

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. MARTINA MÜLLER-SCHILLING

**SECONDARY SCLEROSING CHOLANGITIS IN CRITICALLY-ILL PATIENTS:
RISIKOFAKTOREN, DIAGNOSTIK, PROGNOSE UND THERAPIE.**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Evi Elisabeth Klingsiek

2015

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. MARTINA MÜLLER-SCHILLING

**SECONDARY SCLEROSING CHOLANGITIS IN CRITICALLY-ILL PATIENTS:
RISIKOFAKTOREN, DIAGNOSTIK, PROGNOSE UND THERAPIE.**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Evi Elisabeth Klingsiek

2015

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Gabriele Kirchner
2. Berichterstatter:	PD Dr. Sven Lang
Tag der mündlichen Prüfung:	24.September 2015

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
2. Ziele der Arbeit.....	11
3. Patienten und Methoden.....	12
3.1 Intensivmedizinische Daten.....	12
3.1.1 Gründe für den Intensivaufenthalt	12
3.1.2 Dauer des Intensivaufenthaltes und Krankheitsverlauf der Patienten	13
3.1.3 Beatmungsparameter	13
3.1.4 Extrakorporale Verfahren	14
3.2 Diagnostik.....	15
3.2.1 Leberwerte und ergänzende Labordaten.....	15
3.2.2 Bildgebende Diagnostik.....	16
3.2.2.1 ERCP	16
3.2.2.2 Sonographie des Abdomens	17
3.2.2.3 Echokardiographie.....	17
3.3 Ermittlung des Body Mass Index	18
3.4 Lebertransplantation als Therapieoption	18
3.5 Pathologische Untersuchung der Leberexplantate	19
3.6 Todesdatum und Todesursache.....	19
3.7 Überleben und Nachbeobachtungszeit	19
3.8 Statistik	19
4. Ergebnisse	20
4.1 Patientendaten.....	20
4.2 Gründe und Dauer des Intensivaufenthaltes	20
4.3 Klinische Parameter.....	21
4.3.1 Beatmungsparameter	21
4.3.2 Extrakorporale Verfahren	23
4.4 Laborparameter.....	24
4.4.1 Leberwerte und Lebersyntheseleistung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	24
4.4.2 Weitere Laborwerte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	32
4.4.3 Laborwerte im Verlauf des Intensivaufenthaltes	36

4.5 Bildgebung.....	41
4.5.1 Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion mittels Echokardiographie	41
4.5.2 Befunde der Abdomensonographie	42
4.5.3 Duplexsonographie der Pfortader	43
4.5.4 ERCP	44
4.6 Mikrobiologische Untersuchung der Galle.....	46
4.7 Body Mass Index	47
4.8 Nachbeobachtungszeit seit Diagnosestellung der SC-CIP	48
4.9 Todesursachen	48
4.10 Lebertransplantation als Therapieoption	49
4.11 Pathologische Untersuchung der Leberexplantate.....	49
4.12 Überleben des Gesamtkollektivs	49
4.12.1 Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom MELD-Score bei Diagnosestellung SC-CIP	49
4.12.2 Überleben der Patienten in Abhängigkeit von Polytrauma versus Nicht- Polytrauma	51
4.12.3 Überleben der Lebertransplantierten in Abhängigkeit von Polytrauma versus Nicht-Polytrauma	52
4.12.4 Überleben der Lebertransplantierten im Vergleich zu den Nicht- Transplantierten.....	53
5. Diskussion	54
6. Zusammenfassung.....	65
7. Anhang	67
7.1 Abkürzungsverzeichnis	67
7.2 Literaturverzeichnis	70
7.3 Danksagung	75
7.4 Lebenslauf.....	76
7.5 Erklärung	77

1. Einleitung

Der Ikterus ist eine gefürchtete Komplikation bei Intensivpatienten. Studien belegen, dass ca. 1/3 aller Patienten während ihres Aufenthaltes einen Ikterus entwickeln [Withead 2001; Mesotten 2009]. Dieser entsteht durch die Ablagerung von Bilirubin im Gewebe als Folge von Cholestase. Sie kann intrahepatisch durch eine gestörte Gallebildung und -sekretion oder extrahepatisch durch eine Abflussstörung in den Gallengängen entstehen [Sherlock 1998]. Es kommt zu einem Übertritt galleflichtiger Stoffe wie Bilirubin, Gallensäuren, Cholesterin und Gallenenzymen ins Blut und zu einer Erhöhung der Cholestaseenzyme Alkalische Phosphatase (AP) und Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT).

Ursächlich für eine Cholestase auf der Intensivstation sind hauptsächlich ischämische Hepatiden, gefolgt von Sepsis-induzierten und medikamentös-toxischen Leberschädigungen.

Die ischämische Hepatitis kann durch Schockzustände ausgelöst werden. Bei einem kardialen Schock kommt es durch das Pumpversagen des Herzens zu einem Anstieg des rechts-atrialen Drucks, was zu einer Stauung in den Lebervenen führt. Dadurch kommt es zu einer sinusoidalen Dilatation und Hämorrhagie im Leberazinus in der Zone 3, welche der Zentralvene am nächsten liegt. Zusätzlich nimmt das Herz-Zeit-Volumen vorübergehend ab, wodurch die Leberperfusion sinkt und es zu einer Nekrosenbildung im Leberazinus in der Zone 3 kommt, da dieser von den versorgenden Gefäßen am weitesten entfernt liegt und somit den niedrigsten Sauerstoffpartialdruck aufweist. Histopathologisch zeigt sich dies in zentrilobulären Leberzellnekrosen [Fuhrmann 2010, Penndorf 2011].

Bei der ischämischen Hepatitis kommt es typischerweise zu einem bis zu 20-fach erhöhten Anstieg der Transaminasen, wobei die GOT stärker ansteigt als die GPT. Das Bilirubin ist nur mäßig erhöht und die Lebersyntheseleistung, besonders der Quick-Wert, verschlechtert sich vorübergehend. Die Therapie der ischämischen Hepatitis besteht in einer suffizienten

Therapie der Schockursache und des Schocks mittels positiv inotroper Substanzen und Vaskokonstriktoren sowie einer kontrollierten Volumengabe [Horvatis 2013].

Die Inzidenz der ischämischen Hepatitis liegt zwischen 0,03% und 1,5% auf internistischen Intensivstationen und bei ca. 11% auf chirurgischen Intensivstationen [Henrion 2003; Seeto 2000]. Patienten mit ischämischer Hepatitis haben im Vergleich zu Intensivpatienten ohne ischämische Hepatitis eine 5-fach höhere Mortalitätsrate, die Sterblichkeit liegt bei über 50 % [Fuhrmann 2009/2011; Birrer 2007].

Der medikamentös-toxische Leberschaden entsteht bei oxidativem Stress durch radikale Metabolite im Zuge einer unvollständig oder fehlerhaft ablaufenden Biotransformation von Arzneimitteln und toxischen Substanzen durch Leberenzyme. Bei Akkumulation oder Überdosierung von Medikamenten kann es zu einem zu raschen Verbrauch der Enzyme kommen. Zudem können Medikamente zu einer Hemmung oder Induktion der Leberenzyme führen und durch eine gesteigerte Bildung von reaktiven Metaboliten die Entwicklung einer toxischen Leberschädigung verursachen. Ferner können genetische Faktoren, wie z.B. eine genetisch bedingte langsame Acetylierung oder allergisch-immunologische Mechanismen durch Autoantikörperbildung, zu einer medikamentös-toxischen Leberschädigung führen [Teschke 2001, Lock 2000, Schmidt 2000]. Im Labor fallen ein massiver Anstieg des Bilirubins und häufig ein Anstieg der Transaminasen auf, wobei die GOT meist stärker ansteigt als die GPT. Der toxische Leberschaden ist ohne Entnahme einer Leberbiopsie eine Ausschlussdiagnose. Verbessern sich durch das Absetzen der auslösenden Medikamente die Leberwerte, ist die Verdachtsdiagnose gesichert [Penndorf 2011].

Die Sepsis-induzierte Cholestase ist nach der ischämischen Hepatitis die häufigste Ursache für eine Cholestase auf der Intensivstation [Chand 2007].

Die Pathogenese der Sepsis-induzierten Cholestase ist inzwischen recht gut bekannt. Bei einer extrahepatischen bakteriellen Infektion, meistens durch gram-negative Bakterien, werden von diesen Endotoxine freigesetzt, welche zu einer Aktivierung der proinflammatorischen Zyto-

kine, wie TNF-alpha, Interleukin-6 und Interleukin-1-beta in der Leber führen. Diese bewirken eine Fehlregulation mehrerer hepatobiliärer Transporter, welche für den Gallensäure- und Bilirubin-Transport zuständig sind [Trauner 1999, Kusters 2013]. Es wurden zusätzlich zahlreiche andere Mediatoren gefunden, die bei einer Sepsis den Gallefluss reduzieren, wie z.B. eine erhöhte NO-Produktion oder eine erniedrigte Produktion an Aquaporinkanälen [Bhagal 2013]. Zudem führen bei der Sepsis Hypotension, Hypoxämie und ein reduzierter Blutfluss in der Leber zu ischämischen Leberschädigungen und Cholestase.

Ca. 1-3 Wochen nach Beginn der Sepsis kommt es bei den betroffenen Patienten zu einer massiven Erhöhung des direkten Bilirubins (bis zum 50-Fachen des Normwertes) und die Alkalische Phosphatase (AP) und die Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT) steigen auf das 2-3-Fache des Normwertes an. In der Sonographie lässt sich keine Cholestase nachweisen. In der Leberhistologie zeigt sich eine intrahepatische Cholestase mit Kupfferzellhyperplasie und in seltenen Fällen eine geringe Leberzellnekrose, meist sind die Veränderungen jedoch gering und die Histologie gleicht annähernd normalem Leberparenchym. Bei Patienten, die auf der Intensivstation einen Ikterus entwickeln und ein Risiko für eine Sepsis haben, sollten Blut- und Urinkulturen, sowie Kulturen von möglichen Infektionsherden entnommen und untersucht werden, um einen raschen Keimnachweis und eine gezielte antibiotische Behandlung zu ermöglichen. Neben der Behandlung des Infektes sind ein Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes sowie eine frühe enterale Ernährung angeraten. In Erprobung sind die Gabe von Ursodeoxycholsäure, N-Acetyl-L-Cystein (NAC), Stickstoffmonoxiddonatoren, sowie ein Ausgleich des Glycinhaushaltes. Die Cholestase ist reversibel, wenn die Infektion erfolgreich behandelt werden kann und die Sepsis sich zurückbildet. Die Leberwerte normalisieren sich nach Ausheilung der Sepsis [Chand 2007].

Bei einem kleinen Teil der Patienten mit Sepsis-induzierter Cholestase kommt es zu einer Ausbildung einer Sekundär Sklerosierenden Cholangitis (SSC). Hierbei handelt es sich um eine Erkrankung der extra- und intraheptischen Gallengänge, die durch eine chronisch biliäre

Obstruktion bei immunologischen und infektiösen Prozessen oder durch toxische und ischämische Schädigungen verursacht wird. Mit variablem Fortschreiten führt sie zu einer biliären Leberzirrhose und einem cholestatischen Leberversagen [Ruemmele 2009, Voigtländer 2012]. Scheppach et al. berichteten erstmalig von 3 Patienten, die nach Intensivaufenthalt bei extrahepatischen bakteriellen Infektionen eine SSC entwickelten [Scheppach 2001]. Engler et al. präsentierten 9 Patienten mit progressiver sklerosierender Cholangitis nach septischem Schock als Folge von Polytraumata, Verbrennungen und nach schweren chirurgischen Eingriffen [Engler 2003]. Benninger et al. berichteten von 5 Patienten und Jaeger et al. von 10 Patienten, bei denen ebenfalls nach Langzeitintensivaufenthalt bei septischem Schock eine SSC diagnostiziert worden war [Benninger 2005, Jaeger 2006].

Im Jahr 2007 wurde von Gelbmann et al. die „ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients” (SC-CIP) beschrieben [Gelbmann 2007]. Es handelt sich um eine Form der SSC, die vor allem bei Patienten mit einer Sepsis und ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) während eines Langzeit-Intensivaufenthaltes entsteht. Bisher ist die SC-CIP noch eine seltene und erst in neuester Zeit häufiger beschriebene Erkrankung. Gelbmann et al. berichteten von 26 Patienten, die nach Polytraumata, postoperativ und nach internistischen Erkrankungen eine SC-CIP entwickelten [Gelbmann 2007]. Eposito et al. beschrieben eine SC-CIP bei 10 Patienten mit septischem Schock nach Herz- und Gefäßoperationen, Verbrennungsverletzungen und Verkehrsunfällen [Eposito 2008]. Parallel zu unserer Studie präsentierten Voigtländer et al. 54 Patienten, die nach herzthoraxchirurgischen Operationen (n= 21), Sepsis (n= 13), Polytraumata (n= 11) und anderen Ursachen (n= 9) eine SC-CIP entwickelten [Voigtlander 2012].

Die Pathogenese der SC-CIP ist bisher nicht ausreichend geklärt. Es wird vermutet, dass eine ischämische Schädigung der Gallenwege zugrunde liegt und es zur Bildung von sogenannten biliären *casts* kommt. Bakterielle Infektionen der Gallenwege scheinen ebenfalls eine Rolle zu spielen. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer segmentalen Gallenwegsfibrosie-

runge und Rarefizierung der peripheren Gallenwege und schließlich zu einem zirrhotischen Umbau des Leberparenchyms. Die SC-CIP wurde in den bisher beschriebenen Fällen mittels einer ERC (endoskopischen retrograden Cholangioskopie) bei erhöhten Cholestaseparametern (AP, γ -GT und Bilirubin) diagnostiziert. Über die Prognose der Erkrankung ist wenig bekannt. Kulaksiz et al., die das Überleben von 29 Patienten mit progressiver sklerosierender Cholangitis nach septischem Schock untersuchten, kamen auf ein 1-Jahres-Überleben von 55% und 6-Jahres-Überleben von 14 %, mit einer mittleren Überlebensdauer von 1,1 Jahren [Kulaksiz 2008]. Die einzige kurative Therapiemöglichkeit stellt in den berichteten Patientenfällen die Lebertransplantation dar [Kirchner 2011].

2. Ziele der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es, anhand eines großen Patientenkollektivs mehr über die Pathogenese und die Ursachen der SC-CIP zu erfahren und mögliche Risikofaktoren aufzudecken. Zudem sollen die Entstehung, Entwicklung und der Verlauf der Erkrankung beobachtet werden, um die SC-CIP besser charakterisieren und sie von anderen cholestatischen Erkrankungen abgrenzen zu können. Ferner sollen Diagnosemöglichkeiten eruiert werden und es soll untersucht werden, ob die SC-CIP mit bestimmten Erkrankungen assoziiert ist oder Folgeerkrankungen, wie z.B. ein cholangiozelluläres Karzinom bedingen können.

Ein weiteres Ziel ist es, die Prognose und das Langzeitüberleben der SC-CIP Patienten zu untersuchen.

Es stellt sich im Hinblick der Behandlungsmöglichkeiten der SC-CIP die Frage, ob die Lebertransplantation eine sinnvolle Therapieoption darstellt, welche Patienten dafür geeignet sind und welches Langzeitüberleben die Patienten nach einer Lebertransplantation haben.

3. Patienten und Methoden

Im Zeitraum von 2002 - 2010 wurden die Daten aller Patienten mit einer SC-CIP, welche im Universitätsklinikum Regensburg behandelt worden waren, retrospektiv analysiert.

Mittels der Protokollbücher der ERCP-Untersuchungen der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I wurden die Patienten mit SC-CIP erfasst. Aus den Protokollbüchern wurden die ID-Nummern, Geburtsdaten und Daten der Diagnosestellung der SC-CIP sowie das Alter der Patienten bei Erstdiagnose festgehalten.

Anhand der ID-Nummer wurden die Arztbriefe, Untersuchungsbefunde, Protokolle der Intensivstationen etc. im SAP-System und Metavision-System, den elektronischen Patientenakten des Universitätsklinikums Regensburg verwendet. Des Weiteren wurden die Befunde aus den Patientenakten des Universitätsklinikums und aus Arztbriefen der zuweisenden Krankenhäuser und der niedergelassenen Hausärzte entnommen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Regensburg genehmigt.

3.1 Intensivmedizinische Daten

3.1.1 Gründe für den Intensivaufenthalt

Aus den Protokollen der Intensivstationen 90, 91, 92, 93 und 97 des Universitätsklinikums Regensburg wurde eruiert, warum die Patienten intensivmedizinisch behandelt werden mussten, ob bspw. vorangegangene Operationen, Unfälle oder primär lebensbedrohliche Erkrankungen zugrunde lagen.

Ferner wurde festgehalten, ob die Patienten reanimationspflichtig waren und ob es sich um Polytraumapatienten handelte.

3.1.2 Dauer des Intensivaufenthaltes und Krankheitsverlauf der Patienten

Es wurde ausgearbeitet, wie lange die Patienten intensivmedizinisch überwacht werden mussten, bevor sie wieder auf eine Normalstation verlegt werden konnten.

Zudem wurde analysiert, ob die Patienten im Verlauf eine Sepsis oder ein ARDS entwickelten. Eine Sepsis ist gemäß der Leitlinien eine generalisierte inflammatorische Reaktion, welche durch eine Infektion bei Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Symptome hervorgerufen wird: Temperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$, Tachykardie $> 90/\text{min.}$, Tachypnoe $> 20/\text{min.}$, $\text{pCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$, Leukozyten $> 12.000/\mu\text{l}$ bzw. $< 3.800/\mu\text{l}$ [Herold 2011].

Ein ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) wird definiert als eine akut einsetzende bilaterale Infiltration im Röntgen-Thorax, mit einem $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ Verhältnis von $< 200 \text{ mmHg}$ (unabhängig vom PEEP-Level), einem PCWP (*Pulmonary Capillary Wedge Pressure*) $< 18 \text{ mmHg}$ sowie fehlenden klinischen Zeichen einer linksarteriellen Hypertension [Herold 2011].

Die Herzleistung der Patienten wurde aus den Echokardiographieprotokollen, die vor der Diagnosestellung der SC-CIP durchgeführt worden waren, ermittelt.

3.1.3 Beatmungsparameter

Die aufgeführten Beatmungsdaten konnten aus der elektronischen Datenbank der Intensivstation (Metavision) herausgearbeitet werden:

Dauer der Beatmung und Lagerung der Patienten

Es wurde zum Einen ermittelt, wie lange Patienten künstlich beatmet werden mussten. Zum Anderen wurde analysiert, ob die Patienten in Bauchlagerung oder in einem Rotorest-Bett beatmet werden mussten. Bei einem Rotorest-Bett handelt es sich um ein spezielles Krankbett, das um 62° zu beiden Seiten rotiert werden kann, um Sekret in der Lunge zu mobilisieren und um optimale Belüftungsverhältnisse in beiden Lungenflügeln zu erhalten.

Positiv endexpiratorischer Druck (PEEP) und inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO₂)

Es wurden die Mittelwerte der zur Beatmung benötigten PEEP-Drücke der einzelnen Patienten bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung SC-CIP bestimmt.

Ferner wurde für jeden Patienten die Anzahl der Stunden addiert, an der Patienten mit inspiratorischen Sauerstofffraktionen von über 60% und 80%, $FiO_2 > 0,6$ bzw. $> 0,8$ bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung SC-CIP beatmet werden mussten.

3.1.4 Extrakorporale Verfahren

Des Weiteren wurde analysiert, ob die Patienten während des Aufenthaltes dialysepflichtig wurden oder mit anderen extrakorporalen Ersatzverfahren, wie mit einer ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) oder pECLA (*pumpless Extra Corporal Lung Assist*) behandelt werden mussten. In der Intensivmedizin bezeichnet ECMO eine Technik, die teilweise oder auch vollständig die Lungenfunktion übernehmen kann und als invasive Methode bei Patienten mit schwer geschädigten Lungen eingesetzt wird. Dabei werden zwei große Kanülen, ein abführender und ein zuführender Schenkel in zwei große Gefäße (Vene/Vene oder Vene/Arterie) eingebracht. Das ECMO-Gerät pumpt über den abführenden Schenkel kontinuierlich Blut durch einen Membran-Oxygenator, nach einer CO₂-Elimination wird das oxygenierte Blut über den zuführenden Schenkel zum Patienten zurückgebracht. Die pECLA, eine pumpenlose extrakorporale Lungenunterstützung, bezeichnet eine Technik, mit der bei Patienten mit akutem Lungenversagen unter Vermeidung der Risiken der bekannten Pumpenverfahren, CO₂ aus dem Blut entfernt und Sauerstoff zugeführt wird [Kopp 2012].

3.2 Diagnostik

3.2.1 Leberwerte und ergänzende Labordaten

Aus den archivierten und den elektronischen Patientenakten der Intensivstation (Metavision) des Universitätsklinikums Regensburgs wurden Leberwerte und weitere Labordaten der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der SC-CIP ermittelt.

Es wurden folgende Leberwerte in die Auswertung einbezogen: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Alkalische Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT) sowie direktes und indirektes Bilirubin.

Die Syntheseleistung der Leber wurde mittels folgender Daten erfasst: Cholinesterase (CHE), Albumin, sowie der International Normalized Ratio (INR).

Folgende Labordaten wurden ergänzend erhoben: C-reaktives Protein (CRP), Blutbild und Serum-Kreatinin.

Zudem wurde der De-Ritis-Quotient und der MELD-Score (*Model for End-stage Liver Disease*) ermittelt.

Der De-Ritis-Quotient beschreibt das Verhältnis von GOT und GPT. Die Höhe der Enzymanstiege korreliert mit dem Umfang der Leberzellschädigung. Leichte Leberzellschäden führen zu einem Anstieg des zytoplasmatischen Enzyms GPT. Dabei ist der De-Ritis-Quotient <1 . Schwere Leberzellschäden führen zusätzlich zu einem Anstieg des mitochondrialen Enzyms GOT. Hierbei verschiebt sich der De-Ritis-Quotient zugunsten der GOT und wird >1 [Herold 2011].

Der MELD-Score schätzt die 3-Monatsmortalität von Patienten mit schweren Lebererkrankungen ab, basierend auf den Laborparametern Serum-Kreatinin, Serum-Bilirubin und der INR [Herold 2011]. Der MELD-Score wird mit folgender Formel berechnet:

$$10 \times \{0,957 \times \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0,378 \ln(\text{Bilirubin ges.}) + 1,12 \ln(\text{INR}) + 0,643\}$$

Der MELD-Score erhöht sich, wenn der Patient dialysiert wird. Dann wird der Kreatininwert gleich 4,0 gesetzt. Der MELD-Score liegt zwischen 6 und 40 Punkten, je höher der Wert, desto höher die Wahrscheinlichkeit, binnen 3 Monaten zu versterben [Schmidt 2007].

