

**Diplomarbeit**

**Knochengesundheit bei cholestatischen  
Lebererkrankungen nach intensivmedizinischer  
Behandlung**

eingereicht von

**Florian Mayr**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

**Klinische 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 der

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

**Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie**

unter der Anleitung von Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. Karin Amrein, MSc

Graz, am 04.02.2019

*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 04.02.2019*

*Florian Mayr eh.*

## Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei meinen engagierten Diplombetreuerinnen **Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. Vanessa Stadlbauer-Köllner** und **Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. Karin Amrein, MSc** bedanken, insbesondere für ihre Unterstützung und Motivation bei der Betreuung dieser Arbeit. Mit ihrer Fachkompetenz und Freundlichkeit standen sie mir zur Seite und waren für etwaige Fragen jederzeit erreichbar. Unter anderem waren die 2 wöchentlichen Journalclub-Meetings in der Gastroenterologie sehr hilfreich, um offene Fragen zu klären. Auch für das Forschungsmodul möchte ich mich bei **Mag.<sup>a</sup> rer.nat. Dr.<sup>in</sup> sci.med. Bettina Leber** für ihre Unterstützung und ihre Geduld im Zelllabor erkenntlich zeigen.

Außerdem möchte ich mich bei der **Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel (ÖGKM)** für den Projektpreis 2014 und die damit verbundene Unterstützung für die Durchführung dieser Arbeit bedanken.

Nicht zu vergessen sind meine Eltern **Christa** und **Manfred**, die mir dieses Studium nicht nur finanziell ermöglichten, sondern mich auch auf meinem Weg seit jeher unterstützt haben.

Weiters möchte ich die Geduld und Unterstützung meiner Freundin wertschätzen, die mich immer wieder motiviert hat, meine Ziele zu verfolgen. Bei meinen Freunden und Studienkollegen möchte ich mich für die freudvollen Jahre im und abseits des Studiums bedanken und blicke zuversichtlich auf die noch kommenden Herausforderungen.

## **Kurzzusammenfassung**

### **Hintergrund**

Weltweit erkranken circa 8,9 Millionen Menschen jedes Jahr an einer Osteoporose. Die Folgen sind für den einzelnen Patienten und die einzelne Patientin sowie für das Gesundheitssystem fatal. Die Osteoporose ist mit 20% Mortalität bedingt durch Komorbiditäten bei osteoporotischen Frakturen eine ernstzunehmende Diagnose. Im Vergleich dazu sind cholestatische Lebererkrankungen selten. Die in der Arbeit untersuchte Literatur beschreibt eine erhöhte Prävalenz von Osteoporose bei primär biliärer Cholangitis und primär sklerosierender Cholangitis. Dieses Zusammenspiel aus Leber und Knochenmetabolismus wird auch als hepatische Osteodystrophie bezeichnet. Die vorliegende Arbeit beschreibt den Knochenstoffwechsel bei einer seltenen cholestatischen Lebererkrankung, der sekundär sklerosierenden Cholangitis des kritisch Kranken (SSC-CIP). Ziel dieser Untersuchung ist es, die Osteoporose-Prävalenz und den Knochenzustand bei SSC-CIP zu analysieren.

### **Methoden**

Als Grundlage dieser Arbeit dient eine Literaturrecherche zum Thema cholestatische Lebererkrankungen und Osteoporose. Für die SSC-CIP gab es bislang keine Daten zur Knochengesundheit. Bei elf Patienten und Patientinnen, die im Zuge ihres intensivmedizinischen Aufenthalts eine SSC-CIP entwickelt haben, wurden verschiedene Laborparameter, Knochendichtemessungen und „fracture risk assesment tool“ Scores (FRAX-Scores) erhoben. Diese Daten dienen dazu, die Prävalenz und den Knochenzustand bei SSC-CIP zu beschreiben. Die Patienten und Patientinnen wurden mittels T-Score und Knochenzustand in verschiedene Gruppen unterteilt und untereinander nach den Kriterien Osteoporose, Osteopenie und normale Knochendichte verglichen.

## Ergebnisse

Die Studienkohorte bestand aus acht Männern und drei Frauen mit einem mittleren Alter von  $57 \pm 9$ . Sieben von elf Patienten zeigten bereits Frakturen in der Anamnese, welche jedoch durch ein adäquates Trauma verursacht worden waren. Der Mittelwert des T-Scores an der Lendenwirbelsäule betrug  $-0,51 \pm 1,73$ , am Femurhals  $-1,10 \pm 1,32$  und am gesamten Femur  $-0,76 \pm 1,46$ . Der Z-Score zeigte an der Lendenwirbelsäule einen Mittelwert von  $-0,2 \pm 1,4$ , am Femurhals  $-0,4 \pm 1,1$  und am gesamten Femur  $-0,3 \pm 1,2$ . Die Knochenmineraldichte (KMD) an der Lendenwirbelsäule zeigte einen Mittelwert von  $1,157 \text{ g/cm}^2 \pm 0,223$ , am Femurhals von  $0,907 \text{ g/cm}^2 \pm 0,187$  und am gesamten Femur von  $0,971 \text{ g/cm}^2 \pm 0,203$ . Der Mittelwert von 25-(OH)Vitamin-D<sub>3</sub> lag bei  $24,7 \text{ ng/ml} \pm 8,8$  und unterschied sich in den Gruppen Osteoporose und normale Knochendichte nicht signifikant. 18,2% (95% KI 0-45,5%) wurden mithilfe des T-Scores als osteoporotisch und weitere 27,3% im osteopenischen Bereich klassifiziert. In der Normalbevölkerung liegt die Osteoporose-Prävalenz in der altersmäßig vergleichbaren Population bei 10%. Der FRAX-Score ergab in der SSC-Kohorte einen Mittelwert von  $10,7\% \pm 9,1$  10-Jahres Frakturrisiko. Weiters zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen Bilirubin und T-Score ( $p=0.04$ ) in der Studienkohorte.

## Schlussfolgerung

In der Literatur wird eine hohe Prävalenz an Osteoporose bei Patienten und Patientinnen mit primär biliärer Cholangitis und primär sklerosierender Cholangitis beschrieben. Bei der SSC-CIP spiegelt die niedrige KMD am Schenkelhals, die FRAX-Risikoabschätzung und der T-Score einen schlechten Knochenzustand wieder. Aufgrund der geringen Stichprobengröße ist die hohe Prävalenz an Osteoporose in der SSC-CIP-Kohorte mit einem großen Konfidenzintervall behaftet. Interessant ist auch die inverse Korrelation zwischen Bilirubin und T-Score, die sich in der SSC-Kohorte ergab: Je höher das Bilirubin, desto schwerer die Osteoporose. In anderen Studien wird dieser Zusammenhang zwischen Bilirubin und Knochenmineraldichte beschrieben. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen sind daher notwendig, um diese Zusammenhänge ausreichend zu klären.

## **Abstract**

### **Background**

Every year 8.4 million people are diagnosed with osteoporosis worldwide. The consequences are disastrous for the single patient and for the healthcare system. With 20% mortality caused by comorbidities through osteoporotic fractures, osteoporosis is a serious diagnosis. In comparison cholestatic liver diseases are a rare condition. Primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis were associated with an increased prevalence of osteoporosis in the literature. This association is termed hepatic osteodystrophy. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients (SSC-CIP) is a rare cholestatic liver disease, where hepatic osteodystrophy can also be suspected. The aim of this study was to describe osteoporosis prevalence and bone health in a cohort of SSC-CIP patients.

### **Methods**

A literature review was done on cholestatic liver diseases and osteoporosis. For the secondary sclerosing cholangitis there was no data on this topic. In 11 patients with SSC-CIP bone parameters, bone mineral density, fracture risk assessment tool - scores (FRAX score) and specific liver laboratory parameters were studied. The aim was to show the prevalence of osteoporosis in the SSC-CIP study group. Furthermore, the patients were divided into several groups by their T-score and bone conditions and the results were correlated by the criteria of osteoporosis, osteopenia and normal bone condition.

## Results

The study cohort included eight men and three women with an average age of  $57 \pm 9$  years. 7/11 patients showed fractures, which were caused by adequate traumas. The mean value of the T-Score at the lumbar spine was  $-0,51 \pm 1,73$ , at the femur neck  $-1,10 \pm 1,32$  and at the entire femur  $-0,76 \pm 1,46$ . The Z-Score showed a mean value of  $-0,2 \pm 1,4$  at the lumbar spine, of  $-0,4 \pm 1,1$  at the femur neck and of  $-0,3 \pm 1,2$  at the entire femur. The bone mineral density (BMD) was  $1,157 \text{ g/cm}^2 \pm 0,223$  at the lumbar spine,  $0,907 \text{ g/cm}^2 \pm 0,187$  at the femur neck and  $0,971 \text{ g/cm}^2 \pm 0,203$  at the entire femur. In contrast, the 25-OH vitamin D<sub>3</sub> values showed no significant difference between patients with osteoporosis and normal bone condition. The mean value of vitamin D<sub>3</sub> was  $24.7 \text{ ng/ml} \pm 8.8$ . 18.2% (CI 95% 0-45.5%) of the patients were diagnosed with osteoporosis and further 27.3% were osteopenic. In comparison, the prevalence of osteoporosis in a healthy age matched control population is 10%. The FRAX-Score showed a mean value of  $10,7\% \pm 9,1$  10-year fracture risk. Moreover, an inverse correlation ( $p=0.04$ ) of bilirubin and T-Score was observed.

## Conclusion

A higher prevalence of osteoporosis in primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis patients has been described in the literature. In the SSC-CIP cohort the BMD on the femur neck, the FRAX-Score and the T-score presented a bad bone condition. However, the high prevalence of osteoporosis in the SSC-CIP study cohort is afflicted with a big confidence interval because of the small sample size. Moreover, we found an inverse correlation of bilirubin and the T-Score: Higher bilirubin was associated with more severe osteoporosis. In other studies, the correlation between bilirubin and BMD was described. Further studies with a higher sample size are necessary to explain these associations.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Kurzzusammenfassung</b> .....	iii
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	vii
<b>Glossar und Abkürzungen</b> .....	ix
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	xi
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	xii
<b>1 Einleitung</b> .....	13
1.1 Osteoporose.....	13
1.1.1 Einteilung der Osteoporose und Risikofaktoren .....	14
1.1.2 Pathogenese der Osteoporose .....	16
1.2 Cholestatische Lebererkrankungen.....	20
1.2.1 Primär biliäre Cholangitis .....	21
1.2.2 Primär sklerosierende Cholangitis .....	23
1.3 Sekundär sklerosierende Cholangitis des kritisch kranken Patienten .....	25
1.3.1 Pathogenese.....	25
1.3.2 Risikofaktoren .....	27
1.3.3 Symptomatik .....	28
1.3.4 Diagnostik, Bildgebung und Histologie.....	28
1.3.5 Therapie der SSC-CIP .....	29
1.4 Cholestatische Lebererkrankungen und Knochenstoffwechsel.....	30
1.5 Pathogenese der hepatischen Osteodystrophie .....	30
1.6 Diagnose der Osteoporose .....	32
1.6.1 FRAX und T-Score.....	33
1.6.2 TBS.....	35
1.6.3 Laborparameter .....	35
1.7 Therapie der Osteoporose .....	38
<b>2 Methodik</b> .....	40

2.1 Ziele und Aufbau .....	40
2.2 Literaturrecherche .....	41
2.3 Statistische Analyse .....	41
3 Ergebnisse .....	42
3.1 Gruppenstruktur .....	42
3.2 Knochendichte .....	45
3.3 Spezifische Leberparameter .....	46
3.4 FRAX- T-Score und Z-Score .....	50
3.5 Laborwerte .....	53
3.6 Endokrinologische knochenspezifische Laborparameter .....	57
3.7 Prävalenz der Osteoporose bei SSC-CIP .....	57
4 Diskussion .....	59
4.1 Osteoporose bei cholestatischen Leberkrankungen .....	59
4.2 Osteoporose bei SSC nach intensivmedizinischer Behandlung.....	60
4.3 Limitationen.....	62
4.4 Fazit und Ausblick.....	62
5 Literaturverzeichnis .....	63
6 Anhang.....	69

## Glossar und Abkürzungen

ABCB11	ATP-binding cassette, sub-family B member 11
ABCB4	ATP-binding cassette, sub-family B member 4
AE3	Anion-exchanger 3
AGE	Advanced glycation endproduct
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMA	Anti mitochondriale Antikörper
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP8B1	Probable phospholipid-transporting ATPase IC
bALP	Bone alkaline Phosphatase
BMD	Bone mineral density
BMI	Body mass index
BMP's	Bone morphogenetic proteins
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
Cl-/HCO <sub>3</sub>	Chlor/Hydrogencarbonat
CTX	Cross Laps
DAO	Diaminoxidase
DILI	Drug induced liver injury
DKK1	Dickkopf-related protein
DVO	Dachverband Osteologie
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
FGF	Fibroblast growth factor
FGF23	Fibroblast Growth factor 23
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
ft3	Freies Trijodthyronin
ft4	Freies Thyroxin
FUT2	Galactoside 2-alpha-L-fucosyltransferase 2
GGT	Gamma glutamyl transferase
HbA1c	Glycated haemoglobin
HLA	Human leukocyte antigen
ICU	Intensive care unit

IGF	Insulin like growth factor
IL	Interleukin
ITAM	Immunoreceptor tyrosine-based activation motif
ITIM	Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif
KMD	Knochenmineraldichte
LTX	Lebertransplantation
MAP	Mean arterial pressure
M-CSF	Macrophage colony-stimulating factor
MDR2	Multidrug resistance protein 2
MDR3	Multidrug resistance protein 3
MOF	Major osteoporotic fracture
MRCP	Magnetresonanzt-Cholangiopankreatikographie
NFATc1	Nuclear factor of activated T-cells
NF- $\kappa$ B	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2
OC	Osteocalcin
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PDGF	Platelet derived growth factor
PEEP	Positive end-expiratory pressure (PEEP)
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PTH	Parathormon
RAGE	Receptor for advanced glycation endproducts
RANKL	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand
ROS	Reactive oxygen spezies
RUNX	Runt-related transcription factor
SSC	Sekundär sklerosierende Cholangitis
SSC-CIP	Secondary sclerosing cholangitis of critical ill patients
TGF- $\beta$	Tumor growth factor beta
TGR5	G protein-coupled bile acid receptor 1
TRAP	Tartrat resistente saure Phosphatase Typ 5b
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UDCA	Ursodeoxycholsäure
ULN	Upper limit of normal
WHO	World Health Organization

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Pathomechanismen die zu Osteoporose führen. Adaptiert nach Pietschmann P. et al. (8). .....	19
Abbildung 2. Möglicher Pathomechanismus bei PSC und CED. Adaptiert nach Dyson et al. (34). .....	25
Abbildung 3. Verschiedene Ausgussformationen. Adaptiert nach Leonhardt S. et al. (45). .....	29
Abbildung 4. Screenshot des FRAX-Tools (59). .....	33
Abbildung 5. Ursachen für ICU Behandlung.....	42
Abbildung 6. Knochendichte der Studienkohorte.....	45
Abbildung 7. Gamma-GT Verteilung (U/l).....	47
Abbildung 8. Unterschiedliche Bilirubin Verteilung. ....	48
Abbildung 9. Korrelation nach Pearson T-Score am Schenkelhals-gesamtes Bilirubin. ....	49
Abbildung 10. Korrelation nach Pearson T-score- direktes Bilirubin.....	49
Abbildung 11. T-score Verteilung. ....	51
Abbildung 12. Z-Score.....	52
Abbildung 13. Knochenspezifische Parameter. ....	53
Abbildung 14. Vitamin D3 Verteilung nach Knochenzustand .....	54
Abbildung 15. bALP nach Knochenzustand. ....	55
Abbildung 16. HbA1c nach Knochenzustand. ....	56
Abbildung 17. Prävalenz der Osteoporose.....	58

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. PBC im Gegensatz zur Autoimmunhepatitis, adaptiert nach Carey et al.(21). .....	22
Tabelle 2. Grenzwerte: T-Score und TBS (62). .....	34
Tabelle 3. FRAX-Risikofaktoren. adaptiert nach (59). .....	34
Tabelle 4. Varianzanalyse zwischen den Gruppen.....	44
Tabelle 5. Leberparameter. ....	46
Tabelle 6. Leberspezifische Laborparameter. ....	46
Tabelle 7. FRAX Scores.....	50
Tabelle 8. Knochenspezifische Parameter. ....	57
Tabelle 9. Knochenparameter. ....	57
Tabelle 10. Prävalenz und KI 95%. ....	58

# 1 Einleitung

## 1.1 Osteoporose

Die Osteoporose ist eine Skeletterkrankung, die durch eine Störung der Mikroarchitektur und einen Verlust an Knochenmasse geprägt ist (1, 2). Laut den DVO Leitlinien ist die Osteoporose eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist. Ein darauffolgender Anstieg der Knochenfragilität und die Neigung zu Frakturen ist charakteristisch. Wenn bereits Frakturen als Folge der Osteoporose aufgetreten sind, liegt eine manifeste Osteoporose vor (3).

Die Osteoporose nimmt mit fortgeschrittenem Alter zu und tritt häufiger beim weiblichen Geschlecht auf. Sie führt zu einer erhöhten Rate an Frakturen sowie in weiterer Folge zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität und Gesundheit (4). Besonders häufig sind Frakturen im Bereich der Lendenwirbelsäule, des Femur-Halses und des Handgelenks. Das Ansteigen der Mortalitätsrate in den darauffolgenden zwölf Monaten auf bis zu 20% zeigt, wie gravierend die Konsequenzen dieser Krankheit sind. Insbesondere die Entwicklung von Folgeerkrankungen, bedingt durch Immobilität, wie Pneumonie oder thromboembolische Ereignisse führen zu dieser erhöhten Sterblichkeit. Die Osteoporose ist meist klinisch stumm und wird erst nach der ersten Fraktur erkannt (5).

Die mittlere Prävalenz der Osteoporose der über 50-Jährigen beträgt in Deutschland 14%. Bei Frauen liegt sie bei 24%, bei Männern hingegen bei 6% der über 50-Jährigen. Die Inzidenz der Osteoporose wird in Deutschland auf 885.000 Neuerkrankungen jährlich geschätzt (4). Weltweit sind es mehr als 8,9 Millionen und in Europa circa 3,5 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr (6). Die Kosten für das Krankheitsmanagement der Osteoporose werden für Europa auf 37 Milliarden Euro geschätzt. Diese Zahlen legen die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnose und einer damit einhergehenden adäquaten Therapie nahe. Die Früherkennung ist insbesondere in Hinblick auf Komplikationen überaus wichtig (4, 6).

