

Aus dem Lehrstuhl
für Innere Medizin I
Prof. Dr. med. Martina Müller-Schilling
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

**Klinisch-endoskopische Charakterisierung von Patientinnen und Patienten
mit sekundär sklerosierender Cholangitis**

Inaugural – Dissertation zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin der
Universität Regensburg

vorgelegt von
Leon Bölter

2024

Aus dem Lehrstuhl
für Innere Medizin I
Prof. Dr. med. Martina Müller-Schilling
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

**Klinisch-endoskopische Charakterisierung von Patientinnen und Patienten
mit sekundär sklerosierender Cholangitis**

Inaugural – Dissertation zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin der
Universität Regensburg

vorgelegt von
Leon Bölter

2024

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Arne Kandulski
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Matthias Hornung, M.A.
Tag der mündlichen Prüfung:	12.02.2025

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	9
1.1	Pathophysiologie, Diagnostik, klinischer Verlauf und Therapie der sekundär sklerosierenden Cholangitis	9
1.2	Ziele der Arbeit	15
2.	Methoden	17
2.1	Studiendesign, Datenerhebung und Patientenkollektiv	17
2.2	Demographie, Größe, Gewicht und BMI	18
2.3	Ätiopathogenese	18
2.4	Klinische Symptomatik und intensivmedizinische Daten	19
2.5	Diagnose der SSC	19
2.5.1	Laborparameter, MELD-Score, Child-Pugh-Kriterien	19
2.5.2	Analyse unterschiedlicher bildgebender Verfahren zur Diagnosestellung	21
2.5.3	Histologie und Mikrobiologie	21
2.6	Therapiemaßnahmen	22
2.7	Komplikationen der SSC	22
2.8	Überlebenszeitanalysen, uni- und multivariate Analyse von Prognosefaktoren	22
2.9	Statistische Auswertung	24
3.	Ergebnisse	26
3.1	Demographische Daten	26
3.2	Daten zum SSC-auslösenden Krankenhausaufenthalt und Ätiopathogenese der SSC	26
3.2.1	Ätiopathogenese der SSC	27
3.2.2	Dauer des Krankenhausaufenthaltes	27
3.2.3	Intensivmedizinische Therapie	28
3.3	Klinische Symptomatik bei Erstdiagnose	28
3.4	Laborparameter	29
3.4.1	Veränderungen der Cholestaseparameter im Rahmen der SSC	29
3.4.2	Transaminasen, Lebersyntheseparameter und CRP zum Zeitpunkt der Diagnose der SSC	30

3.4.3	Darstellung der Leberfunktionsstörung anhand des MELD-Scores und der Child-Pugh-Kriterien	31
3.5	Stellenwert der unterschiedlichen bildgebenden Modalitäten in der Diagnostik der SSC	32
3.5.1	Methode der Erstdiagnosestellung der SSC	33
3.5.2	Bildgebende Charakteristika der SSC.....	33
3.6	Histologische Untersuchungsergebnisse.....	36
3.7	Mikrobiologische Analyse der Gallenflüssigkeit bei SSC-Erkrankten	36
3.8	Endoskopische Therapie mittels ERC bei Patientinnen und Patienten mit SSC	38
3.9	Medikamentöse Therapiemaßnahmen und perkutane Intervention.....	39
3.10	Komplikationen im Krankheitsverlauf der SSC	40
3.11	Klinisches Outcome, Lebertransplantation und Überlebenszeit-analyse von Patientinnen und Patienten mit SSC	40
3.12	Einfluss der endoskopischen Intervention auf das transplantatfreie Überleben	44
3.13	Einfluss intensivmedizinischer Faktoren und weiterer klinischer Parameter im Krankheitsverlauf auf das transplantatfreie Überleben....	45
3.14	Analyse unabhängiger prognostischer Faktoren in Bezug auf das transplantatfreie Überleben	51
4.	Diskussion.....	53
4.1	Auslösendes Event und ätiopathogenetische Faktoren der SSC	53
4.2	Sondersituation: SSC-CIP und post-COVID-19-Cholangiopathie (SSC-COVID)	57
4.3	Klinik und Diagnostik der SSC.....	58
4.3.1	Klinische Symptomatik und Laborparameter bei Patientinnen und Patienten mit SSC.....	58
4.3.2	Stellenwert von ERC und anderen bildgebenden Modalitäten für die Diagnosestellung der SSC	60
4.3.3	Endoskopisch-fluoroskopische Phänotypen und Histologie der SSC	61
4.3.4	Mikrobiologisches Keimspektrum der Gallenflüssigkeit bei Patientinnen und Patienten mit SSC.....	64
4.4	Interventionelle und konservative Therapieoptionen der SSC	66
4.4.1	Endoskopisch interventionelle Therapie	66
4.4.2	Medikamentöse und antiinflammatorische Therapie.....	67
4.5	Komplikationen der Erkrankung.....	68

4.6	Überlebenszeitanalysen und Prognosefaktoren der Patientinnen und Patienten mit SSC	69
4.7	Limitationen und Stärken der Arbeit	73
5.	Zusammenfassung.....	74
6.	Abkürzungsverzeichnis	76
7.	Literaturverzeichnis	77
8.	Danksagung	

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Biliärer Cast
Abbildung 2:	Bilder des Gallengangsystems zweier SSC-Erkrankter im Rahmen einer ERCP
Abbildung 3:	Zusammensetzung des Studienkollektivs
Abbildung 4:	Flowchart zur Methodik der Überlebenszeitanalysen
Abbildung 5:	Geschlechterverteilung der SSC-Erkrankten
Abbildung 6:	Auslösende Erkrankungen und Ereignisse der SSC
Abbildung 7:	Initiale intensivmedizinische Therapiemaßnahmen
Abbildung 8:	Methode der Erstdiagnosestellung
Abbildung 9:	Bildgebung – Stenosierung, Dilatation und Rarefizierung der Gallengänge
Abbildung 10:	Morphologische Veränderungen des Ductus hepaticus communis
Abbildung 11:	Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung bei SSC
Abbildung 12:	Anzahl der Keime in der asservierten Gallenflüssigkeit von Patientinnen und Patienten mit SSC
Abbildung 13:	Keimspektrum der Gallenflüssigkeit von SSC-Erkrankten
Abbildung 14:	Medikamentöse Therapiemaßnahmen bei Patientinnen und Patienten mit SSC
Abbildung 15:	Komplikationen im Verlauf der SSC
Abbildung 16:	Häufigkeit einer erfolgten Lebertransplantation bei Patientinnen und Patienten mit SSC am UKR
Abbildung 17:	Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten der SSC-Erkrankten
Abbildung 18:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven – Lebertransplantation vs. keine Lebertransplantation
Abbildung 19:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven – endoskopische Dilatationstherapie vs. keine endoskopische Dilatationstherapie
Abbildung 20:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven – Nachweis biliärer Casts vs. kein Nachweis biliärer Casts
Abbildung 21:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven – initiale Dialysepflichtigkeit vs. keine initiale Dialysepflichtigkeit
Abbildung 22:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven – MELD-Score bei Erstdiagnose ≥ 15 vs. MELD-Score bei Erstdiagnose < 15

- Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurven – CRP bei Erstdiagnose ≥ 8 vs. CRP bei Erstdiagnose < 8
- Abbildung 24: Kaplan-Meier-Überlebenskurven – Frauen vs. Männer

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Referenzwerte der analysierten Laborparameter
Tabelle 2:	Berechnung des Child-Pugh-Scores
Tabelle 3:	Klinische Symptomatik zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im gesamten Krankheitsverlauf
Tabelle 4:	Darstellung statistischer Parameter der analysierten Laborwerte
Tabelle 5:	MELD-Score im Krankheitsverlauf
Tabelle 6:	Child-Pugh-Score im Krankheitsverlauf
Tabelle 7:	Zusammenfassende Darstellung der Häufigkeiten charakteristischer bildgebender Befunde
Tabelle 8:	Übersicht der durchgeführten endoskopischen Therapie- maßnahmen bei Patientinnen und Patienten mit SSC
Tabelle 9:	Vergleich der transplantatfreien Überlebenszeiten verschiedener Gruppen im Log-Rank-Test
Tabelle 10:	Hazard Ratio und p -Werte der univariat analysierten Parameter aus dem Cox-Regressionsmodell
Tabelle 11:	Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse
Tabelle 12:	Zusammenfassende Darstellung auslösender Faktoren einer SSC aus der Fachliteratur

1. Einleitung

Im Folgenden werden die Grundlagen der sekundär sklerosierenden Cholangitis näher dargestellt. Hierbei wird zusammenfassend auf ätiologische Aspekte der Erkrankung, die klinische Symptomatik, diagnostische bildgebende Verfahren und Therapieoptionen eingegangen. Darauf aufbauend werden die wissenschaftliche Fragestellung und die Ziele dieser Promotionsarbeit herausgearbeitet.

1.1 Pathophysiologie, Diagnostik, klinischer Verlauf und Therapie der sekundär sklerosierenden Cholangitis

Sklerosierende Cholangitiden sind cholestatische Erkrankungen, die durch einen chronisch-progressiven Krankheitsverlauf gekennzeichnet sind. Durch entzündliche Veränderungen des Gallengangsystems kommt es zu fibrotischen Veränderungen und der Ausbildung von Stenosen der Gallengänge, was letztendlich zur Entwicklung einer sekundären biliären Zirrhose führen kann. Es werden zwei unterschiedliche pathophysiologische Formen der sklerosierenden Cholangitiden unterschieden: die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) sowie die sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC), die in dieser Arbeit genauer untersucht und dargestellt werden soll. Das klinische Erscheinungsbild der SSC weist viele Ähnlichkeiten mit der PSC auf, wie zum Beispiel die Ausbildung einer progressiven Fibrose, Cholestase sowie ubiquitär vorkommende biliäre Strikturen. Für die SSC sind auslösende Faktoren in der Pathogenese beschrieben und weitgehend bekannt, wohingegen bei der PSC ätiologische Ursachen in großen Teilen ungeklärt bleiben [1].

Für die SSC werden sechs unterschiedliche auslösende Faktoren der Pathogenese definiert [2]:

a) infektiöse, b) toxische, c) immunologische Genese, d) chronische biliäre Obstruktion, e) ischämische Cholangiopathien und f) ischämie-ähnliche Cholangiopathie.

Als auslösende infektiologische Ursachen der SSC sind beispielsweise parasitäre Infektionen mit Kryptosporidien oder eine Infektion mit dem Zytomegalievirus (CMV)

beschrieben, die zu chronischen Inflammationsvorgängen der Gallengänge führen können [2].

Für die toxische Genese wird ein Zusammenhang mit der Verabreichung von Lösungsmitteln wie Povidon-Iod (1.0%) oder Silbernitrat (0.5%) mit der Entstehung einer SSC vermutet, wenn diese im Rahmen von Operationen akzidentell in die Gallengänge eingebracht werden [3]. Im Tierversuch können beispielsweise auch die Instillation von Formaldehyd oder Alkohol in die Gallengänge Sklerosierungsprozesse auslösen. Pathogenetisch bewirkt das applizierte Agens eine direkte Schädigung der Gallengänge mit Nekrose und anschließender sklerosierender Ausheilung [2].

Als immunologische Ursache der Ausbildung einer SSC ist die bekannteste Erkrankung die Sklerosierung der Gallengänge im Rahmen einer IgG4-assoziierten Pankreato-Cholangiopathie. Diese Veränderungen werden in manchen Fällen auch im Sinne einer autoimmunen Systemerkrankung mit Ausbildung einer SSC bei Patientinnen und Patienten mit Autoimmunpankreatitis beobachtet [4].

Die Obstruktion der Gallengänge führt in der pathophysiologischen Sequenz zu einer Cholestase mit begleitender Cholangitis und progressiver Schädigung der Gallengänge. Die Schwere der Pathognomie ist dabei vom Grad der Obstruktion, dem Ausmaß und der Häufigkeit einer möglichen bakteriellen Superinfektion und der Ausprägung der vorherrschenden Cholestase abhängig [2].

Das Leberparenchym verfügt im Sinne einer doppelten Blutversorgung über einen arteriellen und portalvenösen Blutzufluss. Die Gallenwege hingegen sind durch eine singuläre Blutgefäßversorgung über den peribiliären vaskulären Plexus (PVP) versorgt und daher im Vergleich zum Leberparenchym eher für ischämische Pathologien prädestiniert [5]. Sowohl die Verletzung kleiner hepatischer Arterien oder des peribiliären vaskulären Plexus, als auch eine ganzheitliche Unterbrechung des arteriellen Blutflusses, wie zum Beispiel im Rahmen einer Thrombose nach Lebertransplantation, können zu ischämischen Gallengangläsionen führen [6]. In der Nomenklatur spricht man bei ischämischen Cholangiopathien von „ischemic biliary lesions“ (IBL) und von „ischemic type biliary lesions“ (ITBL). Die IBL entstehen nach Lebertransplantation durch einen Verschluss der A. hepatica, wohingegen bei den ITBL eine formal unauffällige arterielle Versorgung nach Lebertransplantation besteht.

Die ITBL sind zur IBL morphologisch ähnliche Pathologien an den Gallengängen, die jedoch nicht durch einen Verschluss einer großen, versorgenden Arterie verursacht werden, sondern unter anderem durch eine zu geringe Reperfusion des Leberparenchyms nach Lebertransplantation entstehen [7].