3.2.2 Bildgebende Diagnostik

3.2.2.1 ERCP

Die ERCP (endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie) gilt als Goldstandard bei der Diagnostik der SC-CIP. Die Untersuchungen wurden mit einem TJF 160VR-Endoskop der Firma Olympus durchgeführt. Die Patienten wurden während der ERCP sediert. Zur Sedierung erhielten nicht-beatmete Patienten Midazolam und Pethidin in Kombination mit Propofol. Dann wurde mit einem oral eingeführten Seitblick-Endoskop das Duodenum aufgesucht und die Papilla Vateri sondiert. Das Kontrastmittel wurde mittels eines Katheters in die Gallenwege injiziert. Unter Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen wurden die Gallengänge beurteilt. Als Diagnose-Kriterien für die SC-CIP galten hierbei segmentale Gallengangsstrukturen und Gallengangserweiterungen, eine Rarefizierung der peripheren Gallenwege und intraluminäre Füllungsdefekte durch sogenannte biliäre *casts* [Gelbmann 2007]. In Abbildung 3.1 ist ein biliärer *cast* dargestellt.



Abbildung 3.1 *Biliärer cast*

Anhand der ERCP-Berichte wurde analysiert, wann und wie oft ERCP-Untersuchungen durchgeführt wurden und zu welchem Zeitpunkt die Erstdiagnose SC-CIP gestellt worden war. Zudem wurde ausgewertet, wie viel Zeit von der Aufnahme auf die Intensivstation bis zur endgültigen Diagnosestellung mittels ERCP verstrichen war.

Während der ERCP-Untersuchung wurde vor Kontrastmittelgabe Galle mittels Katheter aspiriert und dann zur mikrobiologischen Untersuchung in das Labor der Mikrobiologie gesandt. Dort wurden das Keimspektrum und das Resistogramm erstellt.

3.2.2.2 Sonographie des Abdomens

Die Sonographieberichte des Abdomens vom Zeitpunkt vor Diagnosestellung der SC-CIP wurden hinsichtlich bereits bestehender pathologischer Leberveränderungen durchgearbeitet. Ergänzend wurden die Flussgeschwindigkeiten in der Pfortader aus den Duplexsonographieberichten erfasst. Ein normaler Pfortaderfluss liegt bei ca. 20 cm/sec vor. Reduzierte Flussgeschwindigkeiten von unter 16 cm/sec werden häufig bei einer Leberzirrhose gemessen.

3.2.2.3 Echokardiographie

Anhand der Protokolle der Echokardiographieuntersuchungen, die zu Beginn des Intensiv Aufenthaltes bei den Patienten durchgeführt worden waren, wurde die linksventrikuläre Pumpfunktion des Herzens der Patienten zu Beginn des Intensiv Aufenthaltes erfasst.

3.3 Ermittlung des Body Mass Index

Des Weiteren wurde mittels Körpergröße und Gewicht aus den Anamneseberichten und den Pflegeprotokollen aus der Zeit vor Erkrankungsbeginn der Body Mass Index, BMI ermittelt.

Folgende Formel wurde zur Berechnung des BMI verwendet:

$$\text{BMI} = \text{Gewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m)}^2$$

Die Zuordnung der ermittelten BMI-Werte zu einer Gewichtsklasse erfolgte mittels der WHO-Klassifikation (siehe Tabelle 3.1).

Gewichtsklassifikation	BMI (kg/m²)
Normalgewicht	18,5- 24,9
Übergewicht (Präadipositas)	25,0- 29,9
Adipositas Grad 1	30-34,9
Adipositas Grad 2	35-39,9
Adipositas Grad 3	40 oder mehr

Tabelle 3.1 WHO-Klassifikation des BMI

3.4 Lebertransplantation als Therapieoption

Schließlich wurde aus den Patientenakten herausgesucht, ob die Patienten für eine Lebertransplantation gelistet wurden und welche Patienten in der Nachbeobachtungszeit bereits lebertransplantiert worden waren. Des Weiteren wurde ausgewertet, welche Gründe bei den verbleibenden Patienten gegen eine Lebertransplantation gesprochen hatten.

3.5. Pathologische Untersuchung der Leberexplantate

In den Leberexplantaten wurde von den Pathologen ausgewertet, ob zirrhotische oder Leberparenchymveränderungen, Gallenwegsveränderungen etc. vorlagen.

3.6 Todesdatum und Todesursache

Anhand der Patientenakten und durch Telefonate mit den Hausärzten wurde der Status „lebt“ oder „verstorben“ erhoben. Des Weiteren wurden die Todesursachen analysiert.

3.7 Überleben und Nachbeobachtungszeit

Abschließend wurde das 5-Jahres-Überleben des gesamten Patientenkollektivs ausgewertet. Der Nachbeobachtungsendpunkt war März 2011. Es wurden zudem 5-Jahres-Überlebensraten der lebertransplantierten und nicht-transplantierten Patienten und das Überleben in Abhängigkeit vom MELD-Score analysiert.

3.8 Statistik

Alle Werte wurden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung des Mittelwertes (SD) angegeben. Unabhängige Gruppenvergleiche wurden mittels des Wilcoxon-Rank-Sum-Test durchgeführt. Als statistisch signifikant galten p-Werte $< 0,05$.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels *SPSS* und *Excel*.

Das 5-Jahres-Überleben und Überleben in Abhängigkeit vom MELD-Score wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven erstellt und mittels der Cox-Regression-Analyse ausgewertet.

4. Ergebnisse

4.1 Patientendaten

Im Universitätsklinikum Regensburg wurde im Zeitraum von 2002 - 2010 bei 52 Intensivpatienten (7 Frauen und 45 Männern) die Diagnose einer SC-CIP mittels ERCP gestellt. Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose der SC-CIP betrug 56 ± 15 Jahre. Der jüngste Patient war 19 Jahre und der älteste 79 Jahre alt.

4.2 Gründe und Dauer des Intensivaufenthaltes

Die Patienten befanden sich $47,7 \pm 26,9$ Tage auf der Intensivstation. Die kürzeste Zeit betrug 16 Tage und die längste 124 Tage.

Es konnten drei Hauptgründe für den Intensivaufenthalt eruiert werden.

Hierbei waren 17 von 52 Patienten (32,7%) auf Grund eines Polytraumas, 12 von 52 Patienten (23,1%) als Folge von postoperativen Komplikationen und 23 von 52 Patienten (44,2%) durch internistische Erkrankungen intensivpflichtig geworden (siehe Abbildung 4.1).

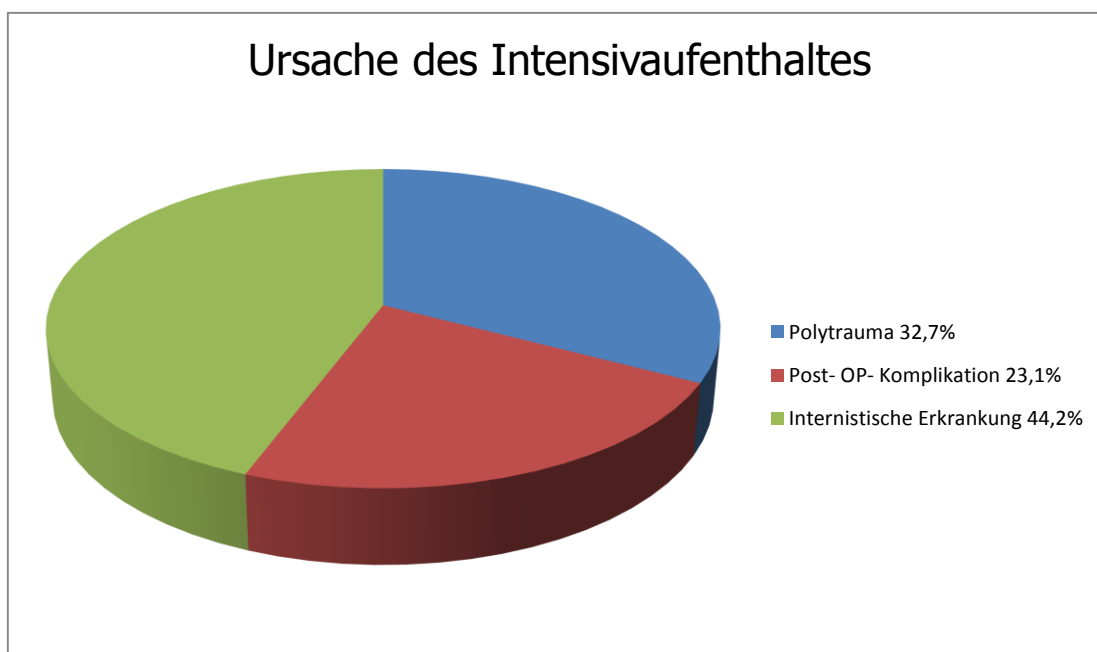


Abbildung 4.1 Ursache des Intensivaufenthaltes in Prozent

Von den 17 Patienten, die infolge eines Polytraumas eine SC-CIP entwickelten, hatten 14 Patienten Verkehrsunfälle mit multiplen Knochenbrüchen und Thoraxtraumata erlitten, bei 2 Patienten waren Stürze aus großer Höhe und bei einem Patienten ein Unfall bei Waldarbeiten ursächlich.

Unter den 12 Patienten, die als Folge von postoperativen Komplikationen auf die Intensivstation kamen, waren bei 6 Patienten Bypass-Operationen, bei 4 Patienten Operationen an der Aorta bei Dissektion, Aneurysmata und Klappenersatz, sowie eine Herztransplantation und eine Operation eines Barrett-Ösophagus durchgeführt worden.

Bei den internistischen Erkrankungen, die zu einem Intensivaufenthalt bei Sepsis und ARDS führten, waren Pneumonien (Legionellen, Pneumokokken, CMV und Pneumocystis jirovecii) (n=10), Koronare Herzkrankheit (n=4) und Status asthmaticus mit begleitendem akuten Nierenversagen (n=1), Asphyxie nach Kardioversion bei Vorhofflattern (n=1), nekrotisierende Pankreatitiden (n=2), hämorrhagischer Schock bei Tumorerkrankung (n=1), Reanimation nach Bolusaspiration (n=1), HELLP-Syndrom (n=1), Schockleber nach Reanimation und Sepsis bei Malaria tropica (n=1) sowie bei COPD (n=1) zu verzeichnen.

4.3 Klinische Parameter

Alle 52 Patienten erkrankten im Laufe des Intensivaufenthaltes an einer Sepsis und einem ARDS. 12 von 52 Patienten (23%) wurden während des Krankheitsverlaufes reanimationspflichtig.

4.3.1 Beatmungsparameter

Dauer der Beatmung

Die Patienten wurden im Mittel $32,2 \pm 19,2$ Tage lang auf der Intensivstation beatmet. Die kürzeste Beatmungszeit betrug 8 Tage, die längste 85 Tage.

PEEP-Mittelwerte

Die Mittelwerte der positiven endexpiratorischen Drücke (PEEP) bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der SC-CIP konnten von 24 Patienten ausgewertet werden. Der PEEP-Mittelwert lag bei $9,14 \pm 2,56$ mbar (Bereich $5,79 \pm 14,57$ mbar).

Bei 8 der 24 Patienten (33,3%) waren mittlere Beatmungsdrücke von über 10 mbar notwendig, bei den restlichen 16 Patienten (66,7%) waren niedrigere Drücke zwischen 5,8 mbar und 8,9 mbar ausreichend.

FiO₂

Bis zur Diagnosestellung der SC-CIP konnte bei 24 Patienten der Zeitraum, in dem die Patienten mit fraktionierten inspiratorischen Drücken, $\text{FiO}_2 > 0,6$ und $\text{FiO}_2 > 0,8$ beatmet werden mussten, ausgewertet werden. Dabei ergab sich für die Zeit, in der ein FiO_2 von $> 0,6$ benötigt wurde, ein Mittelwert von $57,0 \pm 94,7$ Stunden und für die Zeit, in der ein $\text{FiO}_2 > 0,8$ benötigt wurde ein Mittelwert von $13,2 \pm 18,9$ Stunden.

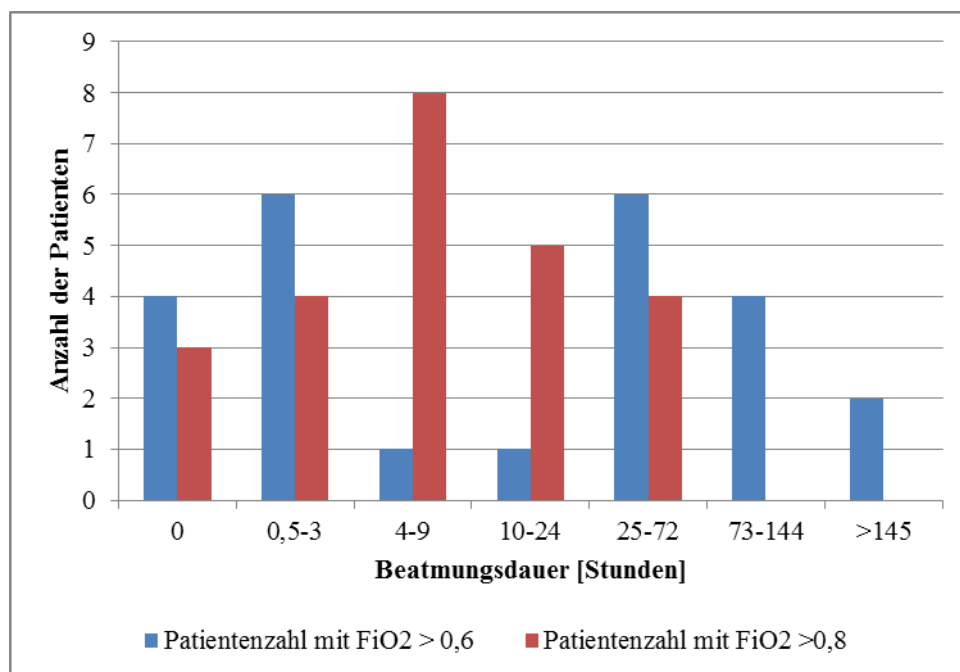


Abbildung 4.2 Beatmungsdauer der Patienten mit $\text{FiO}_2 > 0,6$ und mit $\text{FiO}_2 > 0,8$

4 von den 24 Patienten wurden zu keiner Zeit mit FiO₂ Werten über 0,6 und 3 von den 24 Patienten zu keiner Zeit mit FiO₂ Werte > 0,8 beatmet. Über die Hälfte der Patienten mussten länger als 10 Stunden mit FiO₂ > 0,6 beatmet werden. Die maximale Beatmungszeit mit FiO₂ > 0,6 betrug 383 Stunden. 9 von den 24 Patienten benötigten für 10 - 72 Stunden einen FiO₂ > 0,8 (weitere Ergebnisse siehe Abbildung 4.2).

Lagerungstherapie

20 von 52 Patienten (38,5%) wurden in einem Rotorest-Bett oder in Bauchlage mit einer Dauer von $4,1 \pm 2,7$ Tagen gelagert.

4.3.2 Extrakorporale Verfahren

24 der 52 Patienten (46%) waren vor der Diagnosestellung der SC-CIP dialysepflichtig. 21 der 24 Patienten wurden $60,0 \pm 47,2$ Tage vor der Diagnosestellung dialysiert. Darunter war bei 18 Patienten die Dialyse mittels Dialysegeräten Genius 90 oder mittels CVVHD (kontinuierlicher venovenöser Hämofiltration), für $12,8 \pm 13,3$ Tage, bei 3 Patienten die Dialyse auf externen Intensivstationen durchgeführt.

3 der 24 Patienten waren auf Grund chronischer Niereninsuffizienz unbekannter Ursache sowie bei diabetischer Nephropathie bereits seit 1 Jahr und 4 Monaten, 1 Jahr und 7 Monaten, bzw. 3 Jahren vor der Diagnosestellung dialysepflichtig. Bei 5 von 52 Patienten (9,6%) war die Dialyse 30 - 69 Tage nach Diagnosestellung der SC-CIP begonnen worden.

4 Patienten wurden $42,0 \pm 38,5$ Tage vor Diagnosestellung der SC-CIP für $7,9 \pm 1,3$ Tage mittels pECLA behandelt. Bei 2 Patienten musste 26 Tage bzw. 80 Tage vor Diagnosestellung der SC-CIP für jeweils 4 Tage mittels ECMO die Atemfunktion übernommen werden. Bei einem weiteren Patienten wurde 17 Tage vor Diagnosestellung der SC-CIP für 9 Tage eine ECMO benötigt.

4.4 Laborparameter

4.4.1 Leberwerte und Lebersyntheseleistung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Die GOT- und GPT-Werte lagen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der SC-CIP von allen Patienten ($n = 52$) vor. Die GOT erstreckte sich in einem Bereich von 20 U/l - 481 U/l, die GPT von 8 U/l - 481 U/l. Die Normwerte für GOT und GPT betragen < 50 U/l. Der Mittelwert der GOT betrug 136 ± 90 U/l, der GPT 130 ± 98 U/l (siehe Tabelle 4.1). Der Median der GOT lag bei 113 U/l, der GPT bei 114 U/l. Das untere Quartil der GOT lag bei 72 U/l und der GPT bei 65 U/l. Das obere Quartil der GOT betrug 166 U/l und der GPT 157 U/l (siehe Abbildung 4.3).

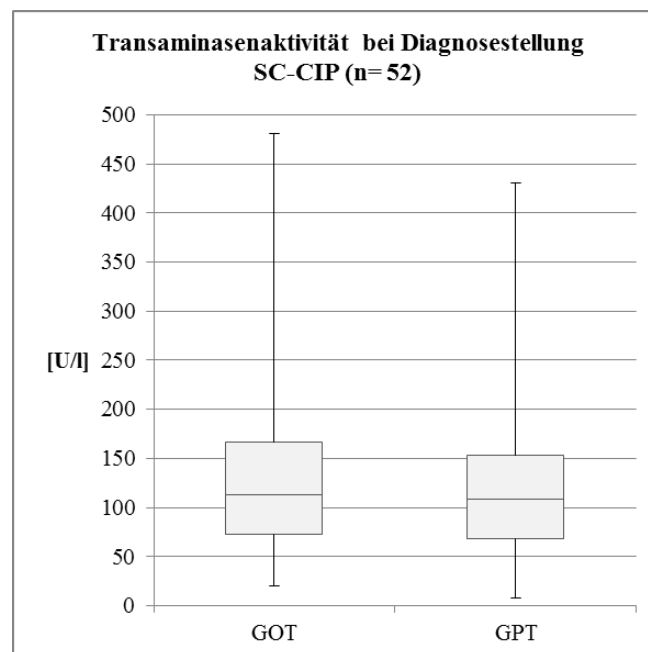


Abbildung 4.3 Transaminasenaktivität bei Diagnosestellung SC-CIP. Die Normwerte für die GOT und GPT betragen < 50 U/l.

Bei 86% der Patienten waren die GOT- und GPT-Werte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem Bereich von ≤ 200 U/l. Bei nur einem kleinen Teil der Patienten (14%) überstiegen die Werte bereits das 4-Fache des Normbereiches (siehe Abbildung 4.4).

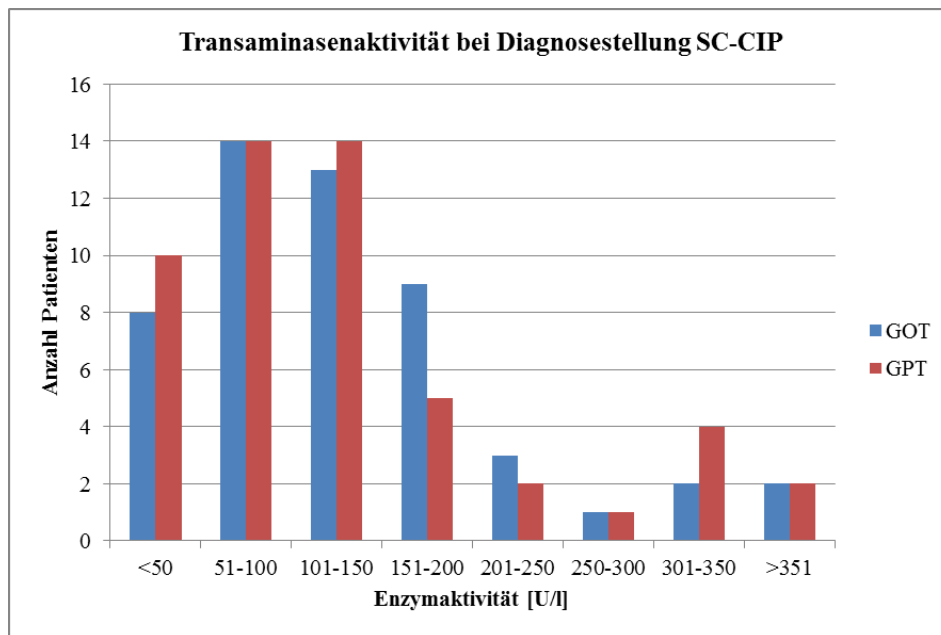


Abbildung 4.4 Transaminasenaktivität bei Diagnosestellung SC-CIP. Die Normwerte für die GOT und GPT betragen < 50 U/l.

Der De-Ritis-Quotient konnte von allen 52 Patienten ermittelt werden. Bei 22 Patienten (42%) war der Quotient < 1, bei 30 Patienten (58%) lag der Quotient bei ≥ 1 . Die Werte erstreckten sich zum Diagnosezeitpunkt in einem Bereich von 0,36 - 3,05. Der Median lag bei 1,03, das untere Quartil lag bei 0,79, das obere Quartil bei 1,39 (siehe Abbildung 4.5).

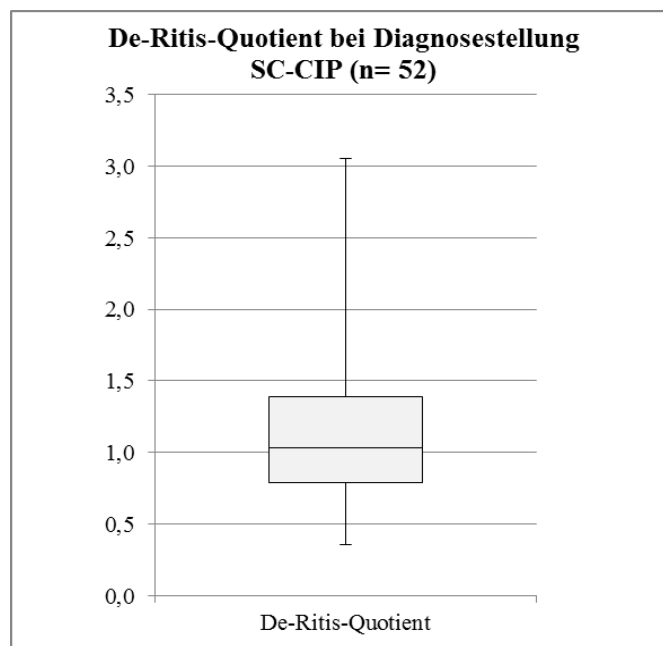


Abbildung 4.5 De-Ritis-Quotient bei Diagnosestellung SC-CIP

Die γ -GT lag bei 37 von 52 Patienten bei Diagnosestellung vor. Sie erstreckte sich im Bereich von 59 U/l - 3678 U/l. Der Mittelwert betrug 1065 ± 908 U/l (siehe Tabelle 4.1). Der Median lag bei 804 U/l, das untere Quartil lag bei 393 U/l, das obere Quartil bei 1418 U/l (siehe Abbildung 4.6).