### 1.1.1 Einteilung der Osteoporose und Risikofaktoren

Die primäre Osteoporose ist mit ca. 95% in Bezug auf alle Osteoporose-Erkrankungen die häufigste Form. Zu ihr gehören unter anderem: Die postmenopausale Osteoporose (= Typ I Osteoporose), die senile Osteoporose (= Typ II Osteoporose) und die idiopathische Osteoporose. Die sekundäre Osteoporose betrifft nur ca. 5% aller Osteoporose-Erkrankungen (7). Besonderen Einfluss auf die Entwicklung einer Osteoporose und die damit einhergehenden Frakturen haben Risikofaktoren. Das Frakturrisiko wird maßgeblich durch das Lebensalter bestimmt. In Deutschland steigt die Frakturrate im Alter zwischen 50 und 90 Jahren um das Zwei- bis Vierfache pro Dekade an. Die gesamte Gruppe der „major osteoporotic fractures“ (MOF) (Hüftfrakturen, Wirbelkörperfrakturen, Oberarmfrakturen, Unterarmfrakturen) verdoppeln sich in dieser Gruppe jedes Jahrzehnt. Außerdem ist das Alter, unabhängig von der Knochendichte oder klinischen Faktoren, ein unabhängiger Risikofaktor (8, 9). Frauen haben gegenüber Männern ein höheres Risiko, eine Fraktur zu erleiden (10). Darüber hinaus sind bereits erlittene Wirbelkörperfrakturen ein Risikofaktor für weitere osteoporotische Frakturen (11). Laut den DVO-Leitlinien (3) für Osteoporose sind weitere Risikofaktoren unter anderem: Nichtvertebrale Frakturen nach dem 50. Lebensjahr, proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter, multiple intrinsische Stürze, Immobilität, verminderte Handgriffstärke, Nikotin und chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD), Untergewicht, Vitamin-D- und Kalziummangel, hohes Homozystein, erhöhtes C-reaktives Peptid, Hyponatriämie sowie eine hohe Kadmium und Alkoholzufuhr (3).

Überdies werden folgende Erkrankungen laut den DVO-Leitlinien (3), mit einer Osteoporose assoziiert: Cushing-Syndrom und subklinischer Hyperkortisolismus, primärer Hyperparathyreoidismus, Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz, subklinische und manifeste Hyperthyreose, Diabetes mellitus Typ 1 und 2, rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans, B-II-Magenresektion oder Gastrektomie, Epilepsie und Antiepileptika, Herzinsuffizienz, Zöliakie und monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (3).

Darüber hinaus begünstigen folgende medikamentöse Interventionen die Entwicklung einer Osteoporose: hormonablativ Therapie, männlicher Hypogonadismus anderer Ursache, Aromatasehemmer, Glukokortikoide, Therapie mit Thiazolidindionen (Glitazonen), Medikamente die Stürze begünstigen, Depression oder Antidepressiva, Protonenpumpenhemmer, Schleifendiuretika und Kontrazeptiva (3).

## 1.1.2 Pathogenese der Osteoporose

Die Entwicklung einer Osteoporose ist vom Knochenaufbau und der Resorption abhängig. Knochen besteht aus Grundsubstanz (Typ-I-Kollagen, Proteoglykane, Osteocalcin, Fibronectin), Mineralien ( $\text{Ca}^{2+}$ , Phosphat,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) und Zellen (Osteozyten, Osteoblasten und Osteoklasten) (12).

### Osteoblasten

Osteoblasten entstehen unter dem Einfluss von „bone morphogenetic proteins“, sogenannten BMP's, aus Prognitorzellen und werden in ihrer Differenzierung durch Wachstumsfaktoren beeinflusst (IGF, FGF, PDGF, TGF- $\beta$ ). Diese Wachstumsfaktoren stimulieren die Bildung von alkalischer Phosphatase, die durch Spaltung von Pyrophosphat die Mineralisierung und somit die Knochenbildung fördert (12). Osteoblasten sorgen für den Aufbau des Knochens, Osteoklasten sind für die Resorption zuständig. Die aus mesenchymalen Prognitorzellen entstandenen Osteoblasten werden durch den Einfluss der genannten Faktoren in ihrem Überleben und ihrer Funktion nachhaltig beeinflusst (13).

Besondere Wichtigkeit für die Entwicklung der Osteoblasten kommt dem Transkriptionsfaktor „runt-related transcription factor 2“ (RUNX) zu. RUNX ist für die Differenzierung der Osteoblasten zuständig und führt bei seiner Inhibierung zu einem Verlust der Mineralisierungsfähigkeit des Knochens *in vivo* und der Knochenmarkerproduktion von Osteoblasten *in vitro* (13, 14).

Osteoblasten wiederum produzieren ihrerseits positive und negative Faktoren für die Osteoklastogenese. Diese sind: der "receptor activator of nuclear factor (NF)- $\kappa$ B ligand" (RANKL), aber auch Osteoprotegerin. Über den RANKL stimulieren die Osteoblasten die Bildung von Osteoklasten aus hämatopoetischen Prognitorzellen. Osteoprotegerin, das am RANK-Rezeptor bindet, hemmt hingegen die Osteoklastenentwicklung (12).

Hemmend auf Osteoblasten wirken das „dickkopf-related protein 1“ (DKK1) and Sklerostin. Letzteres wird über einen bestimmten Signalweg, den „Wnt signaling pathway“, von Osteozyten gebildet. Beta-Catenin aktiviert über den Wnt-Signalweg die Osteoblastogenese. Bei einer Hemmung dieses Signalweges kommt es zum

Funktionsverlust der Osteoblasten (15). Dies geschieht durch DKK1 und Sklerostin. Darüber hinaus unterdrücken Zytokine (IL-6) und der Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha (TNF-Alpha) die Funktion des Knochenaufbaus von Osteoblasten (13).

### Osteoklasten

Osteoklasten werden aus hämatopoetischen Stammzellen gebildet. Der „macrophage colony-stimulating factor“ (M-CSF) und die Bindung am c-Fms-Rezeptor aktivieren diese. M-CSF wird durch Osteoblasten gebildet. Der "receptor activator of NF- $\kappa$ B" (RANK) mit dem dazugehörigen RANKL dient der Osteoklasten-Differenzierung. Gebildet werden diese einerseits durch die Osteoblasten, Osteozyten und Fibroblasten, aber auch durch Zellen des Immunsystems wie T-Zellen und dendritische Zellen. Als Kofaktor für die Differenzierung dienen „immunoreceptor tyrosine-based activation motif“ (ITAM), oder „immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif“ (ITIM) (13).

Die RANK-RANKL-Interaktion führt zu einer Vielzahl weiterer Faktoren, die zu einer Differenzierung der Osteoklasten führt (tartrate-resistant acid phosphatase, calcitonin receptor and cathepsin K (NFATc1,)). NFATc1 spielt eine besondere Rolle bei der Entwicklung von Osteoklasten und wird von vielen Faktoren beeinflusst. Bei einem Fehlen dieses Transkriptionsfaktors kommt es in weiterer Folge zu einem Verlust der Funktion von Osteoklasten (16, 17).

Als negativer Regulator der Osteoklasten dient Osteoprotegerin, das Osteoblasten, dendritischen Zellen und B-Lymphozyten produzieren. Auch einige Zytokine beeinflussen die Bildung von Osteoprotegerin (Interferon- $\gamma$ , IL-3, IL-4, IL-10 oder IL-12) (13).

Das Immunsystem kann den Knochenmetabolismus modulieren. Einerseits spielt es eine besondere Rolle bei der Osteoklastogenese und wirkt durch die Produktion von Zytokinen, TNF-Alpha und RANKL. Andererseits konnte gezeigt werden, dass im Zuge einer Östrogendefizienz die T-Zell-Aktivierung zunimmt und damit einhergehend eine immunologische Antwort entsteht. Dies kann zur Entwicklung einer Osteoporose führen (18).

IL-1, IL-6, und TNF-Alpha sind als osteoklasten-stimulierende Hauptfaktoren für eine negative Knochenbilanz mit mehr Resorption als Aufbau verantwortlich. TNF-Alpha stimuliert die Osteoklasten direkt und indirekt über M-CSF. Auch die

Assoziation zwischen entzündlichen Erkrankungen (Rheumatoide Arthritis) und Osteoporose sind weitere Beispiele für den Zusammenhang von Inflammation und Osteoporose (13).

*In vivo* konnte zudem der Einfluss von B-Lymphozyten auf das RANK-RANKL-Osteoprotegerin-System bewiesen werden. Einerseits produzieren sie Osteoprotegerin, andererseits auch unter inflammatorischen Milieu RANKL (19).

Das Alter ist ein weiterer Faktor, der den Verlust von Knochensubstanz begünstigt. Aufgrund einer verminderten und fehlerhaften Differenzierung von Osteoblasten, vermehrter Apoptose sowie gesteigerter Osteoklastogenese ist dieser Knochenverlust bei einem alternden Skelett bedingt (13). Durch das Altern kommt es auch zu einer vermehrten Bildung von „reactive oxygen species“ (ROS). Diese führen in Kombination mit Makromolekülen wie Glukose zu einer vermehrten Bildung von „advanced glycation end products“ (AGEs). Diese lagern sich mit zunehmendem Alter vermehrt im Knochen ab und werden somit als Bestandteil des Knochenkonstrukts verwendet (13).

Dies ist besonders im Kontext von zunehmenden Diabetes Mellitus (DM) Erkrankungen von Bedeutung. DM Typ I und II beeinflussen die Entwicklung von AGEs und deren Einbau in den Knochen. Durch den Einsatz in der Knochenmatrix als Bauelement ändert sich die Struktur, von dieser Änderung ist insbesondere das Kollagen-Typ 1 betroffen. Der Knochen verliert seine Elastizität und Bruchfestigkeit. Des Weiteren vermindert sich die Bildung von Proosteoblasten zu Osteoblasten. Die Bindung von AGEs an ihrem Rezeptor RAGE führt zu einer vermehrten proinflammatorischen Aktivierung durch Zytokine. Diese wiederum führen, wie bereits beschrieben, zu einer modulatorischen Antwort der Osteogenese mit einer negativen Knochenbilanz (13).

Die Ursachen für eine gestörte Knochenbildung können zudem durch eine veränderte Ausschüttung von Parathormon (PTH) oder Calcitriol bedingt sein. Bei einer Hypokalzämie wird PTH ausgeschüttet, um das Plasmakalzium hoch zu regulieren. PTH mobilisiert auf diese Weise Kalzium aus den Knochen. Darüber hinaus können genetische Defekte auftreten, die einen Hypoparathyreoidismus bedingen. Bei einer Hyperkalzämie und einem PTH-Mangel führt dies zu einer Kalzifizierung. Der primäre und sekundäre Hyperparathyreoidismus führt hingegen zu einem Verlust an Knochensubstanz (12). Die Faktoren, die die Entwicklung einer

Osteoporose begünstigen, sind in der Abbildung 1 zusammengefasst und stellen die beschriebenen Pathomechanismen dar.

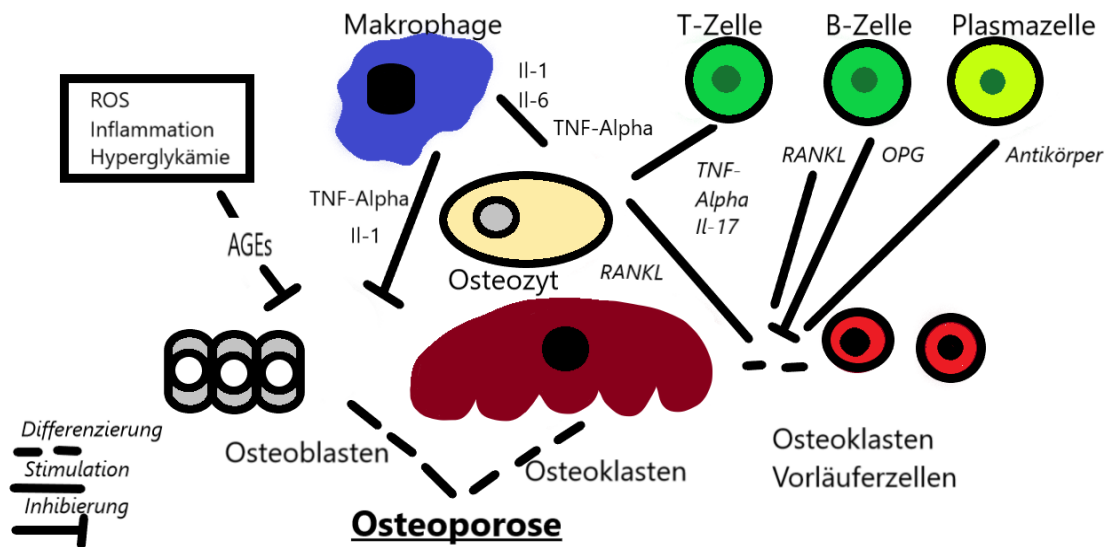


Abbildung 1. Pathomechanismen die zu Osteoporose führen. Adaptiert nach Pietschmann P. et al. (8).

## 1.2 Cholestatische Lebererkrankungen

Primär biliäre Cholangitis (PBC), primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und die sekundäre sklerosierende Cholangitis (SSC) sind chronische Erkrankungen der extra- und intrahepatischen Gallengänge. Deren progressiver Verlauf ist durch Obliterationen der Gallengänge, einer biliären Zirrhose, bis hin zu Leberversagen gekennzeichnet (20).

Die PBC tritt vermehrt bei Frauen auf und ist durch Autoantikörper charakterisiert (21).

Die PSC ist durch einen langsam fortschreitenden Prozess gekennzeichnet, der refraktär gegenüber medizinischen Therapien ist. Des Weiteren wird diese Erkrankung mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, dem cholangiozellulären Karzinom, dem Colonkarzinom und dem Gallenblasenkarzinom assoziiert. Die Ätiologie ist bislang unbekannt (22).

Die sekundär sklerosierende Cholangitis ist hingegen auf unterschiedliche Ursachen zurückzuführen. So tragen Ischämien, chirurgische Manipulationen, Infektion, Medikamentenwirkungen oder kongenitale Strikturen zur Entstehung dieser Krankheit bei (23). Darüber hinaus ist die SSC im Vergleich zur PSC weitaus seltener (24). Cholestatische Lebererkrankungen verursachen schwerwiegende Komplikationen, daher müssen sie adäquat erkannt und therapiert werden.

## 1.2.1 Primär biliäre Cholangitis

Die Erkrankung ist durch eine Destruktion der intrahepatischen Gallengänge charakterisiert, die zu Fibrosierung führt. Im progressiven Verlauf kann es zu einer Leberzirrhose kommen. Die PBC ist eine Autoimmunerkrankung, welche durch antimitochondriale Antikörper (AMA) gekennzeichnet ist. Eine hohe alkalische Phosphatase (AP) und AMA dienen zur Diagnose dieser Erkrankung. Typische Symptome sind Müdigkeit und Juckreiz. Der Großteil der Erkrankten sind Frauen. Außerdem besteht ein regionaler Unterschied bezüglich Inzidenz und Prävalenz (21).

### Histologische Klassifikation nach Carey et al.

Stadium 1: Portale Inflammation

Stadium 2: Ausweitung auf die periportal Gebiete

Stadium 3: Septale Fibrose und brückenbildende Inflammation

Stadium 4: Zirrhose

Die "florid duct lesion", die eine massive Entzündung um den Gallengang beschreibt, ist die charakteristische Histologie der PBC. Dieses typische histologische Bild tritt aber nur in 10% der PBC Fälle auf (21).

Für die Pathogenese sind Genetik und Umweltfaktoren maßgebliche Einflüsse, um eine PBC zu entwickeln. Laut Carey et al. konnte beobachtet werden, dass unterschiedlichste Noxen wie Tabakrauchen gehäuft mit dieser Erkrankung assoziiert sind (21). Die kausalen Zusammenhänge sind jedoch noch nicht ausreichend erforscht.

Bei Osteoporose konnte ein Zusammenhang zwischen der PBC und einem erhöhten Frakturrisiko festgestellt werden. Es hat sich eine Inzidenz von 20-44% Osteoporose bei PBC gezeigt (25, 26). Eine andere Studie ergab eine Prävalenz von 51,5% (27).

Des Weiteren ist ein gehäuftes Auftreten des metabolischen Syndroms zu beobachten. Viele Autoimmunerkrankungen sind mit der PBC assoziiert, wie etwa das Sjögren's Syndrom, Raynaud's Syndrom, die Hashimoto Thyreoiditis, Rheumatoide Arthritis, Psoriasis, Sklerodermie und CED. In seltenen Fällen besteht

ein sogenanntes „overlap syndrom“ zwischen Autoimmunhepatitis und PBC. Bei diesem treten typische Manifestationen beider Erkrankungen auf. Bei der Differentialdiagnostik ist insbesondere auf laborchemische Hinweise, die in Tabelle 1 dargestellt werden, zu achten. Die Entwicklung einer Leberzirrhose mit portaler Hypertension und Komplikationen wie Ösophagusvarizenblutungen, aber auch ein vermehrtes Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms sind weitere Begleiterscheinungen der PBC (21).

Primär biliäre Cholangitis	Autoimmunhepatitis
Alkalische Phosphatase > 2-mal über dem oberen Limit (ULN)	Alanin Transaminase > 5-mal ULN
Positive AMA	IgG > 2-mal ULN oder smooth muscle antibody 1:80
Typische histopathologische und morphologische Befunde der PBC („florid duct lesion“)	Mottenfraßnekrose mit periportalem/ periseptalem lymphozytärem Infiltrat

*Tabelle 1. PBC im Gegensatz zur Autoimmunhepatitis, adaptiert nach Carey et al.(21).*

Therapeutisch besteht die Möglichkeit einer medikamentösen Behandlung mittels Ursodeoxycholsäure (UDCA). In weiterer Folge kann jedoch eine Lebertransplantation notwendig werden (21).

## 1.2.2 Primär sklerosierende Cholangitis

Die PSC ist eine meist chronisch-progressive hepatobiliäre Erkrankung, die durch eine Cholestase gekennzeichnet ist. Es besteht ein Zusammenhang zwischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und der PSC sowie in weiterer Folge ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung der bereits beschriebenen Karzinome. Die PSC betrifft beide Geschlechter. Pathogenetisch sind noch nicht alle Mechanismen erforscht, die zu dieser Erkrankung führen. Insbesondere der Zusammenhang mit CED ist von Bedeutung (28).

Die PSC zeigt eine Osteoporose-Prävalenz von 15%. Vergleicht man die in dieser Studie untersuchte Population mit einer altersgleichen gesunden Kontrolle, ist das Risiko für Osteoporose 23,8-fach höher, als in der Kontrollpopulation (29).

Zudem fördert eine längere Dauer von CED die Entwicklung einer Osteoporose (29).

