit of normal by day 7. Haemoglobin decreased between the 1st and 2nd day in the ICU. After day three, only values below 9,5 g/dL were achieved. All but one patient had episodes of bilirubin above the upper limit of normal (1,2 mg/dL). Aspartate aminotransferase and Alanine aminotransferase were abnormal at almost every measurement.

**Conclusion:** Larger studies are necessary to gather knowledge on the pathogenesis and risk factors leading to SSC-CIP. It is possible that the observed data will establish a better awareness for patients who are at risk to develop SSC-CIP, even allowing us to predict whether a patient on ICU will develop SSC-CIP. At the time of this writing, here are only studies with small number of cases and multicenter studies regarding SSC-CIP do not exist.

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	X
TABELLENVERZEICHNIS	XI
EINLEITUNG	1
<b>Anatomie</b>	<b>2</b>
Leber	2
Allgemeines	2
Leberlappen und -segmente	3
Durchblutung der Leber	5
Die Gallengänge	6
Anatomie des Gallensystems	7
Die Gallenblase	8
<i>Das Leberläppchen</i>	8
Die Porta hepatis	10
<b>Physiologie</b>	<b>11</b>
<b>Erkrankungen des Gallengangsystems</b>	<b>12</b>
Cholangitis	12
Klinik der Cholangitis	12
PSC – Primär sklerosierende Cholangitis	13
Sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC), sekundär sklerosierende Cholangitis bei kritisch kranken PatientInnen (SSC-CIP)	16
Definition und Einleitung	16
Epidemiologie	17
Klinik	18
Diagnostik	18
Therapie	20
<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>21</b>
<b>Studienziele</b>	<b>21</b>
<b>Studiendesign</b>	<b>21</b>
Review	21
Retrospektive Datenanalyse und deskriptive Statistik	22
<b>Statistik</b>	<b>23</b>
Basisdaten	23
Vitalparameter	23
Beatmung	24
Labor	24
Medikamente	24
<b>ERGEBNISSE</b>	<b>25</b>
<b>Literaturreview zur sekundär sklerosierenden Cholangitis bei kritisch kranken PatientInnen</b>	<b>25</b>
Allgemeines SSC-CIP	25
Studien	28

Studie zum Modell zur Krankheitsentwicklung	28
Mögliche Trigger der SSC-CIP	31
Cholestase und biliäre Infektionen	36
Retrospektive Analyse nach Lebertransplantation	39
SSC-CIP und ERCP	41
Zusammenfassung der Daten aus der Literatur	43
<b>Deskriptive Datenauswertung</b>	<b>44</b>
Entwicklung des Hämoglobinwertes (Hb)	47
Entwicklung des Bilirubinwertes (Bili)	49
Entwicklung der alkalischen Phosphatase (AP)	50
Entwicklung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT)	52
Entwicklung der Aspartat-Aminotransferase (AST)	53
Entwicklung der Alanin-Aminotransferase (ALT)	55
<b>DISKUSSION</b>	<b>57</b>
<b>Vergleich mit Studien aus der Literatur</b>	<b>57</b>
Laborwerte	57
Demographische Daten	58
Probleme bei der Datenerhebung	59
<b>Ausblick</b>	<b>61</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>62</b>

## Glossar und Abkürzungen

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ARDS	acute respiratory distress syndrome, Akutes Atemnotsyndrom
ARTmean, MAP	mittlere arterielle Druck
ARTsys	arterielle Blutdruck
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
Bili	Bilirubin
BSEP	bile salt export pump, Gallensäuretransporter
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
Centricity	Centricity Critical Care, Dokumentationssoftware für Intensivstationen
CMV	Cytomegalievirus
CPR	cardiopulmonary resuscitation, Reanimation
CRP	C-reaktives Protein
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECC	extracorporeal circulation
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation extrakorporale Membranoxygenierung
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
FiO <sub>2</sub>	fraction of inspired oxygen, inspiratorische Sauerstofffraktion
GGT, Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
Hb	Hämoglobin
HFOV	high-frequency oscillatory ventilation, Hochfrequenzbeatmung
HGS	Hauptgrenzspalte
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IgG4	Immunglobulin G4
IMI	Institut für medizinische Informatik
Lig.	Ligamentum
LTX	Lebertransplantation
Mb.	Morbus
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MRCP	Magnetresonanzt-Cholangiopankreatikographie
NaCl	Natriumchlorid
NGS	Nebengrenzspalte
NTX	Nierentransplantation
openMEDOCS	Dokumentationssoftware
paO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
paO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Oxygenierungsindex
PBC	Primäre biliäre Zirrhose
PEEP	positive endexpiratory pressure, positiv-endexpiratorischer Druck
Pmean	Mitteldruck der Beatmung
Ppeak	Spitzendruck der Beatmung
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
R.	Ramus
RBC units	red blood cell units
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SC-CIP	Sekundär sklerosierende Cholangitis bei kritisch kranken PatientInnen
SSC	Sekundär sklerosierende Cholangitis
SSC-CIP	Sekundär sklerosierende Cholangitis bei kritisch kranken PatientInnen
UDCA	Ursodesoxycholsäure
ULN	upper limit of normal, oberer Normalwert
V.	Vena
Vv.	Venae

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Hauptgrenzspalte und Nebengrenzspalte	4
Abbildung 2 Pfortadersegmente	5
Abbildung 3 Querschnitt eines Leberläppchens	9
Abbildung 4 Feinbau der Leberläppchen	10
Abbildung 5 ERCP bei SSC-CIP	19
Abbildung 6 Entfernung von "Biliary casts" durch die Papilla vaterii	20
Abbildung 7 Entfernte „biliary casts"	20
Abbildung 8: Schematische Darstellung der Krankheitsentwicklung der SSC-CIP	25
Abbildung 9 Histopathologie	26
Abbildung 10 Boxplot Hämoglobin	48
Abbildung 11 Verlaufsdiagramm Hämoglobin	48
Abbildung 12 Boxplot Bilirubin	49
Abbildung 13 Verlaufsdiagramm Bilirubin	50
Abbildung 14 Boxplot Alkalische Phosphatase	51
Abbildung 15 Verlaufsdiagramm Alkalische Phosphatase	51
Abbildung 16 Boxplot Gamma-Glutamyltransferase	52
Abbildung 17 Verlaufsdiagramm Gamma-Glutamyltransferase	53
Abbildung 18 Boxplot Aspartat-Aminotransferase	54
Abbildung 19 Verlaufsdiagramm Aspartat-Aminotransferase	54
Abbildung 20 Boxplot Alanin-Aminotransferase	55
Abbildung 21 Verlaufsdiagramm Alanin-Aminotransferase	56

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1 Kriterien für eine akute Cholangitis</b>	<b>13</b>
<b>Tabelle 2 Therapieoptionen der PSC</b>	<b>16</b>
<b>Tabelle 3 Ätiologie der sekundär sklerosierenden Cholangitis</b>	<b>17</b>
<b>Tabelle 4 Morphologische Veränderungen 1</b>	<b>29</b>
<b>Tabelle 5 Morphologische Veränderungen 2</b>	<b>29</b>
<b>Tabelle 6 Laborparameter zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme</b>	<b>30</b>
<b>Tabelle 7 Aufenthaltsdauer Intensivstation</b>	<b>31</b>
<b>Tabelle 8 Leberchemie bei Vorstellung an der Gastroenterologie</b>	<b>33</b>
<b>Tabelle 9 Cholestasebeginn</b>	<b>34</b>
<b>Tabelle 10 Anstieg der Leberparameter in Tagen</b>	<b>35</b>
<b>Tabelle 11 Parameter des Intensivaufenthaltes</b>	<b>35</b>
<b>Tabelle 12 Parameter des Intensivaufenthaltes 2</b>	<b>36</b>
<b>Tabelle 13 Cholestasebeginn nach Beatmungsbeginn</b>	<b>37</b>
<b>Tabelle 14 Beatmung</b>	<b>38</b>
<b>Tabelle 15 Laborwerte am Tag der ERCP</b>	<b>39</b>
<b>Tabelle 16 Klinische Parameter eines PatientInnenkollektivs</b>	<b>39</b>
<b>Tabelle 17 Laborwerte Kirchner et al.</b>	<b>40</b>
<b>Tabelle 18 Keimspektrum der Galle der einzelnen PatientInnen zum Zeitpunkt der Diagnose einer SSC-CIP</b>	<b>40</b>
<b>Tabelle 19 Leberparameter vor ERCP</b>	<b>42</b>
<b>Tabelle 20 Zusammenfassung der Daten aus der Literatur</b>	<b>43</b>
<b>Tabelle 21 Zusammenfassung der Laborwerte zum Zeitpunkt der Diagnose</b>	<b>44</b>
<b>Tabelle 22 Demographische Daten der StudienpatientInnen</b>	<b>46</b>

## Einleitung

Die sekundär sklerosierende Cholangitis bei kritisch kranken PatientInnen, ist eine cholestatische Lebererkrankung mit rascher Progression, die schlussendlich zu einer Leberzirrhose und in weiterer Folge zu Leberversagen führt. Bisher gibt es nur wenige monozentrische retrospektive Studien mit geringer Fallzahl, somit konnten nur Hypothesen zur Pathogenese aufgestellt werden. Die einzig kurative Therapie besteht derzeit in einer Lebertransplantation.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, mehr Informationen über die Entwicklung einer SSC-CIP zu gewinnen. Dazu wird einerseits ein Literaturreview über das Krankheitsbild erstellt und andererseits eine retrospektive Datenauswertung durchgeführt. Dazu werden alle PatientInnen, die im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes in einem KAGes-Spital intensivmedizinisch betreut wurden und an einer sekundär sklerosierenden Cholangitis (in Hinkunft zumeist als SSC-CIP = secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients bezeichnet) erkrankt sind, identifiziert. Nach der Erhebung des PatientInnenkollektivs sollen retrospektiv spezifische Daten die medizinische Dokumentation betreffend (Labor, Bildgebung, Beatmung, Mortalität etc.) anhand deskriptiver Statistik ausgewertet und mit bereits bestehenden Daten aus entsprechender Literatur verglichen werden.

## Anatomie

### Leber

#### *Allgemeines*

Die Leber ist das zentrale Organ des menschlichen Stoffwechsels und für zahlreiche lebenswichtige Prozesse verantwortlich. Dazu zählt die Biotransformation von endogenen und exogenen Substanzen, wodurch die Entgiftung des Organismus und die Ausscheidung über Galle oder Urin erst ermöglicht wird und die Verstoffwechslung von Nahrungsbestandteilen, die der Leber über den Pfortaderkreislauf aus dem Verdauungstrakt zugeführt werden und hier gespeichert oder metabolisiert und an den Kreislauf wieder abgegeben werden. Die Gallesekretion spielt eine wesentliche Rolle bei der Fettverdauung im Darm und bei der Ausscheidung lipophiler Substanzen. Auch an der Synthese wichtiger Hormone wie Erythropoetin, Thrombopoietin, an der Aktivierung einiger Prohormone und auch beim Abbau der meisten Hormone ist die Leber beteiligt. Vom 2. Embryonalmonat bis zum 6. Fetalmonat ist die Leber an der Blutbildung beteiligt und nach der Geburt übernimmt sie die Ausscheidung des beim Abbau von Erythrozyten anfallenden Bilirubin. Zur Immunabwehr wird ebenfalls ein Beitrag geleistet, durch die in den Lebersinusoiden befindlichen Kupffer-Zellen, welche Fremdstoffe wie z.B. Bakterien phagozytiert und durch die Produktion von Plasmaproteinen die für die Abwehr benötigt werden. Der Säure-Basenhaushalt wird durch die Harnstoffsynthese ebenfalls von der Leber mitbeeinflusst. Dabei wird Ammoniak, das beim Abbau von Aminosäuren entsteht, entgiftet und Glutamin gebildet, das in der Niere benötigt wird um  $\text{NH}_4^+$  herzustellen (1, 2).

Die Leber ist ein ca. 1,5 kg schweres braunrotes parenchymatöses Organ, das von einer Bindegewebskapsel umgeben ist. Der Leber ist keine definierte Form zuzuschreiben, da dieses weiche plastische Organ sich seinen Nachbarorganen ständig anpasst. Durch den Serosaüberzug ist die Oberfläche glatt und glänzend. Man unterscheidet 2 Flächen der Leber, die den Organen zugewandte und konkave Facies visceralis, sowie die dem Zwerchfell zugewandte und dorsokranial mit ihm verwachsene, konvexe Facies diaphragmatica, die durch den Margo inferior voneinander getrennt sind.

An der Facies diaphragmatica befindet sich die Area nuda als Pars affixa, an der die Leber mit dem Zwerchfell verwachsen und damit frei von Serosa ist. Die übrige Fläche außer der Porta Hepatis, ist mit Serosa überzogen und wird, weil sie nicht mit ihrer Umgebung verwachsen ist, Pars libera genannt (3).

Die Facies visceralis weist bei in situ gehärteten Lebern Impressionen der Nachbarorgane auf, die durch die enge Beziehung zu ihnen entstehen. Des Weiteren befindet sich in der Mitte die Leberpforte (Porta hepatis), an welcher die V. portae und die A. hepatica propria in die Leber eintreten und die Ductus hepatici dexter et sinister austreten. Die Ductus hepatici bilden nach dem Austritt aus der Leber den Ductus hepaticus communis der sich mit dem Ductus cysticus unterhalb der Leberpforte zum Ductus choledochus vereinigt. Die Nerven und Lymphgefäße der Leber treten ebenfalls durch die Porta hepatis ein (3).

Die Leber liegt als größte Drüse des menschlichen Körpers, zu einem Großteil im rechten Oberbauch, unter dem Zwerchfell und erstreckt sich über die Mittellinie bis in die linke Hälfte des Oberbauchs.

Sie lässt sich in zwei Leberlappen unterteilen, den größeren Lobus dexter welcher direkt unter dem Zwerchfell liegt und mit diesem zum Teil verwachsen ist, und den Lobus sinister der über die Mittellinie des Körpers in den linken Oberbauch ragt. Hierbei muss man zwischen der anatomischen und der funktionellen Grenze zwischen den beiden Lappen unterscheiden (3).

### *Leberlappen und -segmente*

Die funktionelle Grenze bildet die Cava-Gallenblasenlinie die durch die V. cava inferior und die Gallenblase gelegt werden kann. Sie teilt die Leber in einen rechten und einen linken Hauptteil. Diese Grenze wird z.B. bei einer Hemihepatektomie herangezogen, da diese der Verteilung der Hauptäste V. portae und der A. hepatica, sowie der Gallengänge folgt (4).

Diese Teilung wird auch als Hauptgrenzspalte (HGS) bezeichnet und wird der anatomischen Grenze, die durch das Lig. falciforme hepatis und die Fissura

sagittalis sinistra der Nebengrenzspalte entspricht, gegenübergestellt. Weiters besteht die Leber aus dem Lobus quadratus, sowie aus dem Lobus caudatus, die sich an der Rückseite des Lobus dexter befinden.

Die Leberlappen lassen sich nach Claude Couinaud weiter in acht Segmente unterteilen und sind vor allem bei Resektionen relevant, da diese sich nach der Aufteilung der beiden Hauptäste der V. portae richten, und die sogenannten Pfortadersegmente beschreiben (3). Nach Eintritt der Pfortader in die Leber teilt diese sich mit ihren Ästen annähernd horizontal nach links und rechts und gibt in ihrem Verlauf Äste nach oben und unten ab um die genannten Segmente zu versorgen. Als Segmentgrenzen werden die abführenden Lebervenen, die zur V. cava inferior verlaufen, gesehen. Da auch die Äste der A. hepatica und die Gallengänge den Ästen der V. portae folgen, bilden diese dieselben Segmente. Eine Sonderstellung nimmt hierbei der Lobus caudatus ein, der als einziger Lappen ein eigenständiges Segment bildet.

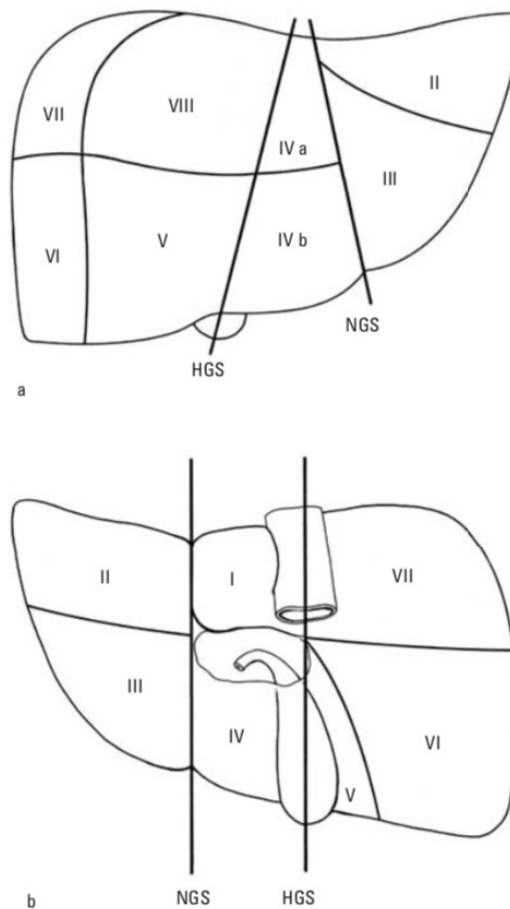


Abbildung 1 Hauptgrenzspalte und Nebengrenzspalte

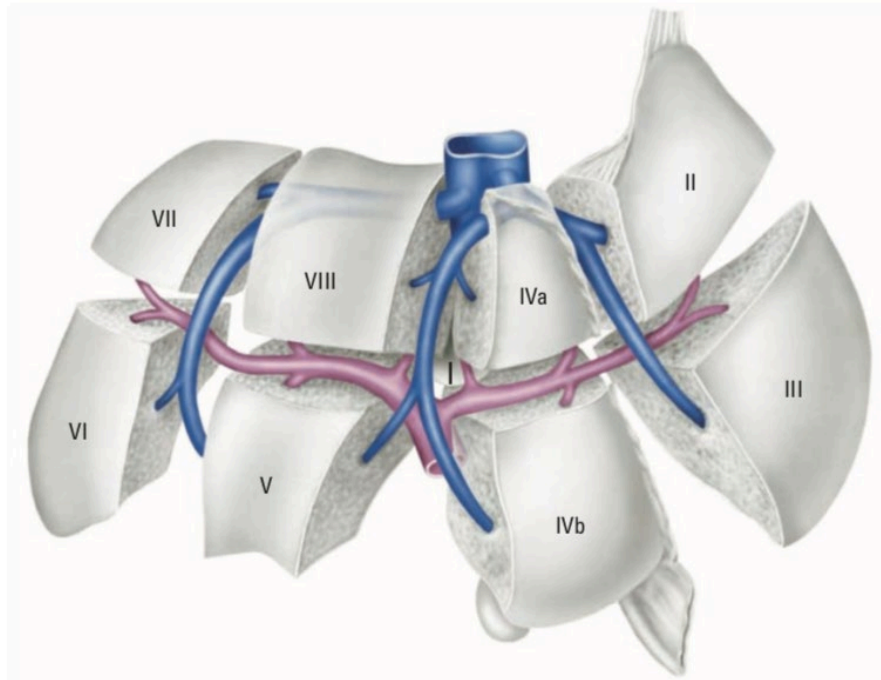


Abbildung 2 Pfortadersegmente

Pfortadersegmente nach Couinaud, reproduziert von Waldeyer: Anatomie des Menschen (3)

### Durchblutung der Leber

Die Leber eines Erwachsenen erhält in etwa 25-30% des Herzminutenvolumens, bei einem Eigengewicht von 1,2-1,5 kg. 70-75% erhält sie dabei von der V. portae und nur 25-30% von der A. hepatica welche die arterielle Versorgung darstellt. Die Durchblutung der Leber ist variabel und von der Atmung, der Nahrungsaufnahme sowie von körperlicher Arbeit abhängig. Die Leber vereinnahmt 10-15% des gesamten Blutvolumens (1).

Die Leber weist eine besondere Form der Durchblutung auf, da zwei Gefäße der Leber Blut zuführen. Zum einen erfolgt die arterielle Versorgung durch die A. hepatica propria, welche dadurch das "Hochdrucksystem" der Leber bildet und Vas privatum genannt wird, da es ausschließlich der Organversorgung der Leber dient. Die A. hepatica propria teilt sich vor Eintritt in die Leber in einen R. dexter und einen R. sinister, welche das Leberparenchym des jeweiligen Leberhauptteils versorgen. Aus diesen beiden Ästen oder bereits aus dem Truncus coeliacus oder einem seiner Abgänge, kann eine A. hepatica media entspringen, die meist den Lobus caudatus

versorgt. Diese zwei bzw. drei Äste zerfallen weiter in die Aa. segmentorum und abschließend in die Aa. interlobulares, die sich im interlobulären Bindegewebe mit Ästen der Pfortader verzweigen und in die Lebersinusoide sowie auch in Pfortaderäste münden (3).