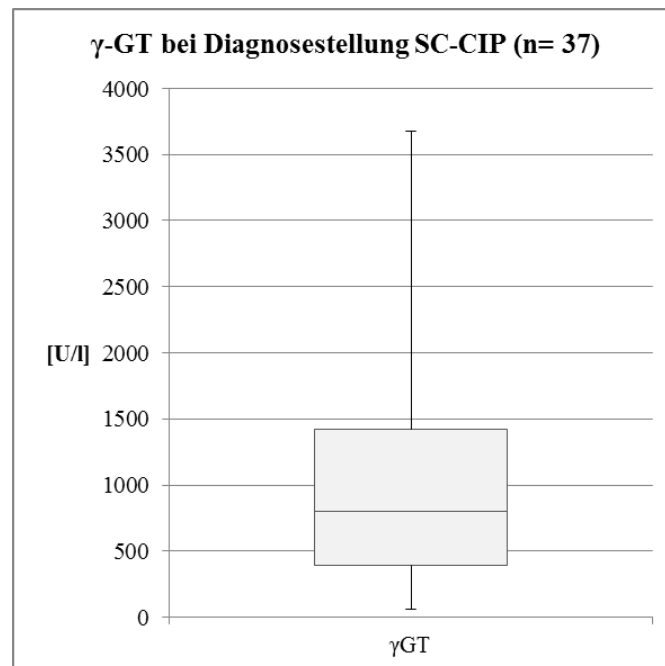


Abbildung 4.6 γ -GT bei Diagnosestellung SC-CIP. Der Normwert für die γ -GT beträgt < 60 U/l.

Bei fast allen Patienten waren die γ -GT Werte weit über den Normbereich (< 60 U/l) erhöht. 13 von 37 Patienten (35%) lagen mit ihren Werten mit ≤ 500 bis auf das 10-Fache erhöht, bei 20 von 37 Patienten (54%) lagen die Werte mit ≤ 2500 beim 10 - 50-Fachen des Normwertes, bei 4 von 37 Patienten (11%) überstiegen die Werte das 50-Fache (siehe Abbildung 4.7).

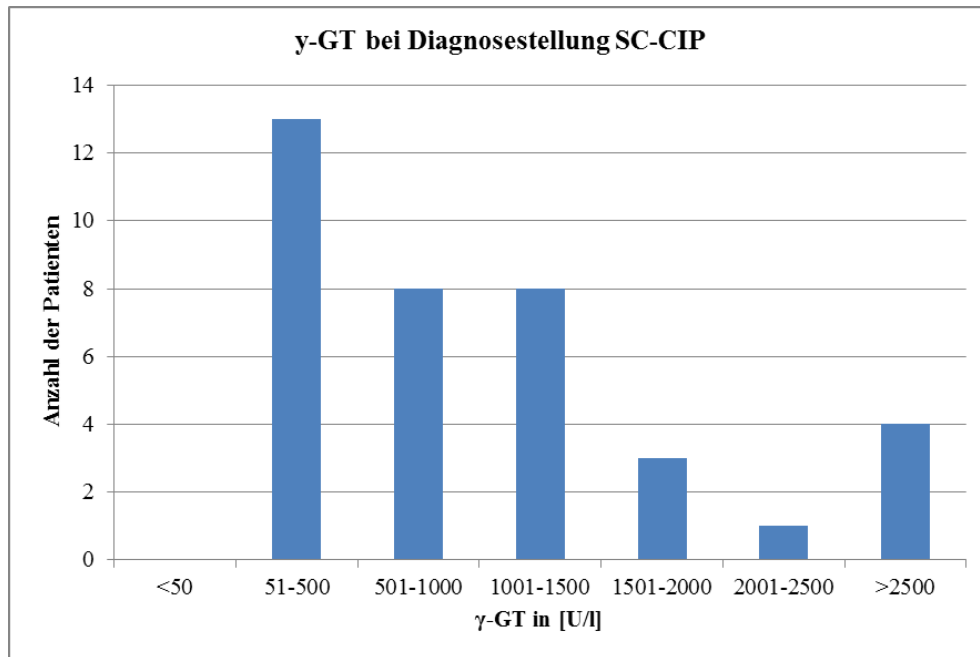


Abbildung 4.7 *y-GT bei Diagnosestellung SC-CIP. Der Normwert für die y-GT beträgt < 60 U/l.*

Die AP lag bei 51 von 52 Patienten zum Diagnosezeitpunkt vor. Sie erstreckte sich im Bereich von 120 U/l - 5093 U/l. Der Normwert der AP liegt bei < 136 U/l. Der Mittelwert betrug 1009 ± 866 U/l (siehe Tabelle 4.1). Der Median lag bei 757 U/l, das untere Quartil lag bei 515 U/l, das obere Quartil bei 1294 U/l (siehe Abbildung 4.8)

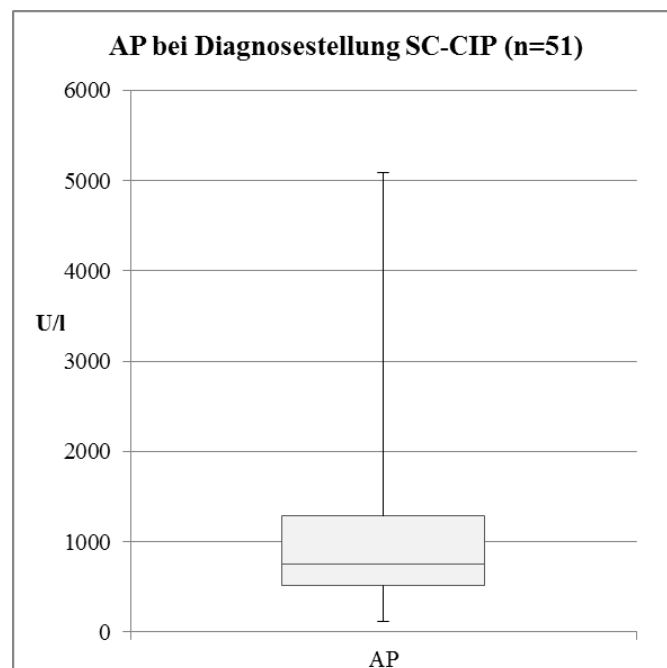


Abbildung 4.8 *AP bei Diagnosestellung SC-CIP. Der Normwert für die AP beträgt < 136 U/l.*

Bei 39 der Patienten (76%), war die AP zum Diagnosezeitpunkt bereits stark erhöht auf Werte über dem 4-Fachen der Norm ($AP > 496 \text{ U/l}$). Bei lediglich 12 Patienten (24%) lag die AP in niedrigeren Bereichen von $< 496 \text{ U/l}$ (siehe Abbildung 4.9)

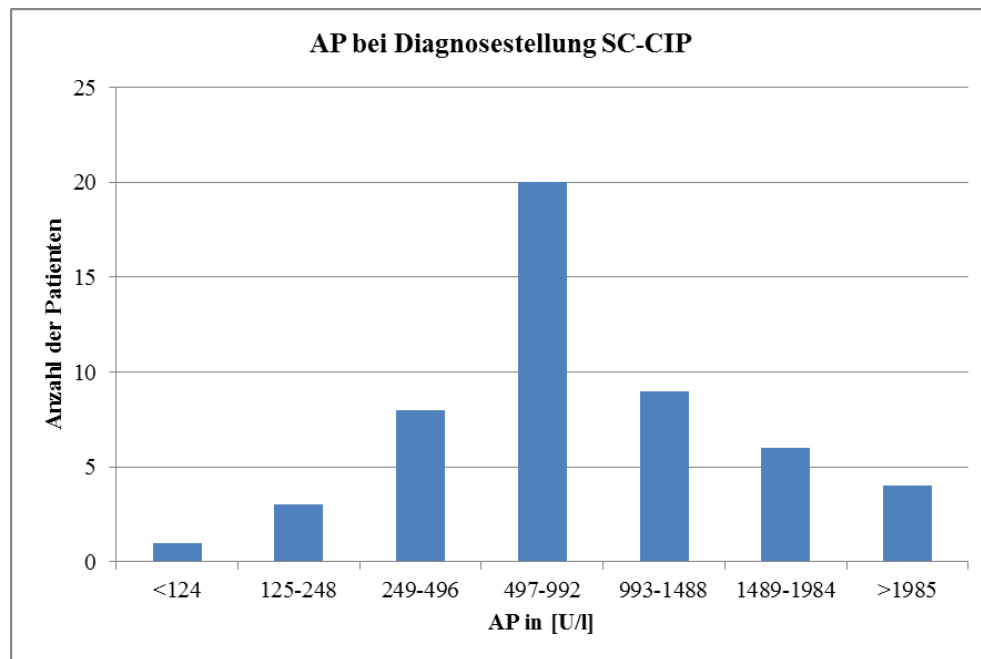


Abbildung 4.9 AP bei Diagnosestellung SC-CIP. Der Normwert für die AP beträgt $< 136 \text{ U/l}$.

Das Bilirubin lag zum Diagnosezeitpunkt bei 51 von 52 Patienten vor. Es erstreckte sich im Bereich von $0,3 \text{ mg/dl}$ - $30,4 \text{ mg/dl}$. Der Mittelwert betrug $9,2 \pm 8,3 \text{ mg/dl}$ (siehe Tabelle 4.1). Der Median lag bei $5,8 \text{ mg/dl}$, das untere Quartil lag bei $2,3 \text{ mg/dl}$, das obere Quartil bei $12,1 \text{ mg/dl}$ (siehe Abbildung 4.10).

Bei knapp der Hälfte der Patienten (47%) lagen die Bilirubinwerte noch im Bereich der Norm ($< 1 \text{ mg/dl}$) oder waren leicht erhöht bis auf $\leq 5 \text{ mg/dl}$. Bei 53% der Patienten waren die Werte bereits stärker erhöht bis über das 20-Fache der Norm (siehe Abbildung 4.11).

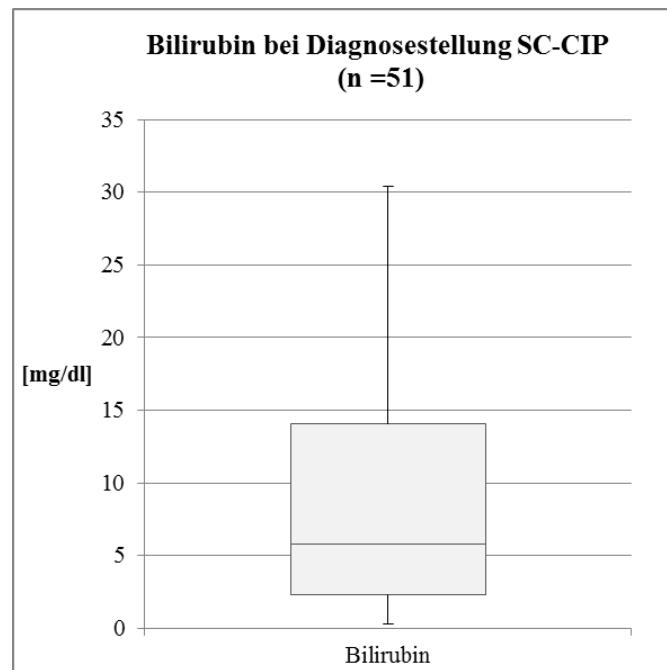


Abbildung 4.10 Bilirubin bei Diagnosestellung SC-CIP. Der Normwert für das Bilirubin beträgt $<1,0$ mg/dl.

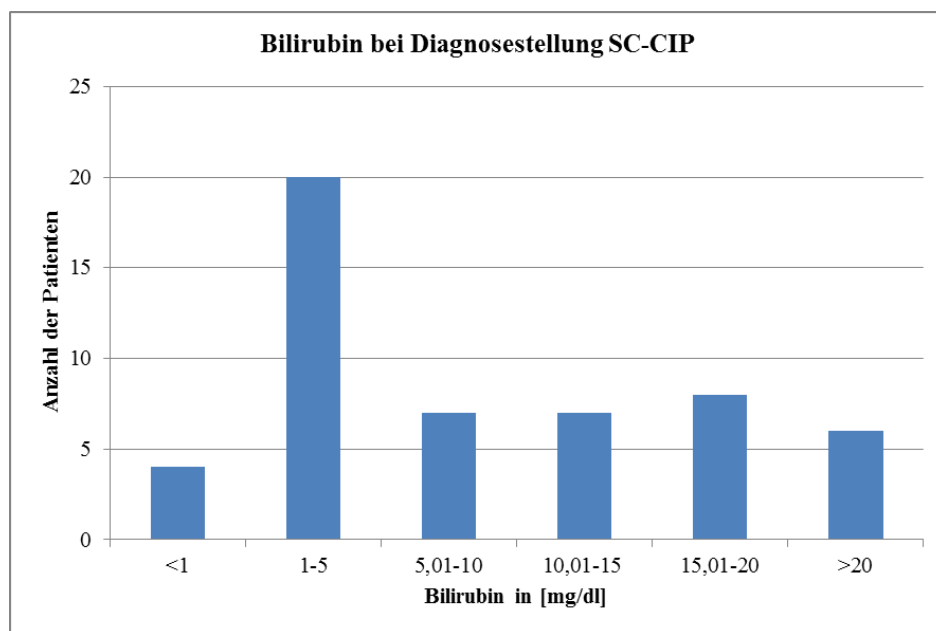


Abbildung 4.11 Bilirubin bei Diagnosestellung SC-CIP. Der Normwert für das Bilirubin beträgt $<1,0$ mg/dl.

Die Cholinesterase (CHE) lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 47 von 52 Patienten vor. Sie erstreckte sich in einem Bereich von 1019 U/l - 7566 U/l. Der Normwert für die CHE liegt bei > 7000 U/l. Der Mittelwert betrug 3081 ± 1862 U/l (siehe Tabelle 4.1). Der Median lag bei 2480 U/l, das untere Quartil lag bei 1697 U/l, das obere Quartil bei 4134 U/l (siehe Abbildung 4.12).

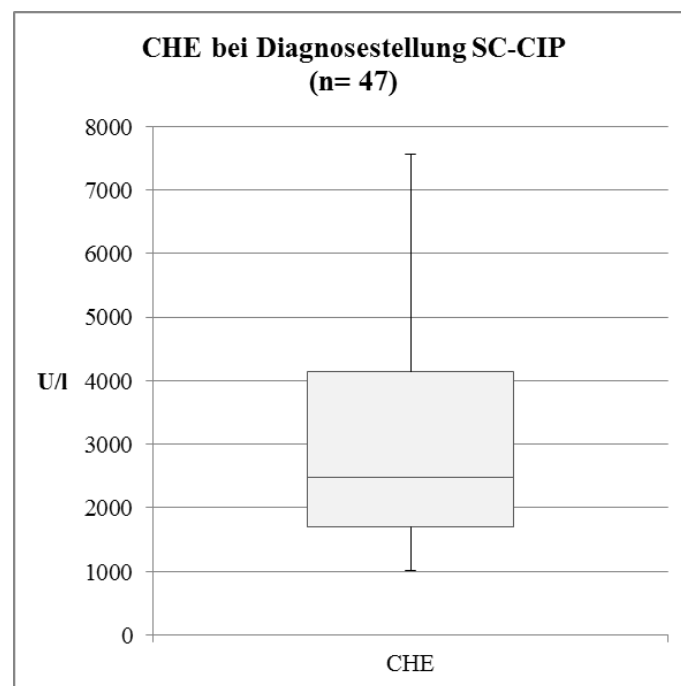


Abbildung 4.12 CHE bei Diagnosestellung SC-CIP. Der Normwert für die CHE beträgt > 7000 U/l.

Das Albumin lag zum Diagnosezeitpunkt bei 50 Patienten vor. Es erstreckte sich im Bereich von 22 g/l - 46 g/l. Der Normwert für das Albumin liegt bei > 34 g/l. Der Mittelwert betrug $30,4 \pm 6,6$ g/l (siehe Tabelle 4.1). Der Median lag bei 28 g/l, das untere Quartil lag bei 25 g/l, das obere Quartil bei 34 g/l (siehe Abbildung 4.13).

Die INR lag zum Diagnosezeitpunkt bei 51 von 52 Patienten vor. Sie erstreckte sich im Bereich von 0,85 - 1,80. Der Normbereich für die INR liegt bei 0,90 - 1,15. Der Mittelwert betrug $1,21 \pm 0,21$ (siehe Tabelle 4.1). Der Median lag bei 1,19, das untere Quartil lag bei 1,06, das obere Quartil bei 1,31 (siehe Abbildung 4.14).

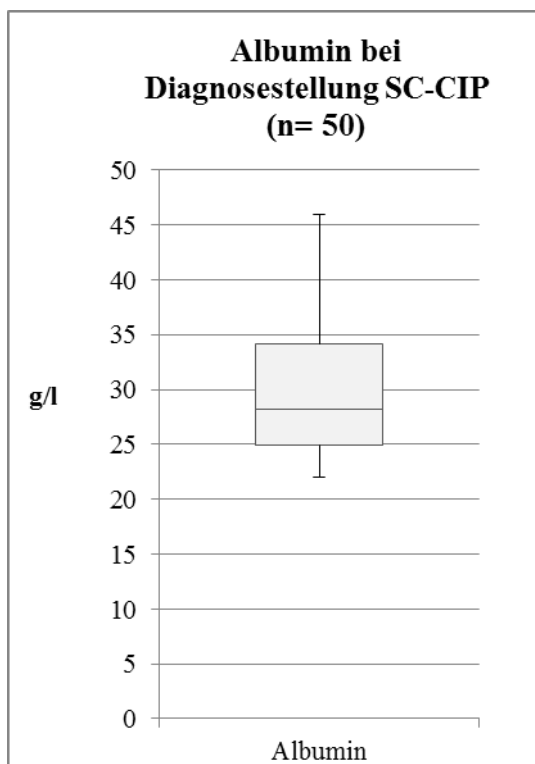


Abbildung 4.13 Albumin bei Diagnosestellung SC-CIP. Der Normwert für das Albumin beträgt > 34 g/l.

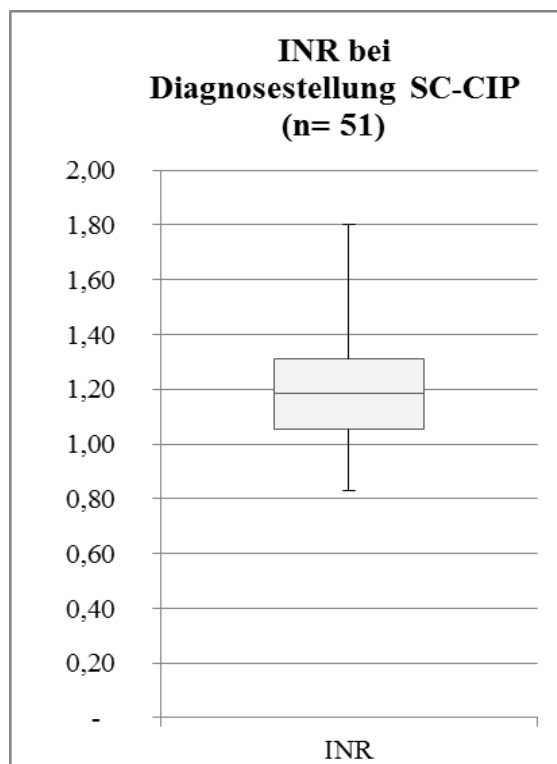


Abbildung 4.14 INR bei Diagnosestellung SC-CIP. Der Normbereich für die INR beträgt 0,90-1,15.

Parameter	Mittelwert $\pm$ SD	Bereich	Normwert	Einheit
GOT	136 $\pm$ 90	20 - 481	< 50	U/l
GPT	130 $\pm$ 98	8 - 431	< 50	U/l
AP	1009 $\pm$ 866	120 - 5093	< 136	U/l
Gamma-GT	1065 $\pm$ 908	59 - 3678	< 60	U/l
Bilirubin	9,15 $\pm$ 8,34	0,3 - 30	< 1,0	mg/dl
CHE	3081 $\pm$ 1862	1019 - 7566	> 7000	U/l
Albumin	30,39 $\pm$ 6,59	22 - 46	> 34	g/l
INR	1,21 $\pm$ 0,21	0,83 - 1,8	0,90 - 1,15	

Tabelle 4.1 Leberwerte und Lebersyntheseleistung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

4.4.2 Weitere Laborwerte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Das CRP und die Leukozytenzahlen lagen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei allen 52 Patienten vor.

Das CRP erstreckte sich in einem Bereich von 1,1 mg/dl - 289,5 mg/dl. Der Normwert liegt bei < 3 mg/dl. Der Mittelwert betrug $92,8 \pm 74,1$ mg/dl (siehe Tabelle 4.2). Der Median lag bei 81,2 mg/dl, das untere Quartil lag bei 30,2 mg/dl, das obere Quartil bei 144,8 mg/dl (siehe Abbildung 4.15).

Die Leukozytenzahlen erstreckten sich in einem Bereich von 2,0 - 37/nl. Der Normbereich liegt bei $3,98 - 10,0$ /nl. Der Mittelwert betrug $12,1 \pm 6,9$ /nl (siehe Tabelle 4.2).

Der Median lag bei 10,3/nl, das untere Quartil lag bei 7,3/nl, das obere Quartil bei 14,8/nl (siehe Abbildung 4.16).

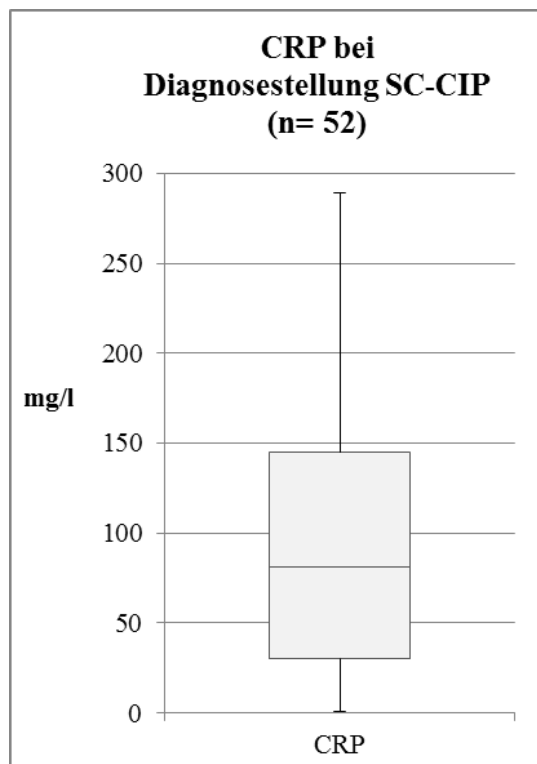


Abbildung 4.15 CRP bei Diagnosestellung SC-CIP. Der Normwert für das CRP beträgt < 3 mg/dl.