Es kommt im Verlauf der PSC zur Fibrosierung, Cholestase und Entzündungsreaktionen. Die Genetik spielt für diese Erkrankung eine wichtige Rolle. HLA-Moleküle sowie FUT2 und TGR5 haben dabei einen Einfluss. FUT2 ist ein Gen, das für das FUT Enzym kodiert und für die Oberflächenerkennung von Antigenen des ABO-Systems zuständig ist. Dieses Enzym ist auch mit bakteriellen und viralen Entzündungen assoziiert (28). TGR5, ein G-gekoppeltes Transportprotein auf den Cholangiozyten, ist zudem für den Gallemetabolismus bei PSC zuständig. Die Theorie der toxischen Gallenflüssigkeit, die sogenannte „biliary bicarbonate umbrella hypothesis“ besagt, dass die detergenten und hydrophoben Eigenschaften von Gallenflüssigkeit zerstörend auf die Lipidmembranen der ungeschützten Cholangiozyten wirken (30). Das Bikarbonat dient als basischer Schutzfilm für die Cholangiozyten und wirkt den zerstörenden Eigenschaften der Gallenflüssigkeit entgegen. In diesem Zusammenhang werden schützende Transporter beschrieben, die in ihrer Funktion gestört werden. Der AE3 (anion exchanger 3) ist ein Cl-/HCO<sub>3</sub>-Austauscher, der Bicarbonat auf die apikale Seite der Cholangiozyten befördert und mit dem erwähnten Mechanismus in Zusammenhang gebracht wird (31).

Die Hypothese der toxischen Galle beruht auf dem feinen Zusammenspiel zwischen protektiven und destruktiven Faktoren in den Gallengängen. Ursachen, die dieses Gleichgewicht stören, sind vor allem Sepsis, aber auch Hypotension (30, 32).

Ein weiterer Transporter ist die Phospholipid-Flippase MDR 3 (ABCB4), welche für den Austausch von protektiven Micellen mit der Galle verantwortlich ist. Im Mausmodell wurde dieser Transporter (MDR 2, der analog zum MDR 3 beim Menschen ist) und der einhergehende Mangel an Phospholipid in der Gallenflüssigkeit für dessen Pathomechanismus verantwortlich gemacht (23). Weitere Transporter sind Phosphatidylserin-Flippase (ATP8B1) und die Gallensalz-Export-Pumpe (ABCB11). Mutationen in diesen Transportern können zu Störungen des Gallestoffwechsels führen (33).

Des Weiteren ist eine Immunzelleinwanderung mit anschließender Entzündungsreaktion bei CED möglich. Einerseits ist in diesem Zusammenhang die Immunzellaktivierung bei CED relevant, andererseits aber auch die Einwanderung von Mikroben in das Gallengangsystem. Durch die darauffolgende Immunantwort, welche in der Abbildung 2 dargestellt wird, kommt es zur Entwicklung einer PSC (34). Die Mikrobiom-Hypothese, die unabhängig von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist, ist eine weitere Einflussgröße in der Pathogenese der PSC (35). Darüber hinaus konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass insbesondere Gamma-Delta-T-Zellen mit IL-17-Produktion für die Immunantwort und die Veränderung des Mikrobioms verantwortlich sind. *Lactobacillus gasseri* konnte mit einer Translokation in die Leber in Zusammenhang gebracht werden. Es zeigte sich eine erhöhte Produktion von IL-17A bei stimulierten Gamma-Delta-T-Zellen mit *L. gasseri* sowohl *in vitro* als auch *in vivo*. Außerdem wurden Fibrosierung und Inflammation durch die Behandlung mit Antikörper gegen IL-17A oder gegen den T-Zell Rezeptor reduziert (36).

Hirschfield et al. beschreiben außerdem die vaskuläre Minderversorgung des Gallenepitheliums bei fortschreitender Fibrosierung als möglichen Begleitmechanismus (28).

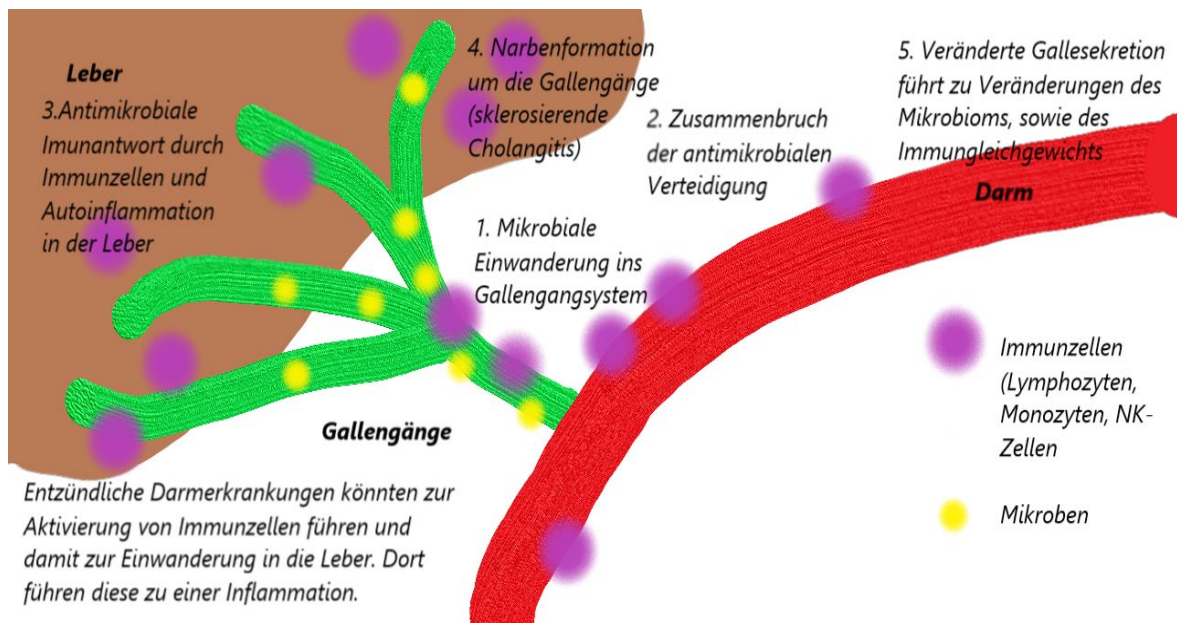


Abbildung 2. Möglicher Pathomechanismus bei PSC und CED. Adaptiert nach Dyson et al. (34).

### 1.3 Sekundär sklerosierende Cholangitis des kritisch kranken Patienten

Die sekundär sklerosierende Cholangitis bei Intensivpatienten und Intensivpatientinnen (SSC-CIP) ist eine schwere Erkrankung. In den meisten Fällen führt diese zu einer fortschreitenden Leberzirrhose, die nur durch eine Lebertransplantation kurativ behandelbar ist. Die SSC-CIP tritt während oder nach einer intensivmedizinischen Therapie auf (23, 37). Die Ursache der intensivmedizinischen Behandlung scheint in diesem Zusammenhang keine Rolle zu spielen (38).

#### 1.3.1 Pathogenese

Es gibt zwei Theorien zur Krankheitsentstehung. Die primär vermutete Pathogenese der SSC-CIP ist die der ischämischen Cholangiopathie. Während die Hepatozyten zweiseitig über die Portalvene und Leberarterie mit Blut versorgt sind, werden die Cholangiozyten nur durch den peribiliären Plexus versorgt. Aufgrund

dieses Umstandes reagieren die Gallengangzellen besonders empfindlich auf eine Ischämie (30).

Des Weiteren ergeben sich auf Intensivstationen Interventionen und Zustände nach schweren Verletzungen, die mit einer Blutunterversorgung korrelieren. Ein mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) <65mm HG begünstigt die Entstehung einer SSC-CIP. Aber auch durch Katecholamine sowie hohe Beatmungsdrücke (PEEP) wird eine Minderperfusion der Cholangiozyten provoziert (30). Die meisten Katecholaminen steigern die hepato-splanchnische Perfusion nicht (39).

Das zweite Konzept beruht auf der Theorie der toxischen Gallenflüssigkeit, die im Zusammenhang mit der PSC bereits erläutert wurde. Durch den Verlust der Funktion von Transportproteinen bildet sich toxische Gallenflüssigkeit, die destruktiv auf die Gallengänge wirkt. Insbesondere eine Sepsis und Hypotension begünstigen dies, aber auch Antibiotika können zu dieser Schädigung führen (30).

## 1.3.2 Risikofaktoren

### Genetik

Genetische Mutationen für das „nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2“ (NOD2) spielen eine wichtige Rolle bei der Erkennung bakterieller Oberflächenmoleküle. Durch eine verminderte Aktivierung durch NF-κB trägt dieses Protein wesentlich zur Modulation des Immunsystems bei. Bei SSC-CIP ist eine Häufung eines Polymorphismus dieses Gens belegt. Außerdem wird diese Mutation vermehrt im Zusammenhang mit dem Risiko einer Morbus-Crohn-Erkrankung beobachtet (33).

### Mikrobiologie des Gallengangsystems und Mikrobioms

Mit endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) stellten Gelbmann et al. in 98% der Fälle bei SSC-CIP eine Besiedelung der Gallengänge mit *Candida* oder/und Bakterien fest. Das häufigste Bakterium war *Enterococcus faecalis*. Es ist zurzeit unklar, ob ein Zusammenhang zwischen dieser Besiedelung und der SSC-CIP besteht (37).

Blesl et al. konnten ein vermehrtes Vorkommen von *Streptococcus*, *Rothia* und *Veillonella* im Darmmikrobiom von SSC-CIP-Patienten und -Patientinnen feststellen. *Faecalibacterium prausnitzii* trat hingegen seltener auf. Gleichzeitig war die Diaminoxidase im Serum, Zonulin und Calprotectin im Stuhl erhöht. Diese Marker dienen als Parameter zu Abschätzung der Darmpermeabilität (30, 40).

### Medikamente

Leonhard et al. zeigten, dass bei allen Patienten und Patientinnen über mindestens 60 Minuten eine Hypotension unter einem systolischen Blutdruck unter 65mm HG beobachtet wurde (30). Die auf der Intensivstation üblichen Vasopressoren (Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin und Dobutamin) führen allerdings nicht zu einer Steigerung der hepato-splanchnischen Durchblutung (39).

### 1.3.3 Symptomatik

Insbesondere im frühen Stadium ist die SSC-CIP schwierig zu diagnostizieren. Bei jeder persistierenden Cholestase auf der Intensivstation (ICU) sollte an eine SSC-CIP gedacht werden. Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind: Cholestase, ausgelöst durch eine Sepsis, eine Cholangitis bei akalkulöser Cholezystitis und medikamentös-toxische Schäden - „drug induced liver injury“ (DILI). Die Ätiologie der DILI sind insbesondere die auf Intensivstationen häufig verwendeten Antibiotika (41-44).

Pruritus, Ikterus und ein unangenehmes Gefühl im rechten oberen Bauchquadranten sind die häufigsten Symptome. Wiederkehrende Infektionen der Gallengänge sind charakteristisch für diese Erkrankung. Dauern die cholestatischen Symptome nach Ausschalten der Ursachen an, deutet dies auf eine mögliche SSC-CIP hin (45).

### 1.3.4 Diagnostik, Bildgebung und Histologie

Laborchemisch zeigt sich zuerst einer Erhöhung der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), dann der alkalischen Phosphatase (AP) und des Bilirubins. Die Leberenzyme Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) sind meistens nur geringfügig erhöht. Der Goldstandard der Diagnose ist die ERCP und die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP). Insbesondere die MRCP als nicht invasive Methode wird bei der SSC-CIP als sinnvoll erachtet. Andere diagnostische Möglichkeiten sind eine Leberbiopsie oder Sonographie (38). Die Gallengänge weisen zudem multiple Strikturen, Wandverdickungen und Ausweitungen auf. Im Verlauf dieser Erkrankung entstehen Ausgussformationen aus Protein. Diese Ausgussformationen in den Gallengängen („biliary cast formation“) und die fehlende Darstellbarkeit von Gallengängen in der Bildgebung („pruned tree sign“), sind typische Befunde (37). Diese werden schematisch in der Abbildung 3 dargestellt.

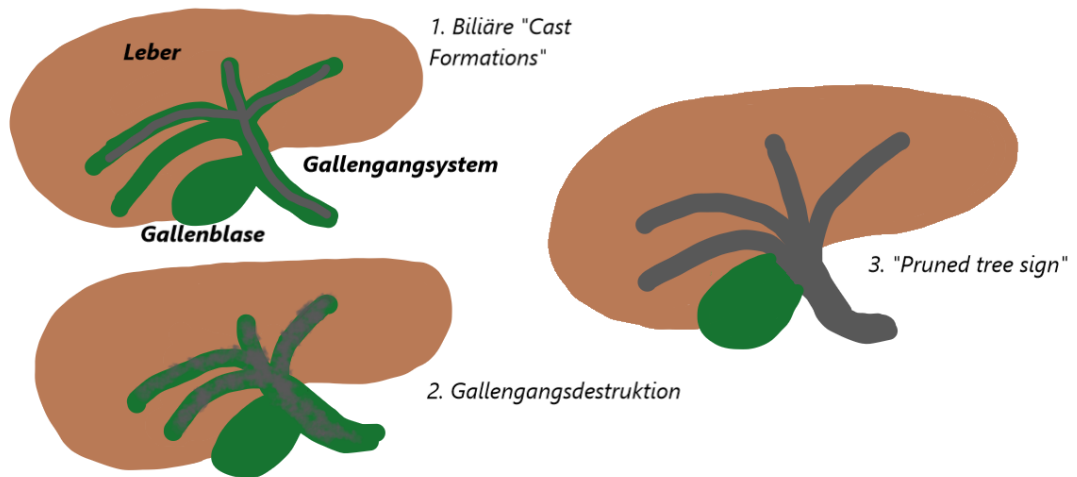


Abbildung 3. Verschiedene Ausgussformationen. Adaptiert nach Leonhardt S. et al. (45).

Histopathologisch präsentieren sich entzündliche Prozesse in den Gallengängen sowie ein periduktales entzündliches Infiltrat, Cholestase, Fibrose und eine portale Ausweitung. Im Frühstadium zeigen sich unter anderem Obstruktionen, periportale Ganginfarkte, dilatierte Gänge, Proliferationen, portale Fibrose und thrombotische Okklusionen der Lebervenen-arterien sowie Bilirubinostase (37, 46, 47).

### 1.3.5 Therapie der SSC-CIP

Es gibt noch keine geeignete medikamentöse Therapie. Die Mortalität dieser Erkrankung wird auf bis zu 50% geschätzt. Die einzige kurative Behandlung besteht in einer Lebertransplantation (LTX), die laut Voigtländer et al. mit einem hervorragenden Überleben korreliert (48). Somit sollte bei Patienten und Patientinnen, die im Verlauf eines Intensivaufenthalts die beschriebenen Symptome entwickeln, frühzeitig an eine LTX gedacht werden (48).

## 1.4 Cholestatische Lebererkrankungen und Knochenstoffwechsel

Es besteht ein Zusammenhang zwischen PBC, PSC und dem Verlust an Knochenmasse. Diese Korrelation ist die sogenannte hepatische Osteodystrophie (49). Beschrieben ist dieser Effekt insbesondere bei der PBC (27). Osteoporose und Osteopenie sind eine häufige Komplikation bei chronischen Lebererkrankungen (50). Die Osteoporose führt zu einem erhöhten Frakturrisiko, die wiederum eine erhöhte Morbidität und Mortalität bedingt (49).

## 1.5 Pathogenese der hepatischen Osteodystrophie

Der Begriff der hepatischen Osteodystrophie bezeichnet den Zusammenhang zwischen Lebererkrankungen und Knochenmetabolismus. Die bereits beschriebenen Risikofaktoren und genetischen Faktoren begünstigen die Entwicklung einer Osteoporose (49). Der folgende Abschnitt beschreibt ausführlich einzelne Parameter und Mechanismen, die mit der hepatischen Osteodystrophie zusammenhängen.

RANKL ist bei cholestatischen Lebererkrankungen häufig niedrig und Osteoprotegerin erhöht. Diese Diskrepanz wird auf die Konsumation des RANKL-Liganden durch die Osteoklasten und den Kompensationsmechanismus des Osteoprotegerin zurückgeführt (49). In diesem Zusammenhang gilt ein niedriger RANKL-Serumspiegel als unabhängiger Risikofaktor für nicht-traumatische Frakturen. (51).

Der negative Einfluss von unkonjugiertem Bilirubin auf die Osteoblasten-Differenzierung spielt ebenfalls eine Rolle. Dieser Zusammenhang konnte im Zellexperiment nachgewiesen werden (52).

In der Leber bildet sich „insulin-like growth factor 1“ (IGF-1) unter der Stimulation von Somatotropin. Die durch die cholestatischen Lebererkrankung hervorgerufene Schädigung und die damit verminderte Bildung von IGF-1 bedingen einen niedrigeren Serumspiegel, der zu einer niedrigeren Knochendichte führen kann. IGF-1 dient der Osteoblasten-Differenzierung (49).

Laut Dobnig et al. ist ein intestinal verursachter Hyperparathyreoidismus pathogenetisch nicht relevant. In bisherigen Studien zeigte sich kein erhöhter PTH-Wert bei chronischer Cholestase. Dies spricht gegen die Annahme, dass der Vitamin-D-Stoffwechsel und die Kalziumabsorption für die Pathogenese bei cholestatischen Leberkrankungen von Belang sind (52).

Im Gegensatz dazu ist ein Vitamin-K-Mangel, der bei Cholestase häufig auftritt, ein weiterer Grund für ein erhöhtes Frakturrisiko (53).

Die hepatische Osteodystrophie und der 25-OH-Vitamin-D-Mangel sind hingegen bei chronischen Lebererkrankungen sehr verbreitet. Je schwerwiegender das Leberversagen ist, desto niedriger liegt der 25-OH-Vitamin-D-Serumspiegel. Niedrige Vitamin-D-Serumspiegel führen generell zu einem erhöhten Osteoporose-Risiko, erhöhten Knochenumsatz („bone turnover“) und einem hohen Frakturrisiko (49).

Die Hydroxylierungsstörung der Hepatozyten (Bildung von 25-OH- D<sub>3</sub>) wird zwar in der Literatur als Pathomechanismus beschrieben, allerdings stellt sich bei oraler Supplementierung von Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol) trotz dieses Mechanismus ein Serumanstieg des 25-OH-Vitamin-D<sub>3</sub> (Calcidiol) ein. Es ist somit fraglich, ob dieser Pathomechanismus bei hepatischer Osteodystrophie die Entwicklung einer Osteoporose wesentlich begünstigt (49, 54, 55).