Das zweite blutversorgende System der Leber ist der Pfortaderkreislauf, der aus zwei hintereinander geschalteten Kapillargebieten besteht. Das erste befindet sich in der Wand des Gastrointestinaltrakts sowie in der Milz und der Bauchspeicheldrüse, aus deren Zusammenflüssen die V. portae hinter dem Pankreas entsteht. Dieser Zusammenfluss besteht aus der V. mesenterica superior, V. mesenterica inferior und V. splenica. Die V. mesenterica superior transportiert Blut aus dem Jejunum, dem Ileum, dem Caecum, dem Colon ascendens, dem Colon transversum, dem Duodenum und dem Pankreas ab. Die V. mesenterica inferior transportiert das Blut aus dem Colon descendens, dem Colon sigmoideum und dem Plexus venosus rectalis und mündet in der Regel in die Vena splenica welche das Blut aus der Milz sowie aus dem Corpus und der Cauda pancreaticae aufnimmt und sich anschließend mit der V. mesenterica superior zu der V. portae vereinigt. Die Mesenterialvenen weisen eine Besonderheit auf, da sie sauerstoffarmes jedoch nährstoffreiches Blut aus den verschiedenen Bereichen des Verdauungstrakts zur Leber führen und damit das "Niederdrucksystem" bilden, welches zur Versorgung des gesamten Organismus vorgesehen ist und daher als Vas publicum bezeichnet wird. Das zweite Kapillargebiet befindet sich in der Leber. In den Lebersinus erfolgt die Durchmischung des Blutes aus arteriellen und venösen Stromgebieten. Das durchmischte Blut fließt dann über die zentralen und sublobulären Venen in die Vv. hepaticae, die wiederum in die V. cava münden (3).

### Die Gallengänge

Die Gallengänge bestehen aus einem Ductus hepaticus dexter und einem Ductus hepaticus sinister, welche aus dem jeweiligen Leberlappen entspringen und sich innerhalb der Porta zum Ductus hepaticus communis vereinigen, welcher sich nach Verlassen der Leberpforte mit dem Ductus cysticus zum Ductus choledochus vereinigt (3).

## *Anatomie des Gallensystems*

Man unterscheidet bei den Gallenwegen die intrahepatischen von den extrahepatischen Gallenwegen, sowie die Gallenblase voneinander.

Die von den Hepatozyten gebildete Galle wird in die Canaliculi biliferi abgegeben, welche durch die Zellmembranen zweier aneinander liegender Hepatozyten entstehen und durch Tight Junctions abgedichtet werden. Diese Tight Junctions oder Zonulae occludentes bilden die sogenannte Leber-Gallen-Schranke und lassen aus den Zellmembranen der Hepatozyten die etwa 1µm im Durchmesser starken Canaliculi biliferi entstehen (1, 3). Die Canaliculi biliferi, die auch als Gallenkapillaren bezeichnet, jedoch im Gegensatz zu Blutkapillaren nicht von einem Endothel ausgekleidet werden, führen also die Galle vom Zentrum des Leberläppchens zu seiner Peripherie über einen Ductus biliferi in einen Ductus interlobularis biliferi. Diese interlobulären Gänge fließen zum Ductus hepaticus dexter oder sinister, die sich noch in der Leberpforte zum Ductus hepaticus communis vereinigen. Weiter über den Ductus choledochus, der ca. 4-8cm lang ist und gemeinsam mit der V. portae und der A. hepatica im freien Rand des Lig. Hepatoduodenale von der Porta hepatis zum Duodenum verläuft, vereinigt er sich meist an der Rückfläche des Pankreaskopfes mit dem Ductus pancreaticus über einen kurzen gemeinsamen Ausführungsgang, der Ampulla hepatopancreatica, um dann durch die Papilla Vateri an der Hinterwand der Pars descendens duodeni zu münden. Als extrahepatische Gallenwege werden der Ductus hepaticus dexter et sinister ab dem Verlassen der Leber über die Leberpforte bezeichnet. Die Ampulla hepatopancreatica sowie die Papilla Vateri und die beiden Gänge werden vom Sphincter Oddi, der einen ganzen Sphinkterkomplex darstellt, umfasst. Wenn keine Galle benötigt wird schließt sich der Musculus sphincter oddii, woraufhin sich die Galle zurückstaut und über den Ductus cysticus, der die Verbindung zur Gallenblase herstellt und sich mit dem Ductus hepaticus communis vereinigt, in die Gallenblase gelangt, wo sie in weiterer Folge bis auf 10% ihres Ausgangsvolumens konzentriert wird (1). Die Gallenblase hat in etwa ein Fassungsvermögen von 40ml (3).

## Die Gallenblase

Die Gallenblase hat einen Durchmesser von etwa 4-5 cm und eine Länge von 8-12 cm. Als birnenförmiges Hohlorgan besitzt die Gallenblase ein Fassungsvermögen von 40-50 ml. Die Vesica biliaris oder auch Vesica fellea lässt sich in vier Abschnitte unterteilen. Man unterscheidet Boden, Körper, Trichter und Hals der Gallenblase, die folglich als Fundus, Corpus, Infundibulum und Collum vesicae biliaris bezeichnet werden. Die Gallenblase liegt in der Fossa vesicae biliaris an der Facies visceralis der Leber zwischen Lobus quadratus und der Impressio Colica, überragt jedoch den Margo inferior um 1-2 cm. Sie ist abgesehen von der Verwachsungsstelle des Corpus vesicae biliaris mit der Leber, vollständig von Peritoneum überzogen. Nach ventral hat die Gallenblase durch ihre Verwachsung eine enge Beziehung zur Leber und nach dorsal zur Pars superior duodeni, an die sie sich mit dem Collum vesicae biliaris anlegt. Der Fundus vesicae biliaris hat Kontakt zur Flexura Colli dextra. Diese engen räumlichen Verhältnisse können bei Entzündungen zu Verwachsungen führen. Die Blutversorgung der Gallenblase erfolgt über die A. cystica, die der A. hepatica dextra entspringt und der venöse Abfluss über die Vv. cysticae, die im Lig. hepatoduodenale in die V. portae münden (3).

## Das Leberläppchen

Die Leber wird von der Capsula fibrosa umgeben, die als bindegewebige Kapsel von der Porta hepatis aus in die Leber eindringt und sich als Capsula fibrosa perivascularis fortsetzt, um schlussendlich die Leberläppchen als kaum noch sichtbare Bindegewebsschicht zu überziehen (3). Dieses perilobuläre Bindegewebe bildet das Leberstroma. Das Leberläppchen bildet die anatomische Grundeinheit der Leber, in der um eine Zentralvene, die Leberzellen radiär in Zellbalken angeordnet sind (5). Das Leberparenchym ist aus ca. 1 Million solcher ca. 1 mm breiten und 2 mm hohen, polygonalen Läppchen aufgebaut. Die V. centralis dient als venöser Abfluss des Leberläppchens und verfließt mit den Vv. centrales der benachbarten Läppchen zusammen zu einer V. sublobularis, aus denen wiederum die Vv. hepaticae entstehen und direkt unter dem Zwerchfell in die V. cava inferior münden. Zwischen den Zellbalken befinden sich erweiterte fenestrierte Kapillaren,

die mit den Ästen der A. interlobularis zur V. centralis konvergieren und dabei untereinander Anastomosen bilden. Diese Kapillaren werden Sinusoide genannt und bilden ein dreidimensionales Netz durch das Leberläppchen, das Mischblut führt, dessen Sauerstoffkonzentration von peripher nach zentral abnimmt, was für metabolische Prozesse der Leber von großer Bedeutung ist. Luminal der mit einschichtigem Epithel ausgekleideten Sinusoide befinden sich Kupffer-Sternzellen, die als Phagozyten Fremdkörper wie Zelltrümmer oder Bakterien abwehren.

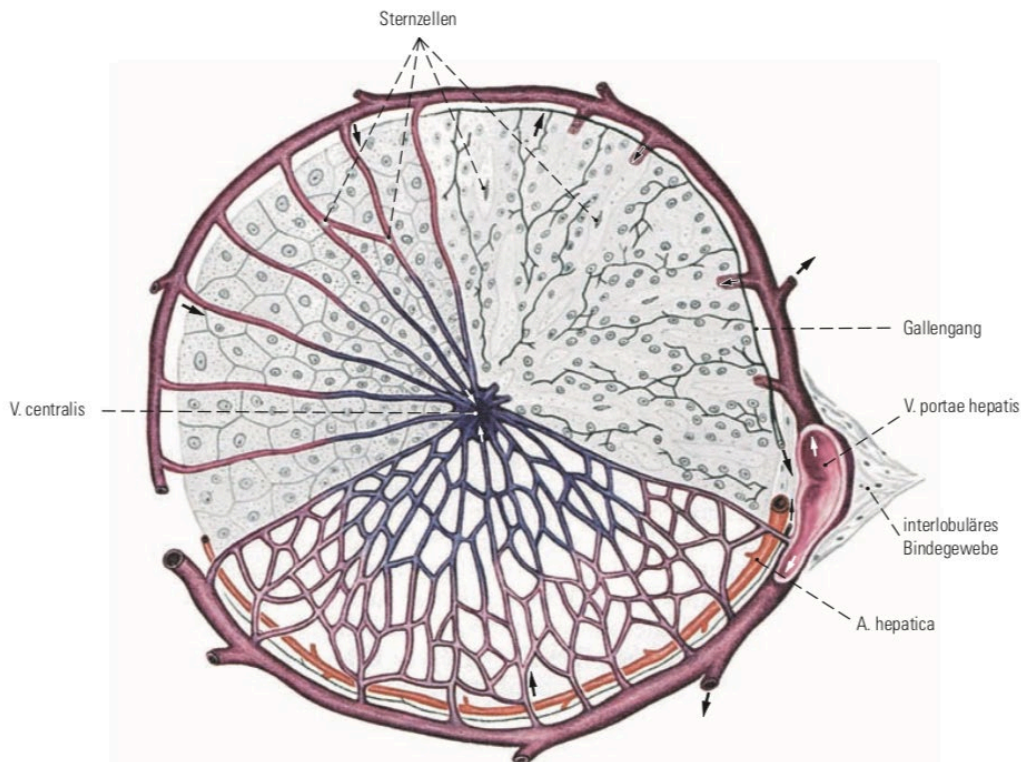


Abbildung 3 Querschnitt eines Leberläppchens

Querschnitt eines Leberläppchens, reproduziert von Waldeyer: Anatomie des Menschen (3).

Die nächst größeren Baueinheiten bilden die durch Bindegewebe abgetrennten und im Querschnitt oft drei oder viereckig erscheinenden periportalen Felder, die an Stellen entstehen wo drei oder vier Leberläppchen aneinanderstoßen und damit im Zentrum eines portalen Läppchens stehen. Die periportalen Felder beinhalten die sogenannten Glisson-Trias, die aus einem Ast der A. interlobularis, der V. lobularis und einem Ductus bilifer interlobularis besteht (3).

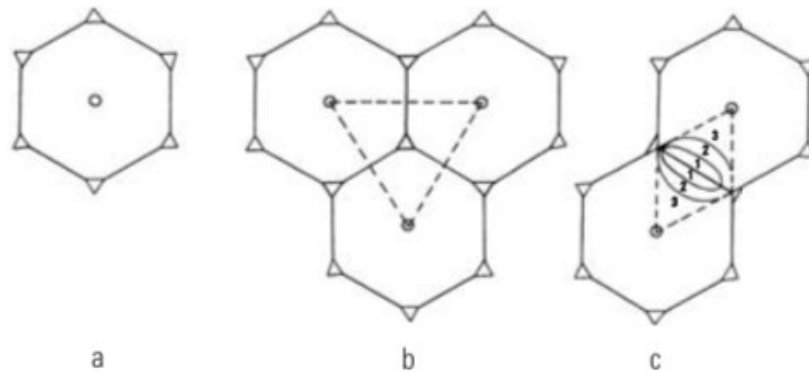


Abbildung 4 Feinbau der Leberläppchen

a Zentralvene-Leberläppchen, b portaales Läppchen, c Leberazinus, reproduziert von Waldeyer: Anatomie des Menschen (3)

Funktionell verständlicher ist der Leberazinus nach Rappaport, bei dem je zwei Äste der A. und V. lobularis, aus zwei benachbarten periportal Feldern, zwischen zwei Leberläppchen verlaufen. Von Ästen dieser Gefäße werden die Leberläppchen von peripher nach zentral versorgt. Dieser Bereich lässt sich in drei metabolische Zonen unterteilen, wobei die Zone 3 zentral, die Zone 1 peripher und die Zone 2 dazwischen liegt (3, 6).

### Die Porta hepatis

Die Porta hepatis liegt ungefähr in der Mitte der Facies visceralis und ist die Eintrittsstelle für die A. hepatica propria und die V. portae, die sich nach Eintritt in zwei Gefäße teilen.

Von der Pars superior duodeni zur Porta hepatis werden die Gefäße, Lymphgefäße und Nerven der Leber durch das Lig. hepatoduodenale herangeführt das diese als Capsula fibrosa perivascularis umfasst. Das Lig. hepatoduodenale begrenzt damit nach ventral das Foramen epiploicum, und ist damit Teil des Eingangs des Vestibulum bursae omentalis (3).

## Physiologie

Das Gallensekret ist eine gelbliche bis grünliche wässrige, isotone Lösung die sich aus organischen Substanzen und Elektrolyten zusammensetzt, die im Zytosol der Hepatozyten hergestellt werden (1).

Täglich produziert die Leber ca. 500-1000ml Lebergalle als Primärsekret, die in der Gallenblase durch Absorption von NaCl und Wasser auf ca. 10% des Ausgangsvolumens konzentriert wird oder bei Bedarf direkt ins Duodenum abgegeben werden kann. Die Blasengalle bleibt obwohl sie wesentlich konzentrierter ist trotzdem plasmaisoton, da die Substanzen in Mizellen vorliegen (5).

Die Hauptfunktionen der Galle bestehen im Wesentlichen aus ihrem Beitrag an der Fettverdauung und der Entgiftung des Organismus.

In etwa 80% der Galle wird von Hepatozyten sezerniert, davon wird ein Teil gallensäureabhängig, das heißt durch aktive Sekretion von Gallensalzen und dadurch passiver Sekretion von Wasser, in die Kanalikuli abgegeben. Der andere Teil wird gallensäureunabhängige Sekretion genannt, bei der aktiv Glutathion und Bikarbonat sezerniert werden und Wasser passiv folgt. 20% werden in den Gallengängen gallensäureabhängig produziert. Zu den organischen Substanzen zählen Gallensäuren die aufgrund des pH-Wertes der Galle (ca. pH 7) hauptsächlich als Salze vorliegen, Phospholipide (vor allem Lecithin), Cholesterin, Bilirubin und Proteine (1, 2, 5).

Die Phospholipide und das Cholesterin werden von den Hepatozyten als unilamelläre Cholesterin-Phospholipid-Vesikel in die Kanalikuli abgegeben, da beide schwer wasserlöslich sind. Gallensäure führt diese Vesikel in weiterer Folge in thermostabilere Mizellen über.

Die Proteine in der Galle bestehen aus Plasma- und Glykoproteinen aus den Gallenwegen und Enzymen wie z.B. alkalische Phosphatase und Gamma-GT.

Die Farbstoffe der Galle sind Abbauprodukte des Porphyrinstoffwechsels wie z.B. das Bilirubin welches durch den Abbau von Hämoglobin entsteht (1, 5).

## Erkrankungen des Gallengangsystems

### Cholangitis

Die Cholangitis ist eine Entzündung der Gallenwege, die durch eine komplette oder inkomplette Abflussbehinderung (Cholestase) und zu einer daraus resultierenden toxischen Schädigung des Parenchyms führen kann. Durch die Cholestase entsteht eine direkte, von der Gallensäure verursachte, Schädigung der Membranen von Gallengangsepithelien und der Hepatozyten (7). Zu den Auslösern dieser Erkrankung zählen beispielsweise Gallensteine, Stenosen, Tumoren, biliodigestive Anastomosen, angeborene Malformationen der Gallenwege, peripapilläre Duodenaldivertikel, invasive Eingriffe wie z.B. eine ERCP oder auch Parasiten. Erreger sind meist einwandernde Darmkeime, welche eine aufsteigende Infektion auslösen. Die häufigsten Erreger sind E. coli, Proteus, Klebsiellen, und Enterokokken. Diese sind meist Auslöser einer eitrigen Cholangitis. Hiervon zu unterscheiden sind die nichteitrigen Cholangitiden wie die primär biliäre Zirrhose (PBC), die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und die sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC). Die Therapie richtet sich selbstverständlich nach dem Auslöser wie beispielweise Antibiotikatherapie bei infektiös bedingter Cholangitis. Jede Form der Cholangitis kann jedoch durch einen chronischen Verlauf zu einer Leberzirrhose führen (7).

### Klinik der Cholangitis

Eine akute eitrige Cholangitis ist durch rechtsseitige kolikartige Oberbauchschmerzen, Ikterus und Fieber gekennzeichnet. Diese Symptomkonstellation wird als Charcot-Trias bezeichnet und weist eine hohe Spezifität, jedoch nur eine geringe Sensitivität auf, die etwa bei 26% liegt. Deshalb muss die Diagnostik um Labor und Bildgebung erweitert werden (8).

Tabelle 1 Kriterien für eine akute Cholangitis

<b>Kriterien für eine akute Cholangitis</b>		
<b>A Systemische Inflammation</b>		
Fieber		>38°C
Laborchemische Entzündungskonstellation	Leukozyten	<4.000/µL od >10.000µL
	CRP	≥1mg/dL
<b>B Cholestase</b>		
Ikterus	Bilirubin	≥2mg/dL
Erhöhte Cholestaseparameter und Transaminasen	AP	≥1.5x oberer Grenzwert
	GGT	≥1.5x oberer Grenzwert
	AST	≥1.5x oberer Grenzwert
	ALT	≥1.5x oberer Grenzwert
<b>C Bildgebung Sono,MRCP</b>		
Gallengangsdilatation		>7mm
Nachweis einer Ätiologie		Obstruktion, Strikturen, Konkremente

Reproduziert von Kiriya et al. (Tokyo Guidelines 2018) (8)

### PSC – Primär sklerosierende Cholangitis

Die PSC ist eine chronisch-progrediente Lebererkrankung, die durch Entzündung und Fibrose zu multifokalen biliären Strikturen führt, welche intra- und extrahepatisch den Gallefluss behindern. Als typisches Bild präsentiert sich diese Erkrankung im Rahmen einer MRCP oder ERCP mit perlschnurartigen Gallengangserweiterungen, ebenso wie die sekundär sklerosierende Cholangitis. Trotz sehr variablem Verlauf entwickeln sich häufig eine biliäre Fibrose, Zirrhose oder auch in einigen Fällen ein Gallengangskarzinom sowie rezidivierenden ascendierenden Cholangitiden, die durch die Cholestase begünstigt werden (9-11).

Sowohl Ätiologie als auch Pathogenese der PSC sind bisher unklar, jedoch besteht eine Assoziation mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, welche zur Hypothese des „aberrant homing“ führte. Dabei wird vermutet, dass im Darm aktivierte Lymphozyten über das Endothel der Lebersinusoide migrieren und dort eine Entzündung auslösen. Durch diese Migration scheint sich die Phospholipidzusammensetzung der Galle zu verändern, die zu einer sklerosierenden Cholangitis führen kann. Dies lässt den Schluss zu, dass die Gallensäuretransporter eine pathogenetische Rolle spielen könnten (9).

In Nordeuropa und Nordamerika beträgt die Inzidenz in etwa 0,4-1,3/100.000/Jahr. Die PSC betrifft sowohl beide Geschlechter als auch alle Altersgruppen, jedoch sind mehr als 60% der Erkrankten Männer und das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen werden häufig mit der PSC assoziiert, da 62-73% der Erkrankten an einer CED, die meisten davon an einer Colitis ulcerosa leiden (9).

Im Frühstadium verläuft die PSC bei 30-50% der PatientInnen asymptomatisch, äußert sich im Verlauf jedoch häufig durch unklare Oberbauchbeschwerden, Gewichtsverlust, Müdigkeit. Ikterus und Pruritus sind Anzeichen einer fortgeschrittenen PSC. Bei Erstdiagnose besteht bei ca. 50% der PatientInnen bereits eine Hepatomegalie und bei ca. 30% eine Splenomegalie.

Meist fällt der Verdacht auf eine PSC durch einen zufälligen Laborbefund, aufgrund eines cholestatischen Laborprofils. Dabei ist die Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) um das 3- bis 10-fache bei 90% der PatientInnen und ein Anstieg der Aspartat-Aminotransferase (AST) um das 2- bis 3-fache bei 80% der PatientInnen nachweisbar. Eine erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) Konzentration ergänzt meist das cholestatische Zustandsbild. Bei nur etwa 40% der Betroffenen kann eine Hyperbilirubinämie nachgewiesen werden (9).

Bei Fortschreiten der Erkrankung kann sich eine biliäre Zirrhose entwickeln und aufgrund der Lebersynthesestörung die Konzentration von Cholinesterase, Albumin und Gerinnungsparametern abfallen.

Weiters können verschiedene Autoantikörper wie ANA, SMA oder pANCA nachgewiesen werden, haben jedoch keine prognostische Aussagekraft. Da diese auch bei anderen autoimmunen Lebererkrankungen oder Colitis ulcerosa vorkommen, dienen diese nur zum Ausschluss anderer Autoimmunerkrankungen und nicht der Primärdiagnostik (9, 12, 13).

Die Diagnose erfolgt aufgrund der erhöhten Cholestaseparameter, bei Auftreten der oben genannten Symptome und einer Diagnosesicherung durch MRCP oder ERCP, sowie dem Ausschluss sekundärer Ursachen, die auf eine sekundäre Cholangitis hinweisen würden und auch anderer cholestatischer Lebererkrankungen.