Unter den ischämie-ähnlichen Cholangiopathien wird nach Ruemmele et al. eine weitere jüngere und pathophysiologisch unterschiedliche Form der SSC subsummiert. Hierbei handelt es sich um die sekundär sklerosierende Cholangitis des kritisch kranken Patienten (SSC-CIP = secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients) [2]. Epidemiologisch geht man davon aus, dass es sich bei der SSC-CIP um eine deutlich unterdiagnostizierte Entität der SSC handelt [8]. Wissenschaftliche Ergebnisse der letzten Jahre zeigen, dass die SSC-CIP mit rascher Progredienz der Erkrankung und einer ebenso schnellen Ausbildung einer Leberzirrhose einhergeht. [9]. Klinisch kennzeichnend für die SSC-CIP sind ein akuter Beginn der ikterischen Phase mit Lebersynthesestörung und eine durch Zirrhose und Progredienz bedingte schlechte Prognose [10]. Die Ausbildung einer SSC-CIP wird insbesondere bei Patientinnen und Patienten nach Polytrauma, schweren Verbrennungsverletzungen oder nach größeren Operationen beschrieben [2]. Weiterhin kann sie mit zunehmender Häufigkeit bei Erkrankten nach Langzeitintensivaufenthalten mit langer Beatmungsdauer sowie hoher Katecholaminpflichtigkeit beobachtet werden [11]. Man geht davon aus, dass die Pathogenese der SSC-CIP durch eine Kombination aus arterieller Hypotonie und hochdosierter Vasopressortherapie mit ischämischen Folgeläsionen am Gallengangssystem begünstigt wird [12]. In diesem Rahmen spielen nach neueren Erkenntnissen auch die Sepsis, beziehungsweise septische Verläufe bei langen intensivstationären Aufenthalten eine wichtige pathogenetische Rolle. Es ist durchaus möglich, dass eine Kombination aus Sepsis und arterieller Hypotension den ischämie-auslösenden Effekt auf das Gallengangssystem verstärkt [8].

Die Diagnose einer SSC erfolgt bildgebend bei sichtbaren Strikturen und Dilatationen eines morphologisch irregulären Gallengangsystems mittels Magnetresonanztomographie (MRCP), endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder nach entsprechenden histopathologischen Merkmalen aus Leberbiopsien [9]. Die MRCP stellt eine valide nicht invasive Methode zur Diagnostik der SSC dar. Sie hat in den letzten Jahren im primärdiagnostischen

Setting zunehmende Bedeutung erlangt, wobei die lokale Verfügbarkeit und die technischen Voraussetzungen bei intensivpflichtigen Patientinnen und Patienten häufig eine Einschränkung in der breiten Durchführung bedeuten [13]. Eine Metaanalyse aus neun Studien untersuchte die Sensitivität und Spezifität der MRCP zur Detektion von Gallengangobstruktionen bei Patientinnen und Patienten nach Lebertransplantation. Hieraus ergab sich eine zusammengesetzte Sensitivität und Spezifität von 96% und 94% [14]. In der Sensitivität ist die ERCP für die Darstellung vieler Pathologien der Gallengänge mit der MRCP vergleichbar. Zu berücksichtigen ist dabei, dass es sich bei der ERCP um eine invasive Methode mit entsprechender Komplikationsrate, aber auch direkten endoskopischen Interventionsmöglichkeiten, handelt. Zusätzlich besteht bei septischem Verlauf und bakterieller Superinfektion die Möglichkeit der Entnahme von Gallenflüssigkeit und gezielter resistogramm-gerechter antibiotischer Therapie [2, 15].

Sonographisch kann man im Rahmen der SSC häufig Gallensteine und Dilatationen der Gallenwege, aber auch hepatische Abszesse, darstellen. Ohne derartige Pathologien ist die Sonographie zur Diagnosestellung der SSC jedoch nicht zielführend [2].

Die Computertomographie (CT) kann im diagnostischen Setting Gallensteine und eine bestehende biliäre Obstruktion darstellen. Die genaue anatomische Lage, vor allem in Bezug auf die Papilla duodeni major, kann die CT, im Gegensatz zur MRCP, jedoch nicht angeben. Darüber hinaus kann die MRCP auch sehr spezifisch biliäre Pathologien darstellen [16].

Typische Befunde in der histologischen Untersuchung von Lebergewebe, sind in der fortgeschrittenen Phase der Erkrankung, fibrotische Gallengangveränderungen, Gallengangsproliferate und lymphozytäre Entzündungszellinfiltrationen. Häufig sind die Biopsate durch ein cholestatisches Bild mit Zeichen der akuten Entzündung mit Granulozyten im Rahmen der bakteriellen Superinfektion gekennzeichnet [17].

Im klinischen Alltag präsentiert sich eine beginnende SSC durch ansteigende Cholestaseparameter – insbesondere durch eine deutliche Erhöhung von alkalischer Phosphatase (AP) und Gamma-Glutamyltransferase (GGT). Bilirubin und die Transaminasen Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) sind oftmals nur moderat erhöht und steigen im weiteren Verlauf der Erkrankung. Aufgrund dieser anfangs sehr unspezifischen laborchemischen Klinik,

wird die Diagnose einer SSC in vielen Fällen erst zu einem späteren Zeitpunkt gestellt [1]. Begünstigt wird dies zusätzlich dadurch, dass viele Patientinnen und Patienten mit septischem Krankheitsbild eine Sepsis-assoziierte Cholestase erleiden. Zudem muss bei einer Cholestase schwer kranker Patientinnen und Patienten auch an Medikamente oder Medikamenteninteraktionen als auslösenden Faktor gedacht werden. Dies macht die Differentialdiagnose zur SSC-CIP im klinischen Alltag häufig schwierig [18].

In der Akutphase der SSC präsentieren sich die Erkrankten meist mit Fieber, Ikterus und zum Teil mit Oberbauchschmerzen und zeigen in ERCP oder MRCP typische Kontrastmittelfüllungsdefekte der Gallenwege sowie Gallengangdilatationen und oftmals die Ausbildung von biliären Casts. Hierbei handelt es sich um Ausgüsse des Gallengangsystems, die durch okkludierendes Material aus abgeschilferten Gallengangepithelien gebildet werden (Abbildung 1) [1].

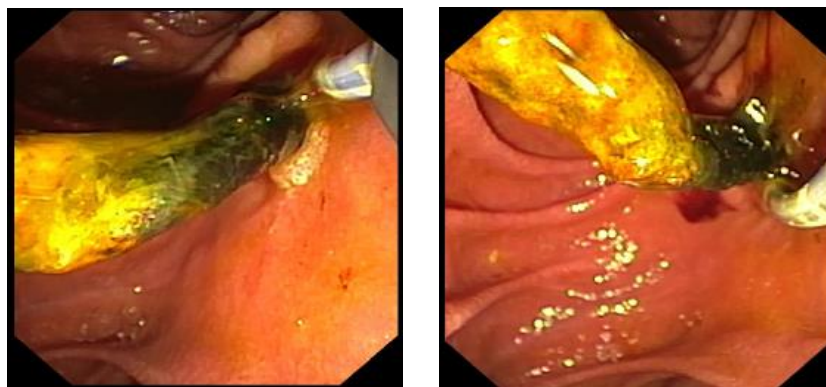


Abbildung 1: Biliärer Cast. Dargestellt ist die endoskopische Einsicht auf die Papilla duodeni major. Es zeigte sich ein circa 12 cm langer Cast, der im Rahmen einer ERC aus dem Gallengangsystem und anschließend aus der Papille geborgen werden konnte.

Wenn die akute Krankheitsphase mit hoher entzündlicher Aktivität in die chronische übergeht, so finden sich in der Bildgebung oftmals multipel und diffus stenosierte (Abbildung 2B) sowie im Verlauf rarefizierte Gallengänge (Abbildung 2A), begleitet von Pruritus, rezidivierenden ikterischen Beschwerden und bakteriellen Cholangitiden [6].

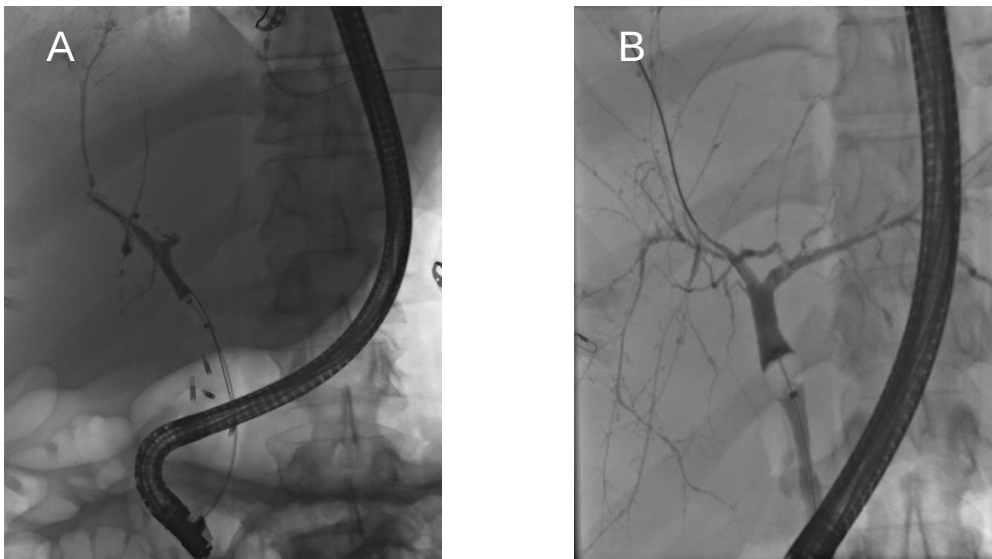


Abbildung 2: Bilder des Gallengangsystems zweier SSC-Erkrankter im Rahmen einer ERCP.

Die Aufnahmen erfolgten im Rahmen einer ERCP mit Durchleuchtung und Kontrastmittelapplikation. (A): In geblockter Darstellung zeigten sich kaum noch Gallengänge in der endoskopischen Bildgebung im Sinne einer Gallengangrarefizierung. (B): Es stellten sich in der geblockten Kontrastmittelapplikation multipel stenosierte Gallenwege dar.

Die Therapiemöglichkeiten der SSC sind stark limitiert. Bei asymptomatischen Betroffenen kann ein Abwarten und Beobachten des weiteren Verlaufs diskutiert werden [6]. Bei symptomatisch Erkrankten sind sowohl die endoskopische Papillotomie mit Entfernung biliärer Casts, als auch in der akuten Phase die Spülung der Gallengänge mit isotonischer Kochsalzlösung, zum Beispiel über eine endoskopisch eingebrachte nasobiliäre Sonde, möglich [2].

Höhergradige Stenosierungen der Gallenwege können im Rahmen einer endoskopischen Intervention mittels ERC in Konkordanz zur PSC dilatiert werden [19]. Hierbei wird ein Ballon- oder Bougierungskatheter über einen Führungsdraht (Guide-wire) distal der Stenose platziert, welche in der Regel mittels Dilatationsballon (4-6mm) therapiert wird [20, 21]. Sludge und Casts können während der ERC anhand eines Extraktionsballons aus den Gallenwegen entfernt werden [22].

Zusätzlich bietet die ERC die Möglichkeit der Entnahme von Gallenflüssigkeit für weitere mikrobielle Analysen. In gewonnener Gallenflüssigkeit zeigt sich bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten eine Kolonisation der Gallenwege mit gastrointestinal-assoziierten Bakterien und auch mit Candida-Spezies. Überwiegend sind *Enterococcus faecium* und *Enterococcus faecalis* nachweisbar [13, 22]. In der

therapeutischen Konsequenz sollte immer eine antimikrobielle Therapie zur Behandlung rezidivierender Cholangitiden durchgeführt werden, da diese den Progress der Erkrankung in eine fortschreitende Leberzirrhose fördern [19].

Medikamentös kann bei der SSC in Analogie zur PSC Ursodesoxycholsäure (UDCA) eingesetzt werden. UDCA wirkt der Akkumulation toxischer Gallensalze entgegen und soll einen adäquaten Galleabfluss fördern [23]. Eine Zulassung besteht bei Cholezystolithiasis sowie bei der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) und der primär biliären Zirrhose (PBC). Es wird angenommen, dass durch den langfristigen Einsatz von UDCA in Summe weniger Lebergewebe zu Grunde geht [24]. Kontrollierte Studienergebnisse zum Einsatz von UDCA bei SSC liegen jedoch nicht vor.

Die Prognose der SSC und insbesondere der SSC-CIP ist ungünstig. Als einziger kurativer Therapieansatz muss bei fortgeschrittener Erkrankung als Ultima Ratio eine Lebertransplantation evaluiert werden [25]. Die Lebertransplantation bietet die einzige therapeutische Option einer vollständigen Genesung [26].

1.2 Ziele der Arbeit

Die SSC ist ein in den Fachbereichen der interventionellen Endoskopie, der Hepatologie und der Intensivmedizin (operativ und internistisch) nur wenig untersuchtes Krankheitsbild. Eine umfassende wissenschaftliche Aufarbeitung zu allen klinischen und insbesondere endoskopischen Phänotypen der SSC wurde bisher nicht durchgeführt. Es existieren hauptsächlich Publikationen kleinerer Fallserien, insbesondere mit dem Fokus auf Lebertransplantation und auf primäre Outcome-Parameter. Aufgrund der zunehmenden intensivmedizinischen Behandlungsoptionen kritisch schwer erkrankter Patientinnen und Patienten, aber auch aufgrund aktueller Entwicklungen der COVID-19-Pandemie, erlangt dieses Erkrankungsbild mit deutlich zunehmender Inzidenz im klinischen Alltag immer mehr an Relevanz.

Ziel dieser Promotionsarbeit ist die klinisch-endoskopische Charakterisierung der Patientinnen und Patienten, die am Universitätsklinikum Regensburg im Zeitraum vom 05.01.2004 bis 28.04.2021 aufgrund einer SSC behandelt wurden. Dabei wurden auch Patientinnen und Patienten mit einer SSC nach Lebertransplantation (ITBL) eingeschlossen. Diese Arbeit umfasst mit einer Stichprobe $n = 141$ nach eigenen Kenntnissen das größte Kollektiv aller bisher publizierten Arbeiten.