Osteocalcin entsteht in Osteoblasten und ist sowohl im Zusammenhang mit der Insulinsensitivität als auch mit dem Fettstoffwechsel relevant. Es hängt invers mit cholestatischen Lebererkrankungen zusammen. Osteocalcin wird bei einer proinflammatorischen und profibrotischen Genaktivierung in der Leber vermindert und supprimiert (53).

Leptin verursacht neben seiner Hungerregulierung und einer Osteoblasten-Differenzierung eine Aktivierung von Osteoprotegerin. Dies führt zur Unterdrückung von RANKL und stimuliert somit die Synthese der Knochenmatrix (56).

Osteogenetische Faktoren wie RUNX2 zeigen sich bei Zirrhose-Patienten und Patientinnen vermindert. Außerdem korrelieren bei Zirrhose-Patienten und Patientinnen anti-osteoklastische Faktoren mit einem niedrigeren Serumspiegel. Die intestinale Malabsorption, die veränderte enterohepatische Zirkulation und die vermehrte Ausscheidung liegen diesem komplexen Krankheitsbild zugrunde (49).

Die hepatische Osteodystrophie ist auch bei Lebertransplantationen von Bedeutung (49). Insbesondere in den ersten drei bis vier Monaten nach einer LTX kommt es zu einem Verlust an Knochenmasse (57).

## 1.6 Diagnose der Osteoporose

Im Folgenden sind die Anforderungen für die Osteoporose-Diagnostik, adaptiert nach Compston et al. aus den UK Leitlinien aufgelistet (58):

### Grundlagendiagnostik:

- Anamnese und Status
- Blutbild, CRP, Serum Kalzium, Albumin, Kreatinin, Phosphat, AP
- Lebertransaminasen
- Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), Trijodthyronin (fT3), Thyroxin (fT4)
- DXA

### Weitere Untersuchungen bei entsprechendem Verdacht:

- DXA seitlich/lateral an der Wirbelsäule
- Serum Protein-Immunelektrophorese und im Urin Bence-Jones-Proteine
- Serum 25-Hydroxyvitamin D
- Parathormon (PTH) im Plasma
- Testosteron, sexualhormon-bindendes Globulin, follikel-stimulierendes Hormon, luteinisierendes Hormon im Serum
- Prolactin im Serum
- 24-h-Urin-Cortisol/Dexamethason-Suppressionstest
- Endomysiale und Transglutaminase-Antikörper
- Knochen-Szintigraphie
- "bone turnover" Marker
- Urin-Kalzium-Exkretion (58)

## 1.6.1 FRAX und T-Score

Abbildung 4. Screenshot des FRAX-Tools (59).

Die Diagnose der Osteoporose wird neben der Klinik (Aufreten durch Knochenbrüche bei nicht-adäquaten Trauma), auch über die Messung der Knochenmineraldichte (KMD/BMD) bestimmt. Typische Lokalisationen der Messung sind die Lendenwirbelsäule und die Hüftregion bzw. der Femurhals. Gemessen wird die KMD mit der Dual-X-Ray-Absorptiometrie (DXA). Mit dem T-Score kann in einem weiteren Schritt zwischen normaler Knochendichte, osteopenischen oder osteoporotischen Knochen unterschieden werden (60). Alle Grenzwerte sind in der Tabelle 2 dargestellt.

Insbesondere die Zehnjahres-Fraktur-Risikoabschätzung ist wichtig, sie wird mit dem „fracture risk assessment tool“ (FRAX) durchgeführt (Siehe Abbildung 4). FRAX ist von zentraler Bedeutung für das Einschätzen des Frakturrisikos bei Patienten und Patientinnen. Da die Herkunft die Entwicklung einer osteoporotischen Fraktur entscheidend beeinflusst, gibt es länderspezifische FRAX-Tools. Um eine bessere Aussage treffen zu können, werden darüber hinaus weitere Risikofaktoren

einbezogen (Siehe Tabelle 3). FRAX kann außerdem mit anderen Hilfsmitteln modifiziert werden, um das Frakturrisiko genauer zu prognostizieren. Der „trabecular bone score“ (TBS) ist ein Hilfsmittel mit dem FRAX kombiniert werden kann und nutzt eine spezialisierte Software, um aus einer Standard-DXA die Trabekelkonnektivität zu quantifizieren. Er stellt eine weitere hilfreiche Methode dar, um das Frakturrisiko besser vorherzusagen (61, 62).

T-Score und TBS Normwerte	
T-Score $\geq -1$	Normal
$-1 < \text{T-Score} < -2.5$	Osteopenie
T-Score $\leq -2.5$	Osteoporose
TBS $\geq 1.35$	Normal
$1.2 < \text{TBS} < 1.35$	Teilweise vermindert
TBS $\leq 1.2$	Vermindert

Tabelle 2. Grenzwerte: T-Score und TBS (62).

In FRAX berücksichtigte Risikofaktoren sind
● Alter, Geschlecht, BMI
● vorangegangene Frakturen
● Hüftfraktur eines Elternteiles
● Nikotinkonsum
● Alkoholabusus
● Glukokortikoid-Therapie
● Rheumatoide Arthritis
● BMD

Tabelle 3. FRAX-Risikofaktoren. adaptiert nach (59).

## 1.6.2 TBS

Mit dem TBS wird anhand von DXA-Aufnahmen die Abweichung der Graustufen eines Bildes errechnet. Damit kann mit einer Software von einer zweidimensionalen Aufnahme mit logarithmischen Berechnungen die dreidimensionale trabekuläre Struktur des Knochens ermittelt werden. Ein hoher TBS ist somit ein Hinweis auf eine gute, frakturresistente Mikroarchitektur. Ein niedriger TBS hingegen korreliert mit einer frakturanfälligen, lückenhaften Architektur (63).

## 1.6.3 Laborparameter

### Parathormon

Über PTH-Rezeptoren, die sich in vielen Geweben des Körpers befinden, steigert Parathormon die Kalziumkonzentration im Blut. Die Halbwertszeit ist sehr kurz. Außerdem wird PTH in sekretorischen Granula der Nebenschilddrüsenzellen gelagert und über die Zellmembran abgegeben, wenn die Blutkalziumkonzentration abfällt (64). Die Grenzwerte von PTH liegen zwischen 15 und 65 pg/ml. Eine hohe PTH-Ausschüttung kann mit primärem oder sekundärem Hyperparathyreoidismus assoziiert sein. Hohe PTH-Spiegel sind mit einer erhöhten Fragilität und einem vermehrten Risiko für Osteoporose verbunden (65).

### Vitamin D

25-OH-Vitamin-D ist für die Überprüfung des Vitamin-D-Spiegels besser geeignet als 1,25-OH-Vitamin-D (64). Ein Vitamin-D-Mangel ist sehr häufig und mit systemischen Erkrankungen assoziiert. Definiert ist dieser durch eine Konzentration unter 20 ng/ml (25-OH-Vitamin-D). Da der Vitamin-D-Spiegel überaus wichtig für den Kalziumstoffwechsel ist und ein Mangel bei Intensivpatienten und Intensivpatientinnen besonders häufig auftritt, ist dieser besonders bei der SSC-Kohorte relevant (66). Es zeigen sich keine Zusammenhänge zwischen Osteocalcin,  $\beta$ -Crosslaps und einer hohen Vitamin-D-Gabe bei Intensivpatienten und Intensivpatientinnen (67).

### FGF 23 (C-Term)

FGF 23 (C-Term) wird bei hohem Phosphat Spiegel ausgeschüttet und führt zu einer Abnahme der Resorption von Phosphat im proximalen Tubulus der Niere. Ein weiterer Mechanismus ist der Einbau von Natriumkanälen (TRPV5 Kanal) im distalen Tubulus. Dieser Mechanismus spielt unter anderem bei Erkrankungen wie Hypertonie und Hypertrophie des Herzmuskels eine wichtige Rolle (68).

FGF 23 hemmt die Aktivität der 25-Hydroxyvitamin-D-1-Hydroxylase und wird von Osteozyten gebildet, die von Knochenmatrix umgeben sind. An Knockout-Mäusen konnte gezeigt werden, dass FGF 23 essentiell für die normale Kalziumhämostase und den Vitamin-D-Spiegel ist. FGF 23 wirkt somit als Hormon und die Anpassung des FGF 23 an den Phosphatserumspiegel erfolgt nur sehr langsam. Die genannten Wirkungen beruhen hauptsächlich auf der Bindung des Proteins Klotho mit FGF 23. Auch ohne Klotho kann FGF 23 zu einer verminderten PTH-Ausschüttung führen und in hohen Dosen zu einer kardialen Hypertrophie führen (69). FGF 23 ist mit PTH ein wichtiger Einflussfaktor für die Regulation der Phosphathomöostase. Er kann zur Diagnostik von Phosphatstörungen und in weiterer Folge zur Diagnostik von Mineralisierungsstörungen herangezogen werden (70). Der Grenzwert beträgt <180 RU/ml.

### Serum-Crosslaps

Serum-Crosslaps (CTX) dienen der Bestimmung des Knochenumsatzes, insbesondere der organischen Kollagenmatrix. CTX sind ein Spaltprodukt des Kollagens und können im Serum nachgewiesen werden. Erhöhte CTX-Spiegel zeigen eine erhöhte Knochenresorption und damit einen verminderten Knochenumsatz (64).

Grenzwerte: Männer 51-70 Jahre: 35-836 pg/ml Postmenopausal: 104-1,008 pg/ml.

### Knochenspezifische alkalische Phosphatase

Knochenspezifische alkalische Phosphatase (bALP) ist ein Isoenzym der alkalischen Phosphatase. Erhöhte Werte deuten auf folgende Erkrankungen hin: Frakturen, Hyperparathyreoidismus, Knochenmetastasen, Knochentumore, Körperwachstum Morbus Paget, Osteomalazie, Osteoporose, renale

Osteodystrophie und Vitamin-D-Mangel (64). Grenzwerte für Männer liegen bei < 20 µg/l und für postmenopausale Frauen bei <22 µg/l.

### Osteocalcin

Osteocalcin ist ein knochenspezifisches Protein, das von Osteoblasten gebildet wird. Es ist ein sensibler Parameter für den Knochenaufbau. Die Osteocalcinproduktion ist abhängig von den Vitaminen D und K (64). Die Grenzwerte für Osteocalcin betragen 2-12 ng/ml.

### Tartrat-resistente saure Phosphatase Typ 5b

Tartrat-resistente saure Phosphatase Typ 5b (TRAP) dient als Knochenmarker bei renaler Osteodystrophie. TRAP ist unabhängig von der Nierenfunktion, sie ist ein indirekter Parameter für die Osteoklastenzahl (64). Die Grenzwerte liegen für Männer bei 1,3-4,82 U/l und für postmenopausale Frauen bei 1,49-4,89 U/l.

### Sklerostin

Sklerostin ist ein Glykoprotein, das die Osteogenese hemmt, es wird in Abhängigkeit von mechanischen Belastungen des Knochens sezerniert. Je geringer die Belastung ausfällt, desto höher ist die Sklerostinsekretion. Es kann über den Wnt-Signalweg die Osteogenese hemmen (64) (10,9-28,7 pmol/l).

## 1.7 Therapie der Osteoporose

### Postmenopausale Osteoporose

Das Hauptziel einer adäquaten Osteoporosetherapie ist die Vermeidung von zukünftigen Knochenbrüchen. Insbesondere sind Frauen im postmenopausalen Alter gefährdet. Die bereits beschriebenen Werkzeuge sind dabei behilflich, die Risikofaktoren zu identifizieren und frühzeitig Therapien einzuleiten. Indiziert sind Behandlungen bei Frauen, die einen T-Score unter -2,5, eine „major osteoporotic fracture“ (MOF) und ein erhöhtes Risiko im FRAX-Score aufweisen (71). Laut amerikanischen Guidelines sind Behandlungen bei einem Zehnjahresrisiko über 10% im FRAX-Score-MOF und bei über 3% für Hüftfrakturen (mit gleichzeitigem Auftreten einer Osteopenie im T-Score) indiziert, es sollte aber immer ein individualisierter Ansatz verfolgt werden (72).

Nicht-medikamentöse Therapien umfassen neben körperlicher Aktivität die Reduktion vorhandener Risikofaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum und Unter-/Fehlernährung.

In Metaanalysen konnte eine Reduktion des Frakturrisikos durch die Substitution von Kalzium und Vitamin D<sub>3</sub> dargestellt werden (73). In den DVO-Leitlinien werden 800 bis 1000 Einheiten Vitamin D<sub>3</sub> und 1000 mg Kalzium täglich bei unzureichender Zufuhr empfohlen (3).

Es gibt verschiedene Substanzen, die oral oder intravenös verabreicht werden können. Letztere sind insbesondere bei gastrointestinalen Resorptionsstörungen von Vorteil.

Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) führen zu einer verminderten Knochenresorption und zum Erhalt der Knochenformation. Raloxifen ist ein SERM, der in der Behandlung von postmenopausaler Osteoporose eingesetzt werden kann (71).

Auch eine Hormonersatztherapie ist eine effiziente osteoprotektive Therapie.

Bisphosphonate sind Medikamente, die den Knochenumbau hemmen. Große randomisierte Studien konnten einen positiven Effekt auf die Prävention von Frakturen nachweisen und die Sicherheit dieser Medikamentengruppe bestätigen. Neben Muskelschmerzen gehört eine milde Hypokalzämie zu den häufigsten Nebenwirkungen (71).

Als Antikörper wirkt Denusomab durch die Bindung an den RANKL. Dadurch kommt es zu einer verminderten Differenzierung an Osteoklasten. Dies führt zum Erhalt der Knochenmasse (71).

Teriparatid ist ein Analogon von Parathormon und fördert insbesondere durch die anabole Stimulation den Aufbau des Knochens. Bei Hüftfrakturen zeigte sich keine effektive Reduktion des Frakturrisikos (71).

#### Osteoporosebehandlung des Mannes

Die Osteoporosebehandlung bei Männern umfasst die Lifestyle-Optimierung und medikamentöse Therapien. Die Substitution mit Kalzium und Vitamin D<sub>3</sub> sowie Indikationen für die Therapie sind mit der postmenopausalen Osteoporose zu vergleichen.

Bei Männern mit Hypogonadismus kann eine Hormonsubstitution erwogen werden. Weitere Therapieoptionen sind Bisphosphonate, Teriparatid und Denusomab (74).

## 2 Methodik

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer Literaturrecherche über den Zusammenhang von cholestatischen Lebererkrankungen und Osteoporose. Die Recherche sollte die Zusammenhänge der einzelnen Erkrankungen sowie deren Assoziationen verdeutlichen und beschreiben. Zusätzlich wurden Daten von Patienten und Patientinnen mit SSC-CIP und deren Korrelation zur Knochengesundheit erhoben. Die Diplomarbeit war Teil einer klinischen Studie, die von der Ethikkommission bewilligt wurde (EK Nummer 26-569 ex 13/14).

### 2.1 Ziele und Aufbau

Der Zusammenhang zwischen Knochenstoffwechsel und SSC-CIP wurde bisher noch nicht untersucht. Andere cholestatische Lebererkrankungen zeigten im Vergleich zur Normalbevölkerung höhere Prävalenzen an Osteoporose. Anhand verschiedener Parameter wurden die Prävalenz sowie der Knochenzustand ermittelt, um diesen Zusammenhang aufzuzeigen. Als Hauptzielgröße diente dabei der Knochenzustand.

Es wurden von elf Patienten und Patientinnen, die im Zuge ihres intensivmedizinischen Aufenthalts eine SSC-CIP entwickelt haben, Knochen- und Entzündungsparameter erhoben. Die Patienten und Patientinnen wurden trotz geringer Gruppengröße nach den Kategorien Osteopenie und Osteoporose unterteilt, um die Ergebnisse mit großen randomisierten Studien vergleichen zu können. Für die Knochengesundheit wurden neben dem Blutbild und Differentialblutbild Leberwerte, Nierenwerte und Entzündungsparameter herangezogen. Auch spezifische, für den Knochenmetabolismus typische Marker wie PTH, VIT D<sub>3</sub>, fT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub>, TSH, Sklerostin, FGF23, bALP, OC, TRAP und Testosteron wurden analysiert. Es wurde auch eine DXA inkl. TBS durchgeführt, und der FRAX-Score ermittelt. Darüber hinaus wurde in der Anamnese insbesondere auf Medikamenteneinnahme wie Glukokortikoide, bereits vorhandene Frakturen, Familienanamnese und weitere Risikofaktoren geachtet (Rauchen, Alkohol, BMI). Die Diagnose der SSC-CIP wurde mit ERCP oder MRCP gestellt.

## 2.2 Literaturrecherche

Mithilfe der Literaturdatenbank PubMed, der Stichwortsuche und MeSH Terms, wurde nach bereits bestehender Literatur zum Thema dieser Arbeit gesucht. Die wichtigsten Suchbegriffe waren „secondary sclerosing cholangitis“, „osteoporosis and cholestatic liver diseases“, „PSC“, „PBC“, „SSC“ „SSC-CIP“ und „bone metabolism“. Zudem wurde auch deutschsprachige Literatur verwendet. Insbesondere wurden auch Leitlinien der jeweiligen deutschen Fachgesellschaften verwendet. Mithilfe der Literaturrecherche wurden aktuelle Forschungsergebnisse und Informationen bezüglich der verschiedenen Fragestellungen analysiert und in Kontext mit dem Thema dieser Arbeit gebracht.

## 2.3 Statistische Analyse

Zur Durchführung der statistischen Analysen wurde die Software SPSS® Statistics Version 23 und 25 von IBM® (Armonk, New York, USA) verwendet. Bei quantitativen Daten wurde entweder der Mittelwert mit der Standardabweichung (SD) oder der Median mit dem Interquartilsabstand (IQR) ermittelt. Als Konfidenzintervall wurde 95% gewählt. Als Signifikanzniveau wurde der Wert unter 0,05 festgelegt. Die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnoff-Test geprüft. Optisch wurde eine Überprüfung mittels Histogramms (Q-Q Diagramm) mit Normalverteilungskurve durchgeführt. Für quantitative Daten mit einer normverteilten Stichprobe wurde der T-Test verwendet, bei nicht parametrischen der Wilcoxon-Rangsummentest (U-Test). Um Unterschiede zwischen mehr als zwei Gruppen aufzuzeigen, wurden die Varianzanalyse (ANOVA) und Post-hoc-Analyse verwendet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Gruppenstruktur

Es wurden acht Männer (72.7%) und drei Frauen (27.3%) rekrutiert. Deren durchschnittliches Alter lag bei  $57 \pm 9$  Jahren. Der Mittelwert des BMI war mit  $27,6 \pm 5,8$  im präadipösen Bereich.