Die ERCP gilt aufgrund ihrer hohen Sensitivität und der Möglichkeit einer therapeutischen Intervention und invasiver Diagnostik als Goldstandard, birgt aber auch Risiken wie Blutungen, Perforation, postinterventionelle Pankreatitis oder das Einbringen von Keimen mit konsekutiver Entzündungsreaktion des Pankreas oder der Gallengänge(12).

Eine MRCP bietet den Vorteil weitaus risikoärmer zu sein und im Gegensatz zur ERCP, bei kompletten Stenosen auch die dahinter liegenden Gallengänge, sowie auch das Leberparenchym darzustellen (12). Der Nachteil dieser Untersuchungsmethode im Vergleich zur ERCP ist, die fehlende Interventionsmöglichkeit während der selben Untersuchung.

Eine Sonographie des Abdomens zeigt in Frühstadien meist keine Pathologie, wird aber häufig durchgeführt, da es sich hierbei um ein günstiges, nicht invasives und gut verfügbares bildgebendes Verfahren handelt. Diese Untersuchung ist auch sinnvoll, um andere Erkrankungen wie z.B. eine Choledocholithiasis oder eine obstruktive Cholestase auszuschließen (9).

In den genannten bildgebenden Verfahren gilt eine perlschnurartige Veränderung der intra- und extrahepatischen Gallengänge als pathognomonisch. Multiple Stenosen und daraus resultierende Gangerweiterungen ergeben dieses typische Bild und können in Spätstadien dazu führen, dass nur noch die zentralen Gallenwege darstellbar sind. In diesem Stadium besteht bereits ein Verlust der peripheren und intrahepatischen Gallenwege (9).

Bei Unklarheit besteht die Möglichkeit einer Leberbiopsie, die eine PSC aber auch nicht mit Sicherheit ausschließt, da diese meist ungezielt entnommen wird, was nicht sicherstellt, dass ein betroffenes Areal dabei getroffen wird. Bei unauffälliger MRCP und Verdacht auf PSC sollte eine Biopsie durchgeführt werden, um eine „small duct PSC“ (nur histologische Veränderungen) identifizieren zu können (14).

Tabelle 2 Therapieoptionen der PSC

<b>Therapie</b>	
<b>Medikamentös</b>	<b>Ursodeoxycholsäure</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leberfunktionsparameter</b></li> <li>• <b>AP Reduktion</b></li> </ul>
<b>Symptomatisch</b>	<b>Antibiotische Therapie bei bakterieller Infektion</b>
<b>Endoskopisch</b>	<b>Juckreiztherapie</b>
<b>Lebertransplantation</b>	<b>Intervention mittels ERCP</b> <b>Als einzig kurative Therapie</b>

Reproduziert von EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases (15).

Sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC), sekundär sklerosierende Cholangitis bei kritisch kranken PatientInnen (SSC-CIP)

### Definition und Einleitung

Die sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC) ist vergleichbar mit der primär sklerosierenden Cholangitis, jedoch lässt sich meist ein Auslöser dieser Erkrankung identifizieren (16). Zu diesen zählen Polytrauma, septischer Schock, Gallenwegstraumata und Obstruktionen nach Operationen, systemische Hypoxämie, Ischämie der Gallenwege aufgrund eines Low-Output Syndroms oder Thrombose der A. hepatica, was eine Komplikation nach Lebertransplantation sein kann, um nur einige zu nennen. Als „sclerosing cholangitis of the critically-ill patient“ (SSC-CIP) werden seit einiger Zeit die SSC nach Low-output Syndrom oder septischem Schock bezeichnet und werden mit der modernen Intensivmedizin in Zusammenhang gebracht (17).

Tabelle 3 Ätiologie der sekundär sklerosierenden Cholangitis

<b>Ätiologie der sekundär sklerosierenden Cholangitis</b>	
<b>Schädigungsmechanismus</b>	<b>Ätiologie</b>
<b>Ischämisch/Vaskulär</b>	Verletzung oder Thrombose der A. hepatica nach Cholezystektomie, LTX Allograft-Rejektion mit wandverdickten Arteriolen Intraarterielle Chemoembolisation Kleingefäßvaskulitis Systemische Hypoxämie Low-Output-Syndrom
<b>SIRS/Sepsis</b>	(abdominelle) Infektion Polytrauma/Verbrennung
<b>Biliäre Obstruktion</b>	Choledocholithiasis Gallengangsstrikturen Cholangiozelluläres Karzinom Lebermetastasen
<b>Immunologisch</b>	IgG <sub>4</sub> -vermittelte Autoimmunchoolangitis und -pankreatitis Eosinophile Cholangitis Systemischer Lupus erythematodes Verschiedene Autoimmunerkrankungen und Kollagenosen Sarkoidose
<b>(opportunistische) infektiöse Cholangitiden</b>	Kryptosporidien, Mikrosporidien, CMV HIV Clonorchis sinensis Rezidivierende bakterielle Cholangitiden
<b>Toxisch</b>	Ethanol (akzidentelle biliäre Applikation) Bevacizumab
<b>Neoplasie</b>	Mb. Hodgkin Histiozytosis X

Modifiziert nach Hadem et al. (17)

### Epidemiologie

Die SSC stellt epidemiologisch ein seltenes Krankheitsbild dar und über die Prävalenz kann bisher noch keine Aussage getroffen werden, da zurzeit nur retrospektive monozentrische Studien in der Literatur zu finden sind (16-18).

## *Klinik*

Ebenso wie bei der PSC präsentieren sich Betroffene meist mit unspezifischen klinischen Symptomen, einer anhaltenden Cholestase sowie einem Ikterus.

Was die SSC-CIP von PSC und SSC anderer Genese unterscheidet ist die häufig rasche Progression der Erkrankung (19), die bei maximal invasiver Therapie auf einer Intensivstation, mit einigen Tagen Verzögerung, zu einer persistierenden Cholestase führt (17). Die PSC hingegen ist üblicherweise langsam progressiv und refraktär auf medikamentöse Therapie (20).

## *Diagnostik*

Die Diagnostik besteht hier wieder aus Klinik, Labor und Bildgebung. Oft ist ein komplexer Intensivaufenthalt bereits erster Anhaltspunkt für den Verdacht einer SSC, wenn sich eine entsprechende laborchemische Konstellation zeigt. Diese ist charakterisiert durch progredienten Anstieg der Cholestaseparameter (16).

AP und GGT können dabei auf 1.000-3000 U/l und Bilirubin auf 200-250 µmol/l (12-30 mg/dL) ansteigen (17). Laut Leitlinien der EASL zum Management cholestatischer Lebererkrankungen empfiehlt sich ein diagnostischer Algorithmus bestehend aus Sonographie, antimitochondrialen Antikörpern und Magnetresonanztomographie. Ebenso müssen Virushepatitiden und eine medikamentös-toxische Schädigung ausgeschlossen werden. Gegebenenfalls kann auch eine endoskopische Sonographie in die Diagnostik miteinbezogen werden (12). Die Diagnosesicherung erfolgt durch eine ERCP, wenn sich in der Bildgebung die pathognomonischen multiplen diffusen Strikturen der intrahepatischen Gallenwege als perlschnurartige Veränderungen bzw. sogenannte „biliary casts“ zeigen. Als „biliary casts“ wird Galle-Ausguss-Material bezeichnet, auf die Kontrastmittelfüllungsdefekte hinweisen können (16-18, 21). Wie im Abschnitt PSC – Primär sklerosierende Cholangitis erwähnt, ist auch hier die Indikation zur ERCP, besonders bei instabilen PatientInnen streng zu stellen, da man die Risiken gegenüber dem Nutzen für die PatientInnen abwägen muss. Falls eine ERCP möglich ist, bietet diese Art der Diagnostik allerdings den Vorteil der Möglichkeit einer endoskopischen Intervention, um z.B. obstruierende Casts zu extrahieren. Ein

weiterer Vorteil der ERCP besteht darin, während der Untersuchung Galle für eine mikrobiologische Untersuchung zu sammeln, da Gallengangsinfektionen bei der Entwicklung und dem Fortschreiten der Gallengangsdestruktion eine Rolle spielen könnten (21).

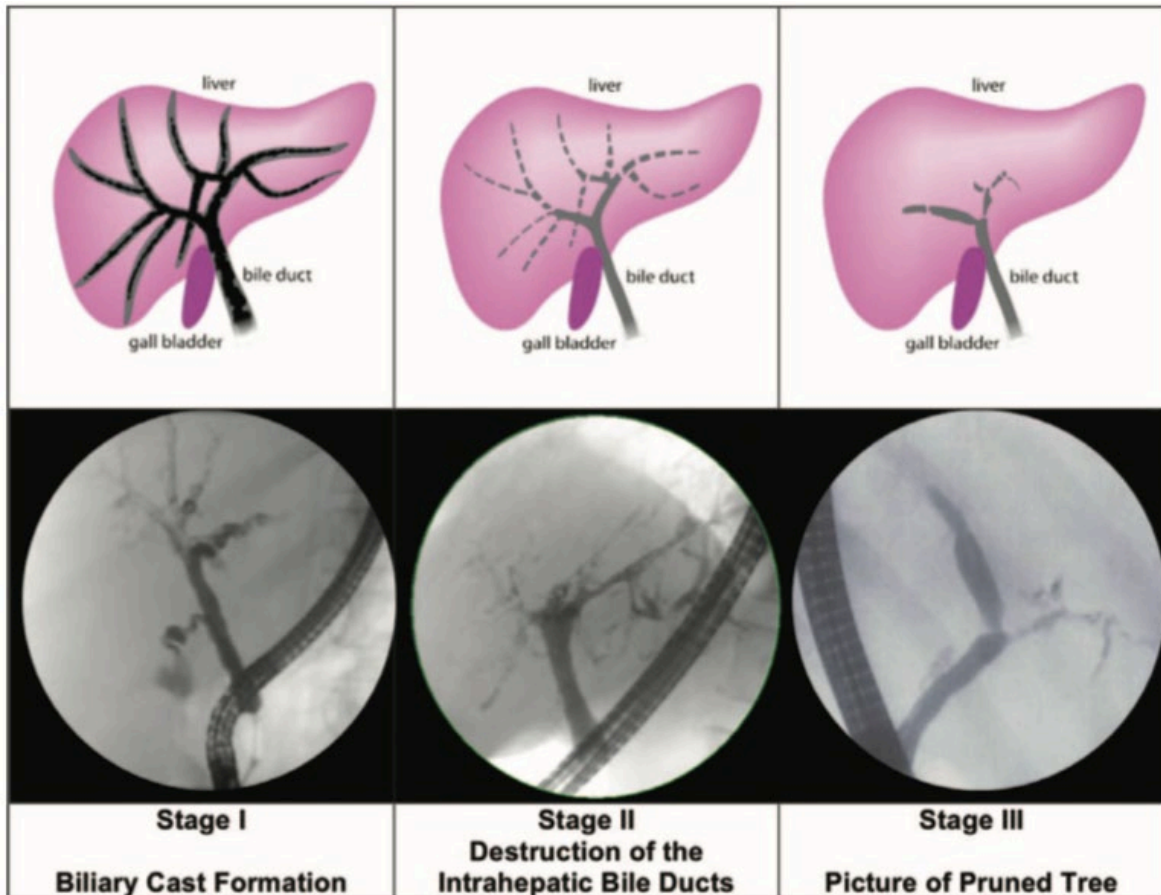


Abbildung 5 ERCP bei SSC-CIP

ERCP bei SSC-CIP, reproduziert von Leonhardt et al. (22)

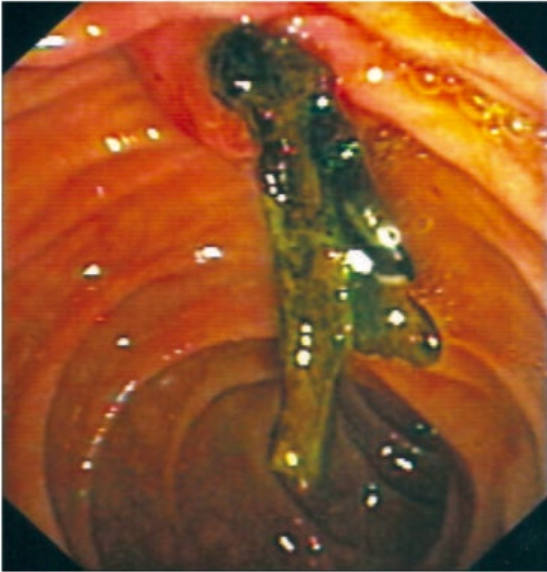


Abbildung 6 Entfernung von "Biliary casts" durch die Papilla vaterii

Reproduziert von Ruummele et al. (16)



Abbildung 7 Entfernte „biliary casts“

Reproduziert von Ruummele et al. (16)

### Therapie

Die einzig kurative Therapie stellt derzeit die Lebertransplantation dar, sofern die PatientIn den Zeitpunkt, zu dem eine Transplantation noch möglich ist, nicht bereits überschritten hat. Dies ist selbstverständlich immer abhängig vom Gesundheitszustand der PatientInnen, während und nach Ausbruch der Erkrankung (23). **Ursodesoxycholsäure (UDCA) wird eingesetzt um die Galleausschüttung zu fördern und damit den Gallefluss zu verbessern (16, 24). UDCA ist eine tertiäre**

Gallensäure, die in der Galle von Bären in hoher Konzentration vorkommt, aber außer in Asien partial-synthetisch hergestellt wird. Die Gallensäureausschüttung wird über den Gallensäuretransporter BSEP und verschiedene Proteine gefördert (25). Auch supportive Maßnahmen, wie das Meiden leberschädigender Substanzen und eine aggressive Therapie von Infektionen scheinen wichtig zu sein.

## Material und Methoden

### Studienziele

Das Studienziel dieser Diplomarbeit ist die Erstellung eines Reviews über die relevante Literatur zur SSC-CIP, um die aus diesen Arbeiten gesammelten Daten mit den von mir gesammelten Daten über den natürlichen Verlauf der SSC-CIP an der Universitätsklinik Graz zu vergleichen.

Die Kernfrage beschäftigt sich mit einem potentiellen Zusammenhang mit anderen Arbeiten aus der Literatur, um im besten Fall eine der bestehenden Hypothesen der Krankheitsentstehung zu widerlegen, zu untermauern oder gar neue Hypothesen aufstellen zu können.

### Studiendesign

#### Review

Die Arbeit besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil wird ein Review aus den relevanten Arbeiten der letzten 20 Jahre erstellt, da dieser Subtyp der SSC seit diesem Zeitraum bekannt ist und auch so bezeichnet wird. Dafür wurden Artikel im Pubmed unter den Begriffen „SSC-CIP“, „SC-CIP“, „SCC“, „secondary sclerosing cholangitis“ und „secondary sclerosing cholangitis in the critically ill patient“ gesucht. Nach Durchsicht der Titel und Abstracts wurden die als relevant empfundenen Arbeiten gelesen und das Literaturverzeichnis durchgesehen um weitere relevante Arbeiten zu finden und einfließen zu lassen.

## Retrospektive Datenanalyse und deskriptive Statistik

Der zweite Teil besteht aus einer retrospektiven Datenanalyse und deskriptiver Statistik über den natürlichen Verlauf der SSC-CIP an der Universitätsklinik Graz. Die Daten betreffen PatientInnen mit einer durch ERCP oder MRCP bestätigten SSC-CIP und PatientInnen bei denen der dringende Verdacht einer SSC-CIP bestand.

Über das Institut für medizinische Informatik (IMI) wurden alle PatientInnen identifiziert, die im Zeitraum von 01.01.2015 bis 14.10.2018 auf der Leberambulanz vorstellig wurden oder ein Konsil der Abteilung für Gastroenterologie hatten und in deren Dokumentation die Begriffe "SSC-CIP", "SC-CIP", „SCC“, „sekundär sklerosierende Cholangitis“, „sek. sklerosierende Cholangitis“, „sekundär-sklerosierende Cholangitis“ oder „sek.-sklerosierende Cholangitis“ vorkamen. Die Suche ergab 54 PatientInnen mit einem entsprechenden Konsiliarbefund, 26 mit einem Befund der Leberambulanz und zwei die beides aufwiesen. Von diesen 82 PatientInnen wurde die gesamte medizinische Dokumentation auf das Vorliegen einer SSC-CIP überprüft. Dabei wurde darauf geachtet, ob eine ERCP oder MRCP durchgeführt wurde, die diese Diagnose bestätigte und es konnten 14 PatientInnen ausgemacht werden. Davon fielen acht PatientInnen weg, da das initiale Ereignis nicht an der Universitätsklinik Graz behandelt wurde und somit keine vollständige Dokumentation vorlag. Da nicht bei allen PatientInnen, bei denen der dringende Verdacht einer SSC-CIP bestand, eine ERCP oder MRCP möglich war, weil sie beispielsweise während des Aufenthalts verstorben sind, zu instabil für eine invasive Untersuchung waren, nicht in der Lage Atemkommandos für die MRCP auszuführen oder Termine in externen Zentren für eine entsprechende Untersuchung nicht wahrgenommen haben, wurden diese aufgrund des klinischen Bildes und der Laborwerte mit eingeschlossen. Zu den Einschlusskriterien zählen z.B. der Anstieg von AP, GGT und Bilirubin um mindestens das Doppelte des oberen Normalwertes unter Ausschluss anderer Cholestase bedingender Erkrankungen. Dadurch wurden weitere 21 PatientInnen eingeschlossen. Von den verbliebenen PatientInnen wurde überprüft, ob sie auf einer Intensivstation behandelt wurden, die „Centricity Critical Care“ von GE Healthcare als Dokumentationssoftware verwendet, da hierfür der Datenexport zur weiteren Verarbeitung möglich ist, um einheitliche Datensätze zu generieren.

23 PatientInnen konnten dies Kriterien erfüllen und es wurden die Daten der Intensivstation mit den Labordaten aus openMEDOCS zusammengefügt. Dabei wurden leider die Daten von 8 PatientInnen für einen falschen Zeitraum aus dem „Centricity Critical Care“ exportiert und konnten nicht zeitgerecht in einem mit den restlichen Daten kompatiblen Format erneut exportiert werden. Somit blieben 15 PatientInnen übrig, die die entsprechenden Kriterien und eine vollständige Dokumentation aufwiesen, um analysiert zu werden. Zur Wahrung des Datenschutzes wurden die Daten der PatientInnen durch die Vergabe einer fortlaufenden PatientInnennummern anonymisiert und nur auf gesicherten Klinikservern beziehungsweise für kurze Zeit, auf einem passwortgesicherten USB-Stick gespeichert. Für die Auswertung der Daten bestand schon vor Beginn der Arbeit ein Ethikvotum mit der Nummer 26-569 ex 13/14.

## Statistik

Mittels deskriptiver Statistik wurde der natürliche Verlauf dieser Erkrankung an der Universitätsklinik Graz beschrieben und mit den Daten aus der vorher gesammelten Literatur verglichen, um diese mit den bestehenden Hypothesen zur Pathogenese und des natürlichen Verlaufs abzugleichen.

## Basisdaten

Zu den erhobenen Basisdaten zählen Alter, Geschlecht, der Grund für den Intensivaufenthalt, die Aufenthaltsdauer, das Überleben ab Aufnahme (bei den PatientInnen die bereits verstorben sind), ob eine Lebertransplantation durchgeführt wurde, wann die erste ERCP/MRCP nach dem initialen Ereignis durchgeführt wurde, und ob die PatientInnen eine extrakorporale Zirkulation (ECC) in Form von Herz-Lungen-Maschine (HLM) oder extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) benötigten.

## Vitalparameter

Von den Vitalparametern wurde der ARTmean (MAP), der mittlere arterielle Druck und der ARTsys, der arterielle Blutdruck erhoben.

In der Auswertung wurde von beiden Werten der Verlauf in Tagen dargestellt und für den ARTmean, die Zeitspanne in der die Werte unter 65 mmHg lagen.

Für den ARTsys wurde die Zeitspanne dargestellt, in der die Werte unter 90 mmHg lagen.

### Beatmung

Die Erhebung der Beatmungsdaten beinhaltet den PEEP (positive end-expiratory pressure), Pmean (Mitteldruck), Ppeak (Spitzendruck). Von allen Werten wurde der Verlauf in Tagen und die Maximalwerte dargestellt, zusätzlich wurde die Zeitspanne dargestellt in der der PEEP Werte über 10 mmH<sub>2</sub>O erreichte.

### Labor

Bei den Laborwerten wurde jeweils der letzte Wert des Tages zur Auswertung herangezogen.

Die untersuchten Laborparameter sind AP (alkalische Phosphatase), GGT (Gamma-Glutamyltransferase), ALT (Alanin-Aminotransferase), AST (Aspartat-Aminotransferase) und Bilirubin, deren Verlauf in Tagen und die Maximalwerte dargestellt wurden. Zusätzlich wurde der Tag an dem GGT über den oberen Normalwert zu steigen beginnt, ermittelt und der Tag an dem die einzelnen Werte über das doppelte des oberen Normalwerts zu steigen beginnen.

Für CRP, Laktat und Thrombozyten wurde der Verlauf in Tagen und der Maximalwert dargestellt. Der Minimalwert und der Verlauf in Tagen wurde für Hämoglobin ermittelt.

### Medikamente

Zu den untersuchten Katecholaminen zählen Aterenol, Dobutamin und Suprarenin. Es wurden die Verabreichungstage, die Tagesdosis, sowie die Gesamtdosis der einzelnen Medikamente und zusammengefasst als Katecholamine bestimmt. Dasselbe gilt für Vasopressin und Lasix die nicht in diese Gruppe fallen.