Zentrales Ziel der Promotionsarbeit ist die Analyse und Herausarbeitung klinischer, endoskopischer, histologischer, mikrobiologischer und laborchemischer Leitbefunde der SSC-Erkrankten, um dieses schwere Krankheitsbild besser zu charakterisieren und im optimalen Fall Prognoseparameter für den weiteren Verlauf zu definieren.

Darüber hinaus stellt die Analyse endoskopischer Therapieoptionen (Dilatation von Stenosen, Castentfernung) und die Auswirkung auf die Überlebensdauer in diesem Kollektiv einen zentralen Bestandteil dieser Arbeit dar.

2. Methoden

2.1 Studiendesign, Datenerhebung und Patientenkollektiv

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer sekundär sklerosierenden Cholangitis. Es wurden alle Personen erfasst, die im Zeitraum vom 05.01.2004 bis 28.04.2021 am Universitätsklinikum Regensburg mit einer SSC diagnostiziert wurden oder mit bereits bestehender Diagnose in Behandlung waren. Von allen Patientinnen und Patienten wurden die Arztbriefe und Befunde bis zum Endpunkt am 28.06.2021 verfolgt und in die Datenanalyse miteinbezogen. Es wurde eine Datenbank von allen identifizierten SSC-Erkrankten mit vollständig anonymisierten Datensätzen erstellt.

Insgesamt wurden Daten von 141 SSC-Erkrankten analysiert. Drei der Patientinnen und Patienten, die eine Lebertransplantation erhielten und nach dieser erneut eine SSC entwickelten, wurden jeweils als zwei separate SSC-Fälle erfasst. Bei mehr als 40% fehlender Werte erfolgte der Ausschluss aus der Datenauswertung, sodass letztendlich 141 SSC-Fälle in die endgültige Analyse eingeschlossen wurden.

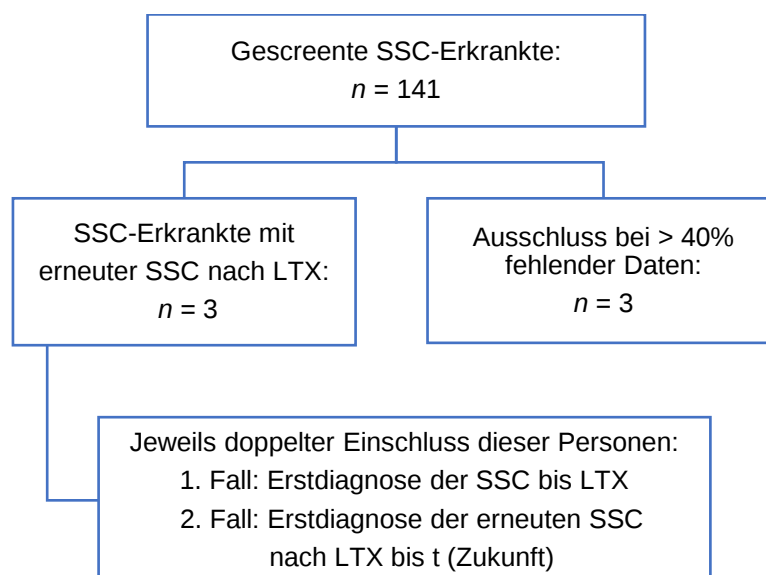


Abbildung 3: Zusammensetzung des Studienkollektivs. Von 141 gescreenten SSC-Erkrankten entwickelten drei eine erneute SSC nach LTX und wurden als jeweils zwei gesonderte SSC-Fälle in die Arbeit eingeschlossen. Bei drei Personen erfolgte der Ausschluss aufgrund zu vieler fehlender Daten, sodass die endgültige Stichprobe aus 141 SSC-Fällen bestand.

Die Recherche erfolgte mittels des Krankenhausinformationssystems SAP (ERP 6.0, 2005) anhand der ID-Nummern der Patientinnen und Patienten, basierend auf einer Stichwortsuche und ICD-Codierung einer sekundär sklerosierenden Cholangitis. Es wurden alle relevanten Befunde von Labor, Mikrobiologie, Histologie, Endoskopie, Schnittbildgebung sowie die vorliegenden Arztbriefe in die Datenerfassung integriert. Ebenso wurden mittels des elektronischen Krankenaktenarchivs AVP alle verfügbaren externen Arztbriefe und Dokumente mit in die Datenerfassung einbezogen.

Die Laborparameter wurden durch das hausinterne elektronische Laborsystem Lauris (Version 16.10.05) und von extern zugesandten Laborbefunden erfasst.

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Regensburg genehmigt (Nummer 22-3048-104).

2.2 Demographie, Größe, Gewicht und BMI

Von der Stichprobe wurden das Geschlecht sowie das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erfasst. Ebenso wurden Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) in einem Zeitraum von maximal drei Jahren vor/nach Erstdiagnose ermittelt.

Der Body-Mass-Index dient der Beurteilung des Verhältnisses von Körpergewicht und Körpergröße und wurde folgendermaßen berechnet: Körpergewicht [kg]/Körpergröße [m²] [27].

2.3 Ätiopathogenese

Der Grund des SSC-auslösenden Krankenhausaufenthaltes wurde dokumentiert und darüber hinaus erfasst, ob sich zusätzlich ein septischer Krankheitsverlauf entwickelte. Die Gründe für den Krankenhausaufenthalt wurden in folgende Kategorien unterteilt: Herz-Thorax-Chirurgie, Lebertransplantation, Pankreatitis, Pneumonie und respiratorische Globalinsuffizienz, Polytrauma, Reanimation, sonstige operative Eingriffe, Subarachnoidalblutung und Sonstige (Medikamentenintoxikation, akutes Nierenversagen, Phlegmone, M. Wegener, limbische Enzephalitis, Schädel-Hirn-Trauma).

2.4 Klinische Symptomatik und intensivmedizinische Daten

Die Symptome der SSC präsentieren sich im klinischen Alltag sehr variabel. Deshalb wurde sowohl die klinische Symptomatik zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, als auch im gesamten Krankheitsverlauf ermittelt.

Zusätzlich zur Dauer des Krankenhausaufenthaltes des SSC-auslösenden Ereignisses wurde erfasst, ob die Patientinnen und Patienten im Rahmen dessen katecholamin-, dialyse- und beatmungspflichtig waren und wie viele Tage sie im Krankenhaus verbrachten.

2.5 Diagnose der SSC

Zur Diagnostik können diverse Laborwerte und Scores, bildgebende Verfahren sowie histologische und mikrobiologische Analyseergebnisse hinzugezogen werden. Auf die Methodik dieser Parameter wird an dieser Stelle genauer eingegangen. Die definitive Diagnose der SSC wurde entweder bildgebend mittels MRCP, ERCP, PTC, Sonographie oder aber histologisch gestellt.

2.5.1 Laborparameter, MELD-Score, Child-Pugh-Kriterien

Es wurden die Cholestaseparameter Gesamtbilirubin, Alkalische Phosphatase (AP) und Gamma-Glutamyltransferase (GGT) erfasst. Zudem wurden die Transaminasen Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)/Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)/Alanin-Aminotransferase (ALAT) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ermittelt.

Zur Darstellung der Lebersynthesefunktion dienten das Serumalbumin sowie die INR und der Quick-Wert. Darüber hinaus wurden das Serumkreatinin und das C-reaktive-Protein (CRP) in die Datenanalyse miteinbezogen.

Das Albumin wurde als einziger Laborparameter mit einem maximalen Zeitraum von drei Monaten vor oder nach Erstdiagnosedatum erfasst. Bei allen anderen Laborparametern betrug die Zeitspanne $\pm$ einen Monat zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Zur Interpretation der Laborparameter wurden die Normwerte des Labors des Universitätsklinikums Regensburg verwendet (Stand: 14.06.2021).

Laborwert	Referenzbereich	Einheit
<i>Bilirubin (gesamt)</i>	0 - 1.4	[mg/dl]
<i>Alkalische Phosphatase (AP)</i>	40 - 129	[U/l]
<i>Gamma-Glutamyltransferase (GGT)</i>	≤ 60	[U/l]
<i>Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)</i>	0 - 50	[U/l]
<i>Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)</i>	0 - 50	[U/l]
<i>Albumin (im Serum)</i>	35 - 52	[g/l]
<i>INR</i>	0.85 - 1.15	-
<i>Quick</i>	> 70	%
<i>C-reaktives-Protein (CRP)</i>	≤ 5	[mg/l]

Tabelle 1: Übersicht über die Referenzwerte der analysierten Laborparameter. Tabellarisch sind die Referenzwerte der analysierten Laborparameter und deren Einheit abgebildet.

Zur weiteren Objektivierung der Leberfunktion wurden der MELD-Score (Model for End-Stage Liver Disease) und die Child-Pugh-Kriterien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im Verlauf berechnet.

Der MELD-Score korreliert eng mit der Drei-Monats-Mortalität und gibt an, wie wahrscheinlich es ist, ohne eine Lebertransplantation an den Folgen der Lebererkrankung zu versterben. Zur Berechnung werden Serumkreatinin, INR-Wert und Serum-Gesamtbilirubin in folgende Formel eingesetzt:

$10 \times [0.957 \times \ln(\text{Kreatinin}) + 0.378 \times \ln(\text{Gesamtbilirubin}) + 1.12 \times \ln(\text{INR}) + 0.643]$.

Die Werte des MELD-Scores erstrecken sich zwischen minimal sechs und maximal vierzig Punkten. Bei zwei oder mehr Dialysen pro Woche wird der Kreatininwert auf 4 mg/dl gesetzt [28].

Die Child-Pugh-Kriterien, auch Child-Pugh-Score genannt, unterteilen eine vorliegende Leberzirrhose basierend auf Serumalbumin, Serum-Gesamtbilirubin, INR, Aszites in der Sonographie und Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie, in drei Schweregrade A (5-6 Punkte), B (7-9 Punkte) und C (10-15 Punkte) (Tabelle 2) [27].

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin im Serum [g/dl]	> 3.5	2.8 - 3.5	< 2.8
Gesamtbilirubin im Serum [mg/dl]	< 2.0	2.0 - 3.0	> 3.0
INR	< 1.7	1.7 - 2.3	> 2.3
Aszites (sonographisch)	Kein Aszites	Leicht	Mittelgradig
Hepatische Enzephalopathie	Keine	Stadium I-II	Stadium III-IV

Tabelle 2: Berechnung des Child-Pugh-Scores. Durch Vergabe der unterschiedlichen Punktwerte ergeben sich die Child-Stadien A (5-6 Punkte), B (7-9 Punkte) und C (10-15 Punkte).

2.5.2 Analyse unterschiedlicher bildgebender Verfahren zur Diagnosestellung

Die Diagnose SSC wird in den meisten Fällen durch eine typische Bildgebung gestellt. In dieser Arbeit wurden alle relevanten Befunde aus ERCP, MRCP, CT, perkutaner transhepatischer Cholangiographie (PTC) und Sonographie zusammengetragen und analysiert.

Zusätzlich wurde die Modalität der Bildgebung dokumentiert, im Rahmen derer die Erstdiagnose gestellt wurde. Das Hauptaugenmerk der Analyse sollte auf folgenden SSC-typischen morphologischen Gallenwegsveränderungen liegen: intrahepatische Strikturenbildungen, Dilatationen und Gallengangrarefizierungen, Veränderungen des Ductus hepaticus communis (DHC) sowie das Auftreten von Sludge und biliären Gallengangausgüssen (Casts).

2.5.3 Histologie und Mikrobiologie

Als weiterer Parameter wurden, soweit vorhanden, die histopathologischen Befunde von Leberbiopsien und Hepatektomiepräparaten von SSC-Erkrankten auf folgende Eigenschaften untersucht: Fibrose und Zirrhose des Lebergewebes, Entzündungszellinfiltrate, Cholestase, Gallengangsproliferate (Neoduktuli) sowie das Fehlen eines SSC-typischen Bildes in der Histologie.

Zu den Auslösern eines Cholangitisschubes zählen oftmals bakterielle Infektionen der Gallenflüssigkeit [29]. Aus diesem Grund wurde das mikrobiologische Keimspektrum von gewonnener Galle aus ERC und PTC ermittelt.

2.6 Therapiemaßnahmen

Die typischen endoskopisch-interventionellen Therapiemaßnahmen einer ERC, wie Dilatationstherapie mittels Ballondilatation und Bougierung stenosierter Gallengänge, Castextraktion, Papillotomie sowie das Einbringen einer nasobiliären Sonde wurden erfasst.

Ein wichtiger Bestandteil in der Therapie rezidivierender Cholangitiden ist die antibiotische und gegebenenfalls antimykotische Sanierung der Gallenflüssigkeit. Zusätzlich zu Antibiotika und Antimykotika wurden Antihistaminika und Colestyramin als Medikamente zur Therapie von Symptomen, wie Pruritus, erfasst.

Darüber hinaus wurde erhoben, wie viele Patientinnen und Patienten das Medikament Ursodesoxycholsäure (UDCA) erhielten.

Weiterhin wurde analysiert, wie häufig bei Erkrankten zur Verbesserung des Galleabflusses das Einbringen eines Stents oder einer perkutanen transhepatischen Cholangiodrainage (PTCD) erfolgte.

Zudem wurde ermittelt, wie viele Patientinnen und Patienten lebertransplantiert wurden und ob ein Rezidiv der SSC in der Transplantatleber auftrat.

2.7 Komplikationen der SSC

Zusätzlich wurden diverse Komplikationen der SSC ermittelt und dokumentiert. Hauptaugenmerk lag auf dem Auftreten von Aszites, Ösophagusvarizen, Leberabszessen, Biliomen, hepatischer Enzephalopathie oder eines hepatorenenalen Syndroms.