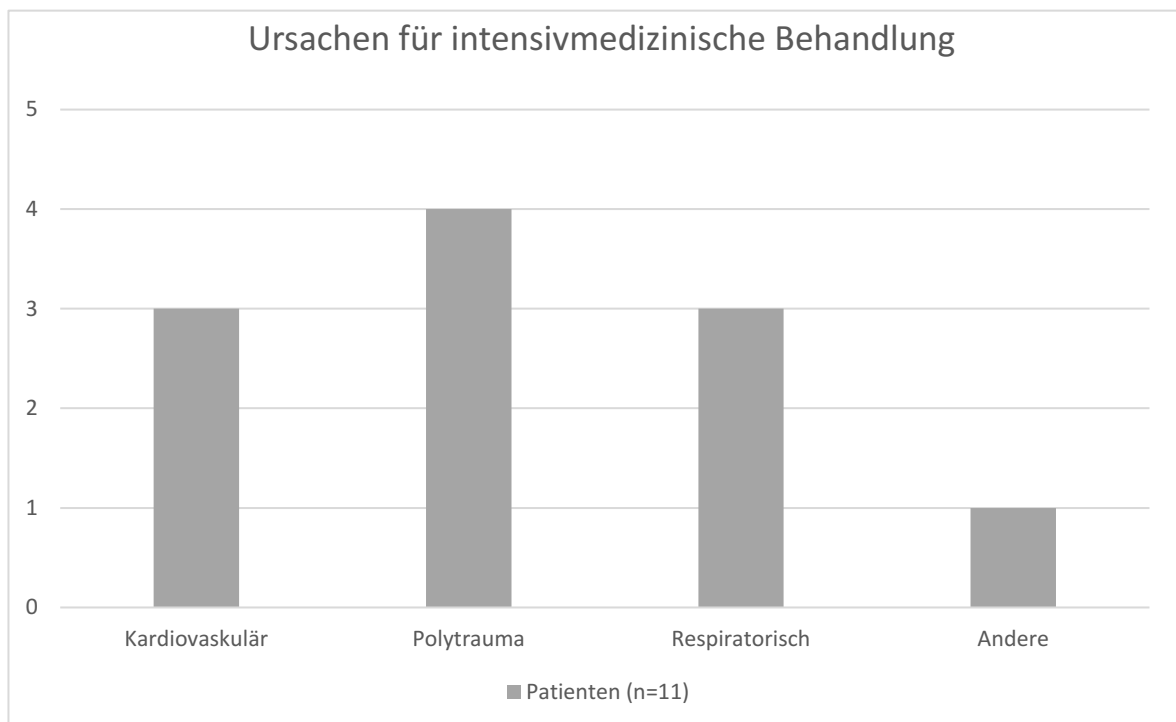


Abbildung 5. Ursachen für ICU Behandlung

Die häufigste Ursache für einen intensivmedizinischen Aufenthalt waren Polytraumata (durch zwei Verkehrsunfälle, einen Forstunfall und eine Verbrennung bei einer Explosion).

Pneumonien (H1N1 Pneumonie) und kardiologische Ursachen (Myokardinfarkt) waren weitere Gründe für die intensivmedizinische Betreuung. Ein Patient, der nicht von Beginn an intensivmedizinisch betreut wurde, entwickelte die SSC-CIP nach einer Komplikation einer Gallenblasenoperation. Sieben Patienten zeigten Frakturen in der Anamnese, die aber durch ein adäquates Trauma verursacht worden waren. Drei Patienten und Patientinnen präsentierten sich mit Frakturen, die zeitlich unmittelbar mit dem Trauma das zur ICU Aufnahme führte, korrelierten.

Zwei Verkehrsunfälle und ein Forstsunfall waren die Ursache dafür. Die restlichen vier Patienten und Patientinnen zeigten Frakturen die zeitlich weiter zurück lagen und durch adäquate Traumata bei sportlichen Aktivitäten verursacht wurden. Die Patienten und Patientinnen wurden alle im Zeitraum 2006 bis 2013 am LKH Graz, AKH Wien, LKH Bruck und in Oberwart unterschiedlich lange Intensivmedizinisch betreut. Die Gruppenstruktur ist in der Abbildung 5 dargestellt. Zum Vergleich der drei Gruppen (normale Knochendichte, Osteopenie, oder Osteoporose) wurden anhand der Varianzanalyse die gruppenspezifischen Unterschiede ermittelt. Überprüft wurden Risikofaktoren, die einen Einfluss auf die Entwicklung einer Osteoporose haben können. Diese Risikofaktoren werden in der Tabelle 4 dargestellt.

Risikofaktor	Anzahl	Einfaktorielle Varianzanalyse zwischen den Gruppen (p-value)	T-Test zwischen Gruppen Osteoporose und normale Knochendichte (p-value)
<b>Familiäre Osteoporose</b>	0 (n=9)	-	-
<b>Bruch (high impact trauma)</b>	7 (n=10)	0,29	0,58
<b>Schenkelhalsfraktur der Eltern</b>	2 (n=9)	0,74	0,58
<b>Raucher</b>	2 (n=11)	0,37	0,38
<b>Alkoholmenge pro Tag</b>	7 keinen Alkohol, 4 (< 3 Einheiten) (n=11)	0,08	0,13
<b>Glukokortikoide</b>	0 (n=9)	-	-
<b>Rheumatoide Arthritis</b>	0 (n=10)	-	-
<b>BMI</b>	Mittelwert 27,60 SD ± 5,79	0,34	0,22

*Tabelle 4. Varianzanalyse zwischen den Gruppen.*

Zwischen den Gruppen war kein signifikanter Unterschied in den Risikofaktoren festzustellen.

## 3.2 Knochendichte

Die KMD präsentierte sich an der Lendenwirbelsäule mit einem Mittelwert von  $1,157 \text{ g/cm}^2 \pm 0,223$ , am Femurhals mit  $0,907 \text{ g/cm}^2 \pm 0,187$  und am gesamten Femur mit  $0,971 \text{ g/cm}^2 \pm 0,203$ . Die Knochenmineraldichte (KMD) am Schenkelhals zeigte den niedrigsten Mittelwert und ist mit einem Boxplot in Abbildung 6 dargestellt.

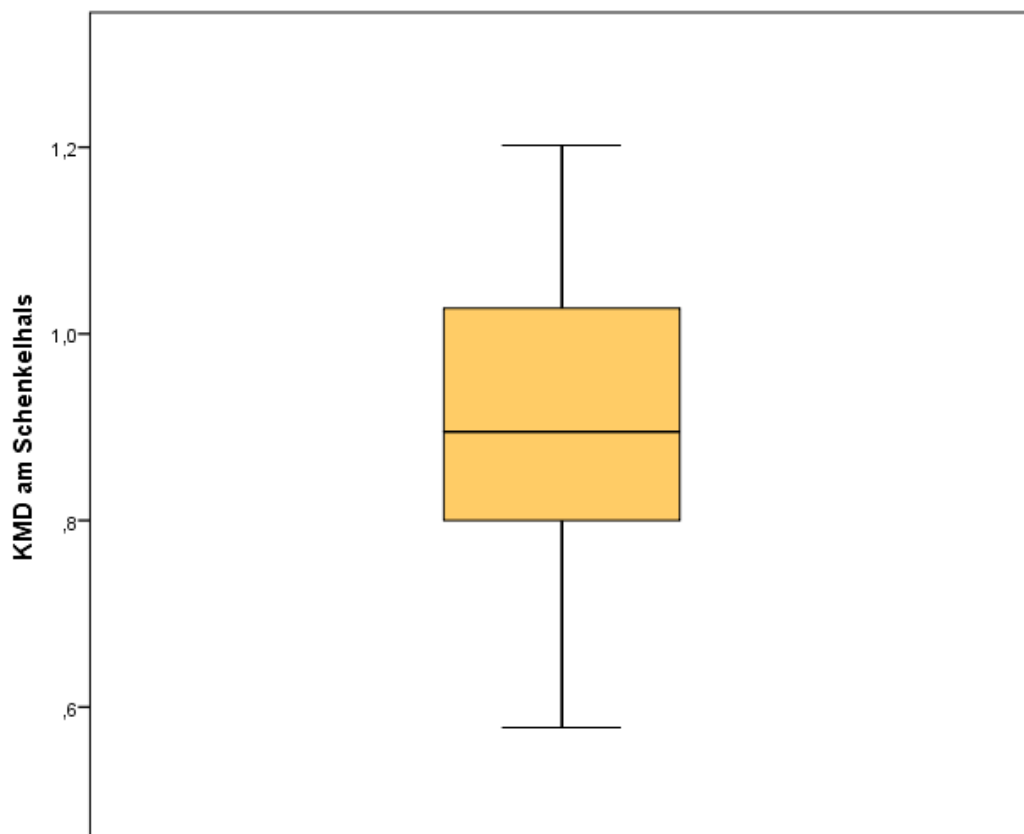


Abbildung 6. Knochendichte der Studienkohorte.

### 3.3 Spezifische Leberparameter

Mittels Kolmogorov-Smirnoff-Test, Shapiro Wilk, und Q-Q-Diagramm wurde für GGT und ALT eine Normalverteilung vorhergesagt. Die restlichen Leberparameter wiesen keine Normalverteilung auf.

Mittels Einstichproben-T-Test war der GGT-Wert (Mittelwert 622,73 SD  $\pm$  307,64) signifikant ( $p < 0,001$ ) höher als die jeweiligen Referenzwerte. In den Tabellen 5 und 6 sind die Laborparameter aufgelistet.

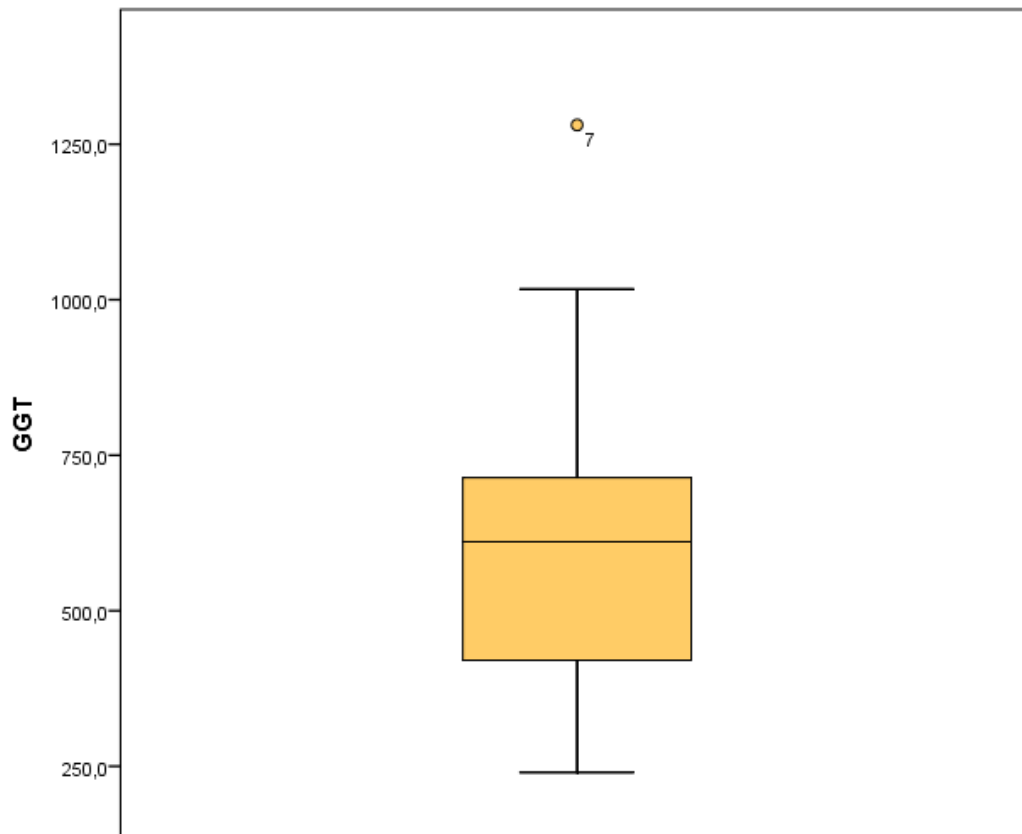
	Mittelwert	SD	Median	IQR
<b>AP</b>	284,4	$\pm$ 236,8	179,0	$\pm$ 241
<b>ALT</b>	70,5	$\pm$ 29,6	68,0	$\pm$ 31,0
<b>AST</b>	70,3	$\pm$ 58,9	50,0	$\pm$ 45,0
<b>Bili.gesamt</b>	1,6	$\pm$ 2,0	0,6	$\pm$ 1,32
<b>GGT</b>	622,7	$\pm$ 307,6	611,0	$\pm$ 347,0

*Tabelle 5. Leberparameter.*

Grenzwerte:

	AP	ALT	AST	Bili.gesamt	GGT
<b>Frauen</b>	60-170 U/l	10-35 U/l	10-35 U/l	<1,2 mg/dl	Bis 35 U/l
<b>Männer</b>	70-175 U/l	10-50 U/l	10-50 U/l	<1,2 mg/dl	Bis 55 U/l

*Tabelle 6. Grenzwerte Leberparameter.*



*Abbildung 7. Gamma-GT Verteilung (U/I).*

Die Gamma-GT-Verteilung zeigt im Boxplot einen Ausreißer, der jedoch nicht mit einer Osteoporose korrelierte (Abbildung 7). GGT kann bei SSC-CIP als einziger Leberparameter erhöht sein. Bei Leonhard et al. zeigte sich GGT als erster Parameter erhöht. Darauf folgte ein Anstieg der AP und des Bilirubins. Hingegen waren die Leberenzyme ALT und AST nur geringfügig erhöht (46).

Eine Patientin zeigte ein sehr hohes konjugiertes und nicht konjugiertes Bilirubin. Diese Patientin hatte zudem einen T-Score im osteoporotischen Bereich. Des Weiteren lagen zwei Patienten und Patientinnen über den Grenzwerten des direkten und gesamten Bilirubins. Sechs Patienten lagen insgesamt über dem Grenzwert des direkten Bilirubins ( $< 0,3$  mg/dl). In der Abbildung 8 werden alle Bilirubinkonzentrationen dargestellt.

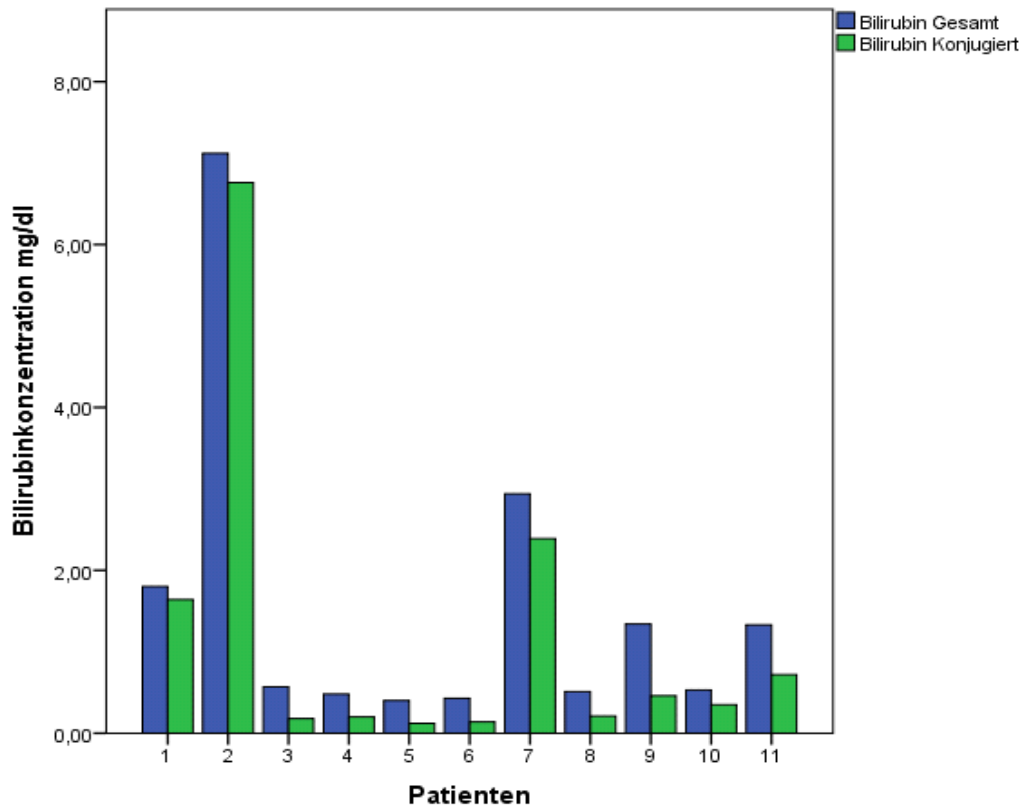


Abbildung 8. Unterschiedliche Bilirubin Verteilung.

Mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson wurde eine Korrelation zwischen gesamtem Bilirubin und T-Score am Schenkelhals überprüft. Diese Korrelation zeigte sich signifikant ( $p=0,04$ ) und betrug  $-0,61$ . Auch mit direktem Bilirubin zeigte sich diese inverse Korrelation von  $-0,68$  ( $p=0,02$ ). Diese Korrelationen werden in den Abbildungen 9 und 10 dargestellt.

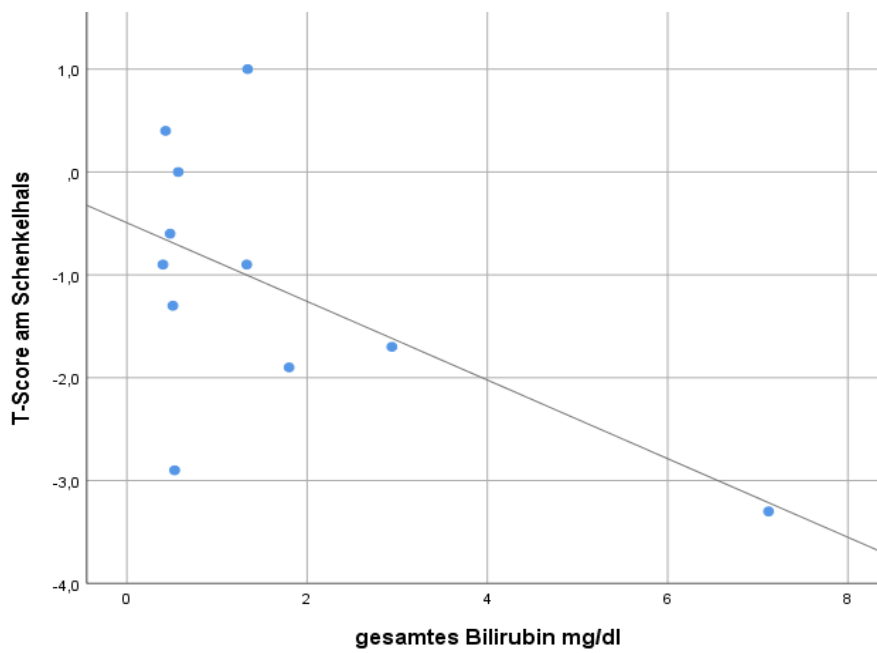


Abbildung 9. Korrelation nach Pearson T-Score am Schenkelhals-gesamtes Bilirubin.