Die deskriptive Statistik wurde unter Zuhilfenahme von Microsoft Excel 2018 und IBM SPSS Statistics 25 erstellt.

## Ergebnisse

### Literaturreview zur sekundär sklerosierenden Cholangitis bei kritisch kranken PatientInnen

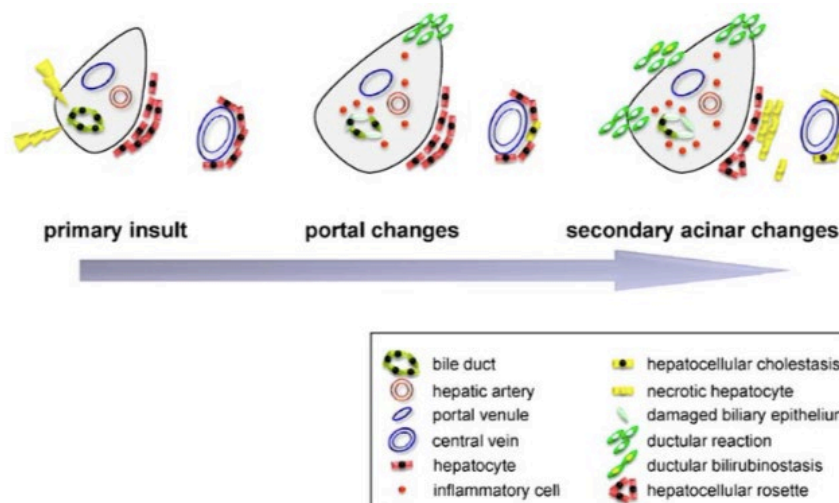
Dieses Review soll einen Überblick über den natürlichen Verlauf der SSC-CIP aus der relevanten Literatur der letzten Jahre geben. Weiters werden die verschiedenen Theorien zum Pathomechanismus beleuchtet.

#### Allgemeines SSC-CIP

Die SSC-CIP ist, wie bereits erwähnt, eine häufig unerkannte neue Form der SSC und führt durch schnelle Progression zur Leberzirrhose. Die Mechanismen, die zu dieser Erkrankung führen, sind bis heute weitgehend unbekannt und die klinischen Daten weisen bislang nur darauf hin, dass eine ischämische Schädigung der intrahepatischen Gallengänge eines der frühesten Ereignisse in der Entwicklung der SSC-CIP darstellt.

Basierend auf morphologischen Beobachtungen repräsentiert die folgende Graphik die Theorie der Krankheitsprogression schematisch.

Abbildung 8: Schematische Darstellung der Krankheitsentwicklung der SSC-CIP



Modifiziert nach Esposito et al. (26)

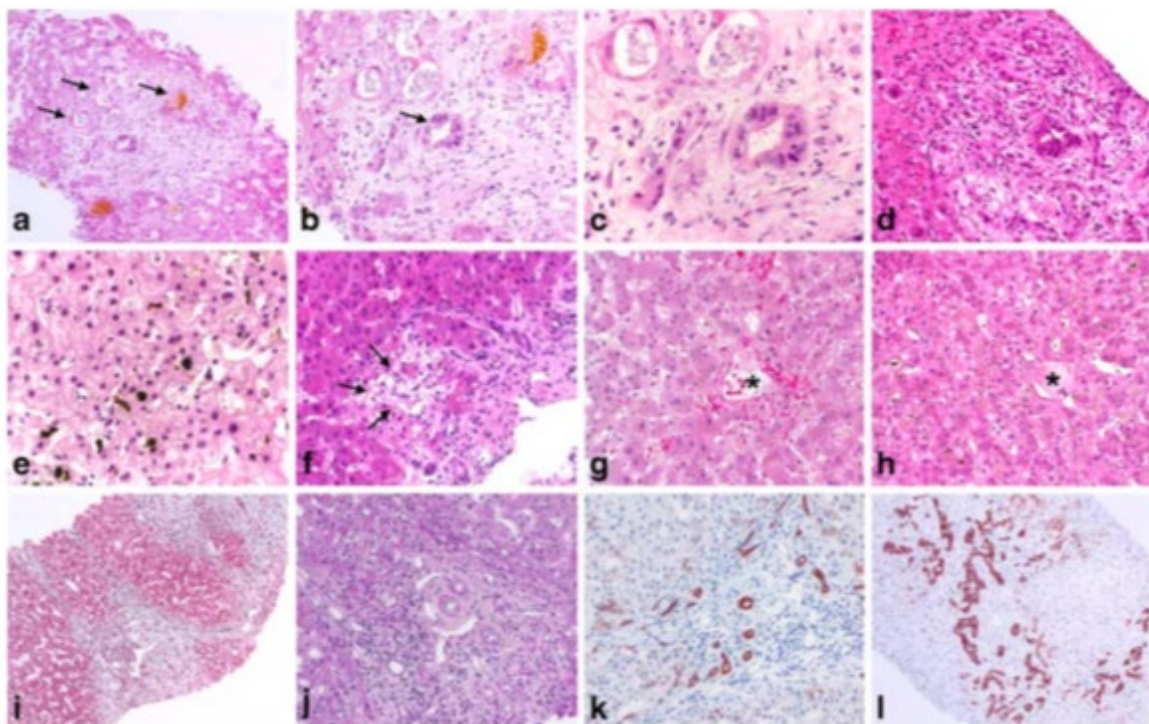
Laut Esposito et al. (26) führt eine Hypoperfusion der portalen Gallengänge als initiales Ereignis über z.B. zytoplasmatische Vakuolisierung bzw. dem Verlust nuklearer Polarisierung zu degenerativen Veränderungen des Gallengangepithels.

In weiterer Folge kommt es durch Ödeme und einer Entzündungsreaktion zu portalen Veränderungen wie duktilärer Proliferation. Schlussendlich kommt es zu sekundären Veränderungen des Parenchyms wie Cholestase und cholestasebedingter Nekrose.

Zusammenfassend ist die SSC-CIP als chronisch cholestatische Erkrankung mit relativ spezifischen morphologischen Veränderungen der Leber, bestehend aus degenerativen Veränderungen des interlobulären Gallengangepithels mit einer begleitenden chronischen Entzündungsreaktion und für gewöhnlich schweren Cholestase, charakterisiert.

Abbildung 9 zeigt die histopathologischen Veränderungen im Rahmen einer SSC-CIP.

Abbildung 9 Histopathologie



a-d zeigen die portalen Veränderungen. a die Pfeile zeigen eine milde Fibrose sowie die Veränderungen verursacht durch Ödeme und Entzündung. b zeigt eine relativ milde entzündliche Infiltration sowie degenerative Veränderungen des interlobulären Gallengangs. c zeigt die degenerativen Veränderungen des Gallengangs detaillierter. d zeigt ein weiteres Beispiel für die Expansion des portalen Feldes inkl. milder Entzündungsreaktion, degenerativen Veränderungen des interlobulären Gallengangs und die beginnende duktiläre Reaktion. e-h zeigen die parenchymalen Veränderungen. e zeigt die hepatozelluläre und kanalikuläre Cholestase. f zeigt periportale Infarkte. g und h zeigen den Verlust von Hepatozyten. i-l zeigen spätere Stadien. I-k zeigen eine

fortgeschrittene Fibrose. In der PAS Färbung ist die ausgeprägte duktiläre Reaktion als helleres Areal zu erkennen. I zeigt eine massive duktiläre Reaktion sowie Metaplasie der periportalen Hepatozyten. Reproduziert von Esposito et al. (26)

Es bestehen bisher nur begrenzte therapeutische Mittel, PatientInnen an denen keine Lebertransplantation durchgeführt wird sterben schneller als PSC PatientInnen. Die SSC-CIP ist mit rascher Krankheitsprogression und schlechter Prognose assoziiert (16, 18).

Im Gegensatz zur PSC kann bei der SSC meist eine auslösende Ursache gefunden werden, doch bleibt die Pathogenese bislang Spekulation. Die PatientInnen haben normalerweise keine Lebererkrankung oder Ereignisse, die eine Obstruktion der Gallengänge hätte auslösen können, in der Vorgeschichte (16, 18).

Die Entstehung einer SSC-CIP wird nicht mit einer spezifischen Erkrankung assoziiert, sondern bei verschiedensten lebensbedrohlichen Erkrankungen beschrieben. Dazu zählen Polytraumata, schwere Verbrennungen, große operative Eingriffe und zahlreiche internistische Erkrankungen (16, 18). Diese PatientInnen präsentieren sich oft trotz Rekonvaleszenz von ihrer Grunderkrankung mit persistierenden Cholestasesymptomen.

Eine der anerkanntesten Hypothesen zur Pathogenese vermutet eine Ischämie des intrahepatischen Gallengangsystems in Kombination mit „biliary cast“ Formationen sowie eine biliäre Infektion (meist multiresistente Keime) als wichtigste pathogenetische Mechanismen, die in einem Circulus vitiosus resultieren. Somit scheint der prädominante ätiologische Faktor die ischämische Cholangiopathie zu sein (18, 19). Wie im Kapitel „Durchblutung der Leber“ bereits beschrieben, erhält die Leber ihre Blutversorgung über die A. hepatica und die V. porta. Die Gallengänge bzw. im speziellen der perihiläre extrahepatische und der intrahepatische Gallengang erhalten ihre Blutzufuhr ausschließlich aus Ästen der A. hepatica, dem peribiliären vaskulären Plexus (27). Die Gallengänge und das Gallengangepithel sind somit äußerst sensible Strukturen bezüglich einer Sauerstoffunterversorgung. Jede, sowohl makro- als auch mikroangiopathische Beeinträchtigung der arteriellen Perfusion des peribiliären vaskulären Plexus

resultiert somit in einem ischämischen Schaden des Gallengangepithels mit seinen vulnerablen zellulären Strukturen. Im Rahmen chemischer Analysen des „biliary cast“ Materials konnten Proteine als Hauptkomponente gefunden werden, hauptsächlich Kollagen, das vermutlich durch nekrotische Gallengänge abgegeben wird (18). Durch ausgeprägte „biliary cast“ Formationen wird der Gallenfluss beeinträchtigt und die fortschreitende Cholestase führt zu einer Obstruktion, die wiederum zu einer chronischen Infektion, Gallengangsproliferation und letztendlich zu portaler sowie septaler Fibrose führt (28).

Ein weiterer vielversprechender Ansatz, das „toxic bile concept“, beschreibt eine Ischämie- und/oder Entzündungs-induzierte Downregulation der kanalikulären Phospholipid-Export-Pumpe MDR3 und dadurch erniedrigte Phosphatidylcholine als einen möglicherweise beitragenden Faktor für die Entwicklung der „biliary casts“ bzw. Gallengangsverletzungen. Basierend auf dem Fakt, dass Mdr2 Knockout Mäuse sklerosierende Cholangitiden entwickeln, die makro- und mikroskopisch menschlichen sklerosierenden Cholangitiden ähneln, vermuten Trauner et al. (29), dass MDR3 Genvarianten (z. B. heterozygote Mutationen) eine wichtige Rolle im Rahmen der Entwicklung einer Cholangiopathie bei Menschen spielen (30).

Eine individuelle Prädisposition in Zusammenhang mit den bereits bekannten Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten könnte erklären, warum PatientInnen eine SSC-CIP entwickeln, obwohl andere mit vergleichbaren lebensbedrohlichen Erkrankungen ohne biliäre Erkrankung genesen (28).

## Studien

### *Studie zum Modell zur Krankheitsentwicklung*

In dieser retrospektiven Studie von Esposito et al. (26) wurden Nadelbiopsien der Leber von 9 Männern und einer Frau analysiert, die an einer SSC-CIP erkrankten. Alle PatientInnen entwickelten einen septischen Schock nach vorangegangenem Insult, erhielten Katecholamine, parenterale Ernährung, Antibiotika und mussten langzeitbeatmet werden. Das mediane Alter lag bei 52.5 Jahren (Bandbreite 16-68 Jahre).

Die Biopsien wurden 1.5 - 6.5 Monaten nach dem zugrunde liegenden Ereignis entnommen.

Tabelle 4 Morphologische Veränderungen 1

Morphologische Veränderungen der SSC-CIP									
Pat.	Portaltrakt							Gallengänge	
	Anzahl	Entzündung	Neutrophile	Eosinophile	Lymphozyten	Fibrose	Fibrotische Brücken	Zytologische Veränderungen	Proliferation
1	10	++	++	0	+	+	0	+++	+++
2	24	++/+++	++	0	+++	++	+	+++	++
3	3	+	+	0	++	+	0	++	++
4	11	+	+	+	+	++	0	++	+++
5	21	++	+	+	+	++	0	+++	++
5a	20	++	++	+	++	++	+	+++	+++
6	17	+	++	+	+	+	0	++	++
7	27	++	+	0	++	+	0	++	+
8	28	+++	++	0	++	++	+	+++	+++
9	15	++	++	++	+	++	+	+/++	++/+++
10	20	++	++	0	+	++	0	++	++

Reproduziert nach Esposito et al. (26)

Tabelle 5 Morphologische Veränderungen 2

PatientIn	Cholestase			Nekrose		Andere Veränderungen
	Hepatozellulär	kanalikulär	Duktales Metaplasie	Perivenuläre Nekrose	Galleninfarkt	
1	+++	0	++	+	+	Zellballonierung
2	0	0	+/-	0	0	
3	+++	++	n.a.	+	0	
4	++	++	+	++	+	
5	+++	++	0	+	0	Zellballonierung
5a	+	+++	+	+	+	Zellballonierung
6	+	+	+	+	+	
7	++	0	+	+	0	Zellballonierung
8	+	+	++/+++	0	0	
9	++	0	+	+	+	Zellballonierung
10	+++	++	+	+	+	

Alle morphologischen Parameter wurden semiquantitativ erhoben (0 = nicht vorhanden; + = mild/schwach; ++ = mittelmäßig; +++ = stark ausgeprägt). 5a ist eine zweite Biopsie nach 14 Tagen, reproduziert nach Esposito et al. (26)

Es wurden die morphologischen Veränderungen mit den Leberwerten der PatientInnen auf Korrelationen abgeglichen, jedoch konnte keine definitive Korrelation zwischen den serologischen Cholestaseparametern und dem

morphologischen Bild der Cholestase gefunden werden. Anschließend wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen den morphologischen Veränderungen und der klinischen Progression bzw. dem Outcome besteht, diese konnte jedoch auch nicht nachgewiesen werden. In dieser Studie wurden auch die Ergebnisse der Leberbiopsien von Engler et al. (24), Benninger et al. (19) und Gelbmann et al. (18) übersichtlich zusammengefasst. Die AutorInnen beschrieben anhand der erhobenen Daten oben bereits erwähntes Modell zur Krankheitsentwicklung.

Tabelle 6 Laborparameter zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme

<b>Leberchemie zur Zeit der Biopsieentnahme</b>					
<b>PatientIn</b>	<b>AP (U/L)</b>	<b>GGT (U/L)</b>	<b>ALT (U/L)</b>	<b>AST (U/L)</b>	<b>Bilirubin (U/L)</b>
<b>1</b>	372	577	213	161	15,6
<b>2</b>	1677	396			2,2
<b>3</b>	1986	346	203	269	18,8
<b>4</b>	1184	1476	265	149	11,9
<b>5</b>	1500	1554	83	165	18
<b>6</b>	443	360	53	83	9,7
<b>7</b>	1390	1274	164	126	26,7
<b>8</b>	1806	462			7,7
<b>9</b>	1002	588	124	112	41,7
<b>10</b>	512	1009	59	59	1,8
<b>Mittelwert</b>	<b>1187,2</b>	<b>804,2</b>	<b>145,5</b>	<b>140,5</b>	<b>15,41</b>
<b>±</b>	<b>587,69</b>	<b>479,06</b>	<b>78,28</b>	<b>63,89</b>	<b>12,02</b>
<b>Range</b>	<b>443-1986</b>	<b>346-1554</b>	<b>53-265</b>	<b>59-269</b>	<b>2,2-41,7</b>
<b>Median</b>	<b>1287</b>	<b>582,5</b>	<b>144</b>	<b>137,5</b>	<b>13,75</b>

Modifiziert nach Esposito et al. (26)

Tabelle 7 Aufenthaltsdauer Intensivstation

PatientIn	Intensivtage	Follow-up in mo
1	32	10
2	15	92
3	27	8
4	28	8
5	53	3
6	45	5
7	18	2
8	42	10
9	35	2
10	48	4
<b>Mittelwert</b>	34,3	14,4
<b>±</b>	12,68	27,44
<b>Range</b>	15-53	2-92
<b>Median</b>	33,5	6,5

Modifiziert nach Esposito et al. (26)

### Mögliche Trigger der SSC-CIP

In einer Studie von Leonhardt et al. (31) wurden mögliche Trigger der SSC-CIP auf zeitliche Zusammenhänge und Übereinstimmungen retrospektiv untersucht. Dabei wurden die Aufzeichnungen von 2473 PatientInnen, die eine Lebertransplantation erhielten oder dafür gelistet wurden, im Zeitraum von 1. Jänner 1990 bis 8. Mai 2011 analysiert. Es wurden 16 PatientInnen, mit einer durch ERCP bestätigten SSC-CIP identifiziert. Davon wurde bei neun PatientInnen zu diesem Zeitpunkt bereits eine Lebertransplantation durchgeführt, fünf befanden sich noch auf der Warteliste zur Transplantation und zwei waren bereits verstorben.

Als zu untersuchende Risikofaktoren wurden das Auftreten und Andauern einer schweren Hypotension, parenterale Ernährung, die Anzahl von erhaltenen Erythrozytenkonzentraten, das Auftreten von SIRS/Sepsis, antibiotische Behandlung, mechanische Beatmung (Gesamtdauer, Dauer bis zum Auftreten der Cholestase, PEEP >10 cm H<sub>2</sub>O, paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg), die Verabreichung von Vasopressoren, Hypnotika (Propofol, Midazolam, Ketamin) und Sufentanil sowie laborchemische Zeichen einer Gewebsschädigung (Kreatinkinase und Myoglobin) gewählt.

Als Beginn der Cholestase wurde ein Anstieg auf das über das Doppelte des oberen Normalwertes von AP, GGT und Bilirubin gewertet. Als schwere Hypotension wurde ein durchschnittlicher arterieller Druck (MAP)  $<65$  mmHg,  $\geq 60$  Minuten, mit Bedarf an Flüssigkeitssubstitution und/oder Katecholaminbedarf definiert. Die ausgewerteten Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung des Mittelwerts präsentiert.

Das Durchschnittsalter der PatientInnen betrug  $46 \pm 14.6$  Jahre (median 48 Jahre, Bandbreite 18-63). Bei 14 Patienten wurden die Leberenzyme innerhalb der ersten zehn Tage regelmäßig überprüft und eine Cholestase wurde im Durchschnitt nach  $8 \pm 3$  (median 7d) Tagen diagnostiziert. Bei den anderen beiden PatientInnen wurde die Cholestase nach 12 bzw. 18 Tagen festgestellt.

Es hat sich herausgestellt, dass alle PatientInnen in der Zeit zwischen dem initialen Ereignis und dem Einsetzen der Cholestase eine hypotensive Episode mit einem MAP  $<65$  mmHg über einen Zeitraum von mind. 60 min durchliefen. Dieser Faktor stand bei allen PatientInnen in engem zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn der Cholestase und das Intervall zwischen Hypotension und Cholestase zeigte die geringste Standardabweichung.

Die mechanische Beatmung erfolgte im Durchschnitt  $7.4 \pm 2.4$  Tage (Median 7d) vor Beginn der Cholestase, davon wurden acht PatientInnen mit einem PEEP  $>10$  cmH<sub>2</sub>O und sieben mit einer PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> Rate von  $<150$  mmHg beatmet. Alle PatientInnen erhielten Vasopressoren und Transfusionen oder kolloidale Lösungen um den Kreislauf zu stabilisieren.

Bis zum Einsetzen der Cholestase erfüllten alle 16 PatientInnen zumindest zwei Kriterien einer SIRS, sechs von ihnen erreichten sogar drei Kriterien.

Das Kollektiv, das Engler et al. (24) untersuchten, setzt sich aus PatientInnen zusammen deren Grunderkrankung Polytraumata oder höhergradige Verbrennungen waren, bzw. ebenso PatientInnen mit allgemein großen chirurgischen Eingriffen und konsekutivem Intensivaufenthalt. Das gesamte Kollektiv erlitt im Laufe des Intensivaufenthaltes einen septischen Schock, benötigte eine Langzeitbeatmung zwischen 15 und 60 Tagen und war katecholaminpflichtig.

Der Anstieg der Cholestaseparameter erfolgte 7-67 Tage nach dem auslösenden Ereignis. Bei allen wurde eine ERCP durchgeführt, sieben PatientInnen wurden zusätzlich nadelbiopsiert. Während des Aufenthaltes verstarben fünf PatientInnen, zwei weitere nach dem Aufenthalt und drei überlebten bis zum Ende der Studie.

Als Conclusio suspizierten die AutorInnen, dass Sepsis und Schock auslösende Faktoren für diesen neuen Subtyp der SSC sein könnten.