2.8 Überlebenszeitanalysen, uni- und multivariate Analyse von Prognosefaktoren

Die Überlebensdauer oder das Versterben eines Erkrankten wurde vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Endpunkt am 01.05.2021 dokumentiert. Wenn das Outcome (Tod, Überleben) einer Person nicht bekannt war, so wurde die jeweils bekannte Überlebensdauer bis zum Ausscheiden aus der Datenerhebung dokumentiert und mit in die Analyse einbezogen (Abbildung 4). Um die Überlebenszeit von Patientinnen und Patienten mit SSC, die eine Lebertransplantation erhielten, mit den Personen zu

vergleichen, bei denen keine Lebertransplantation stattfand, wurde eine Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Das Ergebnis der beiden Gruppen wurde mittels Log-Rank-Test auf einen Signifikanzunterschied untersucht.

Für die im Anschluss folgenden statistischen Verfahren wurde das transplantatfreie Überleben als Outcomeparameter verwendet. Als Ereignis wurden hierbei die Outcomevariablen „Tod“ und „Lebertransplantation“ festgelegt. Bei SSC-Erkrankten ohne Transplantation, die am 01.05.2021 noch lebten, gingen die Überlebenszeiten von Erstdiagnosestellung bis zu diesem Datum in die Analyse ein. In die Überlebenszeitanalyse inkludiert, waren auch die Daten der Personen mit einer SSC, die im Rahmen einer ITBL entstand.

Um prognostische Parameter zu definieren, wurde zunächst eine univariate Analyse mittels Log-Rank-Tests durchgeführt. Hierbei wurden jeweils dichotome Faktoren auf einen signifikanten Unterschied bezüglich der transplantatfreien Überlebensdauer untersucht. Im Rahmen dieser univariaten Analyse wurden folgende Kategorien auf einen Signifikanzunterschied untersucht: Alter, Geschlecht, BMI, MELD-Score bei Erstdiagnose ≥ 15 Punkte, CRP bei Erstdiagnose ≥ 8 mg/l, biliäre Casts, endoskopische Dilatationstherapie, initiale Katecholamin-, Beatmungs- und Dialysepflichtigkeit sowie initialer septischer Krankheitsverlauf.

Bei der Kategorie „endoskopische Dilatationstherapie“ wurden Personen, die im gesamten Krankheitsverlauf keine Therapie im Rahmen einer ERC erhielten, aus der Analyse ausgeschlossen.

Um eine genauere prognostische Aussagekraft erreichen zu können, wurde weiterhin im Sinne einer multivariaten Untersuchung eine Cox-Regressionsanalyse anhand der in der univariaten Analyse statistisch signifikanten Parameter durchgeführt.

Die Hazard Ratios (HR) für die einzelnen Parameter des univariaten Modells wurden anschließend im Cox-Regressionsmodell für den jeweils untersuchten Faktor ermittelt. Die HR stellt das Risikoverhältnis zweier Gruppen dar und gibt in der Überlebenszeitanalyse der Lebertransplantierten dieser Arbeit an, in welcher Gruppe das Risiko höher ist zu versterben. Falls die $HR = 1$, so ist die Chance der beiden untersuchten Gruppen zu versterben ausgeglichen. Bei einem Wert < 1 hat die Gruppe mit einer bestimmten Ausprägung der untersuchten dichotomen Variable eine niedrigere Chance, zu versterben, als die Personen mit der gegenteiligen

Variablenausprägung. Liegt die $HR > 1$, so ist die Chance zu versterben in der einen Gruppe höher, als in der anderen. Für alle weiteren Analysen mit Angabe transplantatfreier Überlebenszeiten, gibt die HR an, in welcher Gruppe das Risiko zu versterben oder lebertransplantiert zu werden höher ist.

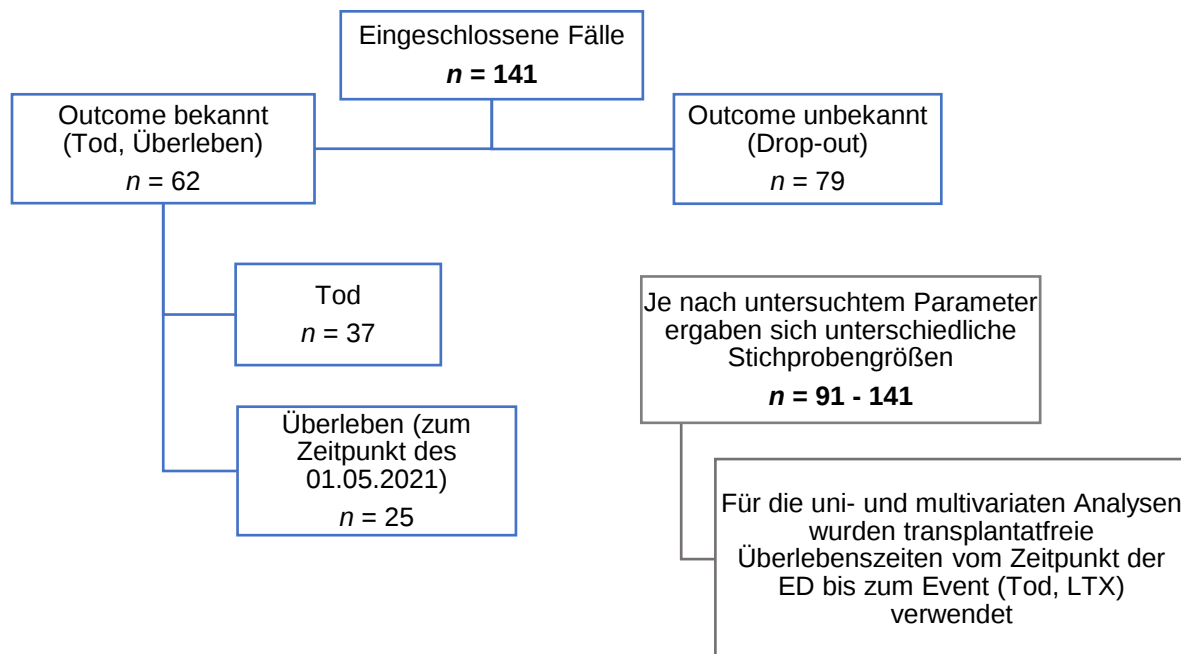


Abbildung 4: Flowchart zur Methodik der Überlebenszeitanalysen. ED = Erstdiagnose, LTX = Lebertransplantation.

2.9 Statistische Auswertung

Die Datensammlung sowie die statistische und graphische Auswertung der gesammelten Daten erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 25 und Microsoft Office Excel 2019. Das Signifikanzniveau der durchgeführten Log-Rank-Tests wurde auf $\alpha = 0.05$ festgelegt.

Für die Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs und den Vergleich der Subgruppen Lebertransplantation/keine Lebertransplantation wurde die Gesamtüberlebensdauer verwendet. Für alle anderen Subgruppenvergleiche wurde die transplantatfreie Überlebenszeit herangezogen.

Um Hazard Ratios für die univariaten Parameter zu berechnen, wurden diese Faktoren jeweils einzeln mittels Cox-Regressionsanalyse untersucht.

Es erfolgte die Darstellung der Hazard-Ratios und deren 95%-Konfidenzintervalle mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$.

Für Zeitangaben in Monaten wurde die Anzahl der Tage durch den Faktor 30.42 geteilt, was der durchschnittlichen Tagesanzahl eines Monats entspricht.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Im untersuchten Patientenkollektiv ($n = 141$) befanden sich 103 (73%) Männer und 38 (27%) Frauen. Das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung lag zwischen 16 und 80 Lebensjahren ($M = 54.55$, $SD = 15.36$). Im Median lag es bei 56.00 Jahren.

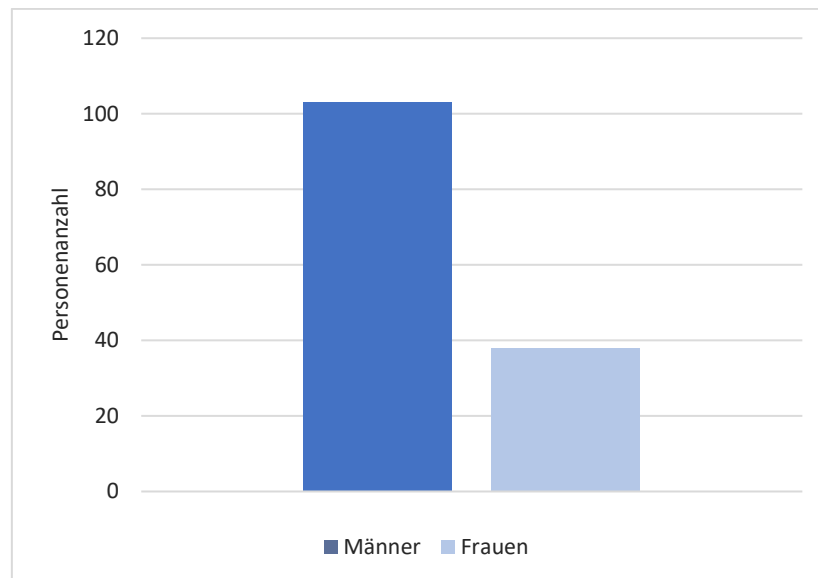


Abbildung 5: Geschlechterverteilung der SSC-Erkrankten. Das Kollektiv setzte sich aus 103 Männern und 38 Frauen zusammen.

Die Körpergröße lag im Bereich zwischen 155 cm und 200 cm, bei einem Mittelwert von 173.27 cm ($SD = 8.48$). Das Gewicht betrug im Mittel 78.60 kg ($SD = 20.16$). Das niedrigste Gewicht lag bei 36.00 kg und das höchste bei 154.00 kg, entsprechend einem BMI von 12.85 kg/m² bis 60.16 kg/m² ($M = 26.37$, $SD = 6.24$).

3.2 Daten zum SSC-auslösenden Krankenhausaufenthalt und Ätiopathogenese der SSC

Im Folgenden sollen das auslösende Ereignis zur Ätiopathogenese der SSC sowie die im Rahmen dessen notwendigen intensivmedizinischen Therapiemaßnahmen und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes genauer dargestellt werden.

3.2.1 Ätiopathogenese der SSC

Die Auslöser, die zur Entstehung der SSC führten, konnten bei 138 Patientinnen und Patienten ermittelt werden. Die unterschiedlichen auslösenden Ereignisse finden sich in Abbildung 6. Zudem trat bei 91 (72.8%) SSC-Erkrankten im Rahmen des Auslöseereignisses ein septisches Krankheitsbild auf ($n = 125$).

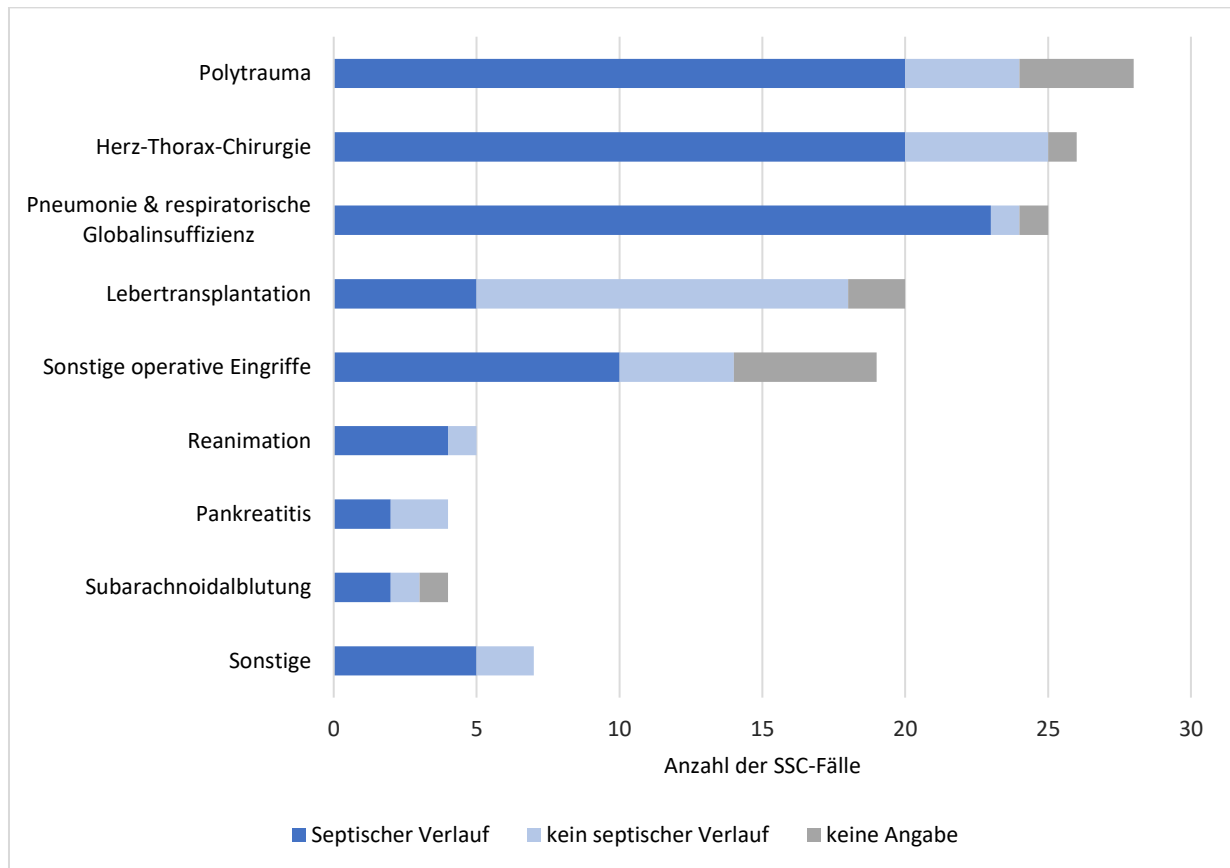


Abbildung 6: Auslösende Erkrankungen und Ereignisse der SSC. Hier finden sich die initialen, auslösenden Ereignisse der SSC. Zudem wird abgebildet, wie oft diese von einem septischen Erkrankungsverlauf begleitet wurden.