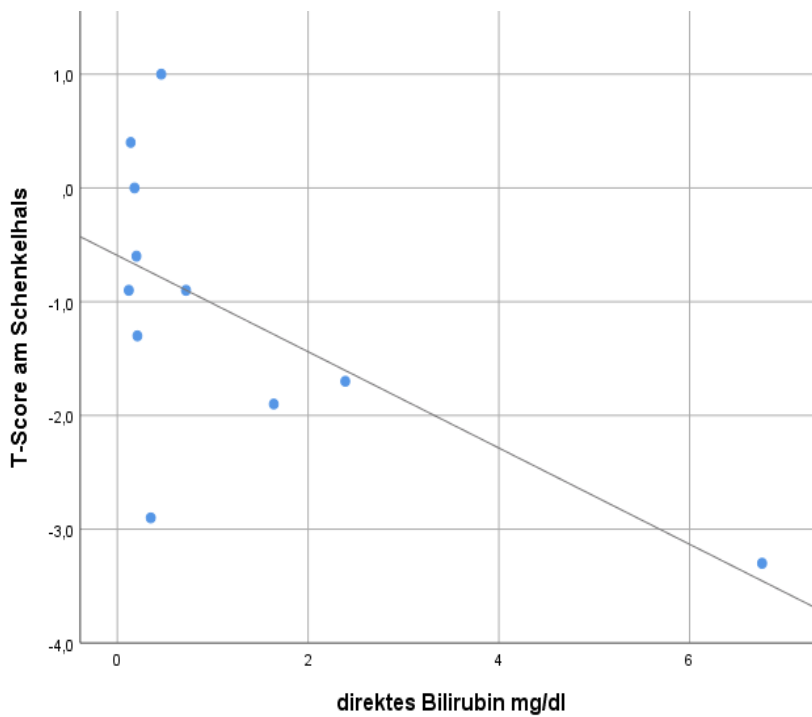


Abbildung 10. Korrelation nach Pearson T-score- direktes Bilirubin.

### 3.4 FRAX- T-Score und Z-Score

Beim FRAX-Score wurden der Score mit Berücksichtigung wichtiger osteoporotischer Frakturen (MOF) und der FRAX-Score der Hüftfrakturen verwendet. Beide wurden mittels TBS korrigiert. Bei beiden Scores konnten die erforderlichen Werte nur bei zehn Patienten und Patientinnen erhoben werden. Für einen Patienten/ eine Patientin wurden die nicht TBS-korrigierten Werte herangezogen. Aufgrund der Verteilung des FRAX-Scores wurde die Abschätzung anhand des Medians vollzogen. Beim MOF-FRAX-Score beträgt der Median 6,9 IQR 10,2 und der Mittelwert 10,7 SD  $\pm$  9,1.

Im Gegensatz dazu beträgt der Median bei den TBS korrigierten Hüftfrakturen FRAX-Score 1,1 IQR 5,0 – der Mittelwert liegt bei 3,0 SD  $\pm$  4,3. Die FRAX- Scores sind im Vergleich zueinander in Tabelle 7 dargestellt.

	Mittelwert	SD	Median	IQR
<b>FRAX/TBS/MOF</b>	10,7	$\pm$ 9,1	6,9	10,2
<b>FRAX/TBS/Hüftfraktur</b>	3,0	$\pm$ 4,3	1,1	5,0

*Tabelle 7. FRAX Scores.*

Darüber hinaus wurde die Verteilung der Osteoporose und Osteopenie anhand der Studienkohorte mittels T-Score berechnet und in der Abbildung 11 dargestellt. Der Mittelwert des T-Scores an der Lendenwirbelsäule betrug  $-0,51 \pm 1,73$ , am Femurhals  $-1,10 \pm 1,32$  und am gesamten Femur  $-0,76 \pm 1,46$ .

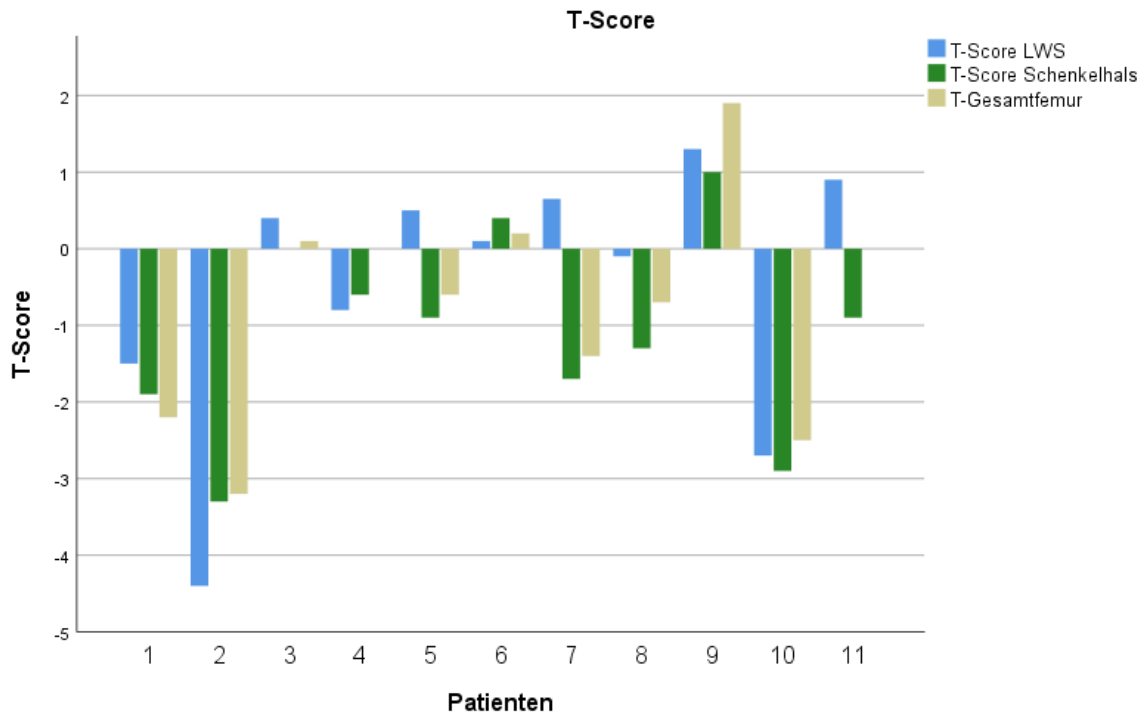


Abbildung 11. T-score Verteilung.

Eine Osteoporose konnte anhand der DXA bei einer Patientin sowie einem Patienten diagnostiziert werden und eine Patientin war mit allen T-Scores im osteopenischen Bereich. Weitere zwei Patienten und Patientinnen zeigten am Femurhals T-Scores im osteopenischen Bereich, wobei ein Patient am gesamten Femur einen T-Score von unter -1 aufwies.

Der Z-Score ist in der Tabelle 12 dargestellt. Der Z-Score zeigte an der Lendenwirbelsäule einen Mittelwert von  $-0,2 \pm 1,4$ , am Femurhals  $-0,4 \pm 1,1$  und am gesamten Femur  $-0,3 \pm 1,2$ .

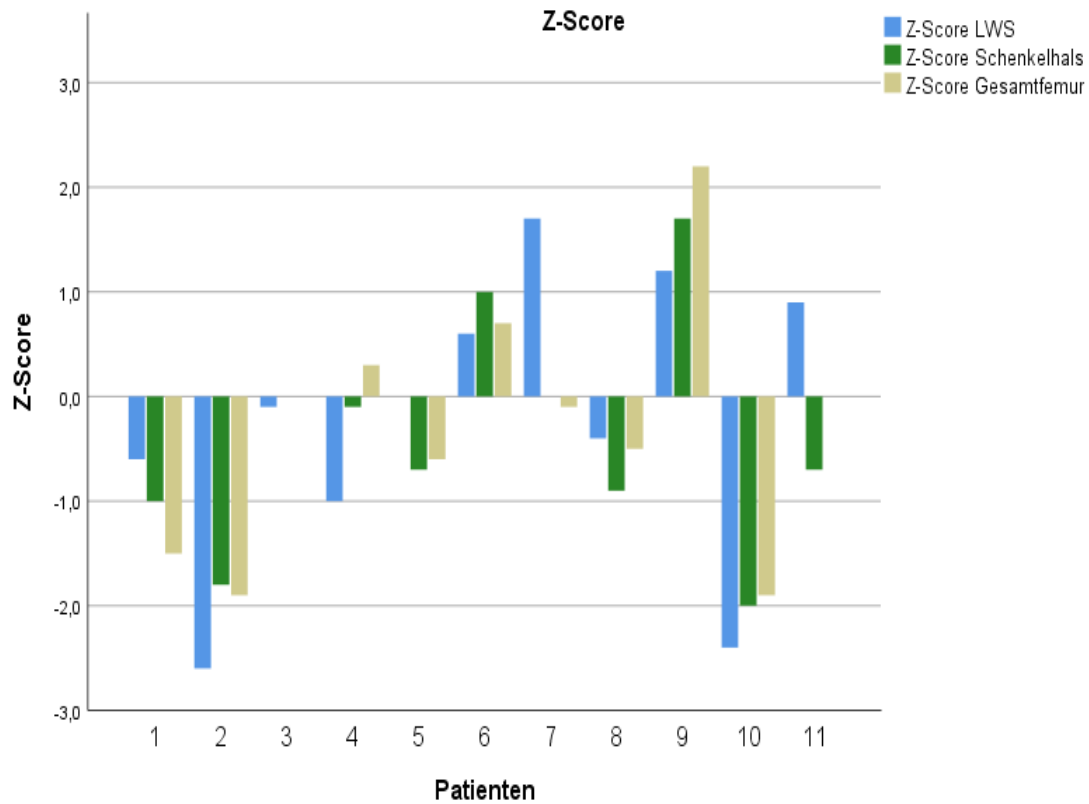


Abbildung 12. Z-Score.

### 3.5 Laborwerte

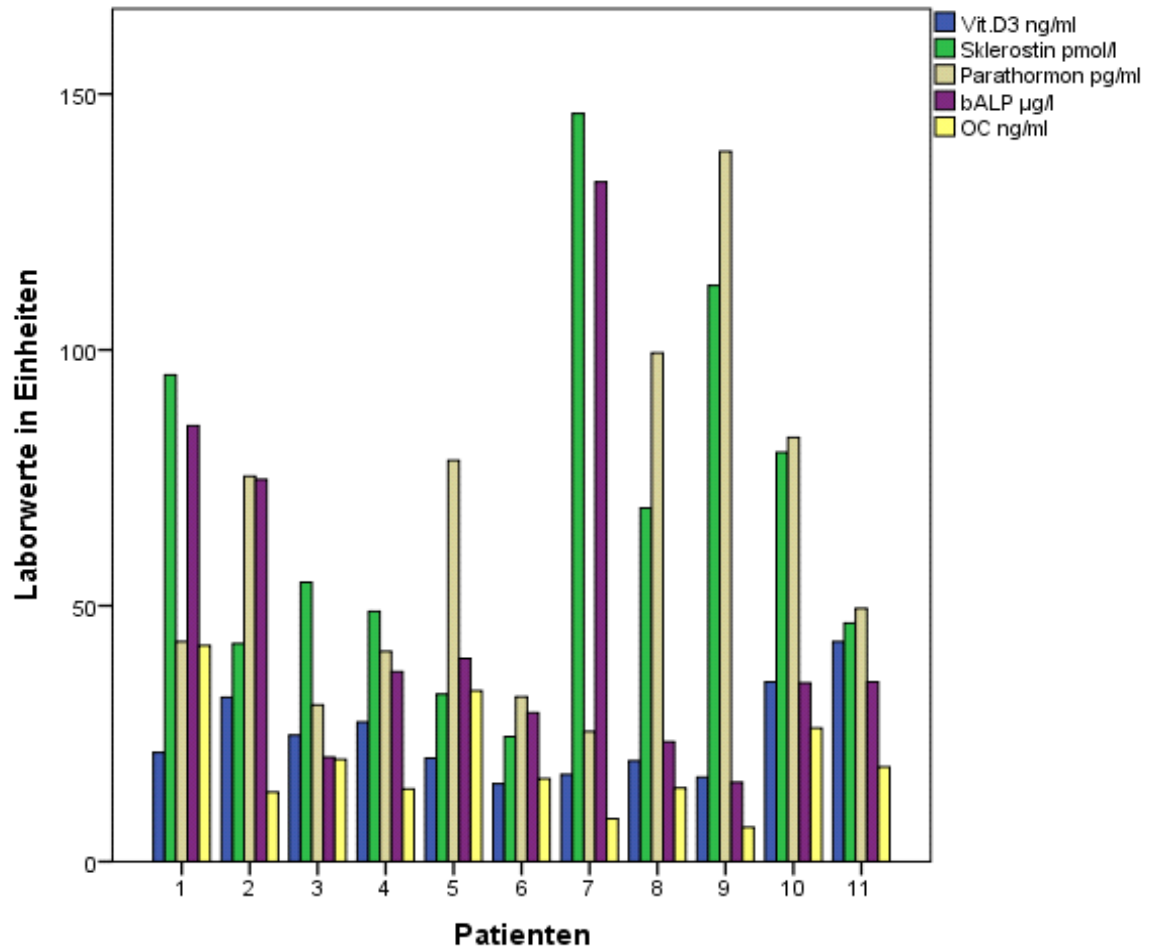


Abbildung 13. Knochenspezifische Parameter.

In der Varianzanalyse der knochenspezifischen Laborparameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In der Abbildung 14 ist die Vitamin D<sub>3</sub> Verteilung nach Gruppen aufgelistet.

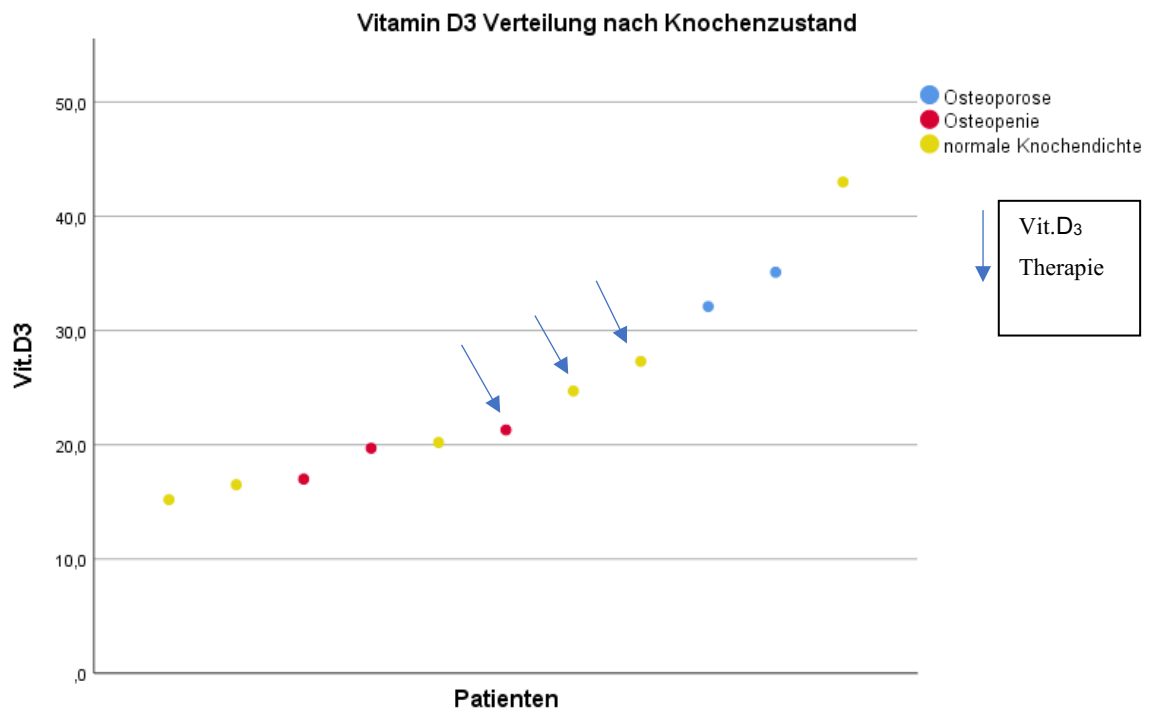


Abbildung 14. Vitamin D3 Verteilung nach Knochenzustand

Ein Vitamin-D-Mangel ( $< 20$  ng/ml) konnte bei vier Patienten und Patientinnen identifiziert werden (36,4%). Darüber hinaus wiesen vier Patienten und Patientinnen (36,4%) eine Unterversorgung auf ( $< 30$  ng/ml). Insgesamt hatten drei Patienten und Patientinnen (27,3%) eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D<sub>3</sub>. Der Mittelwert von Vitamin D<sub>3</sub> betrug  $24,74 \pm 8,82$ . Drei Patienten und Patientinnen wurden bereits mit 12000 I.E. Vitamin D<sub>3</sub> pro Woche therapiert (Oleovit-D<sub>3</sub> 30 Tropfen pro Woche). Von diesen drei Patienten und Patientinnen zeigten sich alle unterversorgt ( $< 30$  ng/ml).

Die Normwerte von PTH sind 10-65 pg/ml. Der Durchschnitt der Patienten und Patientinnen wies eine Konzentration von  $63,3$  pg/ml  $\pm 35,11$ . Bezüglich des Kalziumspiegels lagen alle Patienten und Patientinnen innerhalb der Laborgrenzwerte von 2,02-2,60 mmol/l mit einem Mittelwert von  $2,42 \pm 0,07$ .

Die höchsten Werte der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase wiesen drei Patienten und Patientinnen mit Osteoporose und Osteopenie auf. Bei einem Patienten mit Osteoporose lag der bALP-Wert in der Nähe des Medians. Eine erhöhte knochenspezifische alkalische Phosphatase deutet auf einen erhöhten Knochenumbau hin. (Abbildung 15) Der Mittelwert war  $48,0 \pm 35,5$ . Die Grenzwerte betragen für erwachsene Männer  $<20 \mu\text{g/l}$  und für postmenopausale Frauen  $<22 \mu\text{g/l}$ .