*Tabelle 8 Leberchemie bei Vorstellung an der Gastroenterologie*

<b>Leberchemie bei Vorstellung an der Gastroenterologie</b>			
<b>PatientIn</b>	<b>AP (U/L)</b>	<b>GGT (U/L)</b>	<b>Bilirubin (mg/dL)</b>
<b>1</b>	1064	236	17,2
<b>2</b>	579	420	7,6
<b>3</b>	1637	428	2
<b>4</b>	2989	858	31
<b>5</b>	419	45	1,5
<b>6</b>	1905	359	8
<b>7</b>	1094	430	3,2
<b>8</b>	3451	782	14,3
<b>9</b>	1798	448	7,4
<b>Mittelwert</b>	<b>1659,6</b>	<b>445,1</b>	<b>10,2</b>
<b>±</b>	<b>1026,99</b>	<b>249,09</b>	<b>9,42</b>
<b>Range</b>	<b>419-3451</b>	<b>45-858</b>	<b>1,5-17,2</b>
<b>Median</b>	<b>1637</b>	<b>428</b>	<b>7,6</b>

Modifiziert nach Engler et al. (24)

Tabelle 9 Cholestasebeginn

Patientin	Beatmungstage	Cholestasebeginn	Follow-up in mo
1	44	7	1,5
2	32	7	22
3	15	19	74
4	40	19	4
5	60	52	55
6	60	67	73
7	59	63	74
8	18	24	2,6
9	42	25	10
<b>Mittelwert</b>	<b>41,1</b>	<b>31,4</b>	<b>35,1</b>
<b>±</b>	<b>17,11</b>	<b>23,14</b>	<b>33,19</b>
<b>Range</b>	<b>15-60</b>	<b>7-67</b>	<b>4-55</b>
<b>Median</b>	<b>42</b>	<b>24</b>	<b>22</b>

Alle zeitlichen Angaben beziehen sich auf das initiale Ereignis, modifiziert nach Engler et al. (24)

Es handelt sich bei den von Benninger et al. (19) erhobenen Daten wieder um eine retrospektive Studie, in der fünf PatientInnen analysiert wurden, die ein schweres Trauma erlitten und in Folge eine SSC-CIP entwickelten. Vier Männer und eine Frau zwischen 18 und 71 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen. Die Aufenthaltsdauer lag zwischen 23 und 28 Tagen, die Beatmungsdauer zwischen 13 und 62 Tagen. Zwei PatientInnen erlitten ein temporäres akutes Nierenversagen. Die Zeit zwischen dem Beginn der Cholestase und definitiver Diagnose betrug 2-27 Monate.

Als erstes Anzeichen eines Gallengangschadens zeigte sich bei der gesamten Kohorte eine permanente GGT-Erhöhung. Der Anstieg erfolgt zwischen dem 4. und 11. Tag nach dem Ereignis und erreichte bei allen PatientInnen Werte, die über das Doppelte der oberen Grenze des Normalwertes hinausgingen. AP und Bilirubin folgten diesem Anstieg im Laufe der folgenden beiden Wochen, Bilirubin zum Teil erst später und milder. Aminotransferasen folgten immer erst sekundär nach Anstieg der Cholestaseparameter.

Tabelle 10 Anstieg der Leberparameter in Tagen

Anstieg der Leberchemie > 2x ULN (d)							
PatientIn	AP	GGT	AST	ALT	Bilirubin	Hb min (d)	Hb min g/dL
1	18	10	18	18	36	d 3	7,3
2	18	6	52	23	6	d 1	2,4
3	9	5	9	9	10	d 3	7,2
4	12	4	12	7	8	d 1	8,6
5	15	11	16	19	13	d 4	7,9
<b>Mittelwert</b>	<b>14,40</b>	<b>7,20</b>	<b>21,40</b>	<b>15,20</b>	<b>14,60</b>		<b>6,68</b>
<b>±</b>	<b>3,91</b>	<b>3,11</b>	<b>17,46</b>	<b>6,87</b>	<b>12,24</b>		<b>2,46</b>
<b>Range</b>	<b>9-19</b>	<b>4-11</b>	<b>9-52</b>	<b>7-23</b>	<b>6-36</b>		<b>6,68-8,6</b>
<b>Median</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>16</b>	<b>18</b>	<b>10</b>		<b>7,3</b>

>2x ULN = über das Doppelte des oberen Normalwertes, modifiziert nach Benninger et al. (19)

Im Rahmen dieser Studie konnten die AutorInnen eine arterielle Hypotension mit einem systolischen Druck von  $\leq 70$  mmHg als mögliche Ursache der Ischämie der Gallengänge zeigen.

Im Gegensatz zu Engler et al. (24) sind die AutorInnen nicht davon überzeugt, dass PatientInnen von endoskopischen Interventionen wie Dilatation oder Stenting profitieren, solange es sich um intrahepatische multifokale Strikturen handelt.

Auffallend war auch, dass die Bilirubinwerte aller PatientInnen nach 2-6 Monaten ohne Intervention gesunken sind. Die AutorInnen gehen davon aus, dass die Proliferation der Gallengänge in den Periportalfeldern mit Metaplasie der Hepatozyten den Gallefluss verbessern könnten.

Tabelle 11 Parameter des Intensivaufenthaltes

PatientIn	Beatmung (d)	PEEP max.	ArtSys <70mmHG	Dauer min
1	36	6	d 1	120
2	13	10	d 1	45
3	25	8	d 2 (30 min) + 3 (60 min)	90
4	16	15	d1	30
5	62	20	0d	0
<b>Mittelwert</b>	<b>30,4</b>	<b>11,8</b>		<b>57</b>
<b>±</b>	<b>19,81</b>	<b>5,67</b>		<b>47,91</b>
<b>Range</b>	<b>12-62</b>	<b>6-20</b>		<b>30-120</b>
<b>Median</b>	<b>25</b>	<b>10</b>		<b>45</b>

Modifiziert nach Benninger et al. (19)

Tabelle 12 Parameter des Intensiv Aufenthaltes 2

PatientIn	Transfusionen (RBC units)	Fieber >38°C in d	Intensivtage	Diagnose ab Cholestasebeginn in mo	
1	30	d 7-16	10	58,00	4
2	34	d 6-13	8	23,00	27
3	10	d 2-25	24	34,00	4
4	10	d 5-17	13	26,00	13
5	24	d 2- >20		88,00	2
<b>Mittelwert</b>	21,6			45,80	10
<b>±</b>	11,17			27,30	10,42
<b>Range</b>	10-30			26-88	2-27
<b>Median</b>	24			34	4

Modifiziert nach Benninger et al. (19)

### Cholestase und biliäre Infektionen

Bei Gelbmann et al. (18) wurde in einem Zeitraum von zwei Jahren bei 26 PatientInnen während oder nach ihrem Aufenthalt auf einer Intensivstation durch eine ERCP und/oder Leberhistologie eine SSC festgestellt. Das Kollektiv umfasste 20 Männer und 6 Frauen. Die PatientInnen waren zwischen 19 und 79 Jahre alt und das Durchschnittsalter lag bei  $46.6 \pm 17.6$ .

Von diesem Kollektiv waren von 17 PatientInnen die vollständigen Aufzeichnungen vorhanden. Untersucht wurden die Leberhistologie, vier explantierte Leber, kardiovaskuläre sowie respiratorische Parameter, die Behandlung und Begleitinfektionen.

Dabei kamen die AutorInnen zu dem Ergebnis, dass die frühesten endoskopischen Anzeichen für eine SSC-CIP intrahepatische Gallengangcasts sind, die den Gallefluss beeinträchtigen. Hieraus resultierten biliäre Infektionen, bei denen in den meisten Fällen *Enterococcus faecium* (71%) als Erreger nachgewiesen werden konnte.

In den explantierten Lebern zeigten sich in den Gallengängen ulzeriertes Epithel mit hämorrhagischem Exsudat.

Im weiteren Verlauf konnte eine progressive Cholangitis mit multiplen Strikturen der Gallengänge beobachtet werden und in den biochemischen Analysen der Casts konnten Proteine als Hauptbestandteil festgestellt werden.

Alle PatientInnen wurden aufgrund einer schweren respiratorischen Insuffizienz 40.7 ± 32.9 Tage mechanisch beatmet. Der Oxygenierungsindex (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) betrug dabei 150.5 ± 43.1 bei Beginn der Cholestase. Bei 9 von 17 PatientInnen wurde eine HFOV (high-frequency oscillatory ventilation) als Beatmungsform gewählt und 12 der 17 PatientInnen wurden intermittierend in Bauchlage gelagert. Auch eine schwere arterielle Hypotension wurde bei allen PatientInnen festgestellt, woraufhin diese mit Vasopressoren behandelt werden mussten. Verabreicht wurden Epinephrin oder Norepinephrin >0.1 µg/kg/min über einen durchschnittlichen Zeitraum von 168.0 ± 130.2 Stunden.

Drei der 17 PatientInnen benötigten im Zeitraum von Beginn der Beatmung eine renale Ersatztherapie und bei maximaler AP erhielten vier PatientInnen eine kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration.

Sechs PatientInnen starben an Multiorganversagen, drei wurden noch während des Aufenthaltes lebertransplantiert, eine Patientin wurde 16 Monate nach Entlassung lebertransplantiert, verstarb jedoch an einem Leberabszess. Vier PatientInnen wurden zwei Jahre nach Entlassung auf die Warteliste für eine Lebertransplantation gesetzt. Zehn PatientInnen hatten eine progressive moderate Cholestase. Eine Patientin mit weniger ausgeprägten Gallengangscasts hatte nur eine moderate Sklerose der Gallengänge ohne signifikante Stenosen und einer scheinbar nicht fortschreitenden Erkrankung. Eine Patientin konnte nicht im Follow-up erfasst werden.

Tabelle 13 Cholestasebeginn nach Beatmungsbeginn

	AP↑ nach Beatmungsbeginn in d	AP Peak (U/L)	AP nach x d Beatmung	Bilirubin Peak	Cholestasebeginn nach Beatmungsbeginn in d
<b>Mittelwert</b>	9,4	1182,2	24,8	10,4	9,4
<b>±</b>	6,1	1058,3	18,2	9,1	6,1
<b>Range</b>	4-31	435- 4351			

Modifiziert nach Gelbmann et al. (18)

Tabelle 14 Beatmung

	<b>Beatmung (d)</b>	<b>Niedrigste PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (Ø von 24 h)</b>	<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> bei Cholestasebeginn</b>
<b>Mittelwert</b>	40,7	80,4	150,5
<b>±</b>	32,9	27,1	43,1
<b>Range</b>	10-124	43-126	134-221

Modifiziert nach Gelbmann et al. (18)

In dieser retrospektiven Studie von Voigtlaender et al. (21) wurden klinische Gesichtspunkte und prognostische Faktoren für die Mortalität bei SSC-CIP PatientInnen untersucht, indem die überlebenden PatientInnen mit den nicht Überlebenden verglichen wurden.

Es wurden von 2001 bis 2011 54 PatientInnen eingeschlossen, die an einer durch ERCP diagnostizierten SSC-CIP litten und auf einer Intensivstation behandelt wurden. Darunter fanden sich 21 PatientInnen nach kardiothorakalen Eingriffen, 13 PatientInnen mit einer SIRS/Sepsis, 11 polytraumatisierte und 9 PatientInnen mit anderen Erkrankungen. 21 PatientInnen überlebten, 27 der PatientInnen verstarben und sechs PatientInnen benötigten eine Lebertransplantation während des Aufenthalts. Keine/r der PatientInnen litt an einer vorbestehenden Lebererkrankung.

Untersucht wurden ERCP-Bilder, Labordaten, die Grunderkrankung, Interventionen auf der Intensivstation wie z.B. Beatmung, renale Ersatztherapie, Katecholamingabe und die Dauer des Intensivaufenthalts.

Ein erhöhter MELD-Score (= Model for End-stage Liver Disease) sowie eine renale Ersatztherapie wurden als unabhängige Risikofaktoren für die Mortalität bei SSC-CIP identifiziert. Unter den Laborparametern konnte nur bei Bilirubin ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Die Zeitspanne zwischen Beginn der signifikanten Cholestase bis zur ERCP betrug im Durchschnitt 47 Tage (30-88d). Bei 40 der 54 PatientInnen wurde im Rahmen der ERCP Galle gesammelt um diese auf Erreger zu untersuchen, dabei stellte sich heraus, dass 39 der 40 Proben von Erregern besiedelt waren. Bei 19 (48%) wurde *Enterococcus faecium* und bei 11 (28%) *Enterococcus faecalis* als Erreger nachgewiesen. Bei 11 PatientInnen hatte dies zu einer Veränderung der antibiotischen Therapie geführt, es konnte jedoch kein Unterschied in Bezug auf die

Mortalität in den beiden Gruppen festgestellt werden. Außerdem konnte nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass die Erreger möglicherweise erst durch die ERCP eingebracht wurden.

Tabelle 15 Laborwerte am Tag der ERCP

Laborwerte am Tag der ERCP		
	Mittelwert	±
AP (U/L)	1184	1297
GGT (U/L)	1029	1016
AST (U/L)	99	131
ALT (U/L)	98	84
Bilirubin (mg/dl)	9,4	18,6
CRP (mg/dL)	46	69
Hb (g/dL)	10,2	2,5
MELD	11	4,9

Modifiziert nach Voigtlaender et al. (21)

Tabelle 16 Klinische Parameter eines PatientInnenkollektivs

	Median	IQR
BMI	22,5	6,6
Aufenthaltsstage	44	44
Beatmungstage	37	35
Katecholamine in d	14	18
Zeit bis ERCP in d	47	58

Modifiziert nach Voigtlaender et al. (21)

### Retrospektive Analyse nach Lebertransplantation

Kirchner et al. (23) untersuchten die Daten von elf PatientInnen die wegen einer SSC-CIP mit SIRS/Sepsis und ARDS lebertransplantiert wurden, um das Outcome nach der Transplantation zu beschreiben. Dabei wurden im Zeitraum zwischen 2004 und 2008 elf PatientInnen ermittelt, darunter waren zehn Männer und eine Frau. Das Durchschnittsalter lag bei  $46 \pm 12$  Jahren (Spanne von 26-67 Jahre). Als Grunderkrankung wurde sechs Mal Polytrauma und fünf Mal verschiedene internistische Erkrankungen genannt, die eine lange Einliegedauer auf einer ICU bedingte.

Serologisch wurden Bilirubin, AP, GGT, AST, ALT und Leukozyten untersucht und mit Daten von 120 PatientInnen verglichen, die infolge einer alkoholischen Lebererkrankung transplantiert wurden.

Eine ERCP erfolgte zwischen ein und sechs Monaten nach dem Trauma bzw. nach Beginn der Sepsis in der nicht-traumatischen Gruppe. Neben den üblichen endoskopischen Anzeichen (18, 21, 32) wurde auch die Gallenflüssigkeit der PatientInnen analysiert. Enterococcus faecium oder faecalis wurden in sechs, Candida albicans in vier und MRSA in zwei der Proben nachgewiesen.

Tabelle 17 Laborwerte Kirchner et al.

	AP (U/L)	GGT (U/L)	Bilirubin (µmol/L)	MELD- Score
<b>Mittelwert</b>	1175	1049	227	27
<b>±</b>	812	1085	108	7

Modifiziert nach Kirchner et al. (23)

Tabelle 18 Keimspektrum der Galle der einzelnen PatientInnen zum Zeitpunkt der Diagnose einer SSC-CIP

Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)
E. coli (ESBL) und Candida glabrata
Enterococcus und Candida albicans
E. coli und Enterococcus
Pseudomonas aeruginosa (multiresistent) und Enterococci
E. coli (ESBL) und Enterococcus
Candida albicans
Streptococcus viridans und Candida albicans
Enterococcus
Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA) und Candida albicans
E. coli und Enterococcus

Reproduziert nach Kirchner et al. (23)

In der Studie konnte gezeigt werden, dass das Überleben der erkrankten PatientInnen vergleichbar war mit PatientInnen die sich infolge einer alkoholischen Lebererkrankung einer Lebertransplantation unterziehen mussten. Eine Sepsis war die Haupttodesursache nach Lebertransplantation. Ebenso konnte gezeigt werden, dass keine/r der TraumapatientInnen eine Sepsis nach der Transplantation

entwickelt hat, somit scheinen diese PatientInnen besser für eine Transplantation geeignet zu sein.

Ziel der Arbeit von Voigtlaender et al. 2015 (33) war es, das Outcome und die Komplikationen von 21 SSC-CIP PatientInnen, bei denen zwischen 2002 und 2012 eine Lebertransplantation durchgeführt wurde, retrospektiv zu analysieren. Diese PatientInnen wurden mit PatientInnen desselben Geschlechts und Alter verglichen, die aus anderen Gründen eine Lebertransplantation erhielten. In allen explantierten Lebern wurden Veränderungen festgestellt, die mit einer ischämischen Cholangitis vereinbar sind. Verglichen mit der Kontrollgruppe zeigten PatientInnen mit SSC-CIP signifikant höhere Cholestase- und Entzündungsparameter.

### *SSC-CIP und ERCP*

Jaeger et al. (32) präsentierten zehn PatientInnen die zwischen 1999 und 2004, im Zuge einer Langzeitbehandlung auf einer Intensivstation eine SSC entwickelten. Fünf der PatientInnen erlitten ein Trauma, drei eine intrazerebrale Blutung und zwei eine postoperative Komplikation. Auch in diesem Fall wurden alle PatientInnen langzeitbeatmet, erhielten Katecholamine, verschiedene Antibiotika und parenterale Ernährung. Das mediane Alter der Kohorte war 55 Jahre (Bandbreite 41-78 Jahre), die Beatmungstage median 28 Tage (Bandbreite 18-39), Follow-up nach initialem Ereignis 21 Monate (range 3-54 Monate), die Zeit bis zum Auftreten der Cholestase median 6,5 Tage (range 4-11).

Die Cholestase wurde bei allen innerhalb der ersten elf Tage nach dem initialen Ereignis festgestellt und die ERCP wurde im Median nach 69 Tagen durchgeführt. Die Ergebnisse der ERCP zeigten multifokale Strikturen, erweiterte intrahepatische Gallengänge und eine Rarefizierung der peripheren Äste. Bei sechs dieser PatientInnen waren nur die intrahepatischen Gallengänge betroffen, bei den anderen zusätzlich der rechte und/oder der linke Ductus hepaticus. Es wurden jedoch bei allen PatientInnen okkludierende Massen im Gallengangsbaum beschrieben, die aus schwarz pigmentierten Thrombozyten bestanden und zum Teil extrahiert wurden. Um den Gallefluss zu verbessern wurden alle PatientInnen mit UDCA therapiert.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass der Gallefluss sich zwar initial durch einen endoskopischen Eingriff verbessern lässt, was auch zu einer Verbesserung der Klinik und der Leberchemie führte, jedoch unklar ist inwieweit sich dadurch die Prognose verbessern lässt. Die SSC führt jedenfalls zu einer progredienten und oft irreversiblen Zerstörung der Wände des Gallengangsystems und in weiterer Folge zu einem Gallengangsverlust, zur Leberzirrhose und schlussendlich zu einem so großen Leberschaden, dass eine Lebertransplantation unumgänglich wird.

Tabelle 19 Leberparameter vor ERCP

PatientIn	AP (U/L)	GGT (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	Bilirubin (U/L)	Cholestase-beginn nach x d
1	3949	939	208	292	18,6	11
2	2315	2122	79	106	1,6	5
3	1342	691	70	86	29,4	6
4	395	262	30	46	13,9	6
5	802	2171	81	113	15,6	7
6	2296	631	73	170	3,7	5
7	1347	359	39	67	2,2	7
8	3530	1520	66	73	11,7	4
9	822	258	78	69	7,1	8
10	780	424	65	44	1,6	10
<b>Mittelwert</b>	<b>1757,8</b>	<b>937,7</b>	<b>78,9</b>	<b>106,6</b>	<b>10,54</b>	<b>6,9</b>
<b>±</b>	<b>1224,13</b>	<b>740,49</b>	<b>48,45</b>	<b>74,95</b>	<b>9,11</b>	<b>2,23</b>
<b>Range</b>	<b>395-3949</b>	<b>258- 2171</b>	<b>30-208</b>	<b>44-292</b>	<b>1,6-29,4</b>	<b>4-11</b>
<b>Median</b>	<b>1344,5</b>	<b>661</b>	<b>71,5</b>	<b>79,5</b>	<b>9,4</b>	<b>6,5</b>

Modifiziert nach Jaeger et al. (32)

## Zusammenfassung der Daten aus der Literatur

Tabelle 20 Zusammenfassung der Daten aus der Literatur

Autor, Jahr, Referenz	PatientInnen	m/w	Alter (Mittel)	±	Range	Intensivtage	±	Range	LTX	Verstorben
Scheppach et al., 2001, (34)	3	1/2	32	7	26-39	n/a	n/a	n/a	1/3	0/3
Engler et al., 2003, (24)	9	5/4	56	17	16-73	n/a	n/a	n/a	1/9	5/9
Benninger et al., 2005, (19)	5	4/1	48	20	18-71	45,80	27,3	26-88	0/5	1/5
Jaeger et al., 2006, (32)	10	5/5	55 Median		41-78	n/a	n/a	n/a	1/10	6/10
Gelbmann et al., 2007, (18)	26	20/6	47	18	19-79	n/a	n/a	n/a	4/26	7/26
Esposito et al., 2008, (26)	10	9/1	50	17	16-68	34,3	12,7	15-53	1/10	6/10
Kulaksiz et al., 2008, (35)	29	21/8	52.2 Median		16-83	n/a	n/a	n/a	3/29	19/29
Kirchner et.al, 2011, (23)	11	10/1	46	12	26-67	n/a	n/a	n/a	11/11	4/11
Voigtlaender et al., 2012, (21)	54	n/a	50 Median	21 IQR	n/a	44 Median	44 IQR	n/a	6/54	27/54
Weig et al., 2012, (36)	5	5/0	46	10	n/a	n/a	n/a	n/a	0/5	5/5
Kirchner et.al, 2013, (37)	52 <sup>b</sup>	45/7	56	15	n/a	n/a	n/a	n/a	17/54	28/54
Leonhardt et al., 2015, (22)	16	11/5	46	14,6	18-63	38,75	23,87	9-82	9/16	1/9a
Schade et al., 2017, (38)	12	9/3	71	n/a	60-76	n/a	n/a	n/a	1/12	11/12

a wurde nur zu den LTX PatientInnen angegeben, b beinhaltet die 11 PatientInnen aus Kirchner et al., modifiziert nach Kirchner et al. (28)

Es wurden die Daten von 13 Studien in einer Tabelle zusammengefasst, die zwischen 2001 und 2017 veröffentlicht wurden. Als Vorlage diente dafür eine Tabelle aus Kirchner et al. (28), die modifiziert und ergänzt wurde. Die Tabelle umfasst gesamt 231 PatientInnen, da Kirchner et al. 2013 die elf PatientInnen aus Kirchner et al. 2011 enthält. Die Studien umfassten zwischen 3 und 54 PatientInnen,

wobei erwähnenswert ist, dass nur 4 Studien mehr als 16 PatientInnen aufweisen konnten. Das Verhältnis zwischen betroffenen Männern und Frauen liegt bei ca. 3:1. Das Alter liegt zwischen 16 und 83 Jahren, das mittlere Alter liegt zwischen 46 und 56 Jahren. Zwei Studien weichen davon ab, das ist zum einen Scheppach et al. (34), dieses Paper ist ein Casereport von drei PatientInnen zwischen 29, 31 und 39 Jahren. Die Publikation von Schade et al. (38) befasst sich nur mit herzchirurgischen PatientInnen, was natürlich zu einem höheren Durchschnittsalter führt, da herzchirurgische Eingriffe wesentlich seltener junge PatientInnen betreffen. Die Dauer des Intensivaufenthaltes ist nur in vier dieser Studien angegeben und variiert stark. Von den 231 PatientInnen mussten sich 44 (19%) einer Lebertransplantation unterziehen. Wie viele verstorben sind, ist nur von 224 PatientInnen bekannt, da in Leonhardt et al. nur angegeben wurde, wie viele der lebertransplantierten PatientInnen verstarben. Von diesen 224 PatientInnen verstarben 116 (51%).