3.2.2 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten ($n = 114$) durch das auslösende Ereignis 67.05 Tage in stationärer Behandlung ($SD = 43.35$). Die kürzeste Aufenthaltsdauer betrug 7 Tage, die längste 248 Tage, im Median 57.50 Tage.

3.2.3 Intensivmedizinische Therapie

Im Rahmen des SSC-auslösenden Krankenhausaufenthaltes waren 75 (64.7%) der beobachteten Patientinnen und Patienten katecholaminpflichtig. Des Weiteren waren 48 (40.7%) der Betroffenen dialysepflichtig und in 107 (87.7%) der beobachteten Fälle erfolgte eine invasive Beatmung.

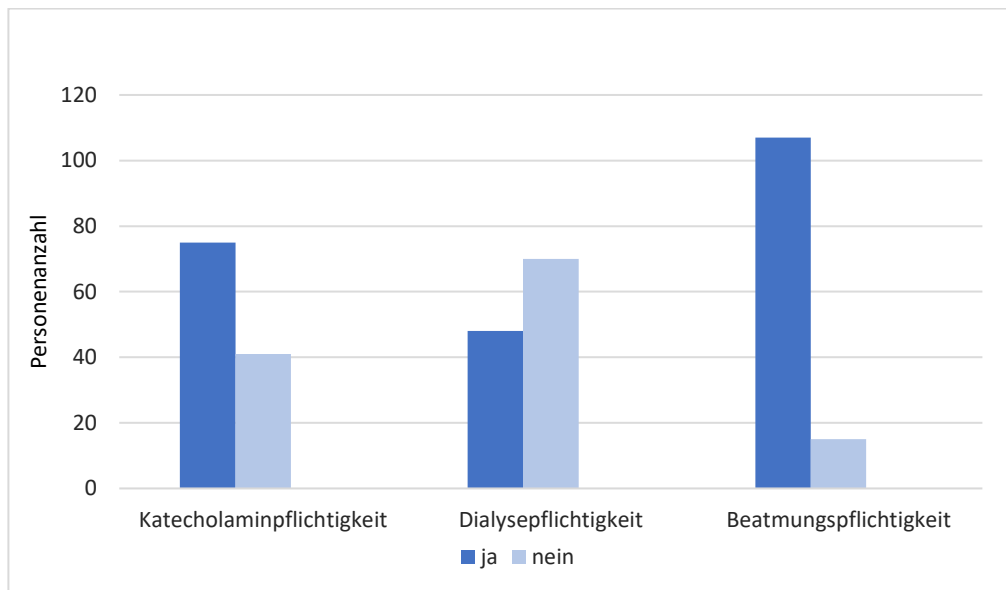


Abbildung 7: Initiale intensivmedizinische Therapiemaßnahmen. Initial waren 64.7% der Patientinnen und Patienten katecholaminpflichtig, 40.7% dialysepflichtig und 87.7% beatmungspflichtig.

3.3 Klinische Symptomatik bei Erstdiagnose

Die klinische Symptomatik zum Zeitpunkt der Erstdiagnose konnte retrospektiv bei 136 Erkrankten ermittelt werden. Bei 67 (49.3%) Patientinnen und Patienten manifestierte sich ein Sklerenikterus, bei 56 (41.2%) ein Hautikterus und bei 44 (32.4%) Erkrankten zusätzlich auch Fieber. Über eine Entfärbung des Stuhls wurde von 21 (15.4%) Patientinnen und Patienten berichtet, über Pruritus von jeweils 19 (14.0%) Erkrankten, über eine Dunkelfärbung des Urins von 19 Patientinnen und Patienten (14.0%) und über Oberbauchschmerzen von 17 (12.5%) SSC-Erkrankten.

Bei 134 (98.5%) Patientinnen und Patienten zeigte sich im Labor der Anstieg mindestens eines Cholestaseparameters.

Im weiteren Krankheitsverlauf entwickelten von 141 betrachteten Patientinnen und Patienten 92 (65.2%) einen Sklerenikterus, sowie 85 (60.3%) einen Hautikterus. Weiterhin traten bei 68 (48.2%) Erkrankten Fieber, bei 47 (33.3%) Erkrankten Pruritus und bei 36 (25.5%) Erkrankten Oberbauchschmerzen auf. Bei 37 (26.2%) Personen zeigte sich acholischer Stuhl und bei 35 (24.8%) Personen dunkler Urin. Bei 139 (98.6%) Patientinnen und Patienten war mindestens ein Cholestaseparameter erhöht.

Zusammenfassend sind diese Ergebnisse in Tabelle 3 dargestellt.

Klinische Symptomatik	Zeitpunkt der Erstdiagnose	Gesamter Krankheitsverlauf
<i>Sklerenikterus</i>	67 (49.3%)	92 (65.2%)
<i>Hautikterus</i>	56 (41.2%)	85 (60.3%)
<i>Fieber</i>	44 (32.4%)	68 (48.2%)
<i>Acholischer Stuhl</i>	21 (15.4%)	37 (26.2%)
<i>Dunkler Urin</i>	19 (14.0%)	35 (24.8%)
<i>Pruritus</i>	19 (14.0%)	47 (33.3%)
<i>Oberbauchschmerzen</i>	17 (12.5%)	36 (25.5%)
<i>Anstieg mindestens eines Cholestaseparameters</i>	134 (98.5%)	139 (98.6%)
<i>Stichprobengröße</i>	136 (100%)	141 (100%)

Tabelle 3: Klinische Symptomatik zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im gesamten Krankheitsverlauf. Dargestellt sind die absoluten und relativen Häufigkeiten typischer klinischer Symptome im Verlauf der SSC.

3.4 Laborparameter

3.4.1 Veränderungen der Cholestaseparameter im Rahmen der SSC

Der Mittelwert der alkalischen Phosphatase (AP) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug 797.93 U/l ($SD = 789.27$, $Mdn = 597.50$ U/l) bei einer Spannweite von 42 bis 6967 U/L. Die γ -Glutamyltransferase (GGT) betrug im Mittel 906.45 U/l ($SD = 745.54$, $Mdn = 763.00$ U/l, $R = 23 - 3899$ U/l). Das Gesamtbilirubin betrug im Mittel 7.63 mg/dl ($SD = 8.69$, $Mdn = 4.10$ mg/dl, $R = 0.18 - 35.00$ mg/dl).

3.4.2 Transaminasen, Lebersyntheseparameter und CRP zum Zeitpunkt der Diagnose der SSC

Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) betrug zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Mittel 119.18 U/l ($SD = 97.35$, $R = 11 - 590$ U/l). Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) lag im Mittel bei 113.34 U/l ($SD = 87.35$, $R = 9 - 481$ U/l).

Bezüglich der Lebersyntheseparameter betrug das Serumalbumin zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Mittel 30.60 g/l ($SD = 8.75$, $R = 13.1 - 48.0$ g/l).

Der Mittelwert des Quick-Wertes lag bei 89.04% ($SD = 19.25$, $R = 40 - 128\%$).

Die INR stellte sich mit einem Mittelwert von 1.10 ($SD = 0.18$, $R = 0.80 - 1.84$) dar.

Der Mittelwert des CRP-Wertes bei Erstdiagnose betrug 60.15 mg/l ($SD = 64.20$, $R = 0.61$ mg/l - 300.97 mg/l).

Die wichtigsten Parameter der Laborwerte sind in Tabelle 4 zusammenfassend dargestellt. Nicht für alle Patientinnen und Patienten lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der vollständige Labordatensatz vor. Die entsprechenden Stichprobengrößen sind in Tabelle 4 angegeben.

Laborparameter	Mittelwert	Median (Mdn)	Standard- abweichung (SD)	Spann- weite (R)	Stichproben- größe (n)
AP [U/l]	797.93	597.50	789.27	42 - 6967	126
GGT [U/l]	906.45	763.00	745.54	23 - 3899	111
Gesamtbilirubin [mg/dl]	7.63	4.10	8.69	0.18 - 35.00	127
GPT [U/l]	119.18	98.00	97.35	11 - 590	125
GOT [U/l]	113.34	90.00	87.35	9 - 481	124
Serumalbumin [g/l]	30.60	29.80	8.75	13.1 - 48.0	117
Quick [%]	89.04	90.00	19.25	40 - 128	123
INR	1.10	1.07	0.18	0.80 - 1.84	122
CRP [mg/l]	60.15	36.75	64.20	0.61 - 300.97	127

Tabelle 4: Darstellung statistischer Parameter der analysierten Laborwerte. Abgebildet finden sich Mittelwert, Median, SD, Spannweite und Stichprobengröße der untersuchten Laborwerte.

3.4.3 Darstellung der Leberfunktionsstörung anhand des MELD-Scores und der Child-Pugh-Kriterien

Als Parameter einer Leberfunktionsstörung wurde der MELD-Score bei Erstdiagnose berechnet. Dieser betrug im Mittel 11.33 Punkte ($SD = 4.66$, $R = 6 - 24$ Punkte).

Zusätzlich zur Berechnung des MELD-Scores bei Erstdiagnose wurde dieser nun für Patientinnen und Patienten bei erneuter Wiedervorstellung berechnet ($n = 52$). Für diese Erkrankten betrug der MELD-Score im Mittel 11.35 Punkte ($SD = 5.55$, $R = 6 - 26$ Punkte).

Verläufe für die jeweiligen Fälle sind in Tabelle 5 dargestellt.

<i>Patient*in</i>	<i>MELD-Score (t1)</i>	<i>MELD-Score (t2)</i>	<i>Patient*in</i>	<i>MELD-Score (t1)</i>	<i>MELD-Score (t2)</i>
1	11	14	27	15	19
2	7	9	28	12	10
3	12	19	29	7	7
4	17	24	30	22	13
5	15	7	31	24	17
6	7	6	32	6	6
7	7	10	33	11	6
8	17	17	34	6	7
9	17	26	35	12	6
10	6	13	36	7	6
11	6	9	37	14	7
12	14	15	38	7	7
13	14	9	39	12	13
14	8	14	40	11	10
15	12	7	41	7	8
16	14	23	42	13	15
17	13	15	43	11	8
18	6	8	44	6	6
19	16	8	45	6	6
20	7	6	46	13	9
21	15	8	47	7	6
22	14	19	48	9	18
23	7	8	49	19	20
24	19	15	50	6	9
25	8	6	51	6	6
26	17	21	52	14	9

Tabelle 5: MELD-Score im Krankheitsverlauf. Abgebildet sind die unterschiedlichen MELD-Scores, sowohl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (t1), als auch zu einem weiteren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf (t2). Dargestellt werden nur diejenigen Personen, bei denen der MELD-Score zu diesen beiden Zeitpunkten ermittelt werden konnte ($n = 52$).

Bei 21 Patientinnen und Patienten konnte der Child-Score sowohl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als auch zu einem weiteren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf bestimmt werden. Aufgrund fehlender klinischer Daten (Aszites, hepatische Enzephalopathie, Laborparameter) konnte der Child-Pugh-Score retrospektiv nicht für alle Patientinnen und Patienten ermittelt werden.

Die Verläufe der einzelnen Erkrankten sind in Tabelle 6 dargestellt.

<i>Person</i>	<i>Child-Score (t1)</i>	<i>Child-Score (t2)</i>
1	B	C
2	B	A
3	B	A
4	A	A
5	C	C
6	B	B
7	A	A
8	B	B
9	B	A
10	B	A
11	A	B
12	B	C
13	B	C
14	B	B
15	B	B
16	B	C
17	B	B
18	B	B
19	B	B
20	A	A
21	A	B

Tabelle 6: Child-Pugh-Score im Krankheitsverlauf. Anhand definierter klinischer Parameter ergaben sich unterschiedliche Punktwerte: Child-Stadium A (5-6 Punkte), B (7-9 Punkte) und C (10-15 Punkte). Bei 21 Personen mit manifester Zirrhose konnte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (t1) sowie zu einem weiteren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf (t2) der Child-Pugh-Score ermittelt werden.

3.5 Stellenwert der unterschiedlichen bildgebenden Modalitäten in der Diagnostik der SSC

Im Folgenden soll genauer erklärt werden durch welche diagnostischen Mittel die Erstdiagnose einer SSC gestellt wurde. Zudem werden charakteristische Befunde der Bildgebung herausgearbeitet und dargestellt.

3.5.1 Methode der Erstdiagnosestellung der SSC

Bei 134 Patientinnen und Patienten konnte die bildgebende Methode ermittelt werden, die zur endgültigen Diagnosestellung führte. Bei 105 (78.4%) Erkrankten wurde die Diagnose der SSC mittels ERC gestellt, bei 15 (11.2%) Personen mittels MRCP und bei 10 (7.5%) Personen mittels histologischer Untersuchung von Leberbiopsien. Jeweils 2 (1.5%) Patientinnen und Patienten wurden sonographisch und im Rahmen einer PTC erstdiagnostiziert.