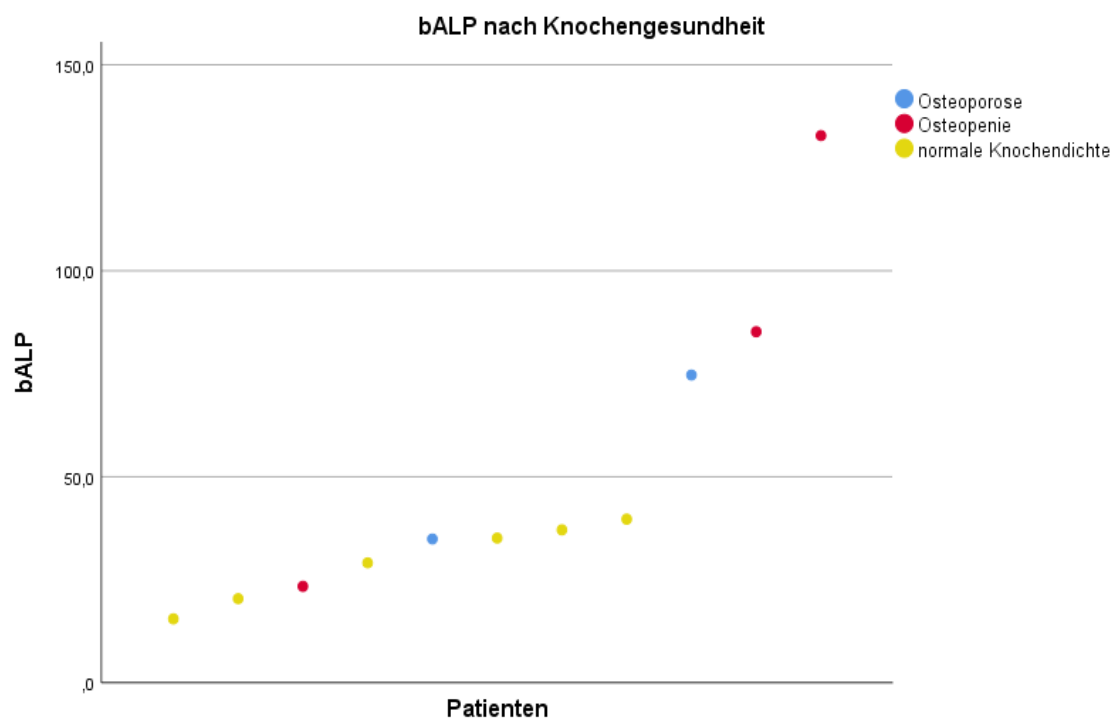


Abbildung 15. bALP nach Knochenzustand.

Bei FGF 23 (C-Term) wurde der Median verwendet, da er unempfindlicher gegenüber Ausreißern ist. Dieser betrug 90,00, IQR 103,00 bei einem Grenzwert von  $<180 \text{ RU/ml}$ . Osteocalcin konnte mit einer mittleren Konzentration von  $19,43 \pm 10,68$  nachgewiesen werden. Hierbei betragen die Grenzwerte 2-12 ng/ml. CTX mit  $210 \pm 120 \text{ pg/ml}$ . Die Grenzwerte liegen für Männer zwischen 51 und 70 Jahren bei 35-836 pg/ml und bei postmenopausal Frauen bei 104-1008 pg/ml. Hingegen lag TRAP bei  $2,49 \pm 0,7$ , wobei die Grenzwerte für Männer bei 1,3-4,8 U/l und für postmenopausale Frauen bei 1,49-4,89 U/l liegen. Die Schilddrüsenwerte mit TSH lagen bei  $3,4 \pm 2,4$ , fT3 bei  $4,3 \pm 1,0$  und fT4 bei  $16,9 \pm 3,5$ . Die Grenzwerte für TSH basal betragen 0,27 - 4,2  $\mu\text{U/ml}$ , für fT3 3,4 - 7,2 pmol/l und für fT4 9,4 - 25,1 pmol/l.

Bei einem HbA1c von über 6,5% oder aber 48 mmol/mol ist von einem Diabetes auszugehen. Die nachfolgende Grafik (Abbildung 16) vergleicht die verschiedenen HbA1c-Werte in den Gruppen: normale Knochendichte, Osteopenie und Osteoporose. Wie bereits bei der Pathogenese der Osteoporose beschrieben, kann auch Diabetes mit der Einlagerung von AGEs die Entwicklung einer Osteoporose begünstigen. In der Osteoporose-Gruppe waren jedoch keine erhöhten Werte nachweisbar.

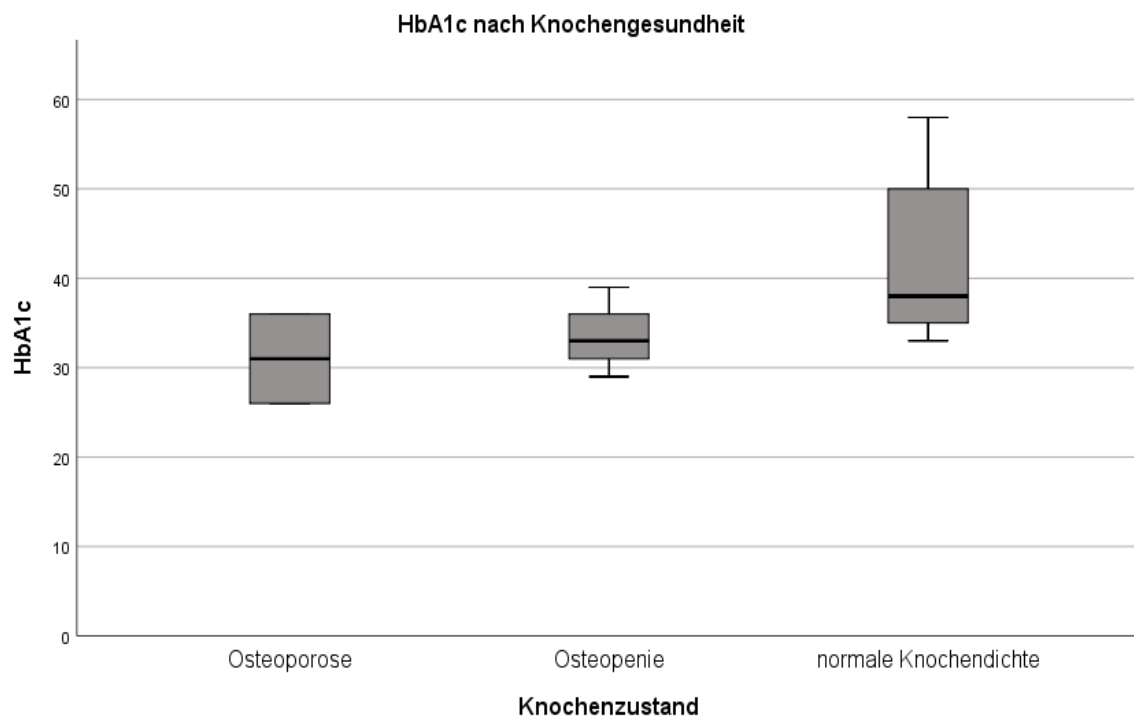


Abbildung 16. HbA1c nach Knochenzustand.

### 3.6 Endokrinologische knochenspezifische Laborparameter

Die anderen knochenspezifischen Parameter in Tabelle 8 ergaben bei den beschriebenen osteoporotischen und osteopenischen Patienten und Patientinnen keinen statistisch eindeutigen Zusammenhang.

	Mittelwert	SD	Median	IQR
<b>bALP</b>	48,0	±35,5	35,1	51,3
<b>OC</b>	19,4	±10,7	16,2	12,5
<b>FGF-23 (C-Term)</b>	265,5	±415,7	90,0	103,0
<b>CTX</b>	0,2	±0,1	0,2	0,2
<b>TRAP</b>	2,5	±0,7	2,4	0,6
<b>Parathormon/intakt</b>	63,3	±35,1	49,5	50,7
<b>Sklerostin</b>	68,4	±37,1	54,6	52,5
<b>Vit. D<sub>3</sub></b>	24,7	±8,8	21,3	15,1
<b>TSH basal</b>	3,0	±2,4	2,5	3,3
<b>fT4</b>	16,9	±3,5	16,7	3,9
<b>fT3</b>	4,3	±1,0	4,4	1,8

*Tabelle 8. Knochenspezifische Parameter.*

### 3.7 Prävalenz der Osteoporose bei SSC-CIP

Anhand der ermittelten Prävalenz wurde in der BEST-Studie „bone evaluation study“ die Osteoporosehäufigkeit mit der Studienpopulation der SSC-CIP Kohorte verglichen (4). Die Prävalenz wurde mit  $P = M_{\text{betroffen}}/M_{\text{gesamt}}$  ( $P$  = Prävalenz,  $M$  = Menge) in der SSC-CIP-Population berechnet. Die SSC-CIP-Population stimmte exakt mit der Altersgruppe der 50-64-Jährigen überein, mit der in der BEST-Population verglichen wurde. In unserer SSC-CIP Kohorte wiesen 18,2% (KI 95 0-45,5) eine Osteoporose auf, weitere 27,3% (KI 95 9,1-54,5) waren osteopenisch. Auf die Geschlechter verteilt waren 33% der Frauen und 12,5% der Männer in der SSC-CIP-Kohorte im osteoporotischen Bereich. In der BEST-Studie waren es insgesamt 10% (17% der Frauen und 4% der Männer) in der Gruppe der 50-64-Jährigen. Bezogen auf diese Prävalenz zeigte sich eine erhöhte Erkrankungsrate

von 8,2% in der SSC-CIP-Kohorte. Dieses Ergebnis ist aufgrund der kleinen Stichprobe mit einer großen Unsicherheit (großes Konfidenzintervall) behaftet. Zusammenfassend ist die Prävalenz der Osteoporose in der SSC-CIP-Kohorte in der Abbildung 17 dargestellt. In der Tabelle 10 werden die Prävalenzen mit Konfidenzintervall beschrieben.

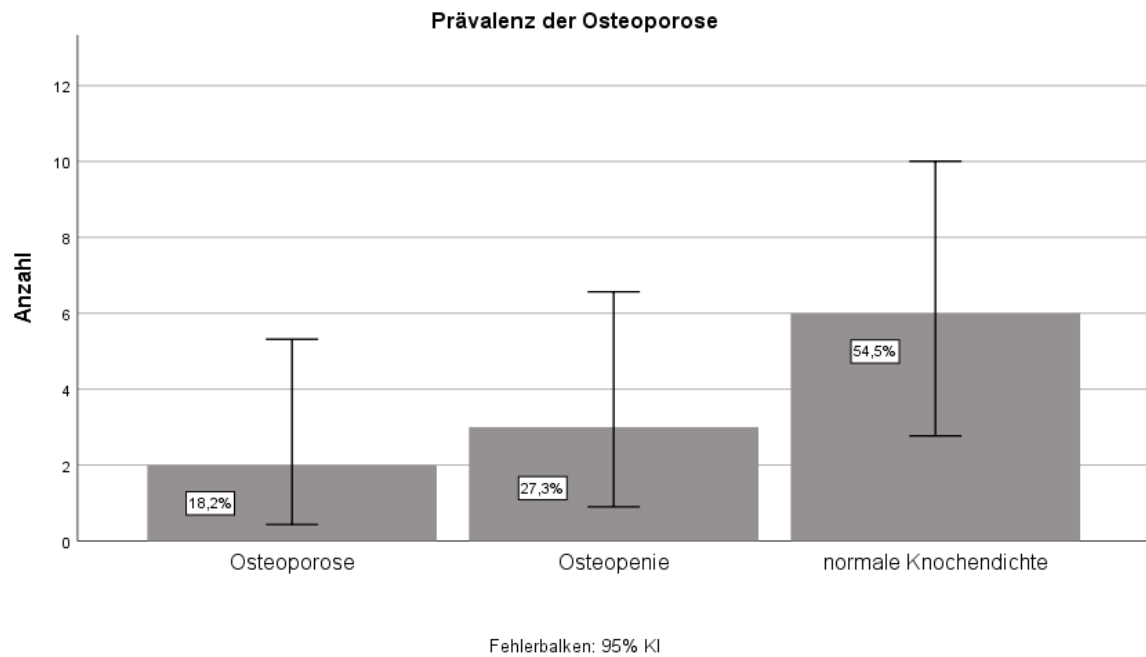


Abbildung 17. Prävalenz der Osteoporose

### Prävalenz der Osteoporose, Osteopenie und normale Knochendichte

		Häufigkeit	Prozent	95% Konfidenzintervall	
				Unterer Wert	Oberer Wert
	<b>Osteoporose</b>	2	18,2	0	45,5
	<b>Osteopenie</b>	3	27,3	9,1	54,5
	<b>Normale Knochendichte</b>	6	54,5	27,3	81,8

Tabelle 10. Prävalenz und KI 95%.

## 4 Diskussion

### 4.1 Osteoporose bei cholestatischen Leberkrankungen

Das Ziel dieser Arbeit war es, verschiedene Knochenparameter bei cholestatischen Lebererkrankungen zu beschreiben. Die Hauptzielgröße war der Knochenzustand bei PSC, PBC und insbesondere der SSC-CIP. Mithilfe einer Literaturrecherche wurde die Osteoporose-Prävalenz bei der PBC und der PSC beschrieben. Anhand einer klinischen Studie wurde der Knochenzustand erstmalig bei der SSC-CIP analysiert. Bisher gab es für die SSC-CIP keine Daten zur Knochengesundheit.

Die Osteoporose zeigt mit einer hohen Mortalität von 20% nach einer osteoporotischen Fraktur, wie wichtig ein frühzeitiges Erkennen dieser Erkrankung ist (5). Die Inzidenz der Osteoporose bei PBC wurde mit 20-44% und einer Prävalenz von 51,5% in der Literatur beschrieben (25-27). Die Osteoporose ist bei PBC eine Hauptursache für eine erhöhte Morbidität nach einer LTX und muss somit adäquat therapiert werden (26). Des Weiteren wird eine Osteoporose-Prävalenz von 15% bei Patienten und Patientinnen mit PSC beschrieben. Vergleicht man die in dieser Studie untersuchte Population mit einer altersgleichen gesunden Kontrolle, ist das Risiko für Osteoporose 23,8-fach (KI 0,95% 4,6-122,8) höher, als in der Kontrollpopulation (29). Angulo P. et al. schreiben auch, dass dies einen Verlust von 1% Knochenmasse pro Jahr bedeute (29). Bei der PBC und PSC konnte somit die erhöhte Prävalenz an Osteoporose im Vergleich zur Normalbevölkerung dargestellt werden (25-27, 29, 75).

Osteoporose und Osteopenie sind häufige Komplikationen bei chronischen Lebererkrankungen (50). Die Pathomechanismen, die einen möglichen Zusammenhang von PBC, PSC und Osteoporose erklären, werden unter dem Begriff der hepatischen Osteodystrophie zusammengefasst. In der Literatur wurde ein niedriger RANKL-Serumspiegel, ein Mangel an IGF 1, ein Mangel an Osteocalcin, ein Mangel an Vitamin K und RUNX2 dafür verantwortlich gemacht (49, 51, 53). Diese Ergebnisse sind aber zum jetzigen Zeitpunkt nur

Erklärungsversuche, für die komplexen Zusammenhänge von cholestatischen Lebererkrankungen und Osteoporose.

## 4.2 Osteoporose bei SSC nach intensivmedizinischer Behandlung

Die erhöhte Prävalenz der Osteoporose bei PBC und PSC waren der Anlass, eine mögliche Assoziation zwischen Osteoporose und SSC-CIP zu ermitteln. Anhand einer klinischen Studie wurden verschiedene Parameter verglichen. Die Studienkohorte bestand aus elf Patienten und Patientinnen, die intensivmedizinisch betreut wurden. Polytraumata, Pneumonien und Myokardinfarkte waren die häufigsten Ursachen dafür. In einer Studie von Leonhardt S. et al. waren insbesondere Ursachen, die mit einer Minderversorgung an Blut korrelieren, Gründe für die intensivmedizinische Betreuung (30). Bei der Gruppenstruktur dominierten männliche Patienten die Studienkohorte mit 73%. Da Männer ein geringeres Risiko haben, an Osteoporose zu erkranken, müssen alle Ergebnisse auch in diesem Kontext betrachtet werden.

In weiterer Folge wurde insbesondere der Knochenzustand der Patienten und Patientinnen überprüft. Hierfür wurden Knochendichtemessung, FRAX-Scores und Laborparameter erhoben.

Die SSC-CIP-Kohorte weist einen insgesamt schlechten Zustand der Knochendichte am Schenkelhals auf. Dies war unabhängig von Risikofaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum, niedrigem BMI oder früheren Frakturen. Sieben der Patienten und Patientinnen zeigten anamnestisch Frakturen, die aber durch adäquate Traumata ausgelöst worden waren.

Im Zusammenhang mit Risikofaktoren sind zudem die Komplikationen der LTX zu nennen. Eine dieser Komplikationen in den ersten drei bis vier Monaten nach einer LTX ist der Verlust an Knochenmasse (57). Ob die Osteoporose das Langzeitüberleben dieser Patienten nachhaltig beeinflusst ist zurzeit unklar.

Bezüglich der Vitamin-D<sub>3</sub>-Verteilung in der SSC-CIP Kohorte, wiesen die verschiedenen Gruppen (Osteoporose, Osteopenie und normale Knochendichte) keine signifikanten Unterschiede auf. Ein Vitamin-D-Mangel (< 20 ng/ml) konnte bei vier Patienten und Patientinnen identifiziert werden (36,4%). Zudem konnte bei fünf

Patienten und Patientinnen (45,5%) eine Unterversorgung (<30 ng/ml) diagnostiziert werden, wovon drei Patienten und Patientinnen aber bereits mit 12000 I.E. Vitamin D<sub>3</sub> pro Woche behandelt wurden (Oleovit-D<sub>3</sub> 30 Tropfen pro Woche). Die hepatische Osteodystrophie und der 25-OH-Vitamin-D-Mangel sind sehr verbreitet bei chronischen Lebererkrankungen. Niedrige Vitamin-D-Serumspiegel führen generell zu einem erhöhten Risiko für Osteoporose, erhöhten Knochenumsatz („bone turnover“) und einem hohen Risiko für Frakturen (49). Ob eine Hydroxylierungsstörung, aber auch andere Mechanismen der hepatischen Osteodystrophie diese niedrige Versorgung bedingen, ist ebenfalls unklar. Eine Studie zeigte, dass es bei oraler Supplementierung von Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol) bei Leberzirrhose, trotzdem zu einem Serumanstieg des 25-OH-Vitamin-D<sub>3</sub> (Calcidiol) kam. (49, 54, 55).

In einer Studie von Hay J. et al. wurde ein Zusammenhang zwischen Bilirubin und KMD beschrieben (57). In der SSC-CIP-Kohorte zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen Bilirubin und T-Score. Im Zellexperiment ist ein hohes Bilirubin mit einem hemmenden Effekt auf Osteoblasten beschrieben worden (52). Inwieweit diese Mechanismen eine Rolle bei der Krankheitsentstehung spielen, ist unklar.