Tabelle 21 Zusammenfassung der Laborwerte zum Zeitpunkt der Diagnose

Autor, Jahr, Referenz	AP (U/L)	Range	GGT (U/L)	Range	Bilirubin (mg/dL)	Range	AST (U/l)	Range	ALT (U/l)	Range
Engler et al., 2003	1660	419-3451	445	45-858	10,20	1,5-31,0	n/a		n/a	
Jaeger et al., 2006	1758	395-3949	938	258-2171	10,50	1,6-29,4	107	44-292	79	30-208
Esposito et al., 2008	1187	443-1986	804	346-1554	15,40	2,2-41,7	141	59-269	146	53-265
Kulaksiz et al., 2008	687	153-1579	641	109-1476	12,34	1-41,7	109	34-347	132	29-577
Kirchner et.al, 2011	1175		1049		13,30		n/a		n/a	
Voigtlaender et al., 2012	1184		1029		9,4		99		98	
	Median		Median		Median		Median		Median	

Modifiziert nach Kirchner et al. (28), alle Laborwerte sind als Mittelwert angegeben

## Deskriptive Datenauswertung

Es wurden die Daten von 15 PatientInnen erhoben, die zwischen 24.06.2011 und 02.05.2018 an der Universitätsklinik Graz an einer Intensivstation behandelt wurden und in weiterer Folge eine SSC-CIP entwickelt haben. Das Kollektiv besteht aus zwölf Männern und drei Frauen im Alter zwischen 44 und 70 Jahren, wobei der Altersdurchschnitt bei 59 Jahren lag. Die Aufenthaltsdauer der PatientInnen betrug zwischen 10 und 80 Tagen, die durchschnittliche Aufenthaltsdauer belief sich auf 21,6 Tage. Die Ursachen, die eine Behandlung auf einer Intensivstation notwendig

machten, waren bei sechs PatientInnen Herzoperationen, Sepsis bei zwei PatientInnen, ARDS (= acute respiratory distress syndrome) bei zwei PatientInnen, zwei Polytraumata, zwei Verbrennungen und eine Pankreastransplantation. Wobei bei Patient 3, welcher der Gruppe „Sepsis“ zugeteilt wurde, eine Nierentransplantation acht Tage zuvor, vorausging. Bei allen PatientInnen an denen eine Herzoperation durchgeführt wurde, kam eine Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz und bei den beiden PatientInnen die an einem ARDS litten, war die Anlage einer ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) notwendig. Von diesem Kollektiv verstarben drei männliche Patienten, zwei davon noch während des Aufenthalts, der Dritte verstarb 99 Tage nach dem Intensivaufenthalt. An vier PatientInnen wurde eine ERCP durchgeführt, an sechs PatientInnen eine MRCP. An fünf PatientInnen wurde weder eine MRCP noch eine ERCP durchgeführt, weil der Allgemeinzustand der PatientInnen dies nicht zuließ, oder sie die notwendigen Atemkommandos nicht ausführen konnten. Die durchschnittliche Zeit zwischen initialem Ereignis und der MRCP oder ERCP betrug 246 Tage, also über 8 Monate. Die kürzeste Zeitspanne lag dabei bei 43 Tagen und die längste bei 678 Tagen, also 22,6 Monaten.

Tabelle 22 Demographische Daten der StudienpatientInnen

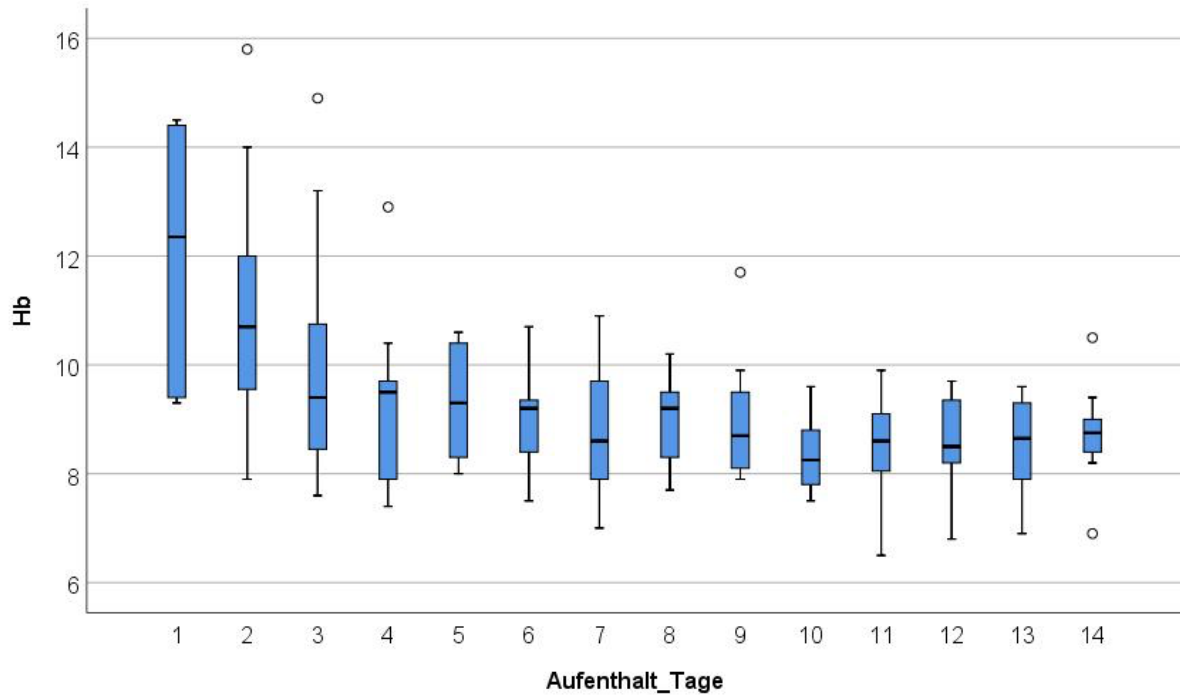
Pat.	Alter	m/ w	Intensiv- tage	LTX	Verstorben nach x d	MRCP /ERCP	Erfolgt nach x d	ECC	Initiales Ereignis
1	44	m	40	Nein		MRCP	60		Verbrennung
2	57	m	39	Nein		keine		HLM	Herzoperation
3	61	m	60	Nein		ERCP	144		adominelle Sepsis (nach NTX)
4	70	m	30	Nein	30	Keine		HLM	Herzoperation
5	69	m	69	Nein	69	Keine		HLM	Herzoperation
6	62	m	17	Nein		MRCP	399	HLM	Herzoperation
7	56	w	32	Ja		ERCP	382		Polytrauma
8	46	m	15	Nein		MRCP	28	ECMO	ARDS (Legionellose mit Pneumonie)
9	70	w	54	Nein		ERCP	560		Polytrauma
10	55	m	80	Nein		ERCP	678		Pankreas- transplantation
11	58	m	47	Nein		MRCP	104		Verbrennung, CPR
12	57	m	25	Nein	124	MRCP	60	HLM	Herzoperation
13	58	m	28	Nein		Keine		HLM	Herzoperation
14	57	m	70	Nein		MRCP	43	ECMO	ARDS (septische Kardiomyopathi e)
15	69	w	10	Nein		Keine			Nekrotisierend e Fasziiitis
<b>Mittel- wert</b>	<b>59</b>		<b>41</b>				<b>246</b>		
<b>±</b>	<b>7,96</b>		<b>21,64</b>				<b>239,36</b>		
<b>Median</b>	<b>58</b>		<b>39</b>				<b>124</b>		
<b>Range</b>	<b>44- 70</b>		<b>10-80</b>						

Die in den Grafiken dargestellten Laborwerte wurden händisch aus dem openMEDOCS in eine Exceltabelle übertragen. Dafür wurde jeweils der letzte gemessene Wert des Tages herangezogen. Für das Hämoglobin wurde der Wert übertragen, bei dem der Messzeitpunkt zeitgleich mit den meisten anderen Werten erhoben wurde. Anschließend wurden diese Daten mit SPSS verarbeitet und visualisiert. Die erhobenen Laborwerte beschränken sich auf Hb, Bilirubin (gesamt), AP, GGT, ALT und AST. Von dem Kollektiv konnten nur elf PatientInnen für die Auswertung herangezogen werden, weil die Aufzeichnungen der anderen vier PatientInnen sich als zu lückenhaft herausstellten.

### Entwicklung des Hämoglobinwertes (Hb)

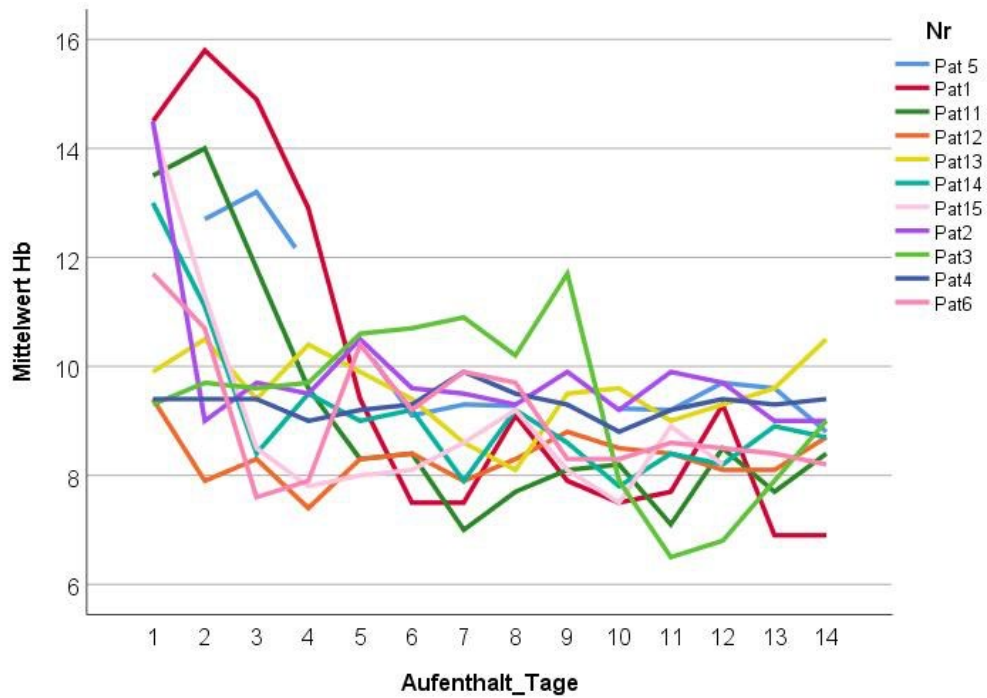
Die folgenden Graphiken (Abbildung 10 und 11) stellen die Entwicklung des Hämoglobinwertes über die ersten 14 Tage des Intensivaufenthaltes hinweg dar. Der mediane Hb-Wert am ersten Aufenthaltstag lag bei 12,4 g/dL, bei einem Minimum von 9,3 g/dL und einem Maximum von 14,5 g/dL. Bis auf vier PatientInnen begann der Hämoglobinwert bereits zwischen dem ersten und zweiten Aufenthaltstag abzusinken, wobei diese PatientInnen zwischen zweitem und viertem Aufenthaltstag nachfolgten. Weiters konnte festgestellt werden, dass der mediane Hämoglobinwert tendenziell absinkt, der niedrigste Mittelwert wurde an Tag 10 mit einem Hb von 8,3 g/dL erreicht. Der minimale Hämoglobinwert lag am 11. Tag bei 6,5 g/dL. Keiner der PatientInnen erreichte nach dem fünften Tag einen Hb-Wert über 10,6 g/dL, zwischen dem 10. und 14. Tag lag keiner über 9,4 g/dL. Der Median lag ab dem dritten Aufenthaltstag unter 9,5 g/dL.

Abbildung 10 Boxplot Hämoglobin



Hb in g/dL

Abbildung 11 Verlaufsdigramm Hämoglobin

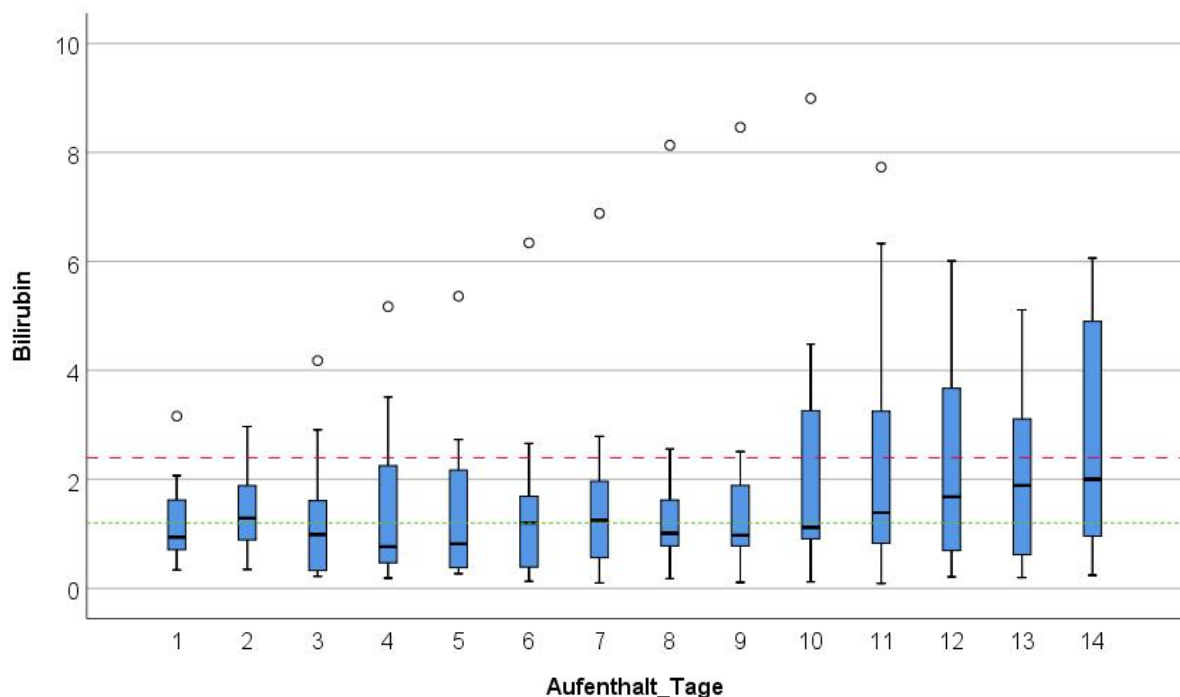


Hb in g/dL

## Entwicklung des Bilirubinwertes (Bili)

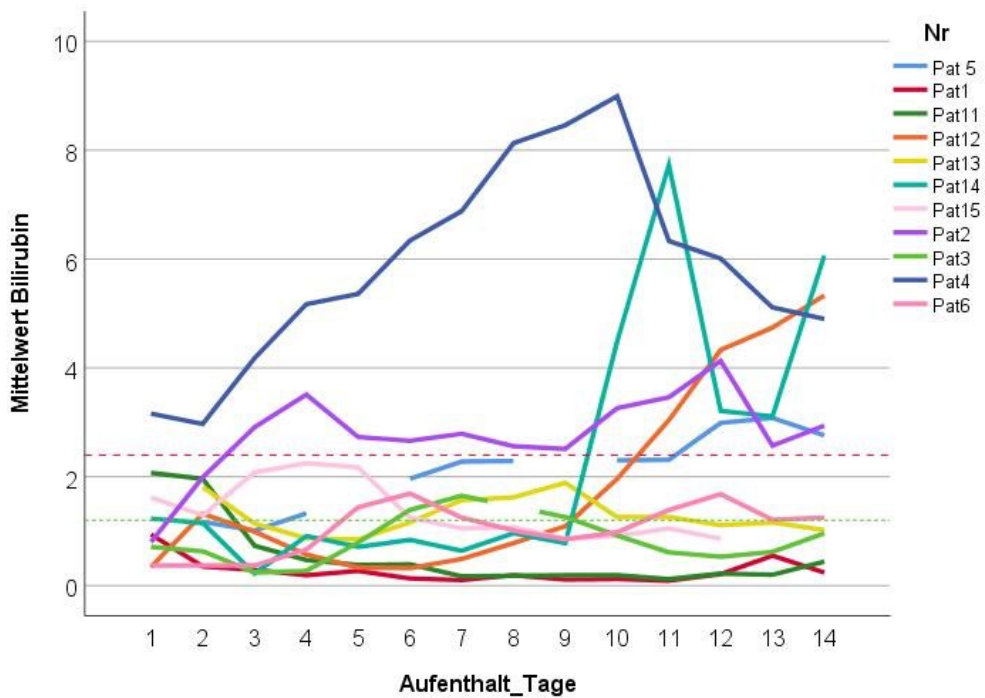
Die folgenden Graphiken (Abbildung 12 und 13) stellen die Entwicklung des Bilirubinwertes (Gesamtbilirubin) über die ersten 14 Tage des Intensivaufenthaltes hinweg dar. Der mediane Bilirubinwert lag am 1. Tag bei 0,94 mg/dL, bei einem Minimum von 0,34 mg/dL und einem Maximum von 3,16. Laborchemisch lagen bereits am 1. Aufenthaltstag vier PatientInnen über dem oberen Normalwert (1,20 mg/dL), der in Abbildung 13 anhand der grün gestrichelten waagrechten Linie dargestellt wird. Im Rahmen der ersten 14 Tage bleibt nur ein männlicher Patient stetig im Normalbereich, alle anderen PatientInnen haben Episoden, in der sie den oberen Normalwert über mehrere Tage überschreiten. Fünf PatientInnen erreichen Bilirubinwerte, die über das doppelte des oberen Normalwertes, in Abbildung 13 als rot gestrichelte Linie dargestellt, hinausgehen, vier davon Werte über 4 mg/dL. Der maximale Bilirubinwert wurde an Tag 10 mit 8,99 mg/dL erreicht. Ab dem 11. Tag übersteigt der Median den oberen Normalwert.