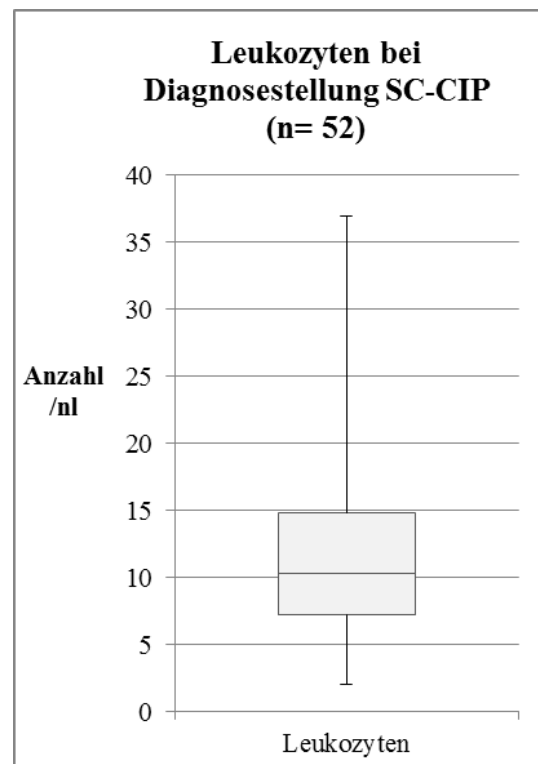


Abbildung 4.16 Leukozyten bei Diagnosestellung SC-CIP. Der Normbereich für die Leukozytenzahlen beträgt $3,98 - 10,0$ /nl.

Hämoglobin und Kreatinin lagen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 51 von 52 Patienten vor. Das Hämoglobin erstreckte sich in einem Bereich von 5,6 - 16,1 g/dl. Der Normwert liegt bei $> 11,2$ g/dl für Frauen und bei $> 13,7$ g/dl für Männer. Der Mittelwert betrug $9,9 \pm 2,6$ g/dl (siehe Tabelle 4.2). Der Median lag bei 9,7 g/dl, das untere Quartil lag bei 8,2 g/dl, das obere Quartil bei 11,2 g/dl (siehe Abbildung 4.17).

Das Kreatinin erstreckte sich in einem Bereich von 0,32 - 5,10 mg/dl. Der Normbereich liegt bei 0,50 - 1,10 mg/dl. Der Mittelwert betrug $1,61 \pm 1,27$ mg/dl (siehe Tabelle 4.2). Der Median lag bei 1,05 mg/dl, das untere Quartil lag bei 0,68 mg/dl, das obere Quartil bei 2,15 mg/dl (siehe Abbildung 4.18).

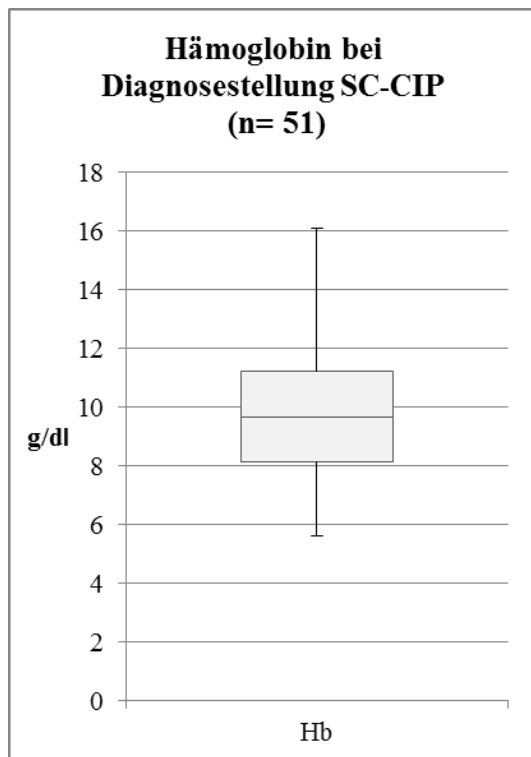


Abbildung 4.17 Hämoglobin bei Diagnosestellung SC-CIP. Der Normwert für das Hämoglobin beträgt $> 11,2$ g/dl (w), bzw. $> 13,7$ g/dl (m).

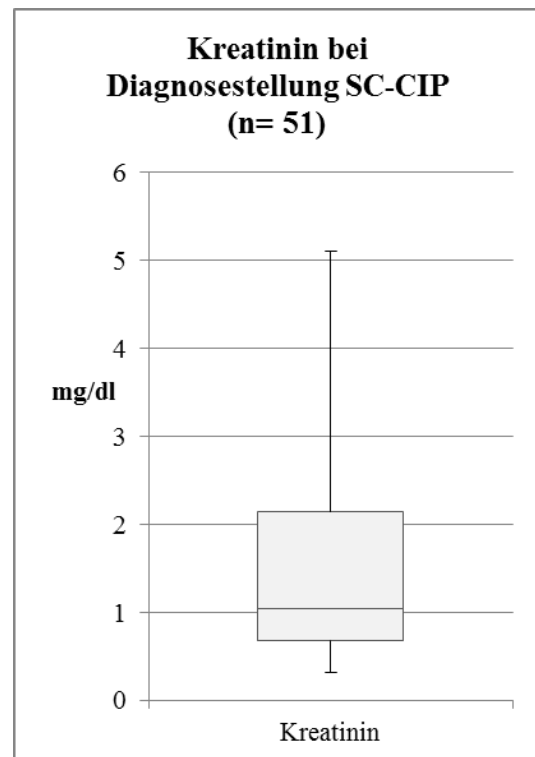


Abbildung 4.18 Kreatinin bei Diagnosestellung SC-CIP. Der Normbereich beträgt 0,50 - 1,10 mg/dl.

Parameter	Mittelwert $\pm$ SD	Bereich	Normbereich	Einheit
CRP	92,8 $\pm$ 74,1	1,1 – 289,5	< 3	mg/l
Leukozyten	12,1 $\pm$ 6,9	2,0 – 37,0	3,98 – 10,0	Anzahl/nl
Hämoglobin	9,9 $\pm$ 2,6	5,6 – 16,1	>11,2; w. >13,7; m.	g/dl
Kreatinin	1,61 $\pm$ 1,27	0,32 – 5,10	0,50 – 1,10	mg/dl

Tabelle 4.2 Weitere Laborwerte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Der MELD-Score konnte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 50 von 52 Patienten ermittelt werden. Er erstreckte sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem Bereich von 6 - 37. Der Median lag bei 26 das untere Quartil lag bei 18, das obere Quartil bei 32. Der Mittelwert betrug 23,9 $\pm$ 9,5 (siehe Abbildung 4.19).

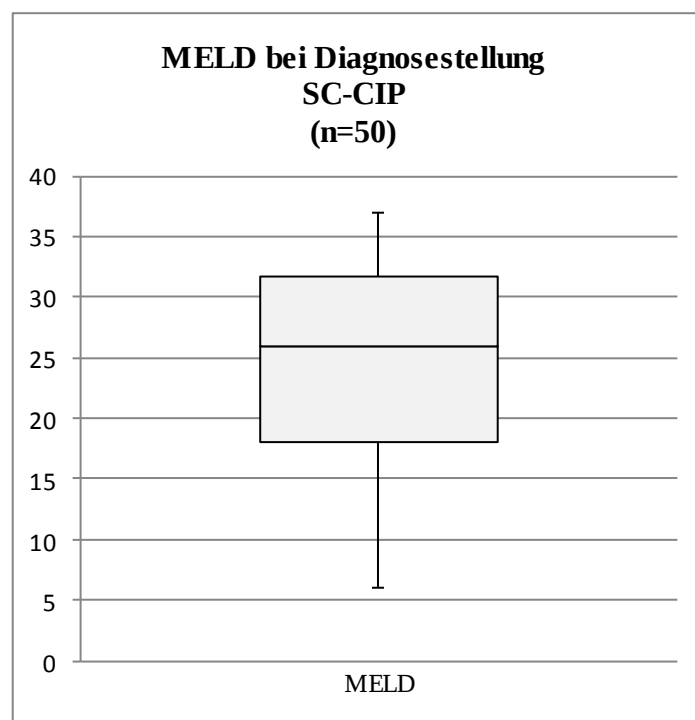


Abbildung 4.19 MELD-Score bei Diagnosestellung SC-CIP

Bei über der Hälfte der Patienten, (n=26; 52%) lag der MELD-Score in hohen Bereichen von 23 - 34. Bei 18 Patienten (36%) war der MELD-Score im niedrigeren Bereich von 18 - 22, bei 6 Patienten (12%) im stark erhöhten Bereichen von 35 - 40 (siehe Tabelle 4.3; Abbildung 4.20).

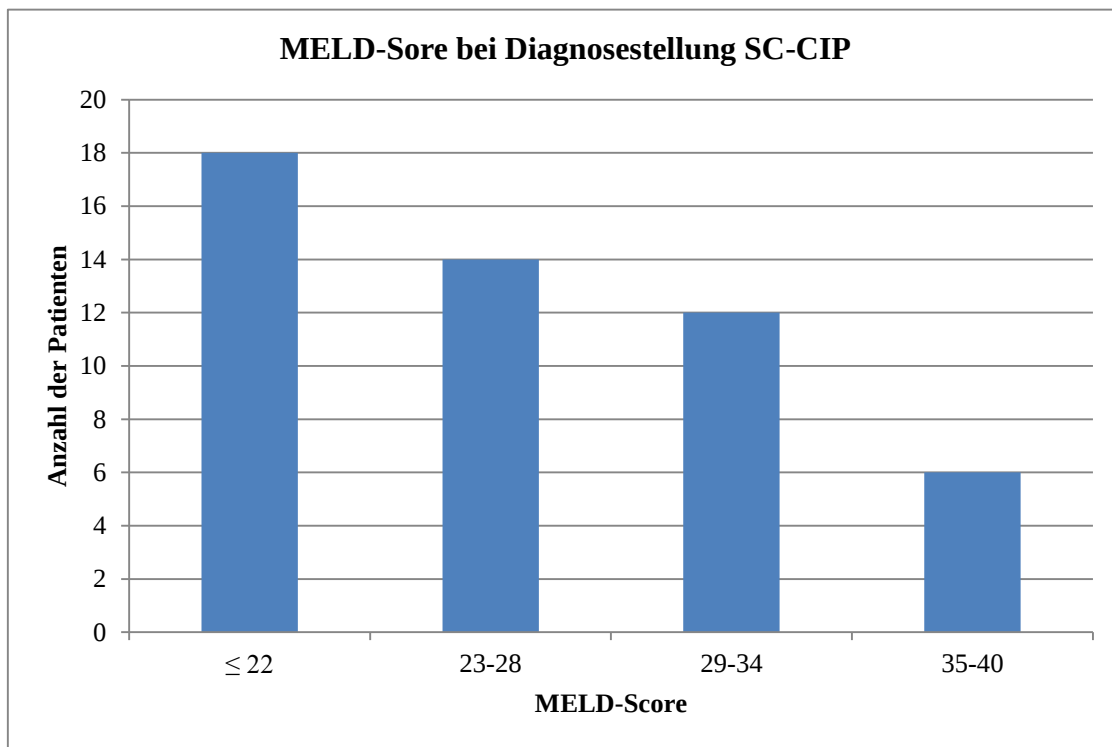


Abbildung 4.20 MELD-Score bei Diagnosestellung SC-CIP

MELD-Score	≤ 22	23 - 28	29 - 34	35 - 40
Anzahl der Patienten [n]	n = 18 (36%)	n = 14 (28%)	n = 12 (24%)	n = 6 (12%)

Tabelle 4.3 MELD Score bei Diagnosestellung SC-CIP

4.4.3 Laborwerte im Verlauf des Intensiv Aufenthaltes

Exemplarisch wurde von 2 Patienten der Verlauf der GOT und GPT sowie der Cholestaseparameter AP und Bilirubin während ihres gesamten Intensiv Aufenthaltes dargestellt.

Patient A:

Der erste Patient befand sich 40 Tage auf Intensivstation, am 20. Tag wurde die Diagnose SC-CIP mittels ERCP gestellt.

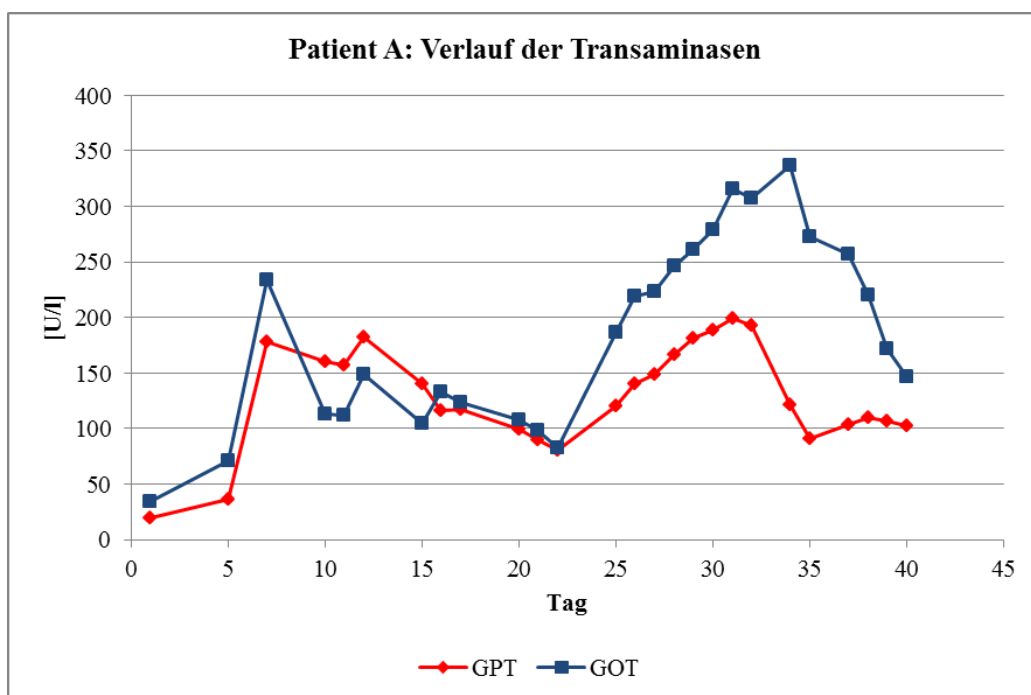


Abbildung 4.21 Verlauf der Transaminasen bei Patient A während des Intensiv Aufenthaltes. Am Tag 20 wurde mittels ERCP die SC-CIP-Diagnose gestellt.

Die GOT und GPT verliefen relativ parallel. Sie waren beide am Aufnahmetag auf der Intensivstation im Normbereich unter 50 U/l. Am 5. bzw. am 7. Tag hatten sich die Ausgangswerte bereits verdoppelt. Der weitere Verlauf war ebenfalls gipfelförmig, mit 2 Anstiegen am 7. und 12. Tag auf das 9-Fache des Ausgangswertes, um bis zu dem 25. Tag auf das 3-Fache des Ausgangswertes abzusinken und schließlich im 3. Gipfel am 31. Tag bei der GPT und am 34. Tag bei der GOT auf einen Maximalwert des 10-Fachen des Ausgangswertes anzusteigen.

Beide Werte nahmen bis zum letzten Tag auf der Intensivstation auf den 5-fachen Wert des Ausgangswertes ab. Am Tag der Diagnosestellung lagen die Werte im 4-fachen Bereich des Ausgangswertes (siehe Abbildung 4.21).

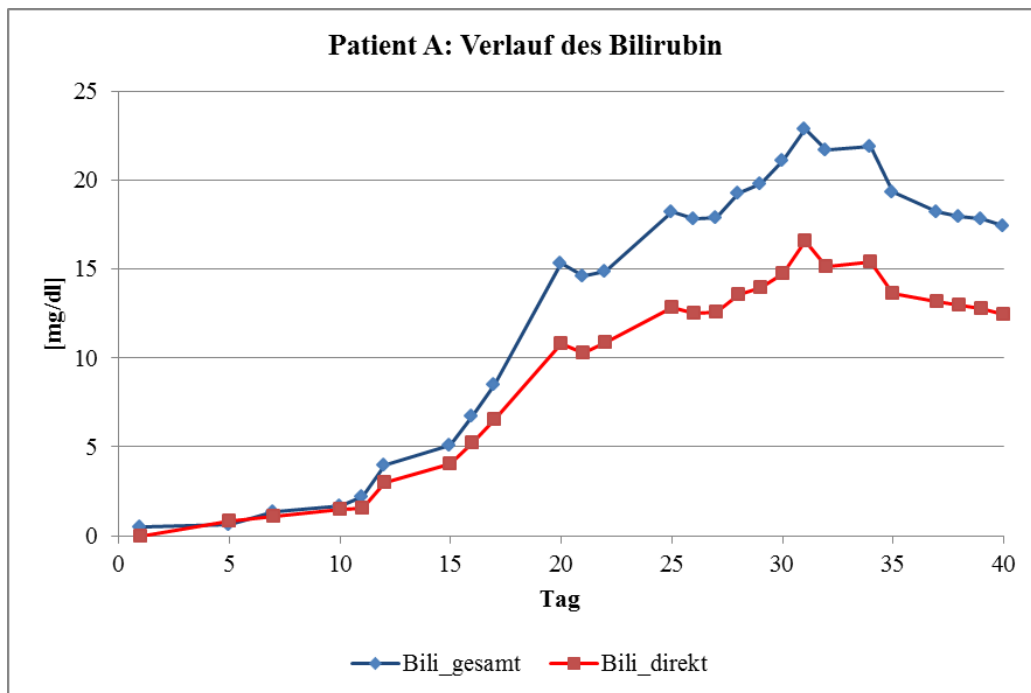


Abbildung 4.22 Verlauf von Bilirubin gesamt und Bilirubin direkt bei Patient A während des Intensivaufenthaltes

Gesamtes und direktes Bilirubin zeigten parallele Verläufe. In den ersten 6 Tagen lagen sie noch im Normbereich < 1 mg/dl. Die Kurve stieg bis zum 31. Tag steil in 3 kleinen Gipfeln an. Der 1. Gipfel war am 20. Tag beim 32-Fachen des Ausgangswertes, der 2. Gipfel am 25. Tag beim 38-Fachen des Ausgangswertes und der 3. Gipfel am 31. Tag beim Maximalwert, dem 48-Fachen des Ausgangswertes. Ein 4. Gipfel zeigte sich am 35. Tag bei dem 46-Fachen des Ausgangswertes. Bis zum letzten Tag auf der Intensivstation nahmen die Werte auf das 36-Fache des Ausgangswertes ab. Am Tag der Diagnosestellung lagen die Werte im 32-fachen Bereich des Ausgangswertes (siehe Abbildung 4.22).

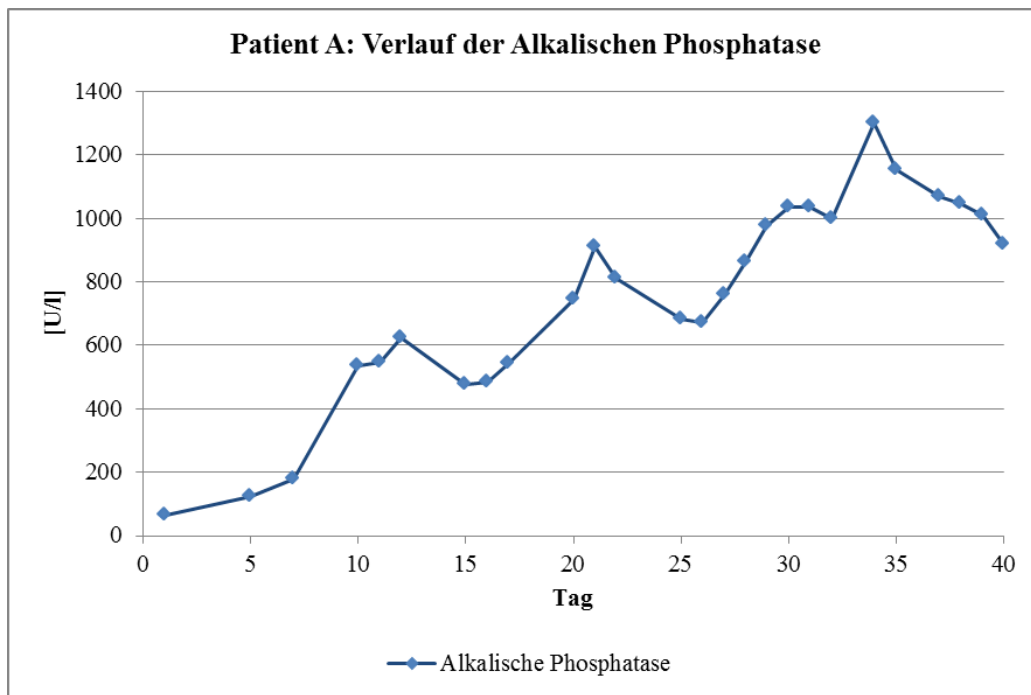


Abbildung 4.23 Verlauf der Alkalischen Phosphatase bei Patient A während des Intensivaufenthaltes

Die Alkalische Phosphatase lag bis zum 7. Tag noch im Normbereich < 136 U/l und stieg in Form von 4 Gipfeln weiter an. Am 10. Tag lagen die Werte 8-fach oberhalb des Ausgangswertes, am 21. Tag 14-fach, am 31. Tag 16-fach und am 34. Tag 20-fach oberhalb des Ausgangswertes und nahmen am letzten Tag auf der Intensivstation auf den 14-fachen Bereich des Ausgangswertes ab. Am Tag der Diagnose lagen die Werte beim 12-Fachen des Ausgangswertes (siehe Abbildung 4.23).

Zusammenfassend zeigten die Werte der Transaminasen, der alkalischen Phosphatase und des Bilirubin einen gipfelförmig ansteigenden Verlauf. Die Anstiege traten bei allen 4 Parametern an denselben Tagen auf. Sie blieben bis zum Ende der Intensivaufenthaltes des Patienten auf deutlich erhöhten Werten. Der Patient wurde im Anschluss auf die Normalstation verlegt.

Patient B:

Der Patient befand sich 53 Tage auf der Intensivstation. Die Diagnosestellung der SC-CIP erfolgte am 39. Tag mittels ERCP. Der Patient konnte im Anschluss auf die Normalstation verlegt werden.