Darüber hinaus wurden die einzelnen T-Scores der Patienten und Patientinnen verglichen, um die Prävalenzen von Osteoporose und Osteopenie aufzuzeigen. 18,2% KI 0,95 (0-45,5%) waren anhand der DXA osteoporotisch und weitere 27,3% KI 0,95 (9,1-54,5%) osteopenisch. Im Vergleich dazu sind in der Bone-Evaluation-Study (4) nur 10% in der gleichaltrigen Vergleichsgruppe an Osteoporose erkrankt. Obwohl die Prävalenz an Osteoporose in der SSC-CIP-Kohorte um 8,2% höher als in der Vergleichsstudie lag, ist das Konfidenzintervall mit einer hohen Vorhersageunsicherheit behaftet.

### 4.3 Limitationen

Mit nur elf Patienten und Patientinnen ist unsere Gruppe klein, da die SSC-CIP eine seltene Erkrankung ist. Naturgemäß zeigt sich eine große Vorhersageunsicherheit bezüglich der Prävalenz von Osteoporose. Dieses unpräzise Konfidenzintervall kann nur durch eine ausreichende Anzahl an Patienten und Patientinnen verbessert werden. Die Patienten und Patientinnen wurden trotz geringer Gruppengröße nach den Kategorien Osteopenie und Osteoporose unterteilt, da dies auch in großen randomisierten Studien der Fall ist. Die SSC-CIP ist eine schwerwiegende Erkrankung mit einer hohen Mortalität von 50% (48). Die Pathomechanismen die zu einer SSC-CIP führen, werden zurzeit nur marginal verstanden. Des Weiteren ist unklar, welche Mechanismen der hepatischen Osteodystrophie, für die Entwicklung einer Osteoporose bei SSC-CIP von Bedeutung sind.

### 4.4 Fazit und Ausblick

Zusammenfassend wurde eine niedrige KMD am Schenkelhals in der SSC-CIP-Kohorte ermittelt. Zwei Patienten (18,2% KI 0,95 (0-45,5%)) waren im osteoporotischen Bereich, diese sollten laut Guidelines eine Osteoporose-Therapie erhalten (72). Aufgrund des großen Konfidenzintervalls der Osteoporose-Prävalenz bleibt aber offen, ob die SSC-CIP tatsächlich mit einem höheren Osteoporose-Risiko behaftet ist.

Unter Berücksichtigung der in dieser Arbeit beschriebenen Zusammenhänge sollte auf eine beginnende Osteoporose bei SSC-CIP geachtet werden. Zukünftig sollte nach erfolgreicher SSC-CIP-Therapie eine Osteoporose diagnostiziert und nötigenfalls behandelt werden, um mögliche Komplikationen für Patienten und Patientinnen zu vermeiden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94(6):646-50.
2. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994;4(6):368-81.
3. DVO Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. 2017;3, 12-82. [Internet] [cited 2018 Dez 16] Available at: [https://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017\\_end.pdf](https://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf)
4. Hadji P, Klein S, Gothe H, Haussler B, Kless T, Schmidt T, et al. The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(4):52-7.
5. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet.* 2011;377(9773):1276-87.
6. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Abrahamsen B, Al-Daghri NM, Brandi ML, et al. Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. *Osteoporos Int.* 2017;28(7):2023-34.
7. Herold G et al. Innere Medizin - Eine vorlesungsorientierte Darstellung unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung mit ICD 10-Schlüssel im Text und im Stichwortverzeichnis. Online Ausgabe. 2018. [Internet] [cited 2018 Dez 6] Available at: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b40s0c90.han.medunigraz.at/Osteoporose/L07BN/doc/>
8. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int.* 2001;12(12):989-95.
9. van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, et al. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res.* 2004;19(7):1172-80.
10. Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G. Trend of hip fracture incidence in Germany 1995-2004: a population-based study. *Osteoporos Int.* 2008;19(8):1139-45.
11. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004;35(2):375-82.

12. Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie, 4.Auflage 2013. 142-5.
13. Pietschmann P, Mechtcheriakova D, Meshcheryakova A, Foger-Samwald U, Ellinger I. Immunology of Osteoporosis: A Mini-Review. *Gerontology*. 2016;62(2):128-37.
14. Martin A, Xiong J, Koromila T, Ji JS, Chang S, Song YS, et al. Estrogens antagonize RUNX2-mediated osteoblast-driven osteoclastogenesis through regulating RANKL membrane association. *Bone*. 2015;75:96-104.
15. Liu F, Kohlmeier S, Wang CY. Wnt signaling and skeletal development. *Cell Signal*. 2008;20(6):999-1009.
16. Ono T, Nakashima T. Recent advances in osteoclast biology. *Histochem Cell Biol*. 2018.
17. Kim JH, Kim N. Regulation of NFATc1 in Osteoclast Differentiation. *J Bone Metab*. 2014;21(4):233-41.
18. D'Amelio P, Grimaldi A, Di Bella S, Brianza SZM, Cristofaro MA, Tamone C, et al. Estrogen deficiency increases osteoclastogenesis up-regulating T cells activity: a key mechanism in osteoporosis. *Bone*. 2008;43(1):92-100.
19. Li Y, Toraldo G, Li A, Yang X, Zhang H, Qian WP, et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. *Blood*. 2007;109(9):3839-48.
20. Gossard AA, Angulo P, Lindor KD. Secondary sclerosing cholangitis: a comparison to primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1330-3.
21. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2015;386(10003):1565-75.
22. Gossard AA, Gores GJ. Primary Sclerosing Cholangitis: What the Gastroenterologist and Hepatologist Needs to Know. *Clin Liver Dis*. 2017;21(4):725-37.
23. Brooling J, Leal R. Secondary Sclerosing Cholangitis: a Review of Recent Literature. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(9):44.
24. Kaya M, de Groen PC, Angulo P, Nagorney DM, Gunderson LL, Gores GJ, et al. Treatment of cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis: the Mayo Clinic experience. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1164-9.
25. Raszeja-Wyszomirska J, Miazgowski T. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis of the liver. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(2):82-7.

26. Wariaghli G, Allali F, El Maghraoui A, Hajjaj-Hassouni N. Osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(12):1397-401.
27. Mounach A, Ouzzif Z, Wariaghli G, Achemlal L, Benbaghdadi I, Aouragh A, et al. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study. *J Bone Miner Metab*. 2008;26(4):379-84.
28. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2013;382(9904):1587-99.
29. Angulo P, Grandison GA, Fong DG, Keach JC, Lindor KD, Bjornsson E, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2011;140(1):180-8.
30. 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. *Crit Care*. 2015;19:131.
31. Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJ, Kremer AE, Jansen PL, Elferink RP. The biliary HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology*. 2010;52(4):1489-96.
32. Popov Y, Patsenker E, Fickert P, Trauner M, Schuppan D. Mdr2 (Abcb4)<sup>-/-</sup> mice spontaneously develop severe biliary fibrosis via massive dysregulation of pro- and antifibrogenic genes. *J Hepatol*. 2005;43(6):1045-54.
33. Jungst 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. *Sci Rep*. 2017;7(1):7026.
34. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2018.
35. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2501-2.
36. Tedesco D, Thapa M, Chin CY, Ge Y, Gong M, Li J, et al. Alterations in Intestinal Microbiota Lead to Production of Interleukin 17 by Intrahepatic gammadelta T-Cell Receptor-Positive Cells and Pathogenesis of Cholestatic Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(8):2178-93.
37. Gelbmann CM, Rummele P, Wimmer M, Hofstadter F, Gohlmann B, Endlicher E, et al. Ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(6):1221-9.
38. Gudnason HO, Bjornsson ES. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10:105-11.

39. Hildebrand LB, Krejci V, Sigurdsson GH. Effects of dopamine, dobutamine, and dopexamine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract during sepsis and anesthesia. *Anesthesiology*. 2004;100(5):1188-97.
40. Blesl A, et al. Dysbiosis of the gut microbiota and increased gut permeability characterize secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients (SSC-CIP). *Journal of Hepatology*. 2017;66(1):354-5.
41. Hanau LH, Steigbigel NH. Acute (ascending) cholangitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2000;14(3):521-46.
42. Fuchs M, Sanyal AJ. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2008;12(1):151-72, ix.
43. Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419-25, 25 e1-3; quiz e19-20.
44. Bjornsson ES. Drug-induced liver injury due to antibiotics. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(6-7):617-23.
45. Ruemmele P, Hofstaedter F, Gelbmann CM. Secondary sclerosing cholangitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(5):287-95.
46. 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 (Baltimore)*. 2015;94(49):e2188.
47. 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 Arch*. 2008;453(4):339-45.
48. Voigtlander T, Jaeckel E, Lehner F, Manns MP, Lankisch TO. Liver transplantation for critically ill patients with secondary sclerosing cholangitis: Outcome and complications. *Liver Transpl*. 2015;21(10):1295-9.
49. Gatta A, Verardo A, Di Pascoli M, Giannini S, Bolognesi M. Hepatic osteodystrophy. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(3):185-91.
50. Guanabens N, Pares A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver Int*. 2018;38(5):776-85.
51. Schett G, Kiechl S, Redlich K, Oberhollenzer F, Weger S, Egger G, et al. Soluble RANKL and risk of nontraumatic fracture. *JAMA*. 2004;291(9):1108-13.

52. Dobnig H, Fahrleitner A, Trauner M. Chronische cholestatische Lebererkrankungen und metabolische Knochenstoffwechselstörungen. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2004; 2 (3), 23-9. [Internet] [cited 2018 Dez 03] Available at: <https://www.kup.at/kup/pdf/4716.pdf>
53. Guarino M, Loperto I, Camera S, Cossiga V, Di Somma C, Colao A, et al. Osteoporosis across chronic liver disease. *Osteoporos Int.* 2016;27(6):1967-77.
54. Rode A, Furlanos S, Nicoll A. Oral vitamin D replacement is effective in chronic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34(11):618-20.
55. Pilz S, Putz-Bankuti C, Gaksch M, Spindelboeck W, Haselberger M, Rainer F, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Cirrhotic Patients: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2016;8(5).
56. Szalay F, Folhoffer A, Horvath A, Csak T, Speer G, Nagy Z, et al. Serum leptin, soluble leptin receptor, free leptin index and bone mineral density in patients with primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(9):923-8.
57. Hay JE. Osteoporosis in liver diseases and after liver transplantation. *J Hepatol.* 2003;38(6):856-65.
58. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):43.
59. Kanis JA. FRAX® - Rechner zur Bestimmung des Frakturrisikos: Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. [Internet] [cited 2019 Feb 01] Available at: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=16>.
60. Carey JJ, Delaney MF. Utility of DXA for monitoring, technical aspects of DXA BMD measurement and precision testing. *Bone.* 2017;104:44-53.
61. McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016;31(5):940-8.
62. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res.* 2014;29(3):518-30.
63. Martineau P, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS): Method and applications. *Bone.* 2017;104:66-72.
64. Obermayer-Pietsch B, Schwetz V. Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und ihre Bedeutung. *Zeitschrift für Rheumatologie* 5. 2016. [Internet] [cited 2018 Dez 05] Available at: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00393-016-0083-5.pdf>

65. Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, Sutton A, Charnaux N, Kesse-Guyot E, et al. Interpretation of plasma PTH concentrations according to 25OHD status, gender, age, weight status, and calcium intake: importance of the reference values. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1196-203.
66. Amrein K, Oudemans-van Straaten HM, Berger MM. Vitamin therapy in critically ill patients: focus on thiamine, vitamin C, and vitamin D. *Intensive Care Med.* 2018.
67. Schwetz V, Schnedl C, Urbanic-Purkart T, Trummer C, Dimai HP, Fahrleitner-Pammer A, et al. Effect of vitamin D3 on bone turnover markers in critical illness: post hoc analysis from the VITdAL-ICU study. *Osteoporos Int.* 2017;28(12):3347-54.
68. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B, et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med.* 2014;6(6):744-59.
69. Kronenberg HM. Bone and Mineral Metabolism: Where Are We, Where Are We Going, and How Will We Get There? *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):795-8.
70. Song L. Calcium and Bone Metabolism Indices. *Adv Clin Chem.* 2017;82:1-46.
71. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2096-7.
72. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis - 2016. *Endocr Pract.* 2016;22(Suppl 4):1-42.
73. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):367-76.
74. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1802-22.
75. Angulo P. Strengthening the bones in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2013;58(6):1871-3.



## FOLGEVOTUM

gültig bis 25.09.2019

<b>EK-Nummer:</b>	26-569 ex 13/14
<b>Studientitel:</b>	Secondary Sclerosing Cholangitis in Critically Ill Patients (SSC-CIP): A pilot study on the possible genetic basis of the disease
<b>Prüfer:</b>	Assoz. Prof. Dr. Vanessa Stadlbauer-Köllner Meduni Graz
<b>Sponsor:</b>	Meduni Graz
<b>Ansprechpartner:</b>	Assoz. Prof. Vanessa Stadlbauer-Köllner, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 1
<b>CRO:</b>	-
<b>Antragsteller:</b>	Medizinische Universität Graz
<b>Ansprechpartner:</b>	Vanessa Stadlbauer-Köllner, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals in der Sitzung 12-13/14 am 15.09.2014 behandelt.

Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

**Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.**

Stimmberechtigte bzw. anwesende Mitglieder bei der Behandlung waren: Siehe beiliegende Liste vom 15.09.2014.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

### Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

#### Dokumente eingegangen am 20.08.2014, begutachtet in der Sitzung 12-13/14 am 15.09.2014

✓ Cover Letter Microsoft Word - Anschreiben.doc Kopie 1	20.08.2014
✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	20.08.2014
✓ Antragsformular ECS	20.08.2014
Originalprotokoll SSC-CIP_Protocol_V1_final 1	20.08.2014
Informed Consent Form SSC_informed consent_V1 1	20.08.2014
✓ Conflict of Interest Erklärung Microsoft Word - Interessenskonflikte.doc Kopie 1	20.08.2014
✓ CV CV_012014 2014	30.01.2014

#### Dokumente eingegangen am 22.09.2014, begutachtet im 'expedited Review' am 25.09.2014

✓ Originalprotokoll 2	18.09.2014
✓ Informed Consent Form 2	18.09.2014

#### Dokumente eingegangen am 19.11.2014 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Originalprotokoll 3	16.11.2014
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular - Amendment	19.11.2014

#### Dokumente eingegangen am 20.11.2014 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ CV Mitarbeiter Amrein undatiert	
✓ Sonstiges: Patientenbrief	19.11.2014

<b>Dokumente eingegangen am 03.12.2014, begutachtet im 'expedited Review' am 04.12.2014</b>	
✓ Protokoll Amendment 1	16.11.2014
✓ Informed Consent Form 3	16.11.2014
<b>Dokumente eingegangen am 20.06.2015 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)</b>	
✓ Protokoll Amendment 2	04.06.2015
✓ Informed Consent Form 4	04.06.2015
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular	20.06.2015
<b>Dokumente eingegangen am 25.06.2015, begutachtet im 'expedited Review' am 30.06.2015</b>	
✓ Originalprotokoll 4.0	04.06.2015
<b>Dokumente eingegangen am 10.09.2015, begutachtet im 'expedited Review' am 18.09.2015</b>	
✓ Zwischenbericht	10.09.2015
<b>Dokumente eingegangen am 06.11.2015, begutachtet im 'expedited Review' am 20.11.2015</b>	
✓ CV Mitarbeiter Tawdrous	08.07.2015
✓ CV Mitarbeiter Schmerböck	10.09.2014
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular	06.11.2015
<b>Dokumente eingegangen am 22.09.2016, begutachtet im 'expedited Review' am 23.09.2016</b>	
✓ Zwischenbericht	22.09.2016
<b>Dokumente eingegangen am 15.09.2017, begutachtet im 'expedited Review' am 25.09.2017</b>	
✓ Zwischenbericht	15.09.2017
<b>Dokumente eingegangen am 11.12.2017, begutachtet im 'expedited Review' am 08.01.2018</b>	
✓ Originalprotokoll 6	10.12.2017
✓ Informed Consent Form 5	10.12.2017
✓ CV Mitarbeiter Feldbacher	05.12.2017
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular - Amendment	10.12.2017
<b>Dokumente eingegangen am 07.08.2018, begutachtet im 'expedited Review' am 07.09.2018</b>	
✓ Zwischenbericht	07.08.2018

#### **Datum Erstvotum: 25.09.2014**

Die Ethikkommission geht – rechtlich unverbindlich – davon aus, dass es sich um ein Projekt mit genetischen Untersuchungen handelt.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Graz, 07. September 2018

  
Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas  
Vorsitzender

  
Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak  
Stv. Vorsitzender

**Achtung:** Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!



**VOTUM**  
gültig bis 25.09.2015

**EK-Nummer:** 26-569 ex 13/14  
**Studientitel:** Secondary Sclerosing Cholangitis in Critically Ill Patients (SSC-CIP): A pilot study on the possible genetic basis of the disease  
**Prüfer:** Assoz. Prof. Dr. Vanessa Stadlbauer-Köllner  
Meduni Graz  
**Sponsor:** Meduni Graz  
**Ansprechpartner:** Assoz. Prof. Vanessa Stadlbauer-Köllner, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 1  
**CRO:** -  
**Antragsteller:** Medizinische Universität Graz  
**Ansprechpartner:** Vanessa Stadlbauer-Köllner

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals in der Sitzung 12-13/14 am 15.09.2014 behandelt.

Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

**Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.**

Stimmberechtigte bzw. anwesende Mitglieder bei der Behandlung waren: Siehe beiliegende Liste vom 15.09.2014.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

**Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:**

**Dokumente eingegangen am 20.08.2014, begutachtet in der Sitzung 12-13/14 am 15.09.2014**

✓ Cover Letter Microsoft Word - Anschreiben.doc Kopie 1	20.08.2014
✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	20.08.2014
✓ Antragsformular ECS	20.08.2014
Originalprotokoll SSC-CIP_Protocol_V1_final 1	20.08.2014
Informed Consent Form SSC_informed consent_V1 1	20.08.2014
✓ Conflict of Interest Erklärung Microsoft Word - Interessenskonflikte.doc Kopie 1	20.08.2014
✓ CV CV_012014 2014	30.01.2014

**Dokumente eingegangen am 22.09.2014, begutachtet im 'expedited Review' am 25.09.2014**

✓ Originalprotokoll 2	18.09.2014
✓ Informed Consent Form 2	18.09.2014

Die Ethikkommission geht – rechtlich unverbindlich – davon aus, dass es sich um ein Projekt mit genetischen Untersuchungen handelt.

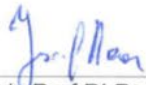
Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 25. September 2014



Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas  
Vorsitzender



Univ. Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer  
Stv. Vorsitzender

**Achtung:** Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!