Abbildung 12 Boxplot Bilirubin



Bilirubin in mg/dL, grün gestrichelte Linie = oberer Normalwert, rot gestrichelte Linie = doppelter oberer Normalwert

Abbildung 13 Verlaufsdiagramm Bilirubin

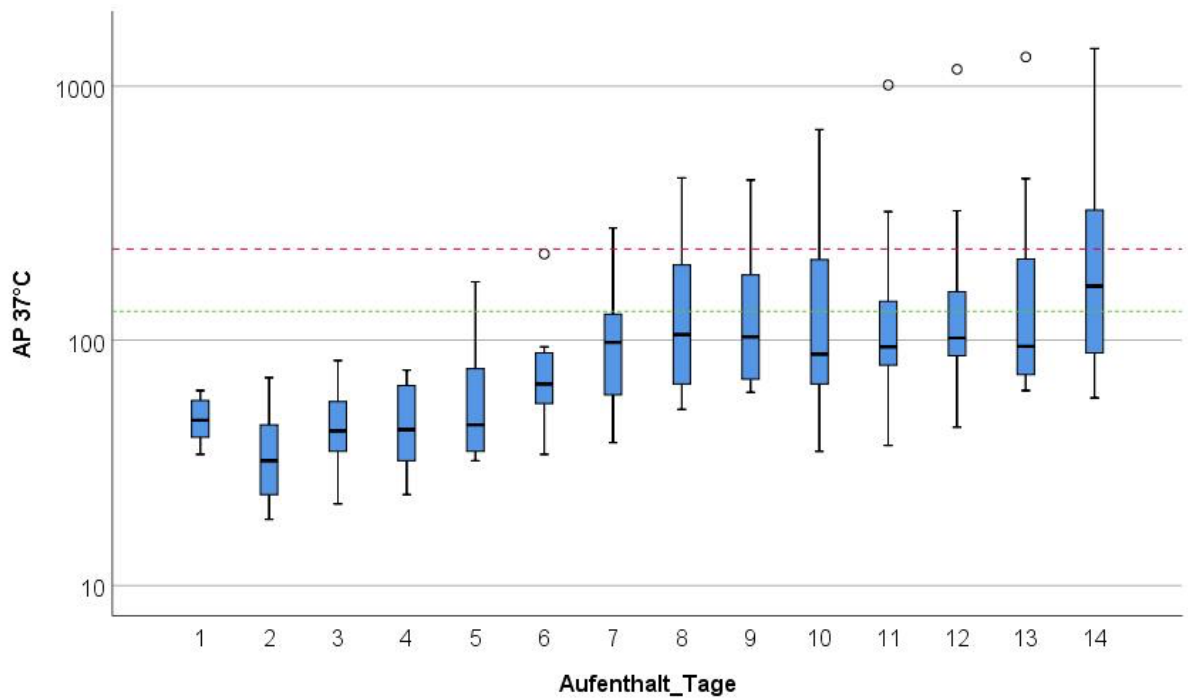


Bilirubin in mg/dL, grün gestrichelte Linie = oberer Normalwert, rot gestrichelte Linie = doppelter oberer Normalwert

### Entwicklung der alkalischen Phosphatase (AP)

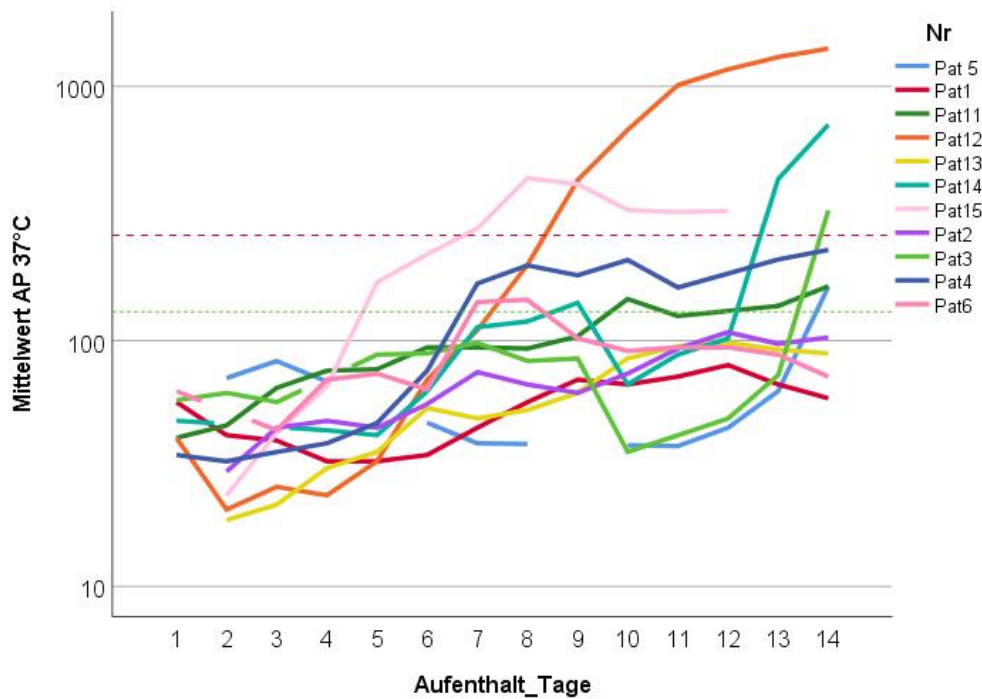
Die folgenden Graphiken (Abbildung 14 und 15) stellen die Entwicklung der alkalischen Phosphatase (AP) über die ersten 14 Tage des Intensivaufenthaltes hinweg dar. Abbildung 14 und 15 werden logarithmiert dargestellt, der obere Normalwert (130 U/L) wird mit einer grün gestrichelten Linie dargestellt, der doppelte obere Normalwert (260 U/L) als rot gestrichelte Linie. Der Median am ersten Aufenthaltstag lag bei 48 U/L. Acht PatientInnen erreichten innerhalb der ersten 14 Tage AP Werte über dem Normalwert (140 U/L), vier davon Werte die über dem doppelten oberen Normalwert liegen. Zwischen dem fünften und sechsten Tag stiegen die AP-Werte bis auf einen Patienten bei allen PatientInnen an. Der maximale AP-Wert wurde an Tag 14 mit 1406 U/L erreicht, an dem auch der Median mit 164 U/L den höchsten Wert erreichte und erstmalig auch über dem oberen Normalwert lag.

Abbildung 14 Boxplot Alkalische Phosphatase



AP in U/L, Graphik wurde logarithmiert, grün gestrichelte Linie = oberer Normalwert, rot gestrichelte Linie = doppelter oberer Normalwert

Abbildung 15 Verlaufsdigramm Alkalische Phosphatase

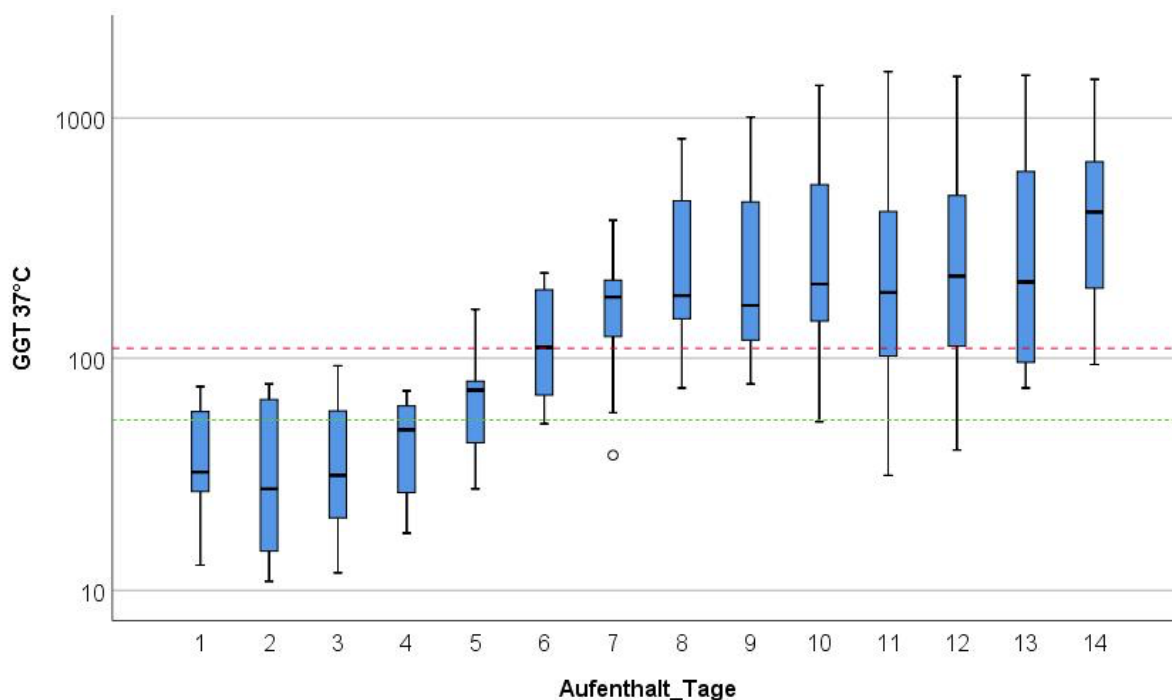


AP in U/L, Graphik wurde logarithmiert, grün gestrichelte Linie = oberer Normalwert, rot gestrichelte Linie = doppelter oberer Normalwert

## Entwicklung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT)

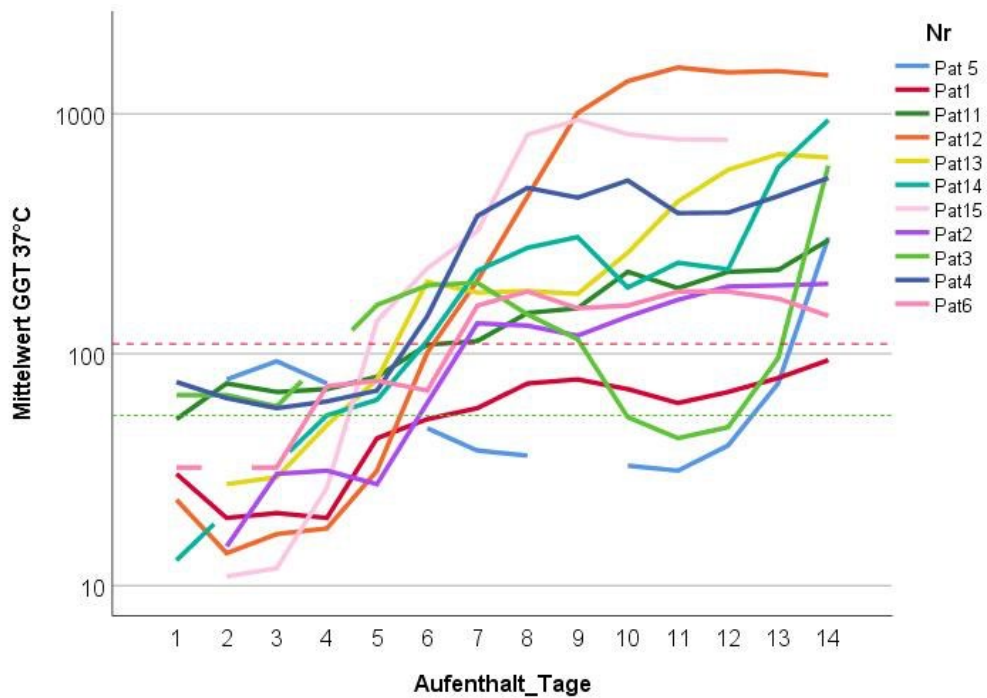
Die folgenden Graphiken stellen die Entwicklung der Gamma-GT über die ersten 14 Tage des Intensiv Aufenthaltes hinweg dar. Abbildung 16 und 17 werden logarithmiert dargestellt, der obere Normalwert (55 U/L) wird mit einer grün gestrichelten Linie dargestellt, der doppelte obere Normalwert (110 U/L) als rot gestrichelte Linie. Der Median am ersten Aufenthaltstag lag bei 33 U/L, das Maximum bei 76 U/L, das Minimum bei 13 U/L. Initial erreichten drei PatientInnen Werte oberhalb des Normbereiches. Bei allen PatientInnen begann GGT zwischen dem 4. und 6. Tag anzusteigen, spätestens am sechsten Aufenthaltstag erreichten alle PatientInnen einen Wert der oberhalb des Normalwertes lag, der Median lag genau im Bereich des doppelten oberen Normalwertes. Spätestens an Tag sieben erreichten alle bis auf zwei PatientInnen das doppelte des oberen Normalwertes, der Median erreichte ab Tag sieben durchgehend Werte oberhalb des doppelten Normalwertes. An Tag acht lag die 75. Perzentile bei 453 U/L (Median 183 U/L), an Tag 14 bereits bei 658 U/L (Median 424 U/L).

Abbildung 16 Boxplot Gamma-Glutamyltransferase



GGT in U/L, Graphik wurde logarithmiert, grün gestrichelte Linie = oberer Normalwert, rot gestrichelte Linie = doppelter oberer Normalwert

Abbildung 17 Verlaufsdiagramm Gamma-Glutamyltransferase

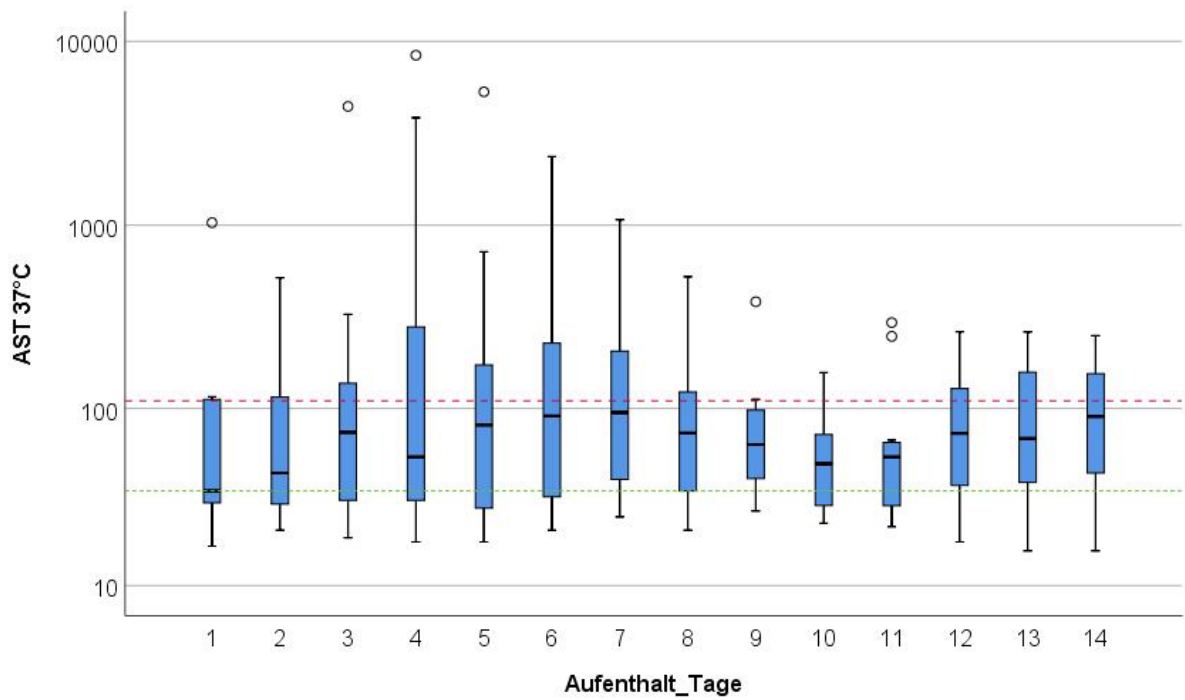


GGT in U/L, Graphik wurde logarithmiert, grün gestrichelte Linie = oberer Normalwert, rot gestrichelte Linie = doppelter oberer Normalwert

### Entwicklung der Aspartat-Aminotransferase (AST)

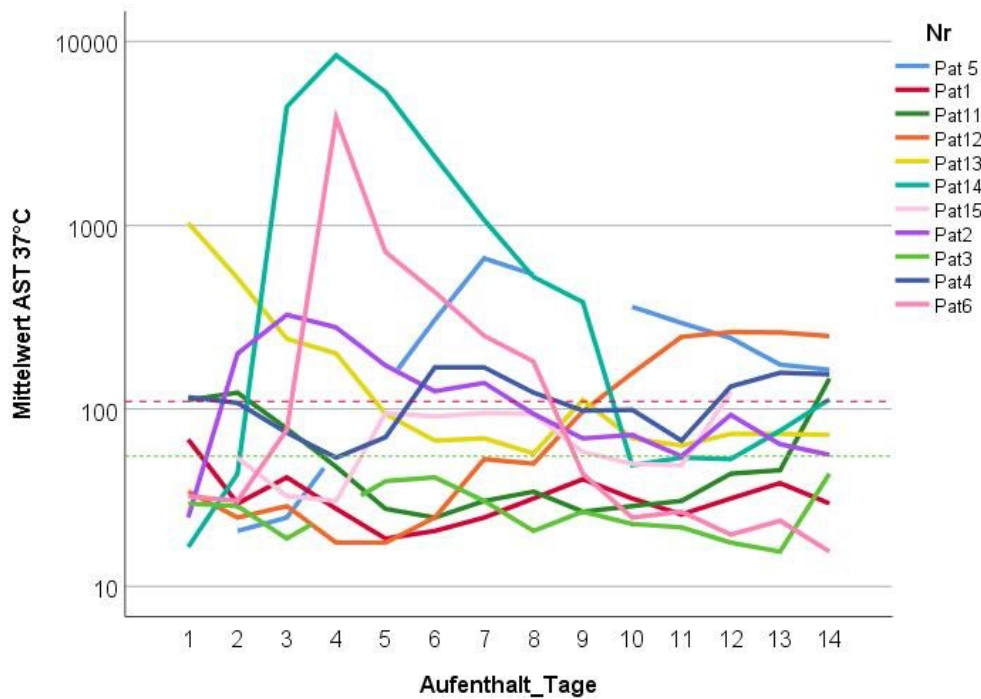
Die folgenden Graphiken stellen die Entwicklung der AST über die ersten 14 Tage des Intensivaufenthaltes hinweg dar. Abbildung 18 und 19 werden logarithmiert dargestellt, der obere Normalwert (35 U/L) wird mit einer grün gestrichelten Linie dargestellt, der doppelte obere Normalwert (70 U/L) als rot gestrichelte Linie. Der Median lag am ersten Aufenthaltstag bei 35 (U/L) und somit exakt an der oberen Grenze des Normalbereichs, das Minimum lag bei 17 U/L, das Maximum bei 1032 U/L. Der Median erreichte im gesamten Aufzeichnungszeitraum der ersten 14 Tage keinen Normalwert mehr, neun von elf PatientInnen erreichten AST-Werte die oberhalb des doppelten oberen Normalwertes lagen.

Abbildung 18 Boxplot Aspartat-Aminotransferase



AST in U/L, Graphik wurde logarithmiert, grün gestrichelte Linie = oberer Normalwert, rot gestrichelte Linie = doppelter oberer Normalwert

Abbildung 19 Verlaufsdigramm Aspartat-Aminotransferase

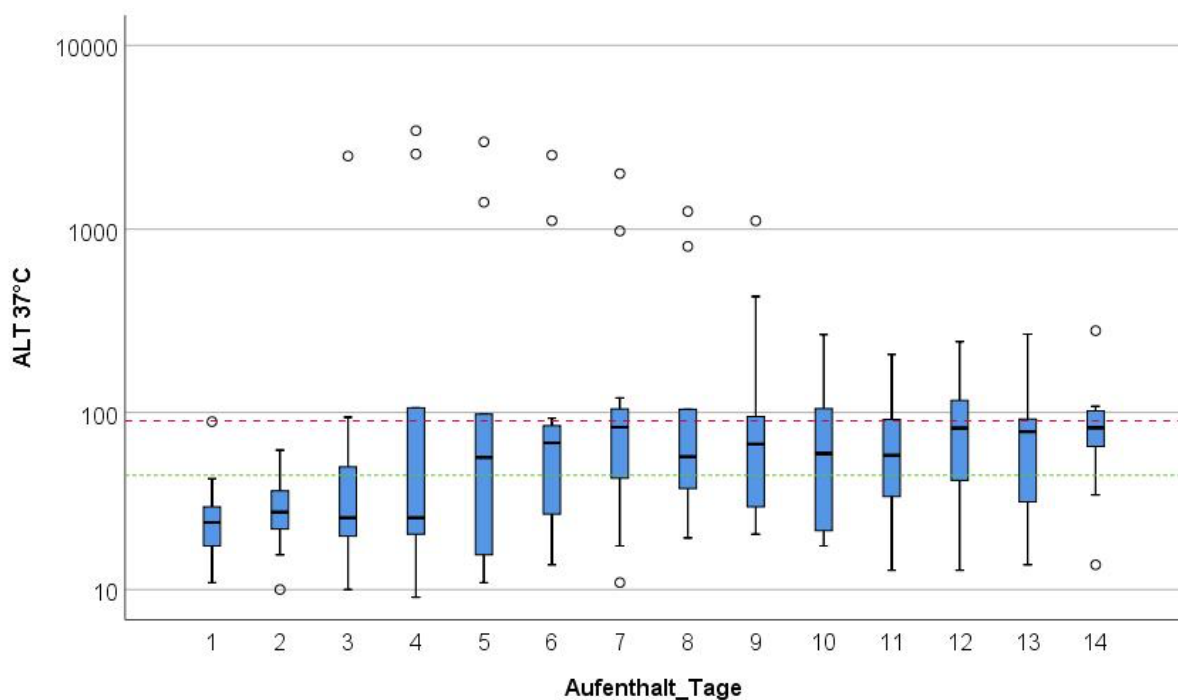


AST in U/L, Graphik wurde logarithmiert, grün gestrichelte Linie = oberer Normalwert, rot gestrichelte Linie = doppelter oberer Normalwert

## Entwicklung der Alanin-Aminotransferase (ALT)

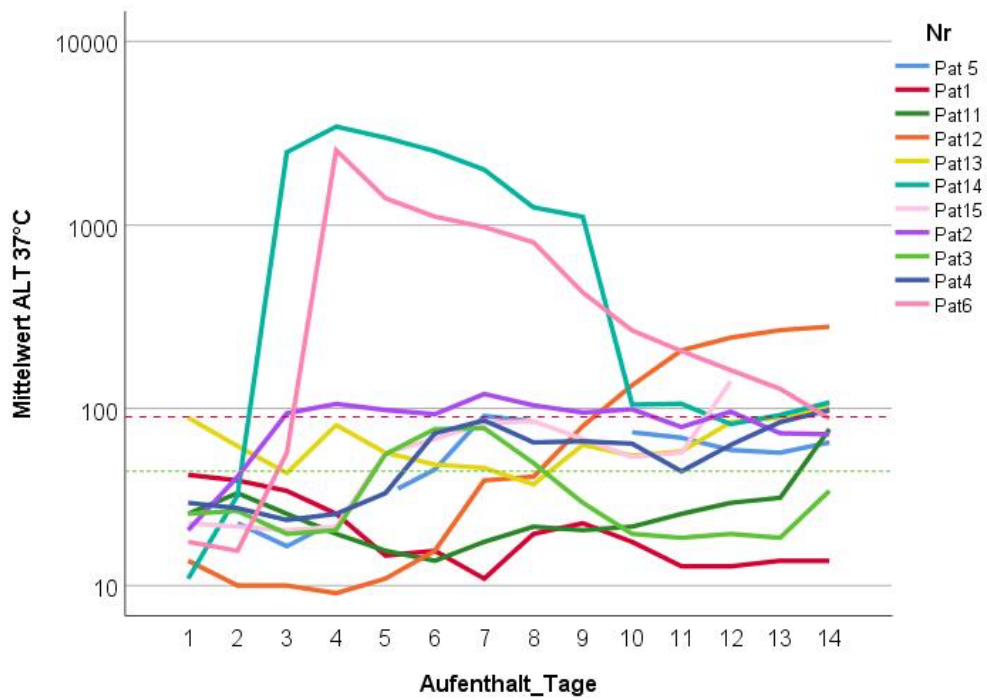
Die folgenden Graphiken stellen die Entwicklung der ALT über die ersten 14 Tage des Intensiv Aufenthaltes hinweg dar. Abbildung 20 und 21 werden logarithmiert dargestellt, der obere Normalwert (45 U/L) wird mit einer grün gestrichelten Linie dargestellt, der doppelte obere Normalwert (90 U/L) als rot gestrichelte Linie. Der Median lag am ersten Aufenthaltstag bei 25 U/L, das Minimum bei 11 U/L und das Maximum bei 89 U/L. Bis auf einen Patienten erreichten alle PatientInnen innerhalb der ersten 14 Tage ALT-Werte oberhalb des Normbereichs, acht PatientInnen erreichten Werte oberhalb das doppelten oberen Normalwertes. Ab dem fünften Tag lag der Median stets über dem oberen Normbereich, jedoch an keinem Tag oberhalb des doppelten oberen Normalwertes.