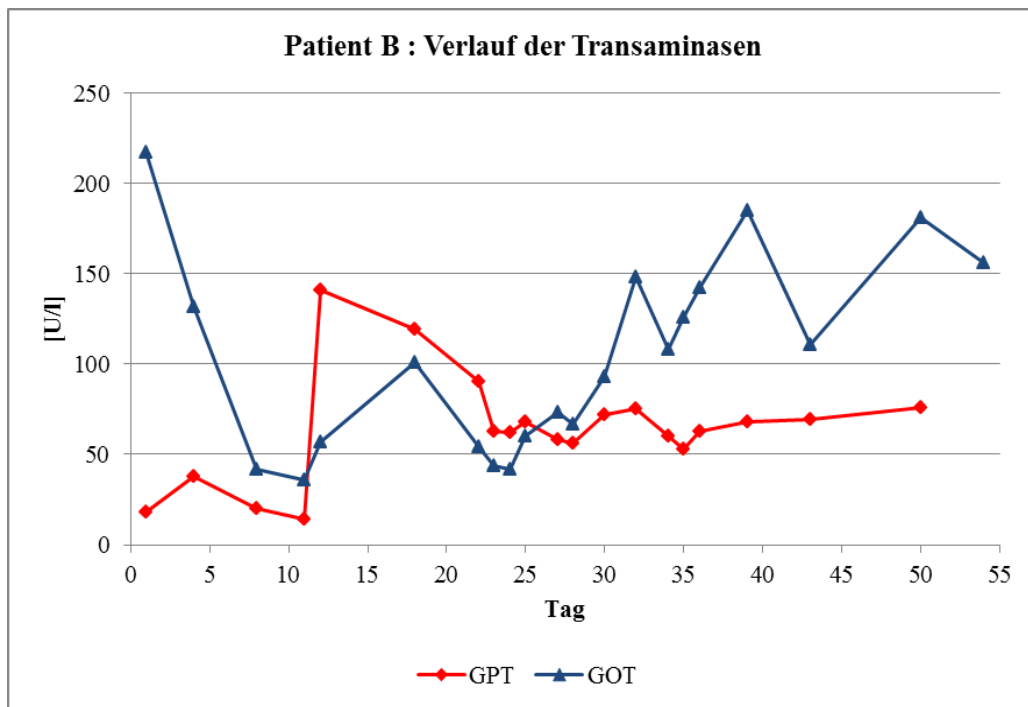


Abbildung 4.24 Verlauf der Transaminasen bei Patient B während des Intensivaufenthaltes. Am Tag 39 wurde mittels ERCP die SC-CIP-Diagnose gestellt.

Bei der Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation lagen die GOT-Werte bereits 4-fach oberhalb der Norm von < 50 U/l. Sie sanken stark ab dem 3. Tag bis zum 12. Tag auf Normalwerte ab, um ab dem 14. Tag wieder stark anzusteigen und bereits am 17. Tag das 4,5-Fache des Normalwertes zu erreichen. Im Verlauf zeigten sich 3 weitere Gipfel am 32. Tag mit dem 3-Fachen des Normalwertes, am 40. Tag und am 50. Tag mit dem 4-Fachen des Normalwertes. Die Werte lagen bis zum Ende des Intensivaufenthaltes im pathologischen Bereich beim 3-Fachen des Normalwertes (siehe Abbildung 4.24).

Die GPT-Werte lagen bis zum 11. Tag auf der Intensivstation noch im Normbereich < 50 U/l, um dann stark bis zum Gipfel am Tag 12 auf das 2,8-Fache des Normbereiches anzusteigen.

Bis zum Tag 28 fielen die Werte wieder auf knapp über dem Normbereich, ebenso nach einem leichten Anstieg bis zum Tag 32, um dann wieder langsam bis auf Werte des 1,5-Fachen des Normbereiches anzusteigen (siehe Abbildung 4.24).

Im Vergleich zu Patient A zeigt der Verlauf der Transaminasen größere Schwankungen in kürzerer Zeit, zwischen den Gipfeln sanken die Werte auf niedrigere Bereiche ab. Insgesamt waren die Werte weniger stark erhöht als bei Patient A (siehe Abbildung 4.21, 4.24).

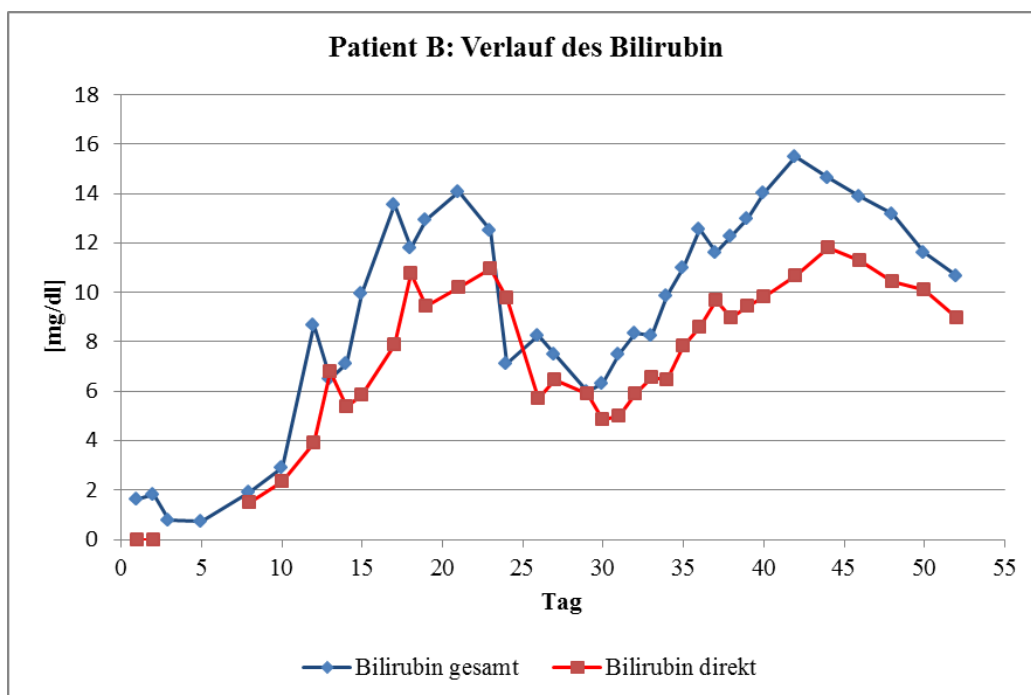


Abbildung 4.25 Verlauf des Bilirubins (gesamt und direkt) bei Patient B während des Intensivaufenthaltes

Die Bilirubinwerte waren zu Beginn leicht erhöht, um sich kurzfristig zu erholen und dann kontinuierlich anzusteigen, bis sie am 22. Tag den ersten Gipfel mit 9-fach erhöhten Ausgangswerten erreichten. Zwischen dem 24. und 30. Tag fielen die Werte deutlich ab, ehe sie am 43. Tag das 10-Fache des Ausgangswertes betrugen. Bis zum Verlassen der Intensivstation sanken die Werte auf das 7-Fache des Ausgangswertes ab (siehe Abbildung 4.25).

Bei der alkalischen Phosphatase waren die Werte anfänglich ebenfalls leicht erhöht, um für kurze Zeit auf Werte im Normbereich < 60 U/l abzunehmen. Die Kurve verlief ähnlich wie beim Bilirubin in zwei Anstiegen, am 21. Tag mit dem 10-Fachen und am 35. Tag mit dem 24-Fachen des Ausgangswertes. Am letzten Tag auf der Intensivstation lagen die Werte noch beim 15-Fachen des Ausgangswertes (siehe Abbildung 4.26).

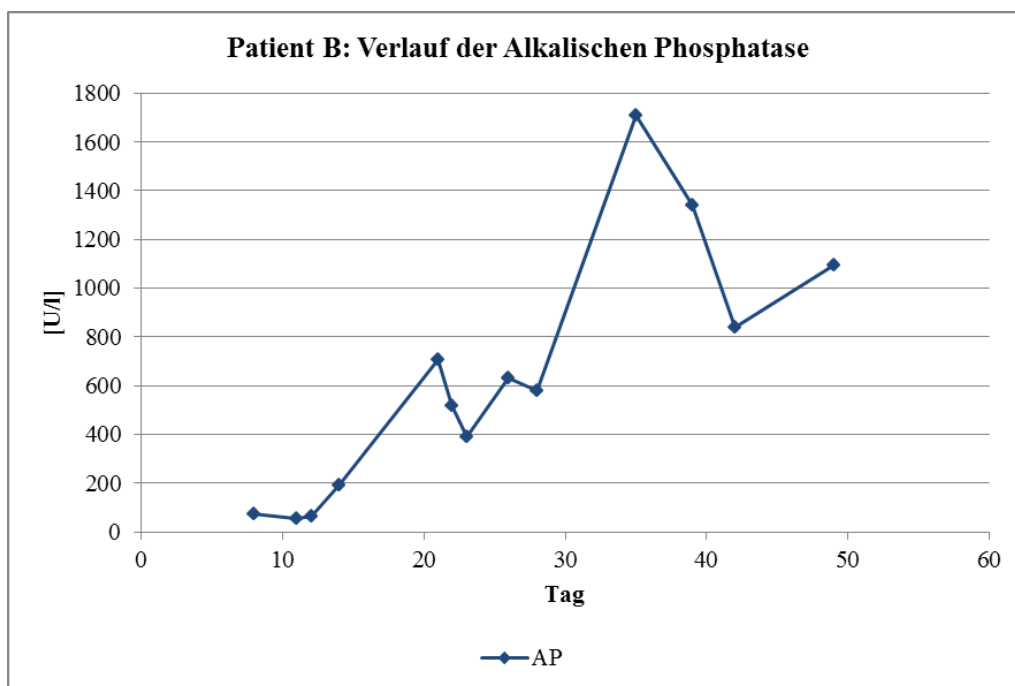


Abbildung 4.26 . Verlauf der Alkalischen Phosphatase bei Patient B während des Intensivaufenthaltes.

4.5 Bildgebung

4.5.1 Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion mittels Echokardiographie

Bei 41 von 52 Patienten lagen Echokardiographiebefunde zu Beginn des Intensivaufenthaltes vor.

Hierbei zeigten 36 der 41 Patienten (88%) eine normale linksventrikuläre Funktion, mit einer Auswurffraktion von über 55%. Lediglich bei 5 Patienten (12%) war die linksventrikuläre

Funktion herabgesetzt. Hierbei war sie bei einem Patienten leicht eingeschränkt, bei 2 mittelgradig reduziert, bei den restlichen 2 Patienten stark verringert mit einer Auswurfraction von unter 30%.

4.5.2 Befunde der Abdomensonographie

Bei 43 von 52 Patienten wurde 10 ± 7 Tage vor Diagnosestellung der SC-CIP eine Abdomensonographie durchgeführt.

Hierbei wiesen 12 der 43 Patienten (28%) eine leichte bis mittelgradige Cholestase auf mit erweiterten intrahepatischen Gallengängen (sog. Doppelflintenphänomen). Bei 8 Patienten (19%) stellte sich zudem der Ductus hepaticus communis (DHC) als erweitert dar. Bei der Mehrzahl, 31 von 43 Patienten (72%), waren jedoch keine Cholestasezeichen in der Abdomensonographie vor der Diagnosestellung SC-CIP mittels ERCP sichtbar, bei 35 der 43 Patienten (81%) war der Ductus hepaticus communis nicht erweitert. Bei einem Patienten wurden die Gallengänge bereits als irregulär und perlschnurartig beschrieben.

Bei 18 der 43 Patienten (42%) war das Leberparenchym echovermehrt, davon war bei einem Patienten bereits ein zirrhotischer Umbau feststellbar. Bei den restlichen 25 Patienten (58%) war das Leberparenchym unauffällig.

4 der 43 Patienten (9%) hatten eine vergrößerte Leber, bei 39 Patienten (91%) war die Leber hinsichtlich ihrer Größe unauffällig. Bei 3 Patienten (7%) konnten Zysten, bei 2 weiteren (5%) Abszesse in der Leber gefunden werden. Ein Patient (2%) wies nach Polytrauma eine Leberlazeration auf, zudem konnte bei 3 Patienten (7%) eine hypodense Leberläsion festgestellt werden.

Bei 34 Patienten (79%) wies das Leberparenchym keine Läsionen, Zysten oder Abszesse auf.

Bei 4 der 43 Patienten (9%) zeigten sich Konkreme in einer vergrößerten Gallenblase, bei 4 weiteren (9%) fand sich bei Cholezystitis eine geschichtete Gallenblasenwand mit klinisch

positivem Murphyzeichen. 35 Patienten (81%) zeigten sonographisch keine pathologischen Veränderungen der Gallenblase (siehe Tabelle 4.4).

	Normalbefund	PathologischeVeränderungen
Intrahepatische Gallengänge	n= 31; (72%)	n= 12; (28%)
DHC erweitert	n= 35; (81%)	n= 8; (19%)
Leberzysten	n= 40; (93%)	n= 3; (7%)
Leberabszesse	n= 41; (95%)	n= 2; (5%)
Cholezystolithiasis	n= 39; (91%)	n= 4; (9%)
Cholezystitis	n= 39; (91%)	n= 4; (9%)
Leberparenchym echovermehrt	n= 25; (58%)	n= 18; (42%);
Leber vergrößert	n= 39; (91%)	n= 4; (9%)

Tabelle 4.4 Befunde der Abdomensonographie

4.5.3 Duplexsonographie der Pfortader

Bei 24 von 52 Patienten wurde eine Duplexsonographie der Pfortader durchgeführt. Es ergab sich eine mittlere Flussgeschwindigkeit von $25,2 \pm 10,0$ cm/s. Die niedrigste Geschwindigkeit betrug 14 cm/s, die höchste 48 cm/s. Bei 4 Patienten war die Flussgeschwindigkeit mit 14 cm/s erniedrigt. Bei 9 der 24 Patienten (38%) lag ein erhöhter Pfortaderfluss mit Werten zwischen 24 cm/s und 48cm/s vor. Bei den restlichen 11 Patienten (46%) lagen die Werte um 20 cm/s und somit im Normbereich. Der Pfortaderfluss war bei allen Patienten hepatopetal.

4.5.4 ERCP

Die Diagnosestellung der SC-CIP mittels ERCP erfolgte im Mittel 4 ± 5 Monate nach Aufnahme auf die Intensivstation. Die längste Zeitspanne betrug hierbei 2,5 Jahre, die kürzeste 18 Tage. Es wurden im Mittel 3 ± 2 ERCP-Untersuchungen pro Patient durchgeführt. Die Diagnose der SC-CIP konnte in den meisten Fällen bereits bei der ersten ERCP-Untersuchung gestellt werden.

Als typische Charakteristika der SC-CIP fanden sich bei 21 Patienten intraluminäre Füllungsdefekte, die durch *casts* hervorgerufen wurden. Bei 44 Patienten zeigten sich Rarefizierungen der peripheren Gallenwege, bei 42 Patienten Stenosierungen mit segmentalem Galleaufstau und bei 33 Patienten Aufweitungen der peripheren Gallenwege. Ferner wurde bei 25 Patienten von *sludge* und bei 7 Patienten von braunem bröckeligen Material in den Gallengängen berichtet. Der DHC zeigte sich bei 21 Patienten stenosierte, bei 9 Patienten erweitert. Im Gabelbereich waren bei 10 Patienten Veränderungen sichtbar. Bei 10 Patienten fanden sich zudem biliäre Abszesse (siehe Tabelle 4.5; Abbildungen 4.27, 4.28).

Charakteristika	Anzahl [n]
<i>cast</i> , Ausgussstein	n = 21
Braunes, bröckeliges Material	n = 7
<i>sludge</i>	n = 25
DHC-Strikturen/ Stenose	n = 21
DHC- Erweiterung	n = 9
Veränderungen im Gabelbereich	n = 10
Rarefizierung der peripheren Gallenwege	n = 44
Stenosierung der peripheren Gallenwege	n = 42
Aufweitung der peripheren Gallenwege	n = 33
Biliäre Abszesse	n = 10

Tabelle 4.5 ERCP-Charakteristika

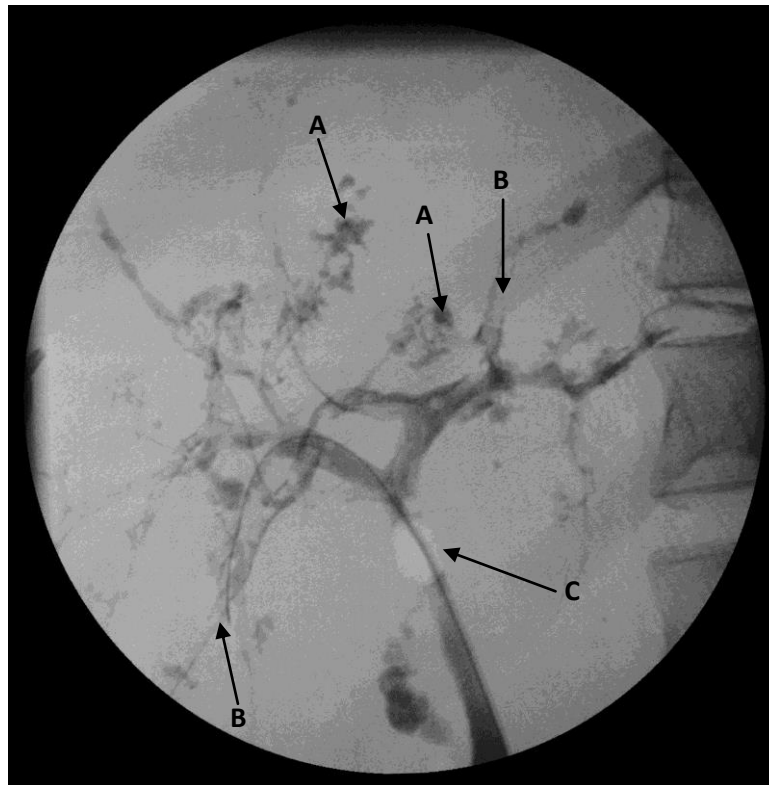


Abbildung 4.27 ERCP-Bild eines Patienten mit einer SC-CIP. **A** kleine Abszesse **B** Kontrastmittelaussparungen **C** geblockter Ballon

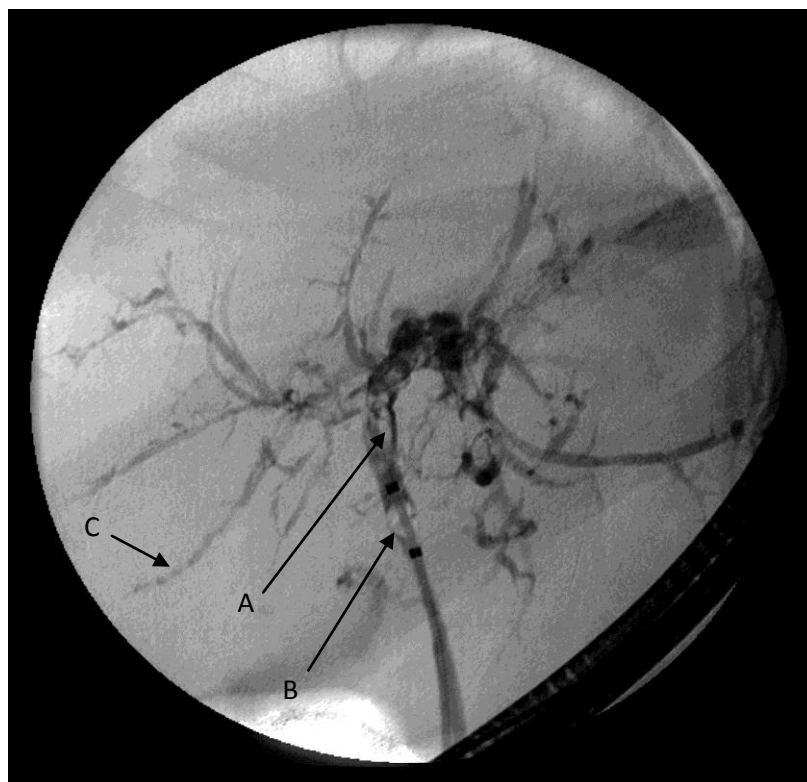


Abbildung 4.28 ERCP-Bild eines Patienten mit einer SC-CIP. **A** Kontrastmittelaussparung **B** geblockter Ballon **C** Kaliberschwankungen

4.6 Mikrobiologische Untersuchung der Galle

Bei 51 von 52 Patienten wurde bei der ersten ERCP-Untersuchung Galle aspiriert und mikrobiologisch analysiert. Hierbei kamen bei den Patienten meist verschiedene Keime gleichzeitig vor, was zur Mehrfachnennung in der Auflistung des Keimspektrums führt (siehe Tabelle 4.6). Nur 3 Patienten hatten bei der ersten ERCP-Untersuchung keine Keime in der Galle.

Alle Patienten wurden entsprechend ihres Keimspektrums antibiogrammgerecht oder mit Antimykotika behandelt.

Keim	Anzahl [n]	Anteil [%]
Enterokokken E.faecium, E. faecalis	42	80,8
Candida C.albicans C. glabrata C. tropicalis	14 9 4 1	26,9
Escherichia coli	12	23,1
Pseudomonas aeruginosa	4	7,7
Koagulase negative Staphylokokken	3	5,8
Klebsiella pneumoniae	2	3,8
ESBL (Escherichia coli)	2	3,8
MRSA	2	3,8
Enterobacter cloacae	2	3,8
Vergrünende Streptokokken	2	3,8
Citrobacter	1	1,9
Proteus mirabilis	1	1,9
Klebsiella oxytoca	1	1,9

Tabelle 4.6 Keime in der Galle

4.7 Body Mass Index

Von allen 52 Patienten konnte der BMI, *Body Mass Index*, aus kg/Körpergröße^2 errechnet werden. Der Mittelwert lag bei $31,1 \pm 5,5 \text{ kg/m}^2$ zwischen Werten von 20 kg/m^2 - 45 kg/m^2 . 6 der 52 Patienten (11,5%) hatten mit BMI-Werten von 20 kg/m^2 - 25 kg/m^2 ein Normalgewicht. 20 der 52 Patienten (38,5%) waren mit einem BMI von 26 kg/m^2 - 30 kg/m^2 übergewichtig. 17 der 52 Patienten (32,7%) wiesen mit einem BMI von 30 kg/m^2 - 35 kg/m^2 eine Adipositas Grad I auf. Bei 6 Patienten (11,5%) lag mit Werten über 35 kg/m^2 eine Adipositas Grad II vor, bei 3 Patienten lag mit einem BMI über 40 kg/m^2 eine Adipositas per magna vor (siehe Abbildung 4.29).