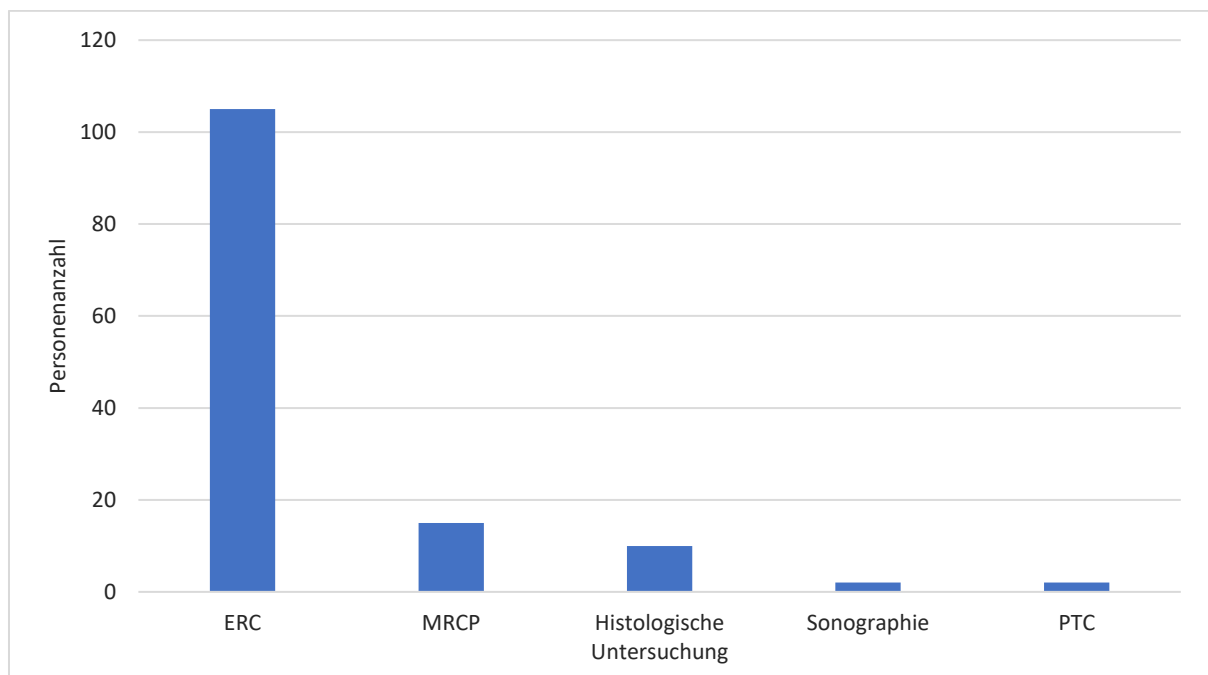


Abbildung 8: Methode der Erstdiagnosestellung. Bei 105 Patientinnen und Patienten erfolgte die endgültige Diagnosestellung mittels ERC. Weitere 15 Diagnosen wurden im Rahmen einer MRCP gestellt. Histologisch konnte die Diagnose in zehn Fällen bestätigt werden. Jeweils zwei Erkrankte wurden mittels Sonographie und PTC erstdiagnostiziert.

3.5.2 Bildgebende Charakteristika der SSC

Bei 73 von 136 (53.7%) Patientinnen und Patienten stellten sich in der entsprechenden Bildgebung multiple Stenosierungen der intrahepatischen Gallenwege dar. Zudem ergab sich bei 71 (52.2%) Personen in der Bildgebung der Eindruck eines dilatierten, intrahepatischen Gallengangsystems.

Weiterhin zeigten 94 (69.1%) Erkrankte ein rarefiziertes, intrahepatisches Gallengangssystem.

In der Übersicht sind diese Ergebnisse in Abbildung 9 dargestellt.

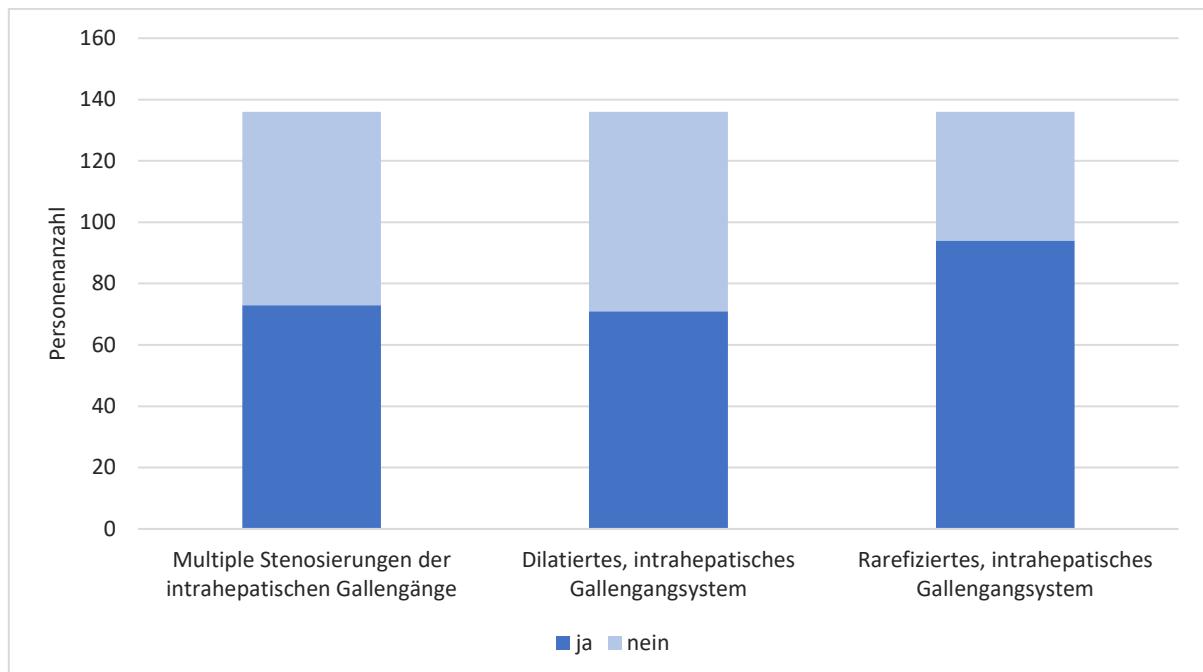


Abbildung 9: Bildgebung – Stenosierung, Dilatation und Rarefizierung der Gallengänge. Es zeigte sich bei 73 Erkrankten ein stenosiertes, bei 71 Personen ein dilatiertes und bei 94 Patientinnen und Patienten ein rarefiziertes, intrahepatisches Gallengangssystem.

Bei 63 (46.3%) Patientinnen und Patienten stellten sich in der Bildgebung biliäre Gallengangausgüsse im Sinne von biliären Casts dar. Bei 53 (39.0%) Personen fand sich Sludge im Gallengangssystem.

Von 136 SSC-Erkrankten wiesen 83 (61.0%) eine oder mehrere Veränderungen (Stenose, Dilatation, Kontrastmittelaussparung, Wandunregelmäßigkeit) des DHC auf. Diese sind detaillierter in Abbildung 10 dargestellt.

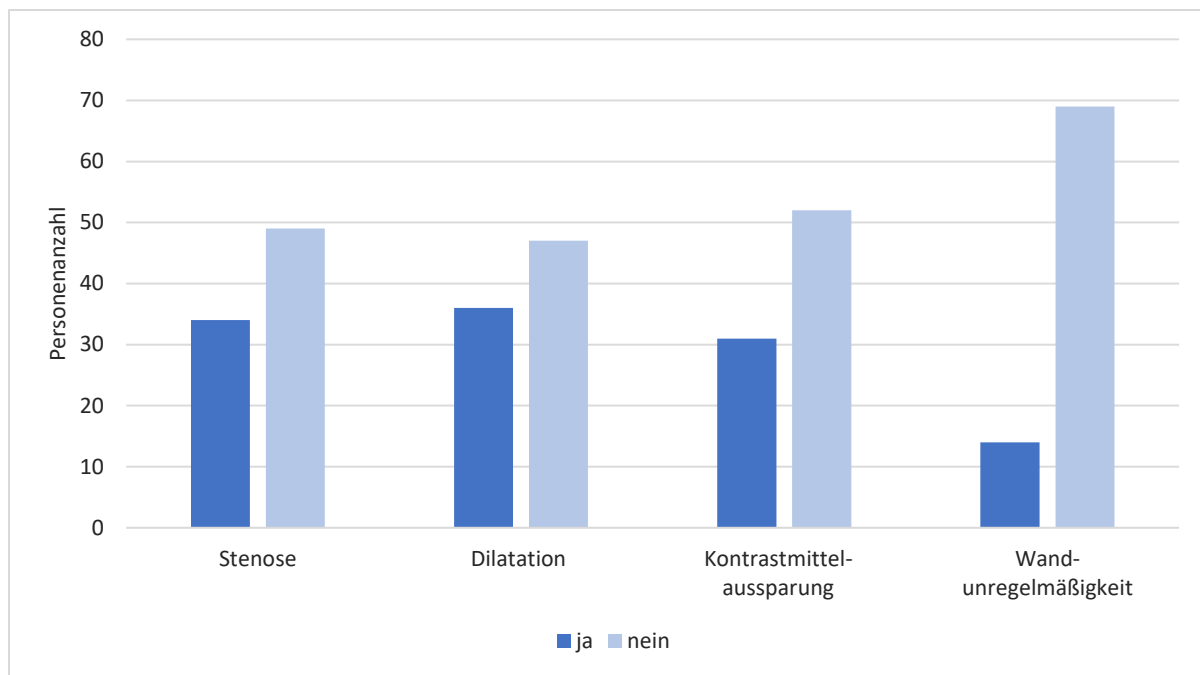


Abbildung 10: Morphologische Veränderungen des Ductus hepaticus communis. Dargestellt sind absolute Häufigkeiten von Stenose, Dilatation, KM-Aussparung und Wandunregelmäßigkeit in der Bildgebung des DHC.

Zusammenfassend sind die oben beschriebenen Ergebnisse der bildgebenden Befunde in Tabelle 7 dargestellt.

Befund in der Bildgebung	Pathologische Veränderung	Normaler Untersuchungsbefund
<i>Multiple Stenosierungen (intrahepatisch)</i>	73 (53.7%)	63 (46.3%)
<i>Dilatationen (intrahepatisch)</i>	71 (52.2%)	65 (47.8%)
<i>Gallengangrarefizierung (intrahepatisch)</i>	94 (69.1%)	42 (30.9%)
<i>Biliäre Casts</i>	63 (46.3%)	73 (53.7%)
<i>Sludge</i>	53 (39.0%)	83 (61.0%)
<i>DHC-Veränderungen</i>	83 (61.0%)	53 (39.0%)

Tabelle 7: Zusammenfassende Darstellung der Häufigkeiten charakteristischer bildgebender Befunde. DHC = Ductus hepaticus communis.

3.6 Histologische Untersuchungsergebnisse

Bei 87 von 141 (61.7%) Patientinnen und Patienten liegen histologische Ergebnisse entweder nach einer Leberbiopsie und/oder durch die Analyse des Leberexplantates nach erfolgter Lebertransplantation vor. Bei 2 dieser 87 Personen fehlte jedoch das histologische Gutachten, weshalb die histologische Analyse anhand von 85 Personen durchgeführt wurde. Die gewonnenen Ergebnisse sind in Abbildung 11 dargestellt.

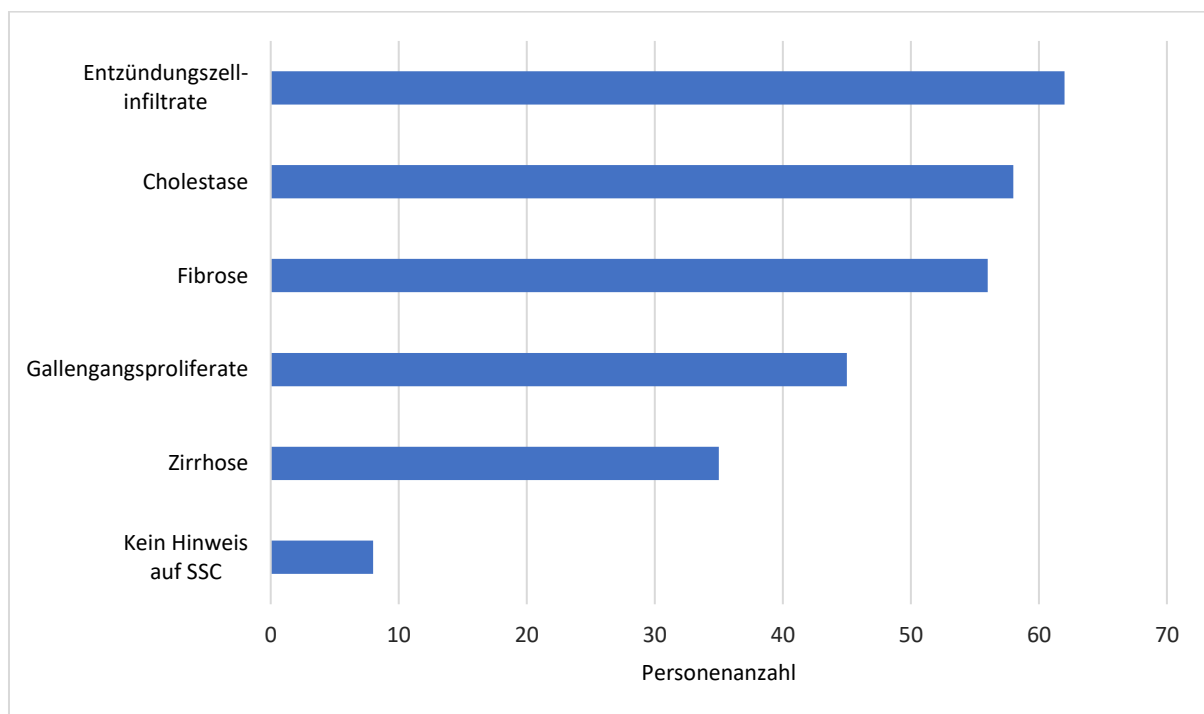


Abbildung 11: Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung bei SSC. Abgebildet sind die absoluten Häufigkeiten typischer histologischer Ergebnisse von hepatischem Gewebe.

3.7 Mikrobiologische Analyse der Gallenflüssigkeit bei SSC-Erkrankten

Bei 118 der 141 Patientinnen und Patienten (83.7%) wurde mittels ERC oder PTCD Gallenflüssigkeit gewonnen und im Anschluss mikrobiologisch analysiert. Bei 7 (5.9%) dieser 118 Personen war eine Keimbesiedelung beschrieben, das Keimspektrum jedoch nicht angegeben. Deshalb erfolgte die Analyse des mikrobiologischen Spektrums der Gallenflüssigkeit anhand der übrigen 111 Erkrankten.