Abbildung 20 Boxplot Alanin-Aminotransferase



ALT in U/L, Graphik wurde logarithmiert, grün gestrichelte Linie = oberer Normalwert, rot gestrichelte Linie = doppelter oberer Normalwert

Abbildung 21 Verlaufsdiagramm Alanin-Aminotransferase



ALT in U/L, Graphik wurde logarithmiert, grün gestrichelte Linie = oberer Normalwert, rot gestrichelte Linie = doppelter oberer Normalwert

## Diskussion

### Vergleich mit Studien aus der Literatur

#### Laborwerte

Vergleichbare Parameter zu identifizieren stellte sich als ein schwieriges Unterfangen dar, da zwar viele gemeinsame Parameter gefunden wurden, die aber zu sehr unterschiedlichen Zeiträumen erhoben wurden. Das beste Beispiel hierfür sind die Laborparameter, die zwar in den meisten Studien erhoben wurden, aber der Zeitpunkt von nur sechs Studien gleich definiert wurde. Hierfür wurden die Laborwerte zum Zeitpunkt der Diagnose angeführt. Fraglich ist, ob sich mit dieser Definition des Zeitpunktes tatsächlich Rückschlüsse über die Entwicklung bzw. den Verlauf ziehen lassen, da dieser Zeitpunkt selbst in den einzelnen Studien einer großen Schwankungsbreite unterliegt. Die Diagnose wird meist erst nach mehreren Monaten gestellt und dadurch liegt der Zeitpunkt an dem diese Werte gemessen werden auch Monate auseinander.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten beschränken sich auf die ersten 14 Tage, wie bei Kulaksiz et al. (35), da sich Werte aus einem genau definierten Zeitraum besser vergleichen lassen und das Hauptaugenmerk darauf gelegt wurde, ob sich zu Behandlungsbeginn bereits Hinweise auf die Entwicklung einer SSC-CIP identifizieren lassen.

Dabei fiel vor allem bei Gamma-GT auf, dass alle PatientInnen spätestens am 6. Tag den oberen Normalwert von 55 U/L überstiegen und der Median sogar exakt auf das doppelte des oberen Normalwertes von 110 U/L fiel. Dies könnte sich als Parameter zur Identifizierung von RisikopatientInnen herausstellen - dafür müssten allerdings wesentlich größere Kohorten untersucht werden. Der obere Normalwert und das doppelte des oberen Normalwertes wurden in den Grafiken eingezeichnet, da andere AutorInnen wie beispielsweise Benninger et al. (19), das Doppelte des oberen Normalwertes als Cut Off für den Anstieg der Laborwerte definiert haben.

Weniger homogen verhielten sich hingegen ALT und AST. Diese Laborparameter scheinen in den in dieser Diplomarbeit erhobenen Daten in den ersten 14 Tagen keinen Hinweis auf eine SSC-CIP zu geben.

Ein Anstieg der alkalischen Phosphatase scheint bei den meisten PatientInnen auch zwischen dem 5. und 7. Tag zu erfolgen, der Median pendelte sich aber um den oberen Normalwert von 130 U/L ein. Eine Kohorte von 12 PatientInnen lässt aber auch in diesem Fall keine sichere Interpretation zu. Bei Kulaksiz et al. (35) wurde auch ein Anstieg des Median von 81 U/L am 1. Tag auf 124 U/L am 7. Tag beobachtet.

Eine weitere interessante Beobachtung ist, dass der Hämoglobinwert bei allen PatientInnen spätestens ab dem 4. Tag abzusinken begann. Elf der zwölf PatientInnen lagen ab dem 6. Tag bei einem Wert unter 10 g/dL. In diesem Fall müsste ein Vergleichskollektiv analysiert werden, ob diese Beobachtungen auch bei PatientInnen die keine SSC-CIP entwickeln vorkommen.

Bis auf die Tatsache, dass Bilirubin bei fast allen PatientInnen innerhalb der ersten 14 Tage zumindest episodisch oberhalb der Norm, bei einigen sogar über dem doppelten oberen Normalwert, lag, lassen die erhobene Daten leider keine weitere Interpretation zu, da die Verläufe der einzelnen PatientInnen eine große Diversität aufweisen. Hierzu ist zu erwähnen, dass das Gesamtbilirubin auch durch Hämolyse, Erythrozytenkonzentrate und Hämatomresorption beeinflusst werden.

### Demographische Daten

Im Gegensatz zu den PatientInnen der Studien aus der Literatur wurde bei den PatientInnen aus der Datenerhebung für diese Diplomarbeit nicht bei allen zur Diagnosesicherung SSC-CIP eine ERCP durchgeführt. Die Diagnosestellung erfolgte zum Teil durch MRCP oder anhand der klinischen Präsentation der PatientInnen und der Leberchemie. Dies wurde bereits im Kapitel Material und Methoden ausführlich beschrieben. Das durchschnittliche Alter der PatientInnen lag bei 59 Jahren, was etwas höher erscheint als in anderen Studien, aber eventuell durch die hohe Anzahl an herzchirurgischen PatientInnen zu erklären ist. Dieses

spezielle PatientInnengut ist darauf zurückzuführen, dass nur PatientInnen eingeschlossen wurden, die an einer Intensivstation behandelt wurden, die Centricity verwendet - darunter fällt die Intensivstation für Herz- und Transplantationschirurgie. Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation variiert ebenfalls sehr, so wie es auch in den anderen genannten Studien der Fall war.

### Probleme bei der Datenerhebung

Die geplante Auswertung der Daten, in Zusammenarbeit mit dem IMI ist zwar erfolgt, konnte aber für diese Arbeit nicht herangezogen werden, da sich diese Daten als nicht plausibel herausstellten und sich im Rahmen einer Überprüfung durch Abgleichen mit den openMEDOCS Daten als fehlerhaft erwiesen.

Das Richtigstellen dieser Datensätze war in einem absehbaren Zeitraum für diese Diplomarbeit leider nicht mehr möglich. Die Ursache für die fehlerhaften Daten muss erst ermittelt werden und in weiterer Folge an einer Lösung gearbeitet werden. Hierzu muss im Fall der Labordaten der Exportweg genau nachvollzogen werden und wiederum mit den im openMEDOCS vorhandenen Daten verglichen werden. Die exportierten Vitalparameter konnten noch nicht überprüft werden, da dies ebenfalls mit einem den zeitlichen Rahmen einer Diplomarbeit sprengenden Aufwand verbunden ist. Da die Daten aufgrund der zum Teil sehr großen Datenmenge aggregiert wurden, lässt sich dies nicht direkt mit den Daten aus dem Centricity abgleichen. Bei den Parametern, wie z.B. den ARTsys, gibt es pro PatientIn teilweise über 150.000 Messwerte, da in etwa alle zwei Minuten eine Messung stattfindet. Bei Überprüfung der Daten fiel auf, dass zum Teil in derselben Sekunde für denselben Parameter verschiedene Messwerte vorliegen. Wir gehen davon aus, dass Fehlmessungen im Rahmen des Exports der Daten nicht aus dem Datensatz entfernt wurden und daher den Datensatz verfälschen. Welche dieser Werte als Fehlmessung zu werten sind, konnte bislang noch nicht erhoben werden und um diese Frage zu klären, muss die Softwareentwicklungsfirma eingebunden werden. Auch an der Aggregation der Daten muss noch gearbeitet werden, um je nach Fragestellung nach internationalen Standards aggregierte Werte pro Minute, Stunde und in Tagen bereitstellen zu können, um eine der Good scientific practice entsprechende Verarbeitung der Daten zu gewährleisten.

Um mehr Wissen über die Pathogenese und Faktoren, die eine Entwicklung der SSC-CIP eventuell vorhersagen können oder zumindest eine gewisse „awareness“ bei gefährdeten PatientInnen zu schaffen und selbstverständlich auch um Behandlungskonzepte daran anzupassen, sind größer angelegte Studien notwendig. Bisher sind in der Literatur keine multizentrischen Studien zur SSC-CIP bekannt, welche wahrscheinlich aber, aufgrund der geringen Fallzahlen dringend notwendig wären.

Die Problematik steckt hierbei vermutlich, so wie im Fall dieser Arbeit, bei dem Punkt „Big Data“. Es werden zwar große Mengen an Daten erfasst, und stehen in verschiedenen Systemen zur Verfügung, jedoch ist das fehlerfreie Zusammenführen dieser Daten eine enorme Herausforderung. Die Fallzahl dieser Arbeit, die bereits zu Beginn relativ gering war, wurde durch die Verwendung verschiedener Dokumentationssysteme, auf den verschiedenen Intensivstationen weiter eingeschränkt, da dies das Zusammenführen vorhandener Daten erschwert. Der Export der Daten aus den Intensivmanagement Systemen, muss durch den jeweiligen technischen Support erfolgen und führt zu unterschiedlichen Dateiformaten, die unter großem Aufwand modifiziert werden müssen, um in eine gemeinsame Datenbank aufgenommen werden zu können. Hierfür muss aber erst für jede Software ein standardisierter Export der Daten definiert werden, da es selbst bei neuerlichem Export aus demselben System zu Inkompatibilität gekommen ist und diese Daten im Rahmen unserer Studie nicht verwertet werden konnten. Die Lösung dieser Probleme liegt zwar auf der Hand, ist aber, wie bereits erwähnt, enorm zeit- und ressourcenaufwändig. Wenn man jedoch bedenkt, dass für jede Studie, die große Datenmengen aus verschiedenen Systemen benötigt, die Zusammenführung der Daten in wochen- bis monatelanger Arbeit erfolgt, relativiert sich der Aufwand für ein standardisiertes System wahrscheinlich in absehbarer Zeit. Im Bereich des Qualitätsmanagements auf der Intensivstation könnte eine solche Datenbank ebenfalls eingesetzt werden.

Es wäre wünschenswert prädiktive Faktoren zu identifizieren um das Behandlungskonzept von RisikopatientInnen entsprechend anpassen zu können. Wie in Leonhardt et al. (31) bereits aufgeführt, kann im Falle von hypotensiven Krisen die Verabreichung von Katecholaminen wie Epinephrin, Norepinephrin,

Dopamin und Dobutamin, zwar den systemischen Blutdruck verbessern, jedoch weisen diese Substanzen unterschiedliche Effekte in der Versorgung des Splanchnikusgebiets auf. Dobutamin weist nicht nur eine Verbesserung der Versorgung des mesenterischen Blutflusses auf, sondern hat scheinbar auch einen positiven Effekt auf die Leberperfusion. Im Vergleich dazu weisen Epinephrin und Norepinephrin einen dosisabhängigen negativen Effekt der Versorgung der viszeralen Organe auf und könnten in hohen Dosen die Entstehung einer SSC-CIP begünstigen. Größer angelegte Studien könnten diesen Effekt bestätigen und bei entsprechend geeigneten PatientInnen Dobutamin als präferiertes Katecholamin empfehlen.

Experimentelle Studien zeigen, dass lungenprotektive mechanische Beatmung mit hohem PEEP die gastrointestinale Mikrozirkulation negativ beeinflusst. Dies führt zur Hypothese, dass eine Beatmung mit hohem PEEP zu einer Ischämie der Gallengänge beitragen kann. Dies konnte bisher noch nicht erwiesen werden, sollte jedoch, nachdem alle beschriebenen PatientInnen in der Literatur mechanisch beatmet wurden, weiterverfolgt werden (31). An dieser Stelle stellt sich die Frage, in wie weit sich dieser Faktor in der intensivmedizinischen Betreuung tatsächlich beeinflussen lässt und mit den akut notwendigen Modalitäten vereinbar ist.

## Ausblick

Wie bereits erwähnt müssen in weiterer Folge die Probleme bei der Erstellung der Datenbank identifiziert und behoben werden. Sobald dieser Schritt erfolgt ist, soll nochmals versucht werden ein wesentlich breiteres Spektrum an Daten zu erheben um eine neuerliche Auswertung durchzuführen. Wenn dies gelingt, wäre es vielleicht möglich, neue Erkenntnisse über diese komplexe Erkrankung zu gewinnen. Um die Fallzahlen zu erhöhen, könnte versucht werden, andere Dokumentationssysteme einzugliedern oder den Export so zu standardisieren, dass auch Daten von anderen Kliniken, die dasselbe System verwenden, einfließen zu lassen.

## Literaturverzeichnis

1. Walter S, Hubert B. Klinische Pathophysiologie. Thieme G, editor 2006.
2. Jan B, Josef B, Rainer D, Heimo E, Stephan F. Duale Reihe Physiologie. 3 ed: Thieme; 2016.
3. Anderhuber F, Brehmer A. 12. Bauchhöhle, Cavitas abdominis (abdominalis). Waldeyer - Anatomie des Menschen 2009.
4. Hafferl A, Thiel W. Bauch. In: Thiel W, editor. Lehrbuch der Topographischen Anatomie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1969. p. 393-558.
5. Florian H. Biochemie des Menschen. 4 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009.
6. Böcker WD, H.; Heitz, Ph. U.; Moch, H. Pathologie. 4 ed: Urban & Fischer; 2008.
7. Manns MP, Cieplik N. Pathophysiologie der Entzündung und Fibrose. In: Manns MP, Schneidewind S, editors. Praxis der Hepatologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 15-21.
8. Kiriya S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences. 2018;25(1):17-30.
9. Weismüller TJ, Lankisch T. Primär sklerosierende Cholangitis. In: Manns MP, Schneidewind S, editors. Praxis der Hepatologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 101-7.
10. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. J Hepatol. 2017;67(6):1298-323.
11. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. Am J Gastroenterol. 2015;110(5):646-59; quiz 60.
12. Liver EAFTSOT. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. Journal of hepatology. 2009;51(2):237-67.
13. Herold Gea. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold; 2019.
14. Williamson KD, Chapman RW. Primary sclerosing cholangitis: a clinical update. British Medical Bulletin. 2015;114(1):53-64.
15. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009;51(2):237-67.
16. Ruemmele P, Hofstaedter F, Gelbmann CM. Secondary sclerosing cholangitis. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2009;6:287.
17. Hadem J, Schneider A, Manns MP. sekundär sklerosierende Cholangitis. In: Manns MP, Schneidewind S, editors. Praxis der Hepatologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 221-6.
18. Gelbmann CM, Rümmele P, Wimmer M, Hofstädter F, Göhlmann B, Endlicher E, et al. Ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. The American journal of gastroenterology. 2007;102(6):1221.
19. Benninger J, Grobholz R, Oeztuerk Y, Antoni CH, Hahn EG, Singer MV, et al. Sclerosing cholangitis following severe trauma: Description of a remarkable disease entity with emphasis on possible pathophysiologic mechanisms. World Journal of Gastroenterology : WJG. 2005;11(27):4199-205.

20. Gossard AA, Angulo P, Lindor KD. Secondary sclerosing cholangitis: a comparison to primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(6):1330.
21. Voigtländer T, Negm A, Schneider A, Strassburg C, Manns M, Wedemeyer J, et al. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: model of end-stage liver disease score and renal function predict outcome. *Endoscopy*. 2012;44(11):1055-8.
22. Leonhardt S, Veltzke-Schlieker W, Adler A, Schott E, Eurich D, Faber W, et al. Secondary Sclerosing Cholangitis in Critically Ill Patients: Clinical Presentation, Cholangiographic Features, Natural History, and Outcome: A Series of 16 Cases. *Medicine*. 2015;94(49):e2188.
23. Kirchner GI, Scherer MN, Obed A, Ruemmele P, Wiest R, Froh M, et al. Outcome of patients with ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46(4):471-8.
24. Engler S, Elsing C, Flechtenmacher C, Theilmann L, Stremmel W, Stiehl A. Progressive sclerosing cholangitis after septic shock: a new variant of vanishing bile duct disorders. *Gut*. 2003;52(5):688-93.
25. Roma MG, Crocenzi FA, Sanchez Pozzi EA. Hepatocellular transport in acquired cholestasis: new insights into functional, regulatory and therapeutic aspects. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2008;114(9):567-88.
26. Esposito I, Kubisova A, Stiehl A, Kulaksiz H, Schirmacher P. Secondary sclerosing cholangitis after intensive care unit treatment: clues to the histopathological differential diagnosis. *Virchows Archiv*. 2008;453(4):339-45.
27. Deltenre P, Valla DC. Ischemic cholangiopathy. *Seminars in liver disease*. 2008;28(3):235-46.
28. Kirchner GI, Rümmele P. Update on sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Visceral Medicine*. 2015;31(3):178-84.
29. Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Seminars in liver disease*. 2007;27(1):77-98.
30. Jüngst C, Stadlbauer V, Reichert MC, Zimmer V, Weber SN, Ofner-Ziegenfuß L, et al. NOD2 gene variants confer risk for secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Scientific Reports*. 2017;7:7026.
31. Leonhardt S, Veltzke-Schlieker W, Adler A, Schott E, Hetzer R, Schaffartzik W, et al. Trigger mechanisms of secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Critical Care*. 2015;19(1):131.
32. Jaeger C, Mayer G, Henrich R, Gossner L, Rabenstein T, May A, et al. Secondary sclerosing cholangitis after long-term treatment in an intensive care unit: clinical presentation, endoscopic findings, treatment, and follow-up. *Endoscopy*. 2006;38(7):730-4.
33. Voigtländer T, Jaeckel E, Lehner F, Manns MP, Lankisch TO. Liver transplantation for critically ill patients with secondary sclerosing cholangitis: Outcome and complications. *Liver Transplantation*. 2015;21(10):1295-9.
34. Scheppach W, Druge G, Wittenberg G, Mueller JG, Gassel AM, Gassel HJ, et al. Sclerosing cholangitis and liver cirrhosis after extrabiliary infections: report on three cases. *Critical care medicine*. 2001;29(2):438-41.
35. Kulaksiz H, Heuberger D, Engler S, Stiehl A. Poor outcome in progressive sclerosing cholangitis after septic shock. *Endoscopy*. 2008;40(3):214-8.

36. Weig T, Schubert MI, Gruener N, Dolch ME, Frey L, Miller J, et al. Abdominal obesity and prolonged prone positioning increase risk of developing sclerosing cholangitis in critically ill patients with influenza A-associated ARDS. *European Journal of Medical Research*. 2012;17(1):30.
37. Kirchner G, Klingsiek E, Hartl J, Langgartner J, Zuber-Jerger I, Scherer M, et al. 938 NATURAL HISTORY OF SCLEROSING CHOLANGITIS IN CRITICALLY ILL PATIENTS (SC-CIP): PREDICTORS AND OUTCOME. *Journal of Hepatology*. 2013;58:S386-S7.
38. Schade I, Radakovic D, Hoffmann J, Sommer S-P, Stefenelli U, Schimmer C, et al. Secondary sclerosing cholangitis in cardiac surgical patients: A complication with a dismal prognosis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2017;154(3):906-12.