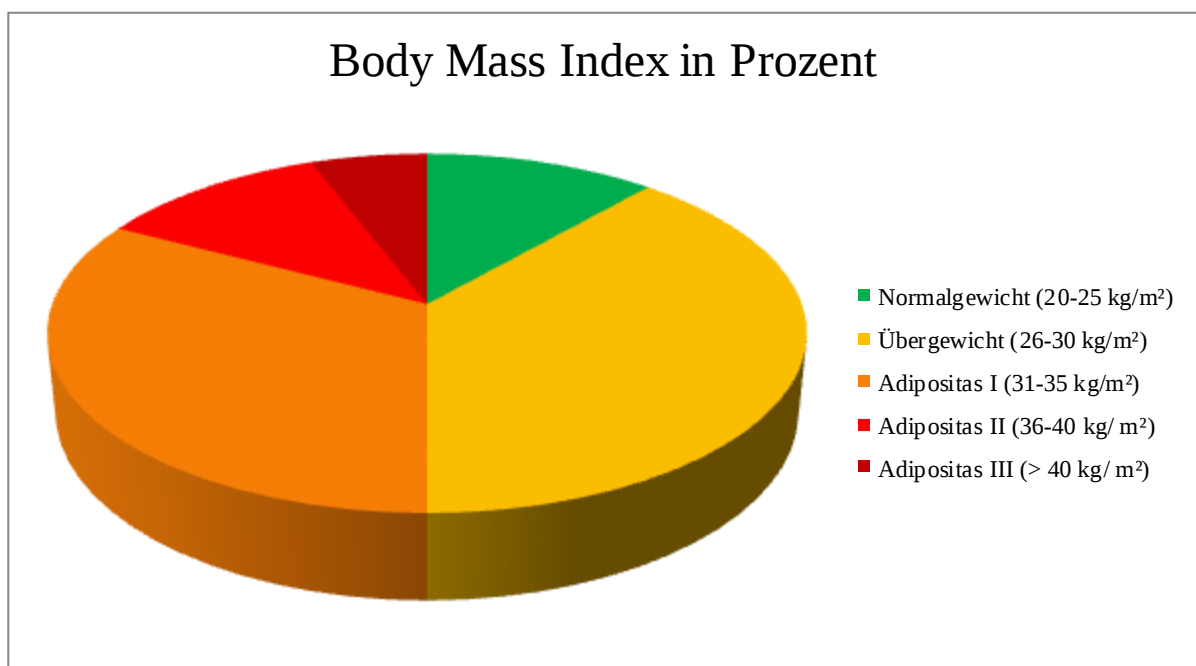


Abbildung 4.29 *Body Mass Index in Prozent*

Es ist anzunehmen, dass bei einigen Patienten die BMI-Werte tatsächlich höher waren als angegeben, da zum Teil nur Gewichtsangaben nach Gewichtsabnahme während des Intensiv-aufenthaltes vorlagen.

4.8 Nachbeobachtungszeit seit Diagnosestellung der SC-CIP

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 20 ± 25 Monate. Die längste Nachbeobachtungsspanne erstreckte sich über 8,4 Jahre, die kürzeste begrenzte sich auf 1 Tag, da der Patient bereits kurz nach der Diagnosestellung starb.

4.9 Todesursachen

28 der 52 Patienten (54 %) sind bereits verstorben, davon 21 der 28 Patienten (75 %) innerhalb der ersten 6 Monate nach Erstdiagnose.

Bei 22 der 28 verstorbenen Patienten (78,6 %) konnte ein Multiorganversagen bei Sepsis als Todesursache festgestellt werden. 2 Patienten (7,1 %) starben aufgrund starker Blutungen, einer Ösophagusvarizenblutung und einer Arrosionsblutung der Arteria hepatica im hämorrhagischen Schock, 2 Patienten (7,1 %) erlagen ihren Malignomerkrankungen, einem Chondrosarkom und einem Myelodysplastischen Syndrom, bei den restlichen 2 Patienten (7,1 %) war der Tod kardial bedingt (siehe Abbildung 4.30).

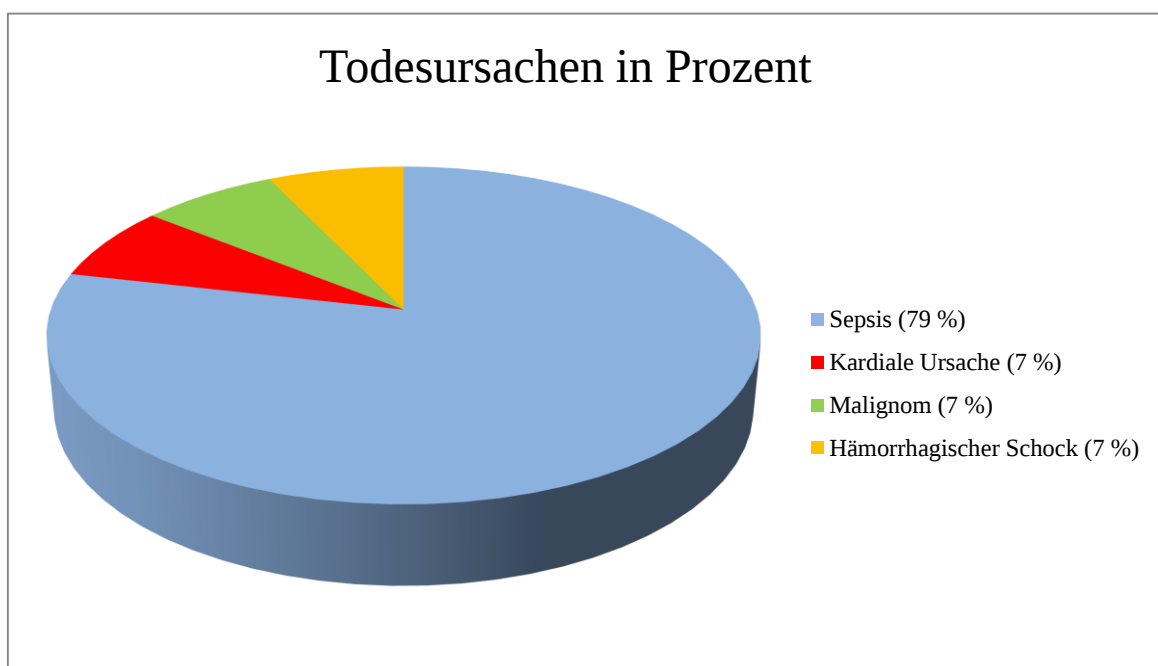


Abbildung 4.30 Todesursachen in Prozent

4.10 Lebertransplantation als Therapieoption

18 der 52 Patienten (35%) wurden bereits lebertransplantiert. 34 der 52 Patienten (65%) kamen für eine Lebertransplantation aufgrund des Alters, Sepsis oder Komorbiditäten nicht in Frage.

4.11 Pathologische Untersuchung der Leberexplantate

Bei 13 der 18 Leberexplantate (72 %) konnte ein zirrhotischer Umbau festgestellt werden. Ferner fanden sich in einigen Explantaten Entzündungsinfiltrate bei eitrig abszedierenden bis nekrotischen Cholangitiden, Gallengangsproliferationen und –rarefizierungen sowie intrakanalikuläre und zytoplasmatische Cholestasen.

4.12 Überleben des Gesamtkollektivs

Das 1-Jahres-Überleben aller 52 Patienten lag bei 52%. Das 2-Jahres-Überleben betrug 44%. Nach 3 bzw. 5 Jahren lebten noch 41 % aller Patienten (siehe Abbildung 4.31).

4.12.1 Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom MELD- Score bei Diagnosestellung SC-CIP

Das 1-Jahres- und 5-Jahres-Überleben der Patienten mit MELD-Score Werten im Bereich von 18 - 22 lag bei 65,2%. Patienten mit Werten im Bereich von 23 - 28 hatten ein 1-Jahres-Überleben von 54,4%, ein 2-Jahres-Überleben von 36,3% und ein 3-Jahres- und 5-Jahres-Überleben von 27,2%. Bei den Patienten mit Werten im Bereich von 29 - 34 lag das 1-Jahres- und 3-Jahres-Überleben bei 33,3 %, bei Patienten im Bereich von 35 - 40 lag das 1-Jahres-Überleben bei 33 %, das 2-Jahres-Überleben bei 0 % (siehe Abbildung 4.32; Tabelle 4.7).

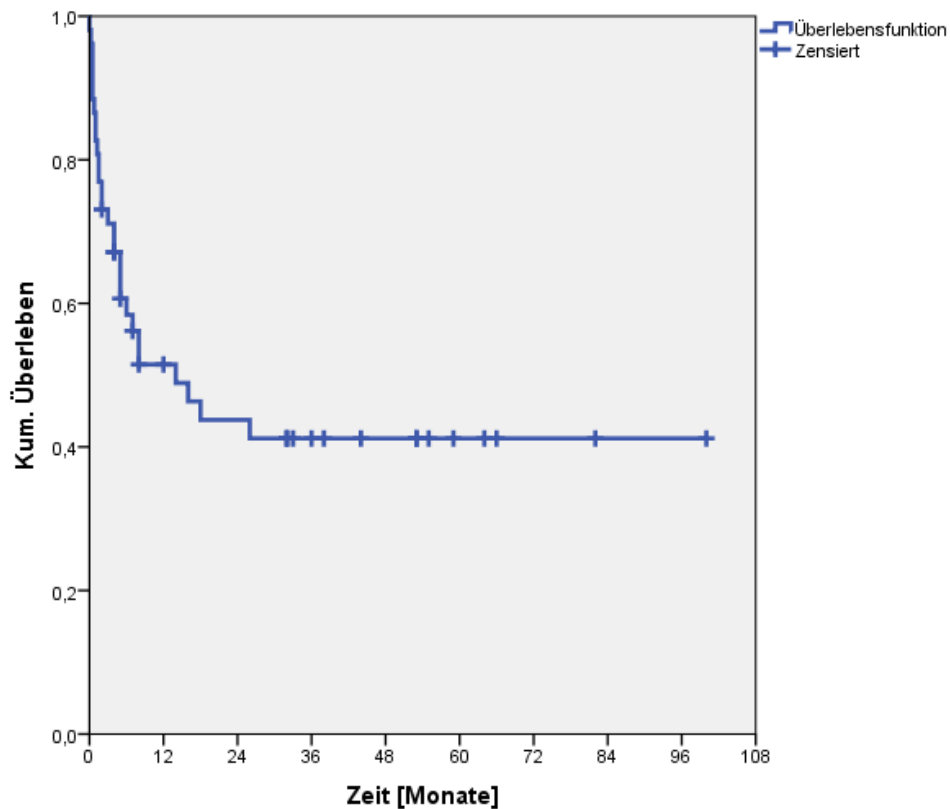


Abbildung 4.31 Überleben der Patienten (n=52) in den ersten 5 Jahren

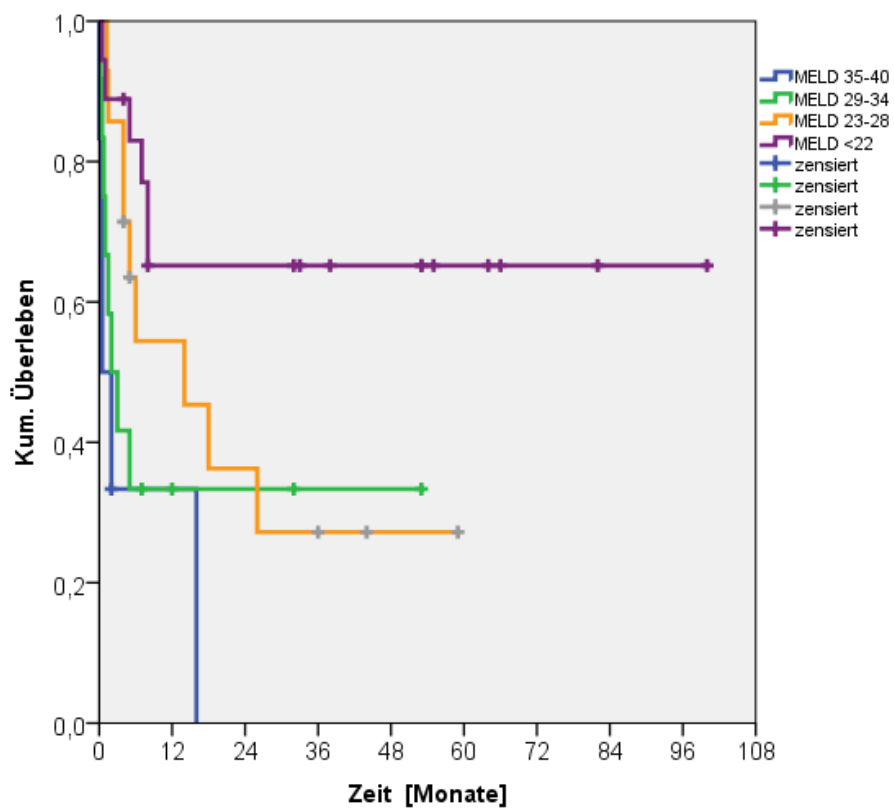


Abbildung 4.32 Überleben der Patienten (n=50) in Abhängigkeit von dem MELD- Score bei Diagnostik der SC-CIP; bei 2 Patienten konnte kein MELD- Score berechnet werden, da die dazugehörigen Laborwerte fehlten.

MELD-Score	≤ 22	23-28	29-34	35-40
1-Jahres-Überleben	65,2%	54,4%	33,3%	33%
2-Jahres-Überleben	65,2%	36,3%	33,3%	0%
3-Jahres-Überleben	65,2%	27,2%	33,3%	0%
5-Jahres-Überleben	65,2%	27,2%	33,3%	0%

Tabelle 4.7 Überleben der Patienten (n=50) in Abhängigkeit von dem MELD- Score bei Diagnosestellung SC-CIP; bei 2 Patienten konnte kein MELD- Score berechnet werden, da die dazugehörigen Laborwerte fehlten.

4.12.2 Überleben der Patienten in Abhängigkeit von Polytrauma versus Nicht-Polytrauma

Bei den Patienten, bei denen ein Polytrauma ursächlich für den Intensivaufenthalt war, lag das 1- und 5-Jahres-Überleben bei 72%. Patienten ohne Polytrauma zeigten ein 1-Jahres-Überleben von 41% und ein 2-Jahres-Überleben von 29%, das 3- und 5-Jahres-Überleben lag bei 25% (p=0,005) (siehe Abbildung 4.33).

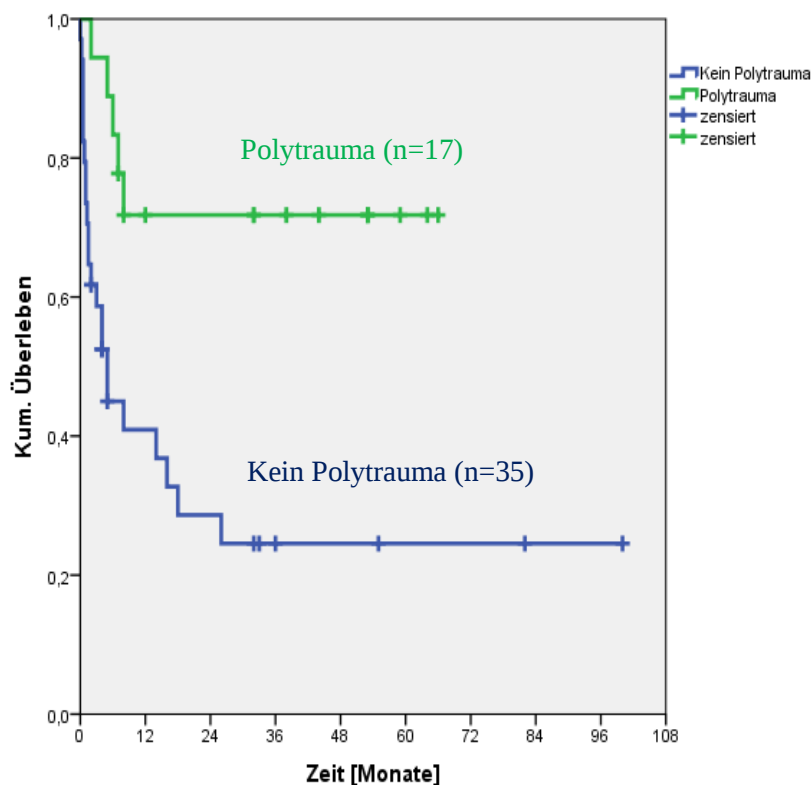


Abbildung 4.33 Überleben der Patienten in Abhängigkeit von Polytrauma (n= 17) versus Nicht-Polytrauma (n= 35); (p= 0,005)

4.12.3 Überleben der Lebertransplantierten in Abhängigkeit von Polytrauma versus Nicht-Polytrauma

Bei den lebertransplantierten Patienten, die auf Grund eines Polytraumas intensivmedizinisch behandelt worden waren, lag das 1-Jahres- und 5-Jahres-Überleben bei 75%. Lebertransplantierte ohne Polytrauma zeigten ein 1-Jahres-Überleben von 67% und ein 2- und 5-Jahres-Überleben von 44% (siehe Abbildung 4.34). Der Unterschied war jedoch auf Grund der geringen Patientenzahl (n=18) nicht signifikant.

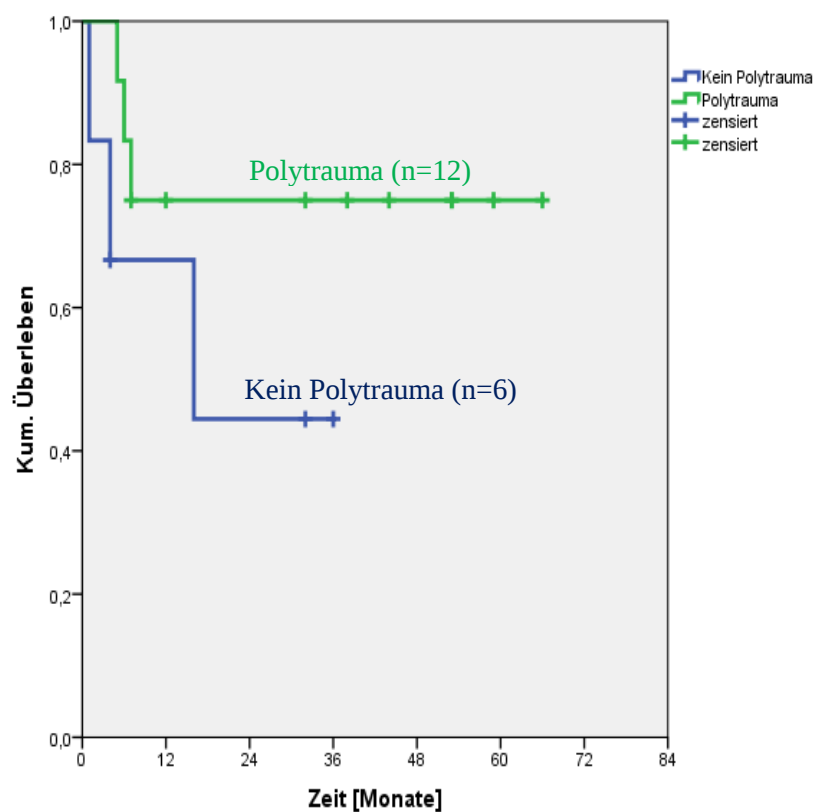


Abbildung 4.34 Überleben der Lebertransplantierten (n=18) in Abhängigkeit von Polytrauma (n=12) versus Nicht-Polytrauma (n=6); (p= nicht signifikant)

4.12.4 Überleben der Lebertransplantierten im Vergleich zu den Nicht-Transplantierten

Das 1-Jahres-Überleben ohne Lebertransplantation betrug 41%, das 2-Jahres-Überleben 33%. Nach 3 bzw. 5 Jahren lebten noch 29 % der nicht-transplantierten Patienten. Bei den lebertransplantierten Patienten betrug das 1-Jahres-Überleben dagegen 71%. Das 2- und 5-Jahres-Überleben mit Lebertransplantation lag bei 64% (siehe Abbildung 4.35).

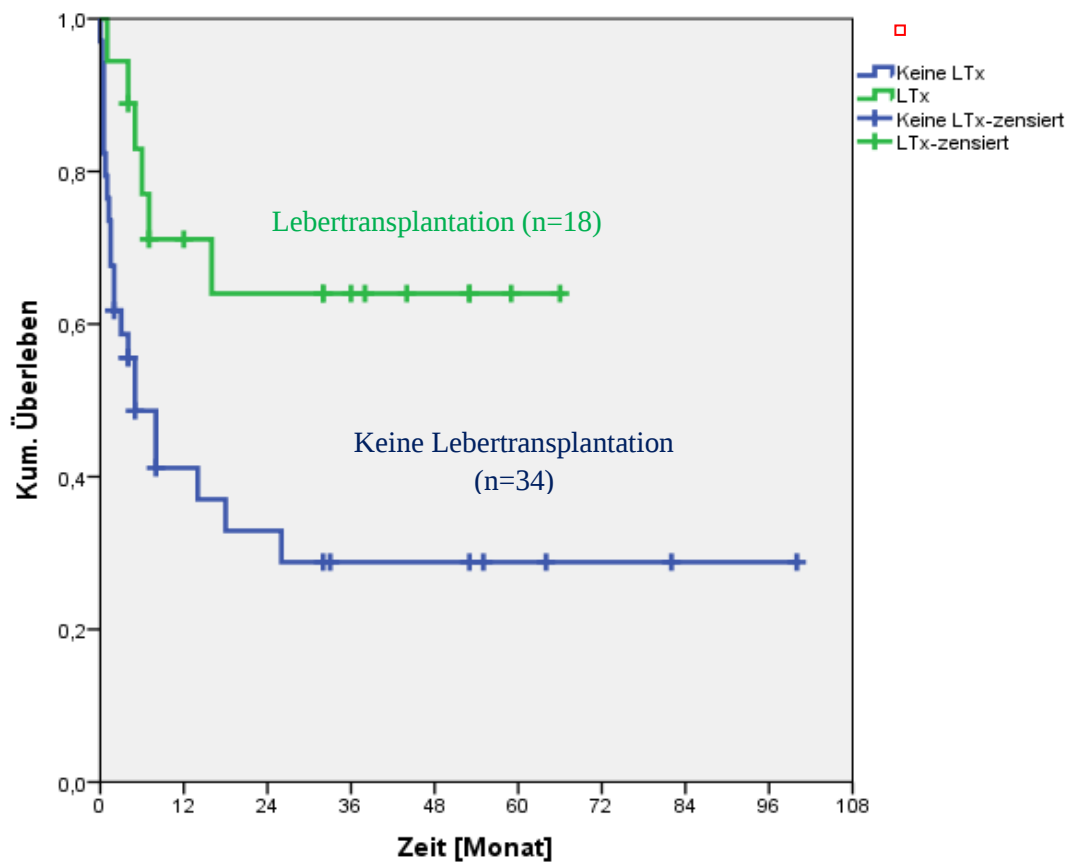


Abbildung 4.35 Überleben der Lebertransplantierten im Vergleich zu den Nicht-Transplantierten

5. Diskussion

In dieser Arbeit wurde das Langzeitüberleben von Patienten mit SC-CIP erstmals an einem größeren Patientenkollektiv retrospektiv analysiert. Bisher gab es keine umfassenden Datenerhebungen zur Prognose der Patienten, die nach Langzeitintensivaufenthalt an einer SC-CIP erkrankt waren. Es wurde diesbezüglich nur von Einzelfällen und Kollektiven mit kleineren Patientenzahlen berichtet. Gelbmann et al. untersuchten in einem Zeitraum von 4 Jahren das Überleben von 26 Patienten, die nach Langzeitintensivaufenthalt an einer SC-CIP erkrankten. Es starben 6 Patienten an Multiorganversagen und ein Patient direkt nach Lebertransplantation, 10 Patienten zeigten eine voranschreitende Cholangitis mit persistierender mäßiger Cholestase, bei einem Patienten war die Cholangitis nur gering progressiv, 8 Patienten mussten für eine Lebertransplantation gelistet werden [Gelbmann 2007]. Bei Voigtländer et al., die parallel zu unserer Studie im Zeitraum von 2001 - 2011 ein Patientenkollektiv von 54 Patienten mit SC-CIP erfassten, verstarben die Hälfte der Patienten bereits während der Behandlung auf der Intensivstation [Voigtländer 2012]. Kirchner et al. erfassten das Überleben von 11 Patienten, die an der Universität Regensburg nach der Diagnosestellung einer SC-CIP lebertransplantiert worden waren. Das 5-Jahres-Überleben nach einer Lebertransplantation betrug hier 64% [Kirchner 2011]. Scheppach et al. verfolgte exemplarisch die Krankheitsentwicklung bei 3 Patienten, die an einer SC-CIP erkrankten. Sie entwickelten alle innerhalb weniger Monate eine Leberzirrhose, einer der 3 Patienten wurde lebertransplantiert, die anderen wurden lediglich symptomatisch mit Ursodesoxycholsäure behandelt und befanden sich nach einem Jahr Beobachtungszeit in einem relativ stabilen Zustand [Scheppach 2001]. Wir konnten in unserer Studie bestätigen, dass die Patienten mit einer SC-CIP eine sehr schlechte Prognose haben. Über die Hälfte der Patienten (54%) verstarb bereits im ersten Jahr nach der Diagnosestellung und nur ein Drittel dieser Patienten lebten länger als 6 Monate. Das 5-Jahres-Überleben betrug ohne Lebertransplantation

lediglich 29 %. Der MELD-Score, der die 3-Monatsmortalität bei Patienten mit schwerer Leberschädigung abschätzt, lag bei dem Großteil der Patienten bereits bei der Diagnosestellung > 23 und somit im hohen Bereich.