Eine Keimbesiedelung mit ≤ 2 Keimen lag bei 52 (46.8%) Patientinnen und Patienten, mit 3-5 Keimen bei 35 (31.5%) Patientinnen und Patienten sowie mit ≥ 6 Keimen bei

18 (16.2%) Erkrankten vor. Eine sterile Gallenflüssigkeitskultur lag lediglich bei 6 (5.4%) Personen vor.

Veranschaulicht finden sich diese Ergebnisse in Abbildung 12.

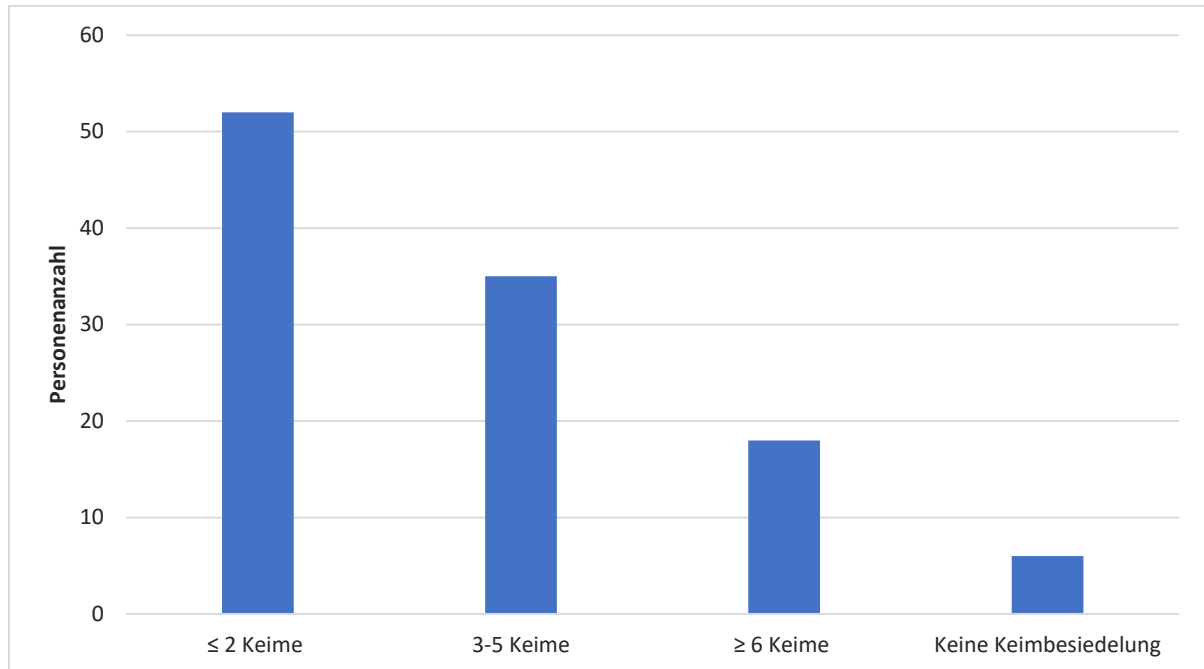


Abbildung 12: Anzahl der Keime in der asservierten Gallenflüssigkeit von Patientinnen und Patienten mit SSC. Sechs Personen zeigten sterile Gallepunktate. Bei 52 Erkrankten konnten ≤ 2 Keime, bei 35 Personen 3-5 Keime und bei 18 Patientinnen und Patienten ≥ 6 Keime nachgewiesen werden.

Neben der Keimanzahl wurde auch das Keimspektrum untersucht. Hierbei zeigte sich als häufigster Vertreter *E. faecium* in der Gallenflüssigkeit, gefolgt von *Candida spp.*, *E. coli* und *E. faecalis*, sowie *Klebsiella pneumoniae*.

Die wichtigsten nachgewiesenen Bakterien und Pilze zeigt Abbildung 13.

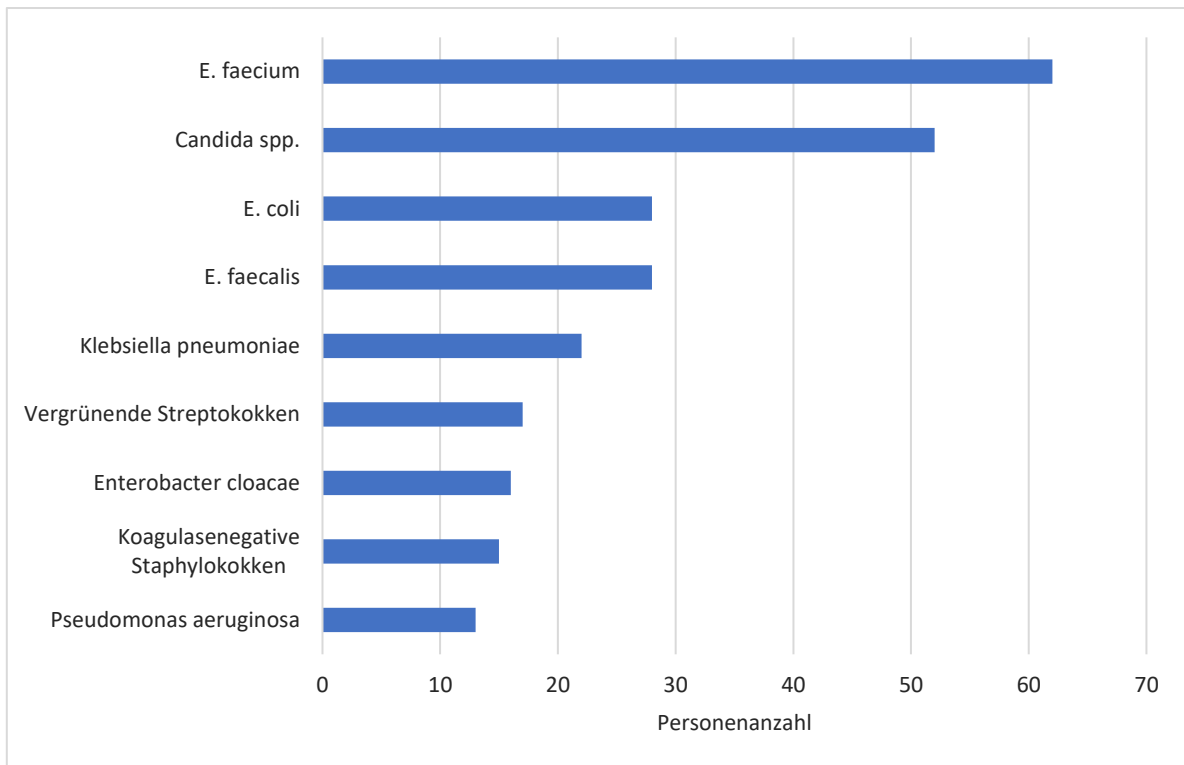


Abbildung 13: Keimspektrum der Gallenflüssigkeit von SSC-Erkrankten. Abgebildet sind die häufigsten Bakterien- und Pilzspezies, die im Gallepunktat der SSC-Erkrankten nachgewiesen wurden.

3.8 Endoskopische Therapie mittels ERC bei Patientinnen und Patienten mit SSC

Von 141 Patientinnen und Patienten erhielten 117 (83.0%) eine endoskopisch-interventionelle Therapie im Rahmen einer ERC. Die übrigen 24 (17.0%) Personen wurden nicht endoskopisch therapiert. Bei einer Person wurde die Intervention während der ERC nicht näher beschrieben, weshalb insgesamt 116 SSC-Erkrankte in die Analyse eingeschlossen wurden.

Mittels ERC wurde bei 105 (90.5%) Patientinnen und Patienten eine Papillotomie durchgeführt. Bei 49 (42.2%) Erkrankten erfolgte die Einbringung mindestens eines Stents in die Gallenwege. In 24 (20.7%) Fällen wurde eine nasobiliäre Spülsonde eingelegt.

Eine endoskopische Dilatationstherapie wurde bei 35 (30.2%) Patientinnen und Patienten durchgeführt.

Von den 63 Erkrankten, bei denen biliäre Casts nachgewiesen wurden, erfolgte in 59 (93.7%) Fällen die Castextraktion.

Endoskopische Intervention	Anzahl der Behandelten	Stichprobengröße <i>n</i>
Papillotomie	105 (90.5%)	116
Stenteinlage	49 (42.2%)	116
Nasobiliäre Spülsonde	24 (20.7%)	116
Dilatationstherapie	35 (30.2%)	116
Castextraktion	59 (93.7%)	63

Tabelle 8: Übersicht der durchgeführten endoskopischen Therapiemaßnahmen bei Patientinnen und Patienten mit SSC. Es sind die absoluten Häufigkeiten der wichtigsten endoskopischen Interventionen abgebildet. Da nur in 63 Fällen biliäre Casts nachgewiesen wurden, unterscheidet sich *n* von der Gesamtanzahl der anderen endoskopischen Interventionen.

3.9 Medikamentöse Therapiemaßnahmen und perkutane Intervention

Pharmakologisch behandelt wurden 136 aller 141 (96.5%) Patientinnen und Patienten. Die verschiedenen medikamentösen Behandlungsstrategien finden sich in Abbildung 14.

Zudem erhielten 15 (10.6%) Personen zur Optimierung des Galleabflusses mindestens einmal die Anlage einer PTCD (*n* = 141).

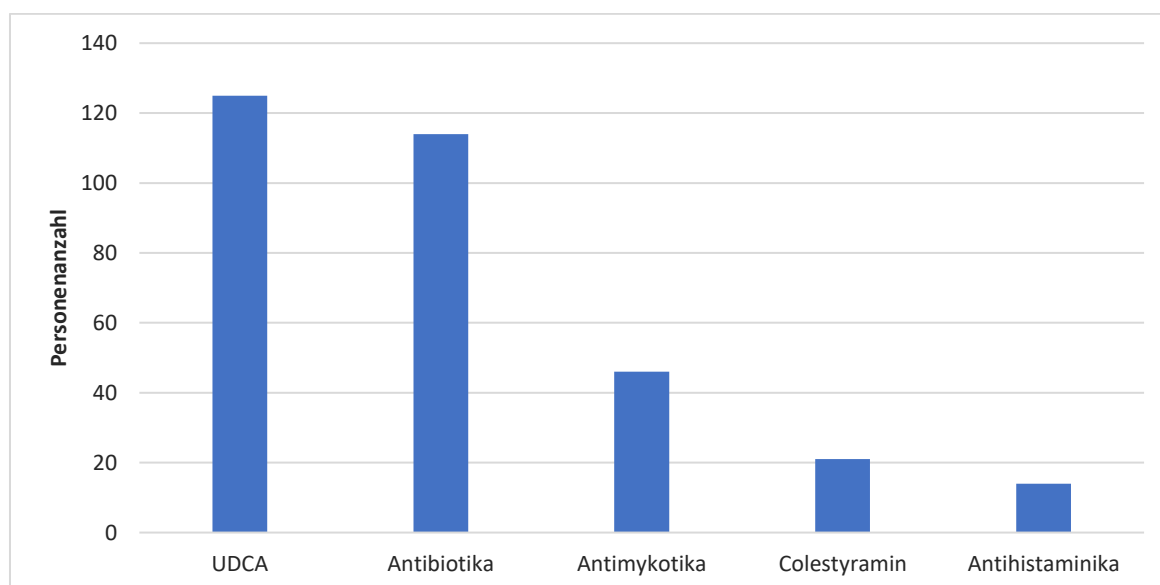


Abbildung 14: Medikamentöse Therapiemaßnahmen bei Patientinnen und Patienten mit SSC. In absoluten Zahlen werden ergänzende medikamentöse Therapiemaßnahmen dargestellt: UDCA (*n* = 125), Antibiotika (*n* = 114), Antimykotika (*n* = 46), Colestyramin (*n* = 21) und Antihistaminika (*n* = 14). UDCA = Ursodesoxycholsäure.

3.10 Komplikationen im Krankheitsverlauf der SSC

Bei 80 (56.7%) der 141 SSC-Patientinnen und Patienten zeigte sich im Laufe der Zeit mindestens eine der unten genannten Komplikationen der biliären Grunderkrankung. Bei den restlichen 61 (43.3%) Personen waren in den verfügbaren Arztbriefen keine Komplikationen angegeben. In Abbildung 15 werden die absoluten Häufigkeiten der verschiedenen Komplikationen genauer dargestellt.