Eine Ursache für das schlechte Überleben war der kritische Gesundheitszustand der meisten Patienten, die eine SC-CIP auf der Intensivstation entwickelten. Alle SC-CIP Patienten waren an einer Sepsis mit ARDS erkrankt, 24 Patienten (46,2 %) waren dialysepflichtig, 7 (13,5 %) waren mittels anderer extracorporaler Verfahren (ECMO etc.) behandelt worden. Zudem waren die meisten Patienten nur schwer zu beatmen, so waren hohe inspiratorische Sauerstofffraktionen notwendig, um eine ausreichende Sauerstoffversorgung zu gewährleisten und 20 der 52 Patienten (38,5 %) mussten in einem Rotorestbett und/oder in Bauchlage beatmet werden.

Ein weiterer interessanter Aspekt war, dass im Gesamtkollektiv diejenigen Patienten, die wegen eines Polytraumas eine SC-CIP entwickelten, ein signifikant besseres 5-Jahres-Überleben hatten als Patienten mit einer Sepsis auf Grund von internistischen Erkrankungen, 72 % vs. 25 % ($p=0,005$). Eine Erklärung wäre, dass die Polytraumapatienten vor Aufnahme auf die Intensivstation meist völlig gesund waren, und somit bessere Voraussetzungen hatten als Patienten mit bereits länger bestehenden internistischen Erkrankungen. Diese Beobachtung muss an größeren Patientenkollektiven noch untersucht werden.

Die SC-CIP hat eine rasche Krankheitsprogression. So konnten bereits nach wenigen Wochen bis Monaten nach Aufnahme der Patienten auf der Intensivstation pathologische Veränderungen in der ERCP mit Rarefizierung der peripheren Gallenwege, intraluminären Füllungsdefekten und segmentalen Gallengangsstenosen gefunden werden. Ruemmele et al. beobachteten bei schweren Fällen der SC-CIP bereits nach 1 - 3 Monaten vergrößerte Portalfelder mit ausgeprägten Entzündungsherden, biliären Mottenfraßnekrosen, Metaplasien der periportal Hepatozyten, periportale Fibroplasien, sowie biliäre casts und Ulzerationen des Gallengangsepithels. Im Gegensatz zu den Hepatozyten zeigten die Gallengangsepithelzellen

eine schlechte Regenerationsfähigkeit, so dass die Gallengänge keine Möglichkeit haben, sich wieder zu erholen und die SC-CIP rasch zur Ausbildung einer Leberzirrhose führt [Ruemmele 2009]. In der pathologischen Untersuchung der Leberexplantate unserer Patienten konnte bei 13 von 18 Präparaten (72%) bereits ein zirrhotischer Umbau festgestellt werden.

Der genaue Entstehungsmechanismus der SC-CIP ist unklar. Früher sind viele Patienten vor der Diagnosestellung bereits verstorben. Durch die verbesserte Intensivmedizin überleben mehr Patienten als früher. Eine lungenprotektive Beatmung mit hohem PEEP (> 10 mbar) kann die gastrointestinale Blutversorgung negativ beeinflussen und zu einer Minderperfusion besonders der Gallenwege führen [Putensen 2006, Penndorf 2011]. Jedoch war lediglich bei einem Drittel unserer Patienten ein PEEP über 10 mbar für eine ausreichende Sauerstoffversorgung notwendig. Die Perfusion der Gallenwegsgefäße kann aber zusätzlich durch die schlechten Kreislaufverhältnisse der Patienten und hohe Dosen an Katecholaminen auf Intensivstation verschlechtert worden sein [Benninger 2005]. Die Gallenwege sind zudem besonders anfällig für durch Minderperfusion bedingte Ischämien, denn im Gegensatz zur Leber, welche von der Portalvene und der A. hepatica eine duale Blutversorgung erhält, wird das Gallenwegssystem lediglich durch die Äste der A. hepatica versorgt [Abdalian 2006; Kobayashi 1994; Deltenre, 2006]. Zudem könnte die Lagerungstherapie der Patienten im Rotorestbett bzw. in Bauchlage die Durchblutungssituation in den Gallenwegen negativ beeinflussen. Weig et al. verglichen aus einer Gruppe von 21 Patienten mit ARDS in Folge einer H1N1-Pneumonie die Daten von 5 Patienten, die im Verlauf eine SC-CIP entwickelten, mit den nicht erkrankten Patienten. Hier zeigte sich, dass die Patienten mit SC-CIP im Vergleich während der ersten 14 Tage auf der Intensivstation eine signifikant längere Zeitspanne in einem Rotorestbett verbrachten ($165 + 117$ h vs. $78 + 61$ h; $p = 0,038$) [Weig 2012]. Eine Bauchlagerung, bzw eine Lagerung im Rotorestbett wurde für Patienten mit schwerem ARDS empfohlen, da es zu einer verbesserten arteriellen Oxygenierung führt [Abroug 2011, Sud 2010]. Andererseits erhöht sich durch die Lagerungstherapie der intraabdominelle Druck

(IAP) und führt somit zu einer verminderten gastrointestinalen Durchblutung [Herrin 2002, Michelet 2005]. Bei Kiefer et al. zeigte sich ein signifikanter Anstieg des IAP nach 60-minütiger Lagerungstherapie, gefolgt von einem signifikanten Anstieg des arteriellen pCO₂ in der gastrointestinalen Schleimhaut als ein Hinweis auf eine insuffiziente Durchblutung [Kiefer 2001]. Erhöhte Werte des IAP und eine verminderte gastrointestinale Durchblutung werden im Zusammenhang mit erhöhtem Organversagen und Mortalität bei Patienten auf der Intensivstation gebracht [Putensen 2006]. Weig et al. sehen eine Lagerungstherapie insbesondere bei übergewichtigen Patienten als einen möglichen Risikofaktor für die Entstehung einer SC-CIP an [Weig 2012].

Da alle Patienten an einer Sepsis und ARDS erkrankten, scheinen diese Pathologien für die Entstehung der SC-CIP notwendig zu sein. Bei der Sepsis-induzierten Cholestase gelangen bei extrahepatischen Infektionen (meist mit gramnegativen Bakterien) Endotoxine in den Blutkreislauf. Diese Endotoxine aktivieren proinflammatorische Zytokine (TNF, IL-6, IL-1 β). Durch die Zytokinausschüttung kommt es zu einer veränderten Expression von Transportproteinen der Gallesekretion in den Hepatozyten und Cholangiozyten und führt zu einer intrahepatischen Cholestase. Zudem kommt es zu einer lokalen Ausschüttung von Vasokonstriktoren in der Leber, was zu einer Verengung der Leber- und Gallengangsgefäße mit Minderversorgung und ischämischen Schäden an Hepatozyten und Gallengängen führt [Chand 2007; Geier 2006]. Es wäre denkbar, dass ähnlich wie bei der septischen Cholestase auch bei der SC-CIP im Rahmen der Sepsis eine Aktivierung der proinflammatorischen Zytokine durch Endotoxine zu einer intrahepatischen Cholestase führt. Zusätzlich verstärken die systemische Hypoxie im Rahmen des ARDS und der erhöhte Sauerstoffverbrauch bei Sepsis die ischämische Schädigung der Gallenwege. Trauner et al. haben in einer Studie gezeigt, dass durch Ischämie, Endotoxine und Zytokine das Transportglycoprotein MDR3 als Bestandteil einer Phospholipidpumpe in der kanalikulären Membran herunterreguliert wird. Dies führt zur Produktion toxischer Galle mit einem Mangel an Phospholipiden und folglich

zu Schäden im Gallengangssystem mit Cholangitis und Fibrose [Trauner 2007; Fickert 2002/2004].

Bemerkenswert ist, dass sich in fast allen Gallensaftaspiraten multiple Keimspektren befanden, in überwiegendem Maße handelte es sich dabei um Enterokokken, E. coli und Candida species. In anderen Studien, bei denen die Galle von Patienten mit SC-CIP untersucht wurde, fanden sich ähnlich konfigurierte Keimspektren. Gelbmann et al. wiesen als häufigsten Keim (bei 17 von 24 Patienten) Enterococcus faecalis oder faecium nach [Gelbmann 2007]. Kirchner et al. untersuchten die Galle von 11 Patienten mit SC-CIP, hier zeigte über die Hälfte der Patienten Enterokokken und ein Drittel der Patienten Candida albicans in den Gallensaftaspiraten [Kirchner G., 2011]. Bei Voigtländer et al, die in 39 von 40 Gallensaftaspiraten Keime nachweisen konnten, fanden sich ebenfalls hauptsächlich Enterococcus faecium (n=19; 48%) und E.faecalis (n=11; 28%) in der Galle [Voigtländer 2013]. Dies lässt darauf schließen, dass bei der SC-CIP neben der Ischämie auch intrahepatische biliäre Infektionen, insbesondere mit oben genannten Keimen, eine Rolle zu spielen scheinen.

Ein weiterer auffälliger Aspekt ist, dass hauptsächlich Männer eine SC-CIP entwickelten. In unserer Studie erkrankten 45 Männer (86,5%) und nur 7 Frauen (13,5%) an einer SC-CIP. Bei Gelbmann et al. waren von den 26 untersuchten Patienten ebenfalls ein Großteil der Erkrankten männlichen Geschlechts, 20 Männer versus 6 Frauen [Gelbmann 2007]. In der Studie von Eposito et al. war unter den 10 SC-CIP Patienten 9 Männer und nur eine Frau zu verzeichnen [Eposito 2008].

Geschlechterspezifische Unterschiede bei Inzidenzen sind bei zahlreichen Erkrankungen, wie Herz-Kreislauf- oder Autoimmunerkrankungen bekannt. So sind beispielsweise auch bei der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) bevorzugt männliche Patienten betroffen. Es könnte der experimentell und klinisch belegte sexuelle Dimorphismus der humoralen und zellulären Immunantwort eine Rolle spielen [Müller-Werdan 2009]: „*So haben Frauen im Mittel höhere*

Plasmaantikörperspiegel als Männer, und die zelluläre Immunantwort ist verstärkt.“ Bei experimentellen Untersuchungen sind zudem bei Frauen die Endotoxin-induzierten Anstiege des CRP und des TNF- α im Blut signifikant höher als bei Männern. Als Grundlage für den sexuellen Dimorphismus der Immunantwort gelten Rezeptoren für Sexualhormone, die sich auf Zellen des Immunsystems nachweisen lassen. Der Krankheitsverlauf bei Sepsis und Trauma wird im Wesentlichen von der Entzündungsreaktion des Organismus mit angeborener und erworbener Immunität determiniert. Die Mehrzahl der klinischen Studien kommt zu dem Ergebnis, dass Frauen bei Sepsis und SIRS eine bessere Prognose haben als Männer [Werdan 2005]. Vermutlich sind sie somit auch weniger anfällig für Erkrankungen wie z.B. die SC-CIP, die im Zusammenhang mit Sepsis bei Intensivaufenthalt zu sehen sind.

Ob und warum das Geschlecht tatsächlich ein Risikofaktor bei der Entstehung einer SC-CIP bei Sepsis und ARDS zu sein scheint, sollte durch weitere Studien erforscht werden.

88,5 % der Patienten, die eine SC-CIP entwickelten, hatten erhöhte BMI-Werte von über 25 kg/m², von diesen waren über die Hälfte der Patienten mit ihrem Gewicht bereits im adipösen Bereich von über 30 kg/m². Dies lässt vermuten, dass Übergewicht und Adipositas weitere Risikofaktoren für die Ausbildung einer SC-CIP darstellen. In einer Studie von Bisurgi et al., die den Zusammenhang zwischen BMI und der Dauer des Intensivaufenthaltes und der Beatmung, sowie der Morbidität und Mortalität der Patienten auf Intensivstation untersuchten, konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem BMI von über 25 kg/m² zusammen mit einem metabolischen Syndrom zwar eine verkürzte Dauer des Intensivaufenthaltes und der Beatmung aufwiesen, aber eine höhere Morbidität und Mortalität hatten. Es gilt zu klären, ob adipöse Patienten eine größere Anfälligkeit für die Entwicklung einer SC-CIP nach Langzeitintensivaufenthalt haben [Bisurgi 2010]. Bei der bereits zuvor erwähnten Studie von Weig et al. hatten die Patienten mit SC-CIP ebenfalls höhere BMI-Werte als die nicht an einer SC-CIP erkrankten H1N1-Pneumoniepatienten ($37,4 \pm 6,0$ kg/m² vs. $29,3 \pm 6,8$ kg/m²; $p=0,029$),

sowie größere Volumina an intraperitonealem Fett ($8273 \pm 3569 \text{ cm}^3$ vs. $5131 \pm 2268 \text{ cm}^3$; $p=0,038$) [Weig 2012].

Insgesamt scheint die SC-CIP ein multifaktorielles Geschehen zu sein. Die Ischämie der Gallengänge kann als eine Ursache angenommen werden. Sie kann bedingt sein durch Therapiemaßnahmen der modernen Intensivmedizin oder im Zusammenhang mit einer Sepsis und ARDS stehen. Daneben spielen infektiöse Faktoren eine Rolle, Geschlecht und Adipositas können als Risikofaktor bisher nur vermutet werden. Sicherlich gibt es noch weitere bisher unbekannte Aspekte, die im Hinblick auf Ätiologie und Pathogenese der SC-CIP eine Rolle spielen und zukünftig noch erforscht werden müssen.

Es konnten viele Laborparameter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung SC-CIP erhoben werden. Hierbei zeigten sich die GOT und die GPT lediglich leicht erhöht, somit gab es keine Anzeichen einer größeren Leberzellschädigung. Der De-Ritis-Quotient war jeweils bei etwa der Hälfte der Patienten > 1 oder < 1 und liefert somit keine eindeutige Aussage. Die AP, γ -GT und Bilirubin lagen dagegen bei den meisten Patienten weit über dem Normbereich und zeigen eine deutliche Cholestasesymptomatik an. Die Lebersyntheseparameter zeigten sich bei den meisten Patienten bei Diagnosestellung bereits erniedrigt. Die Infektionsparameter waren im Zuge der Sepsis deutlich erhöht. Voigtländer et al. sowie Gelbmann et al. beschrieben in ihren Studien eine ähnliche Verteilung der Leberwerte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung SC-CIP mit deutlicher Erhöhung der Cholestase- und Infektionsparameter und keiner oder lediglich leichter Erhöhung der Transaminasen [Gelbmann 2007; Voigtländer 2012]. Es war nicht möglich, besonders charakteristische Verläufe der Transaminasen und Cholestaseparameter wie bei der septischen Cholestase oder der ischämischen Hepatitis während des Intensivaufenthaltes herauszuarbeiten. Typisch für die SC-CIP zeigte sich jedoch, dass die Patienten im Gegensatz zu anderen cholestatischen Erkrankungen auch nach Ausheilung der Sepsis noch erhöhte Cholestaseparameter hatten. Die beispielhaft aufgeführten Leberwerte von zwei Patienten mit SC-CIP waren noch deutlich

erhöht, nachdem die Patienten bereits auf die Normalstation verlegt worden waren. Es kommt zu keiner vollständigen Erholung der Leberparameter, wie es bei der septischen Cholestase oder der ischämischen Hepatitis üblich ist.

Zur Diagnosestellung der SC-CIP ist die ERCP als Mittel der Wahl anzusehen. Die Sonographie scheint wenig hilfreich bei der Erkennung der SC-CIP zu sein. Nur bei einem kleinen Anteil der Patienten konnten sonographisch Cholestasezeichen und uncharakteristische pathologische Veränderungen wie Abszesse gefunden werden. Bei über 70% der Patienten lagen keinerlei Cholestasezeichen vor. Folglich kann bei einem negativen Sonographiebefund eine SC-CIP nicht ausgeschlossen werden. Voigtländer et al., die ebenfalls nur bei 13 von 44 Patienten Hinweise für eine SSC in der Sonographieuntersuchung fanden, vermuten, dass dies an der Füllung der Gallengänge mit nekrotischem echogenen *cast*-Material liegen könnte, mit welcher sich die Gallengänge wie ein normales Gallengangssystem darstellen [Voigtländer 2013]. 42 % der Patienten wiesen in der sonographischen Untersuchung eine Echovermehrung des Leberparenchyms auf, was im Zusammenhang mit Leberverfettung bei erhöhten BMI-Werten gesehen werden kann.

Als einziges verlässliches Diagnosekriterium gelten die in der ERCP darstellbaren sklerosierten Gallengänge mit den für die SC-CIP typischen Veränderungen, wie durch *casts* hervorgerufene Füllungsdefekte, Rarefizierung der peripheren Gallenwege und Stenosierungen mit segmentalem Galleaufstau. Zudem bietet die ERCP den Vorteil, dass bei der Untersuchung Galle aspiriert und auf Keime untersucht werden kann, um anschließend gezielt antibiotisch zu behandeln. Ferner können Gallengangsobstruktionen durch eine endoskopische Entfernung der biliären *casts* beseitigt werden.

Eine Leberbiopsie zeigt bereits kurze Zeit nach Beginn der Klinik Zeichen einer chronischen Cholestase, sowie Zerstörung der Gallenwege und kann zu der Differentialdiagnostik beitragen [Esposito 2008]. Voigtländer et al. kamen zu dem Schluss, dass Leberbiopsien in ihrem diagnostischen Wert limitiert seien. Sie fanden in 5 von 14 (36%) Leberbiopsien Zeichen

einer ischämischen Cholangiopathie, in den restlichen Biopsien zeigten sich unauffällige Befunde. Dennoch konnten mittels Leberbiopsie andere Lebererkrankungen ausgeschlossen werden und so zur Diagnosefindung beitragen [Voigtländer 2013].

Typische Begleiterkrankungen wie bei der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), bei der Patienten in 7 - 15 % ein cholangiozelluläres Karzinom entwickeln, konnten bei den Patienten mit SC-CIP nicht beobachtet werden. Jedoch könnte dies auch an dem raschen Voranschreiten der SC-CIP und dem zu kurzen Beobachtungszeitraum liegen [Imam 2013]. Das Überleben der Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis beträgt 10 - 20 Jahre, bei der SC-CIP war nach dem ersten Jahr bereits die Hälfte der Patienten verstorben [Silveira 2008].

Als Haupttodesursache konnte die Sepsis bei fast 80% der Patienten festgestellt werden. Die Patienten sind durch die permanente Cholestase in der Leber und den raschen zirrhotischen Umbau abwehrgeschwächt und haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen aller Art.

Eine antibiogrammbasierte Behandlung kann jedoch nur bei einigen Patienten zu einer verbesserten Symptomatik führen, eine Heilung und Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung erscheint nicht möglich.

Voigtländer et al. verglichen zahlreiche Parameter von Patienten mit SC-CIP, die ohne Lebertransplantation überlebten, mit denen, die an einer SC-CIP verstorbenen waren oder lebertransplantiert werden mussten. Sie kamen zu dem Schluss, dass der MELD-Score ($p=0,014$) und die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie ($p=0,042$) unabhängige Risikofaktoren für die Mortalität der Patienten mit SC-CIP darstellen [Voigtländer 2013].

Wir konnten zeigen, dass das 1-Jahres- und 5-Jahres-Überleben der Patienten in engem Zusammenhang mit der Höhe des MELD-Scores zum Zeitpunkt der Diagnosestellung SC-CIP steht. So hatten Patienten mit einem MELD-Score im Bereich von ≤ 22 ein deutlich besseres 5-Jahres-Überleben (65,2 %) als Patienten mit MELD-Werten von 29-34 (33,3%) oder einem MELD-Score von 35-40 (0%). Die therapeutischen Möglichkeiten der SC-CIP sind limitiert. Die ERCP mit Sphinkterotomie und Extraktion von möglichst vielen biliären casts wird

empfohlen und führt sowohl zur klinischen als auch laborchemischen Verbesserung der Symptomatik, sowie zu einer Abnahme der bakteriellen Cholangitiden [Ruemmele 2009; Jaeger 2006]. Bei Voigtländer et al. kam es 7-10 Tage nach endoskopischen Eingriffen zu einer deutlichen Abnahme der γ -GT und Alkalischen Phosphatase [Voigtländer 2012]. Wichtig ist es, dass bei der ERCP Galle für die mikrobiologische Untersuchung gewonnen wird. Gallenwegsinfektionen sollten entsprechend dem Antibiotogramm konsequent behandelt werden, da sie zusammen mit der Cholestase zu einem Progress der Fibrose führen. Dabei sollten Antibiotika und bei Infektionen mit *Candida albicans* Antimykotika in einer angemessenen Dosierung verabreicht werden, um effektive Konzentrationen des Antibiotikums in den Gallengängen zu erreichen [Ruemmele 2009]. Zudem sollten Antibiotika, die lediglich über die Galle ausgeschieden werden, in ihrer Dosis reduziert oder komplett vermieden werden, da sie kompetitiv die Exkretion von Bilirubin und anderen Bestandteilen der Galle hemmen, so zum Beispiel Ceftriaxon, Cefoperazone, Fusidate oder Mezlocillin [Bode 2002].

Die Gabe von Ursodesoxycholsäure verbessert darüber hinaus die Gallebildung durch Induktion von Galletransportproteinen und verdrängt toxische Gallosalze aus dem enterohepatischen Kreislauf [Paumgartner 2002]. Die Gabe von mindestens 1g/Tag wird zur Verbesserung des Galleflusses empfohlen [Gelbmann 2007].

Trotz aller therapeutischen Maßnahmen führt die SC-CIP zu einer fortschreitenden Zerstörung des Gallensystems mit biliärer Leberzirrhose. Die einzige kurative Therapieoption stellt die Lebertransplantation dar. Im Vergleich zu den Patienten, die keine Lebertransplantation erhielten, zeigten die transplantierten Patienten ein deutlich besseres 5-Jahres-Überleben, dass mit 64% als gut einzustufen ist. Folglich sollte bei jedem Patienten mit einer SC-CIP rechtzeitig evaluiert werden, ob eine Lebertransplantation in Frage kommt.

Die sekundär sklerosierende Cholangitis nach protrahierter intensivmedizinischer Therapie ist eine seltene Erkrankung, die durch rasches Voranschreiten und erhebliche Verkürzung der Lebenserwartung ein sehr ernsthaftes Problem darstellt. Es ist wichtig, bei Patienten mit

Sepsis, Langzeitintensivaufenthalt und unklarem Anstieg der Cholestaseparameter an die SC-CIP zu denken und mittels ERCP nach charakteristischen Veränderungen zu suchen. Bei Diagnosestellung einer SC-CIP sollte bei jedem Patienten rechtzeitig abgeklärt werden, ob eine Lebertransplantation in Frage kommt, da diese bisher die einzige kurative Therapieoption darstellt und das schlechte Langzeitüberleben deutlich verbessern kann. Weiterführende Untersuchungen sind notwendig, um herauszufinden, ob es für die Entstehung der SC-CIP Risikofaktoren gibt. Die Entstehung der SC-CIP ist multifaktoriell, bei der eine Ischämie der Gallenwege, eine Intensivtherapie bei Sepsis und infektiöse Ursachen eine Rolle zu spielen scheinen. Es gilt weitere Faktoren aufzuklären, die für die Entstehung der SC-CIP eine Rolle spielen. Darüber hinaus müssen Strategien entwickelt werden, um diese Erkrankung trotz moderner Intensivtherapie zu verhindern.

6. Zusammenfassung

Die sekundär sklerosierende Cholangitis ist eine seltene und erst kürzlich in den Fokus getretene cholestatische Lebererkrankung, welche durch Entzündung, Fibrose und Destruktion der intra- und extrahepatischen Gallenwege charakterisiert ist. Sie tritt vor allem bei Patienten mit komplexen Langzeitintensivaufenthalten bei Sepsis und ARDS auf und wird als *sclerosing cholangitis in critically-ill patients*, SC-CIP, bezeichnet.

Bisher lagen lediglich Berichte von Einzelfällen und kleinen Patientenkollektiven vor. Ziel unserer Arbeit war es, anhand eines großen Patientenkollektives mehr über die Pathogenese, mögliche Risikofaktoren und den Verlauf der SC-CIP zu erfahren. Zudem sollten Diagnosemöglichkeiten, Prognosekriterien und das Langzeitüberleben der Patienten untersucht werden, um festzustellen, welche Therapiemöglichkeiten sich für die Patienten ergaben.

Es wurden die Daten von 52 Intensivpatienten (m=45, f=7) mit der Diagnose SC-CIP am Universitätsklinikum Regensburg im Zeitraum der Jahre 2002 - 2010 ausgewertet. Analysiert wurden die Gründe für den Intensivaufenthalt, die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung, klinische und laborchemische Parameter der Patienten, wie Art und Dauer der Beatmung, extrakorporale Verfahren, Cholestaseparameter und Leberwerte. Zudem wurden Zeitpunkt und Ergebnisse der Diagnosestellung mittels ERCP, das Patientenalter bei Erstdiagnose und die mikrobiologische Untersuchung der Galle festgehalten. Ferner wurde die Dauer der Nachbeobachtungszeit, die Todesursachen und die Lebertransplantation als Therapieoption aufgeführt. Schließlich wurde das 5-Jahres-Überleben der Patientin in Abhängigkeit unterschiedlicher Faktoren untersucht.

Die SC-CIP-Patienten wurden auf Grund internistischer Erkrankungen (44%), Polytraumata (33%) und postoperativen Komplikationen (23%) intensivmedizinisch behandelt. Die Diagnose der SC-CIP wurde bei allen Patienten mittels ERCP innerhalb 4 ± 5 Monaten (Mittelwert $\pm$ SD) anhand folgender Kriterien gestellt: Intraluminäre Füllungsdefekte durch biliäre

casts, Rarefizierung peripherer Gallenwege, Gallenwegsstenosen mit segmentalem Galleaufstau und teilweise biliären Abszessen.

Bei Diagnosestellung der SC-CIP zeigten sich lediglich leicht erhöhte Transaminasen, sowie deutlich erhöhte Cholestase- und Infektionsparameter. Die Leber- und Cholestasewerte zeigten sich im Gegensatz zu der Sepsis-induzierten Cholestase auch nach dem Abklingen der Sepsis konstant erhöht. Alle Patienten erkrankten an einer Sepsis und ARDS, knapp die Hälfte der Patienten musste dialysiert werden, 23% der Patienten waren reanimiert worden. Zudem benötigten einige Patienten aufgrund des schweren ARDS zur Optimierung der Oxygenierung eine Lagerungstherapie oder extracorporale Oxygenierung. Adipositas und männliches Geschlecht werden als Risikofaktoren vermutet. Bei der Entstehung der SC-CIP scheinen Bakterien bzw. Pilze in der Galle eine Rolle zu spielen. Die 3 häufigsten Keime in der Galle waren: Enterokokken, Candida-Spezies und E.coli. Manche Patienten entwickelten innerhalb weniger Monate eine Zirrhose. Die SC-CIP- Patienten hatten eine sehr schlechte Prognose. Über die Hälfte der Patienten verstarb bereits im ersten Jahr nach Diagnosestellung und nur ein Drittel überlebte länger als 6 Monate. Die Höhe des MELD-Scores korrelierte mit dem 5-Jahres-Überleben. Patienten mit MELD-Score-Werten in niedrigerem Bereich von < 23 , hatten ein deutlich besseres 5-Jahres-Überleben als Patienten mit Werten im hohen Bereich von > 23 . Polytraumapatienten hatten ein signifikant besseres 5-Jahres-Überleben als Patienten, die aufgrund internistischer Erkrankungen eine SC-CIP entwickelten. Als Haupttodesursache konnte die Sepsis bei 80% der Patienten festgestellt werden.

Die einzige kurative Therapieoption stellt die Lebertransplantation dar. Die lebertransplantierten Patienten hatten ein 5-Jahres-Überleben von 64%, während bei den nicht-lebertransplantierten Patienten nach 5 Jahren nur noch 29% lebten. Deshalb sollte bei jedem Patienten rechtzeitig abgeklärt werden, ob für ihn eine Lebertransplantation in Frage kommt.

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
A. hepatica	Arteria hepatica
AP	Alkalische Phosphatase
ARDS	<i>Acute respiratory distress syndrome</i>
Bili direct	Direktes Bilirubin
BMI	<i>Body Mass Index</i>
°C	Grad Celsius
C. albicans	Candida albicans
CVVHD	<i>Continuous veno-venous hemodialysis</i>
CHE	Cholinesterase
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
cm/sec	Zentimeter/ Sekunde
CMV	Zytomegalievirus
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CRP	C-reaktives Protein
DHC	Ductus hepaticus communis
dl	Deziliter
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
E. coli	Escherichia coli
E. faecium	Enterococcus faecium
E. faecalis	Enterococcus faecalis
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreaticographie

ESBL	<i>Extended Spectrum Beta Lactamases</i>
et al.	et alii (m.)/ et aliae (f.)/ et alia (n.): und andere
f, bzw. w	weiblich
FIO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
g	Gramm
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HELLP	<i>Haemolysis-elevated liver enzyme levels-low platelet count</i>
IAP	<i>Intraabdominal pressure</i>
ID-Nummer	Identifikationsnummer
IL	Interleukin
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
kg	Kilogramm
Kum.	Kumulativ
LTx	Lebertransplantation
l	Liter
m ²	Quadratmeter
m	männlich
mbar	Millibar
MDR3	<i>Multidrug Resistance 3</i>
MELD	<i>model for end-stage liver disease</i>
Min	Minute
mg	Milligramm
μl	Mikroliter

mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MRSA	Methicilin-resistenter Staphylococcus aureus
n	Anzahl
NAC	N-Acetyl-L-Cystein
nl	Nanoliter
NO	Stickstoffmonoxid
PaO2	Sauerstoffpartialdruck
pECLA	<i>Pumpless extra corporal lung assist</i>
PEEP	<i>Positive end-expiratory pressure</i>
PCWP	<i>Pulmonary Capillary Wedge Pressure</i>
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
p-Wert	<i>probability-value</i>
S	Serum
SAP	Im Klinikum verwendete Software für Patientendaten
SC-CIP	<i>Sclerosing cholangitis in critically-ill patients</i>
SD	Standardabweichung
SIRS	<i>Systemical inflammatory response syndrome</i>
SPSS	<i>Superior Performing Software Systeme</i>
SSC	sekundär sklerosierende Cholangitis
TNF	Tumornekrosefaktor
U/l	Unit/Liter
vs.	versus
WHO	<i>World Health Organization</i>

7.2 Literaturverzeichnis

Abdalian R, Heathcote EJ. "Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes." *Hepatology* 2006;44:1063-74

Abroug F, Ouanes-Besbes L, Dachraoui F, Ouanes I, Brochard L. "An updated study-level meta-analysis of randomized controlled trials on proning in ARDS and acute lung injury." *Crit Care* 2011;15: R6.

Benninger J, Grobholz R, Oeztuerk Y, Antoni CH, Hahn EG, Singer MV, Strauss R. "Sclerosing cholangitis following severe trauma: description of a remarkable disease entity with emphasis on possible pathophysiologic mechanisms." *World J Gastroenterol.* 2005;11:4199-205

Bhagal HK, Sanyal AJ. "The molecular pathogenesis of cholestasis in sepsis." *Front Biosci (Elite Ed)*. 2013;5:87-96

Bisurgi G, Caroleo S, Pezzi M, Vero R, Verre M, Amantea B. "Obesity and outcomes in the ICU: an observational study." *Clin Ter.* 2010;161:505-9

Bode KA, Donner MG, Leier I, Keppler D. "Inhibition of transport across the hepatocyte canalicular membrane by the antibiotic fusidate." *Biochem Pharmacol.* 2002;64:151-8

Chand N, Sanyal AJ. "Sepsis-induced cholestasis." *Hepatology.* 2007;45:230-41

Deltenre P, Valla DC. "Ischemic cholangiopathy." *J Hepatol.* 2006;44:806-17

Engler S, Elsing C, Flechtenmacher C, et al. "Progressive sclerosing cholangitis after septic shock: A new variant of vanishing bile duct disorders." *Gut* 2003;52:688-93

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;453:339-45

Fickert P, Zollner G, Fuchsbichler A, Stumptner C, Weiglein AH, Lammert F, Marschall HU, Tsybrovskyy O, Zatloukal K, Denk H, Trauner M. "Ursodeoxycholic acid aggravates bile infarcts in bile duct-ligated and Mdr2 knockout mice via disruption of cholangioles." *Gastroenterology* 2002;123:1238-51

Fickert P, Fuchsbichler A, Wagner M, Zollner G, Kaser A, Tilg H, Krause R, Lammert F, Langner C, Zatloukal K, Marschall HU, Denk H, Trauner M. "Regurgitation of bile acids from leaky bile ducts causes sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice." *Gastroenterology*. 2004;127:261-74

Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, Schellongowski P, Angermayr B, Schöniger-Hekele M, Madl C, Schenk P. "Impact of hypoxic hepatitis on mortality in the intensive care unit." *Intensive Care Med*. 2011;37:1302-10

Fuhrmann V, Jäger B, Zubkova A, Drolz A. "Hypoxic hepatitis - epidemiology, pathophysiology and clinical management." *Wien Klin Wochenschr*. 2010;122:129-39

Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, Schellongowski P, Angermayr B, Kitzberger R, Warszawska J, Holzinger U, Schenk P, Madl C. "Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients." *Intensive Care Med*. 2009;35:1397-405

Geier A, Fickert P, Trauner M. "Mechanism of Disease: mechanism and clinical implications of cholestasis in sepsis." *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3:574-85

Gelbmann CM, Rümmele P, Wimmer M, Hofstädter F, Göhlmann B, Endlicher E, Kullmann F, Langgartner J, Schölmerich J. "Ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients." *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1221-9.

Hering R, Vorwerk R, Wrigge H, et al. "Prone positioning, systemic hemodynamics, hepatic indocyanine green kinetics, and gastric intramucosal energy balance in patients with acute lung injury." *Intensive Care Med* 2002;28:53-58

Herold Gerd und Mitarbeiter. „Innere Medizin“, Verlag Arzt + Information 7. Aktualisierte Auflage 2011, S.329

Herold Gerd und Mitarbeiter. „Innere Medizin“, Verlag Arzt + Information 7. Aktualisierte Auflage 2011, S.886

Horvatits T, Trauner M, Fuhrmann V. "Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients." *Curr Opin Crit Care*. 2013;19:128-32

Imam M, Talwalker J, Lindor K. "Secondary Sclerosing Cholangitis; Pathogenesis, Diagnosis and Management." *Clin Liver Dis*. 2013;17:269-277

- Jaeger C, Mayer G, Henrich R, Gossner L, Rabenstein T, May A, Guenter E, Ell C. "Secondary sclerosing cholangitis after long-term treatment in an intensive care unit: clinical presentation, endoscopic findings, treatment, and follow-up." *Endoscopy* 2006;38:730-4
- Kiefer P, Morin A, Putzke C, Wiedeck H, Georgieff M, Radermacher P. „Influence of prone position on gastric mucosal-arterial pCO₂ gradients." *Crit Care Med* 2001;27:1227-1230
- Kirchner GI, Scherer MN, Obed A, Ruemmele P, Wiest R, Froh M, Loss M, Schlitt HJ, Schölmerich J, Gelbmann CM. "Outcome of patients with ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis after liver transplantation." *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:471-8
- Kobayashi S, Nakanuma Y, Matsui O. "Intrahepatic peribiliary vascular plexus in various hepatobiliary diseases: a histological survey." *Hum Pathol.* 1994;25:940-6
- Kopp R, Bensberg R, Wardeh M, Rossaint R, Kuhlen R, Henzler D. "Pumpless arterio-venous extracorporeal lung assist compared with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation during experimental lung injury." *British Journal of anaesthesia.* 2012;108:745-753
- Kosters A, Karpen SJ. "The role of inflammation in cholestasis: clinical and basic aspects." *Semin Liver Dis.* 2010;30:186-94
- Kulaksiz H, Heuberger D, Engler A, Stiehl A. „Poor outcome in progressive sclerosing cholangitis after septic shock." *Endoscopy.* 2008;40:214-8
- Lock G, Schölmerich J. „Arzneimittel-Nebenwirkungen an der Leber" *Arzneimitteltherapie* 2000;18:275–280
- Mesotten D, Wauters J, Van den Berghe G, Wouters PJ, Milants I, Wilmer A. "The effect of strict blood glucose control on biliary *sludge* and cholestasis in critically ill patients." *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2345-52
- Michelet P, Roch A, Gainer M, Sainty JM, Auffray JP, Papazian L. "Influence of support on intra-abdominal pressure, hepatic kinetics of indocyanine green and extravascular lung water during prone positioning in patients with ARDS: a randomized crossover study." *Crit Care* 2005;9:R251-R257

- Müller-Werdan U, Wilhelm J, Hettwer S, Nuding S, Ebelt H, Werdan K. "Specific aspects in septic patients: initial phase in the emergency department, age, sex and post-ICU-care." *Internist (Berl)*. 2009;50:828-836
- Paumgartner G, Beuers U. "Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited." *Hepatology* 2002;36:525-31
- Penndorf C, Saner F, Gerken G, Canbay A. „Leberparameter in der Intensivmedizin“ *Zentralbl Chir* 2011;136:1-7
- Putensen C, Wrigge H, Hering R. "The effects of mechanical ventilation on the gut and abdomen." *Curr Opin Crit Care*. 2006;12:160-5
- Ruemmele P, Hofstaedter F, Gelbmann CM. "Secondary sclerosing cholangitis." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6:287-95
- Scheppach W, Druge G, Wittenberg G, Mueller JG, Gassel AM, Gassel HJ, Richter F "Sclerosing cholangitis and liver cirrhosis after extrabiliary infections: report on three cases." *Crit Care Med*. 2001;29:438-41
- Schmidt E, Schmidt FW. „Leberschäden durch Medikamente“. In: Schmidt E, Schmidt FW, Manns MP, eds.: *Lebererkrankungen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2000:148–213
- Schmidt H. „Lebertransplantation: Eine faire Chance für jeden.“ *Deutsches Ärzteblatt* 2007;104:34-35
- Seeto R, Fenn B, Rockey DC. "Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis." *Am J Med*. 2000;109:109-13
- Sherlock S. "Overview of chronic cholestatic conditions in adults: terminology and definitions." *Clin Liver Dis*. 1998;2:217-33
- Silveira MG, Lindor KD. "Primary sclerosing cholangitis." *Can J Gastroenterol*. 2008;22:689-98

- Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NK, Latini R, Pesenti A, Guerin C, Mancebo J, Curley MA, Fernandez R, Chan MC, Beuret P, Voggenreiter G, Sud M, Togoni G, Gattinoni L. "Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis." *Intensive Care Med.* 2010;36(4):585-599
- Teschke R. "Toxische Leberschäden durch Arzneimittel" *Dt. Ärztebl* 2001;98:A 2584-2589 (Heft49)
- Trauner M et. Al. "Inflammation-induced cholestasis." *J Gastroenterol Hepatol.* 1999;14:946-959
- Trauner M et. Al. "Molecular regulation of hepatocellular transport systems in cholestasis." *J Hepatol.* 1999;31:165-178
- Trauner M, Fickert P, Wagner M. "MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes." *Semin Liver Dis.* 2007;27:77-98
- Voigtländer T, Negm AA, Schneider AS, Strassburg CP, Manns MP, Wedemeyer J, Lankisch TO. "Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: model of end-stage liver disease score and renal function predict outcome." *Endoscopy* 2012;44:1055-8
- Weig T, Schubert M, Gruener N, Dolch M, Frey L, Miller J, Johnson T, Irlbeck M. „Abdominal obesity and prolonged prone positioning increase risk of developing sclerosing cholangitis in critically ill patiente with influenza A-assoriated ARDS.“ *European Journal of Medical Research* 2012;17:30
- Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U. "Sepsis und MODS." 2005, 4. Auflage Springer, Heidelberg Berlin New York
- Whitehead MW, Hainsworth I, Kingham JG. "The causes of obvious jaundice in South West Wales: perceptions versus reality." *Gut.* 2001;48:409-13

7.3 Danksagung

Zuerst möchte ich Frau Prof. Dr. Gabi Kirchner aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums für Ihre allzeit hervorragende Betreuung und Unterstützung danken. Durch Ihre kompetente Hilfe, freundliche Art und ihr großes Engagement hat sie maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Des Weiteren danke ich Frau Prof. Dr. Martina Müller-Schilling als Direktorin der Klinik und Poliklinik für Inneren Medizin I des Universitätsklinikums Regensburg für die Möglichkeit, im Rahmen meiner Doktorarbeit an ihrem Lehrstuhl arbeiten zu können.

Großer Dank gilt zudem Herrn Prof. Dr. Bernd Salzberger für die Hilfe bei der statistischen Ausarbeitung dieser Dissertation, sowie Frau Prof. Dr. Cornelia Gelbmann, auf deren umfangreicher Datenbank unsere Ergebnisse aufbauen konnten.

Meine Eltern haben mir durch ihre stete Unterstützung in jeder Hinsicht ermöglicht, mein Medizinstudium und diese Doktorarbeit erfolgreich zu absolvieren. Dafür danke ich ihnen ganz besonders.

7.4 Lebenslauf

Evi Klingsiek
Sophienstraße 116
76135 Karlsruhe
eviklingsiek@hotmail.de

- * 13. September 1986 in München/Großhadern
- Mutter Dr. Margret Beine-Klingsiek, Allgemeinärztin, Holzkirchen
- Vater Dr. Lothar Klingsiek, Gynäkologe, Holzkirchen

Schulausbildung

1993-1997	Grundschule Holzkirchen
1997-2006	Gymnasium Tegernsee
06/2006	Abitur (Note 1,2)
06/2006	Aufnahme in das Max Weber Programm des Freistaates Bayern

Studium

2007-2013	Medizinstudium an der Universität Regensburg
08/2009	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note „sehr gut“
11/2013	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note „sehr gut“
04/2011-08/2012	Anstellung als Sitzwache am Universitätsklinikum Regensburg

Famulaturen

04/2010	Abteilung für Anästhesie, Kreiskrankenhaus Agatharied
03/2011	Abteilung für Dermatologie, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin
08-09/2011	Lutheran Hospital, Karatu, Tansania
03/2012	Frauenarztpraxis, Dr. med. Lothar Klingsiek, Holzkirchen

Praktisches Jahr

08-12/2012	Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinik St. Hedwig, Regensburg
12/2012-04/2013	Innere Medizin, Barmherzige Brüder Regensburg
04-07/2013	Chirurgie, Kantonsspital Winterthur, Schweiz

Seit 08/2014 Assistenzärztin der Gynäkologie und Geburtshilfe, Städtisches Klinikum
Karlsruhe

Sprachen

Deutsch, Englisch

Hobbies

Reisen, Sport, Lesen

7.5 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, im September 2015

Evi Klingsiek