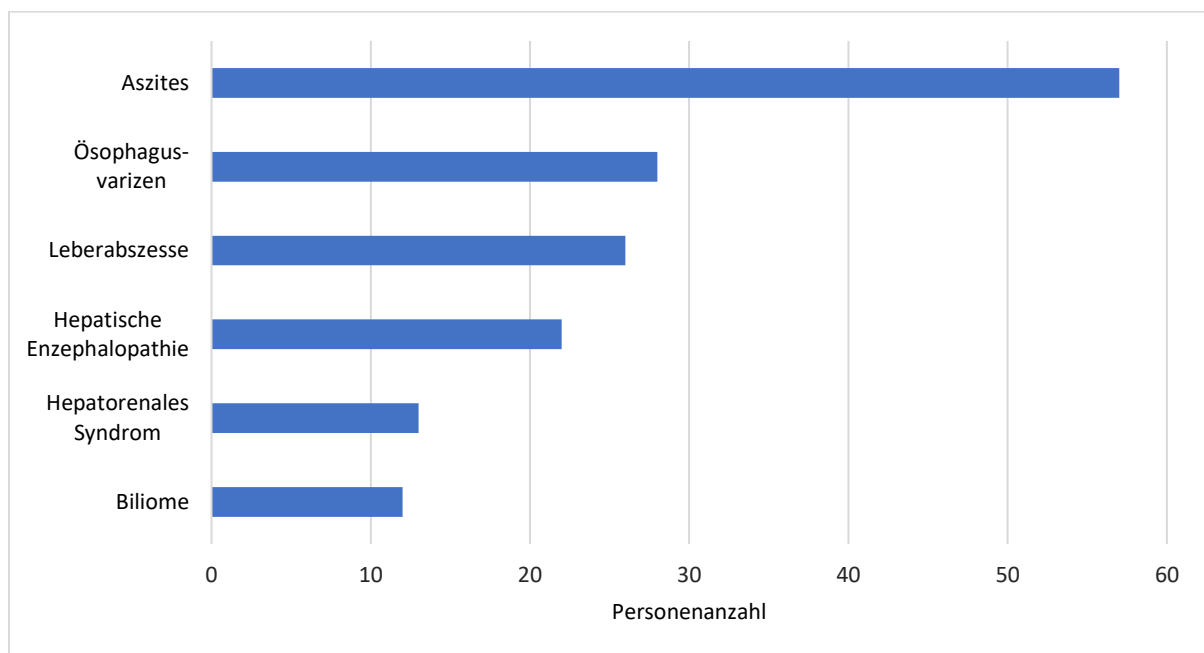


Abbildung 15: Komplikationen im Verlauf der SSC. Dargestellt sind wichtige Komplikationen der SSC, wie Aszites ($n = 57$), Ösophagusvarizen ($n = 28$), Leberabszesse ($n = 26$), hepatische Enzephalopathie ($n = 22$), hepatorenales Syndrom ($n = 13$), sowie Biliome ($n = 12$).

3.11 Klinisches Outcome, Lebertransplantation und Überlebenszeitanalyse von Patientinnen und Patienten mit SSC

Bei 29 (20.6%) Patientinnen und Patienten wurde im Laufe der Erkrankung eine Lebertransplantation durchgeführt. Weitere 112 (79.4%) Personen erhielten keine Transplantation im Beobachtungszeitraum. Nach der Operation entwickelten 3 der 29 (10.3%) Lebertransplantierten erneut eine SSC im Sinne einer ITBL.

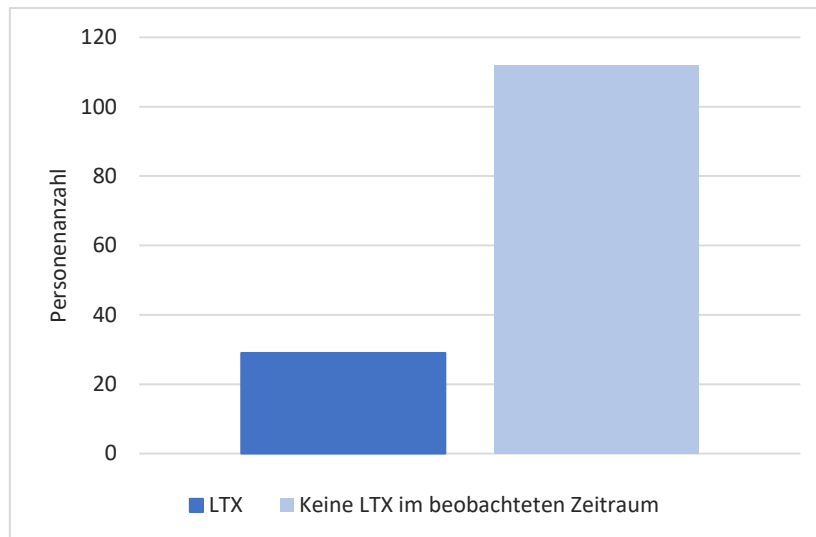


Abbildung 16: Häufigkeit einer erfolgten Lebertransplantation bei Patientinnen und Patienten mit SSC am UKR. In 29 Fällen erfolgte eine orthotopie LTX. Bei 112 Erkrankten wurde keine LTX im beobachteten Zeitraum durchgeführt. LTX = Lebertransplantation.

Von 62 (44.0%) Patientinnen und Patienten konnte das Outcome (Tod, LTX, Überleben) anhand der vorhandenen Daten nachvollzogen werden. Bei 79 (56.0%) SSC-Erkrankten konnte der Endpunkt nicht ermittelt werden. Die Überlebenszeiten dieser 79 Personen gingen zensiert vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt des Ausscheidens in die Analyse mit ein.

Von den 62 Patientinnen und Patienten mit definitivem Outcome verstarben 37 (59.7%) im Laufe ihrer Erkrankung. Die restlichen 25 (40.3%) Personen waren zum festgelegten Endpunkt der Überlebenszeitanalyse (01.05.2021) noch am Leben.

Die kumulative Überlebensrate nach einem Jahr betrug 76%, nach zwei Jahren 73%, nach drei Jahren 71% und nach fünf Jahren ebenso 71%. Veranschaulicht wird dies in Abbildung 17.

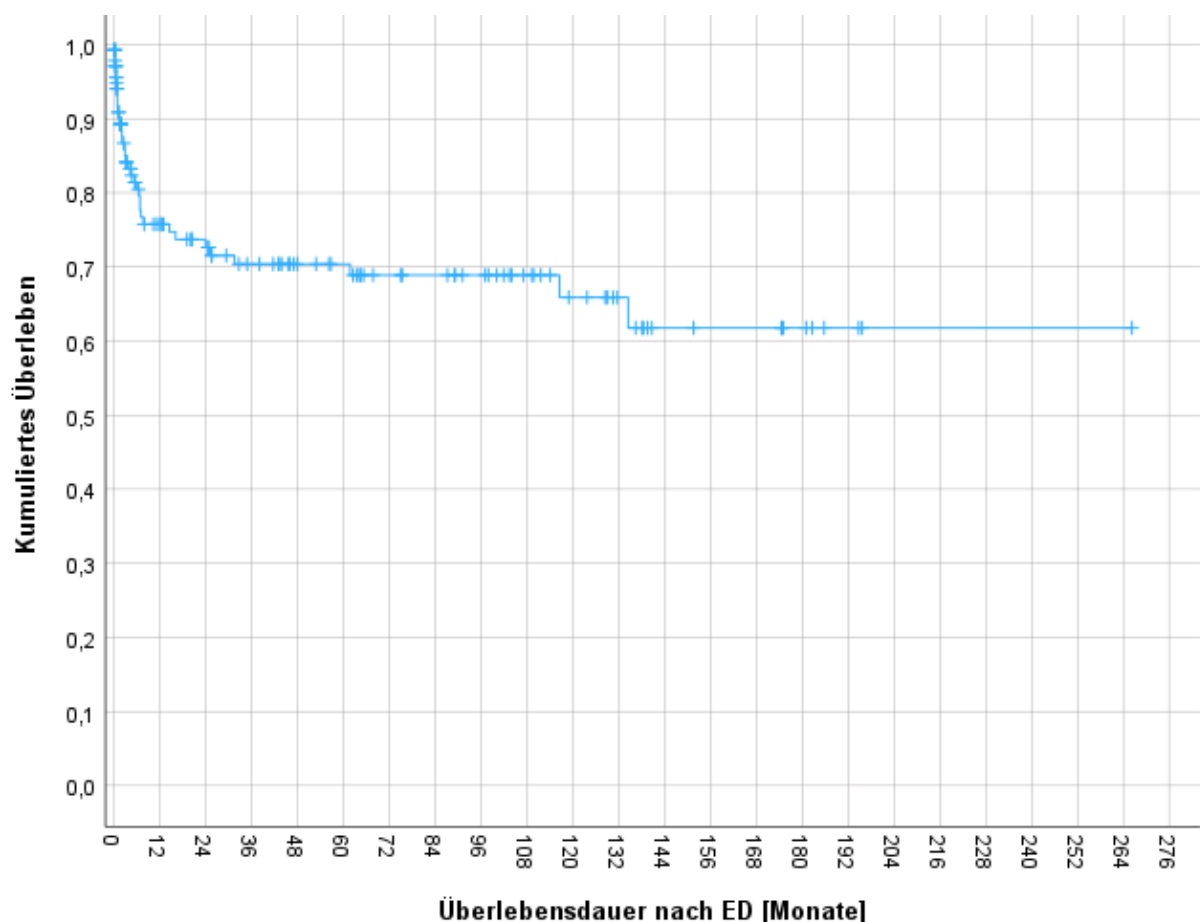


Abbildung 17: Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeiten der SSC-Erkrankten. Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebenskurve des Gesamtkollektivs ($n = 141$). Hieraus ergab sich eine kumulierte Ein-, Zwei-, Drei- und Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 76%, 73%, 71% und 71%.

Eine Lebertransplantation erfolgte bei 29 der 141 Erkrankten. Diesbezüglich wurde zur weiteren Analyse ein Log-Rank-Test durchgeführt und Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven erstellt. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebensdauer zwischen Lebertransplantierten ($n = 29$) und Nicht-Lebertransplantierten ($n = 112$): $\chi^2(1, n = 141) = 1.728, p = .189$. Hervorzuheben ist, dass insbesondere für die Patientinnen und Patienten ohne LTX ein hoher Anteil an zensierten Daten vorliegt. Die Hazard Ratio für Lebertransplantierte lag bei 0.578 (95% KI = 0.253 - 1.323). In Abbildung 18 sind die Ergebnisse dieser Analyse dargestellt.

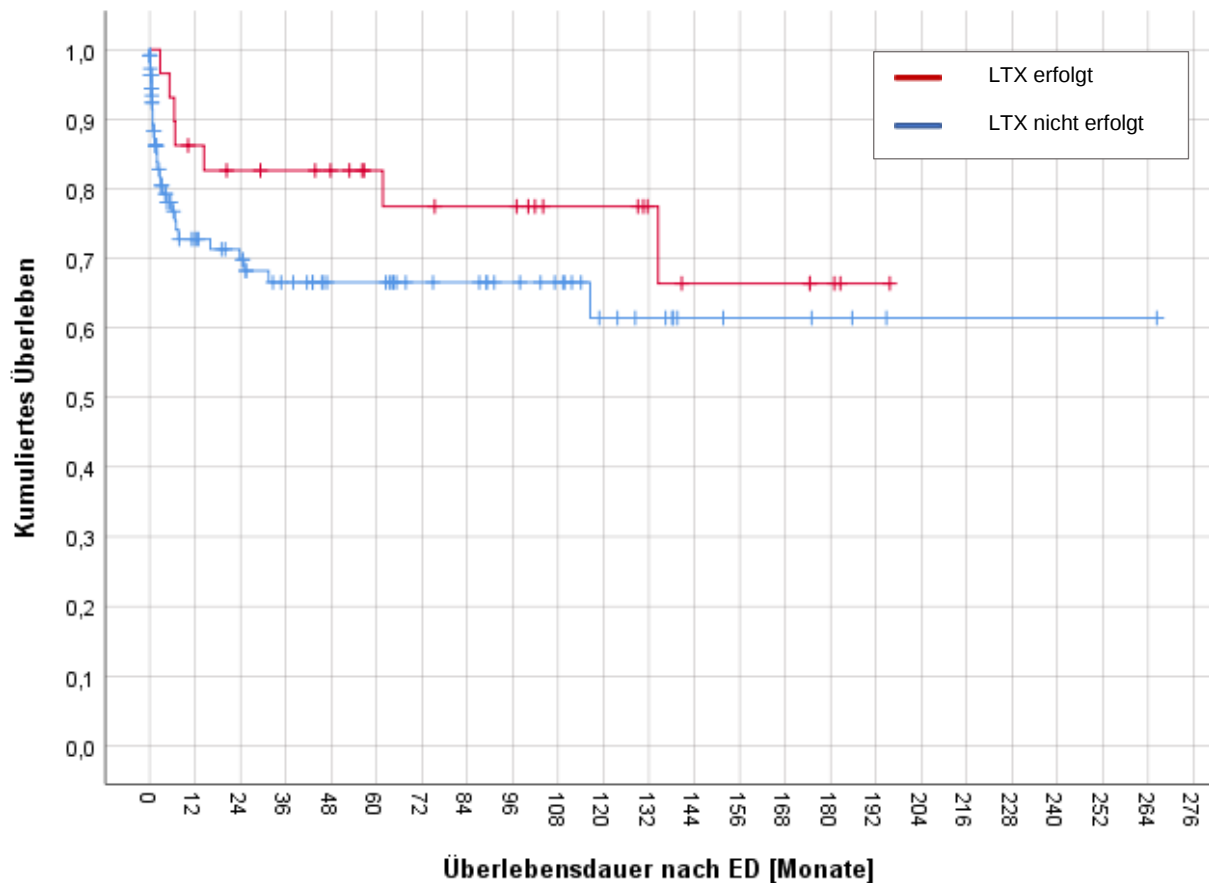


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurven – Lebertransplantation vs. keine Lebertransplantation. Mit $p = .189$ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Lebertransplantierten ($n = 29$) und der Nicht-Lebertransplantierten ($n = 112$). Die HR für Lebertransplantierte lag bei 0.578 (95% KI = 0.235 - 1.323). LTX = Lebertransplantation.

Um unterschiedliche Einflussgrößen besser darzustellen, wurde in der Berechnung der folgenden Analysen das transplantatfreie Überleben verwendet.

Im Rahmen einer univariaten Überlebenszeitanalyse wurden für verschiedene dichotome Variablen weitere Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen durchgeführt.

3.12 Einfluss der endoskopischen Intervention auf das transplantatfreie Überleben

Zunächst wurde das transplantatfreie Überleben zwischen Patientinnen und Patienten mit ($n = 35$) und ohne ($n = 81$) endoskopischer Dilatationstherapie untersucht. Im Log-Rank-Test ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen: $\chi^2 (1, n = 116) = 7.258, p = .007$. Die Hazard Ratio lag in der Gruppe mit Dilatationstherapie bei 0.429 (95% KI = 0.228 - 0.808).

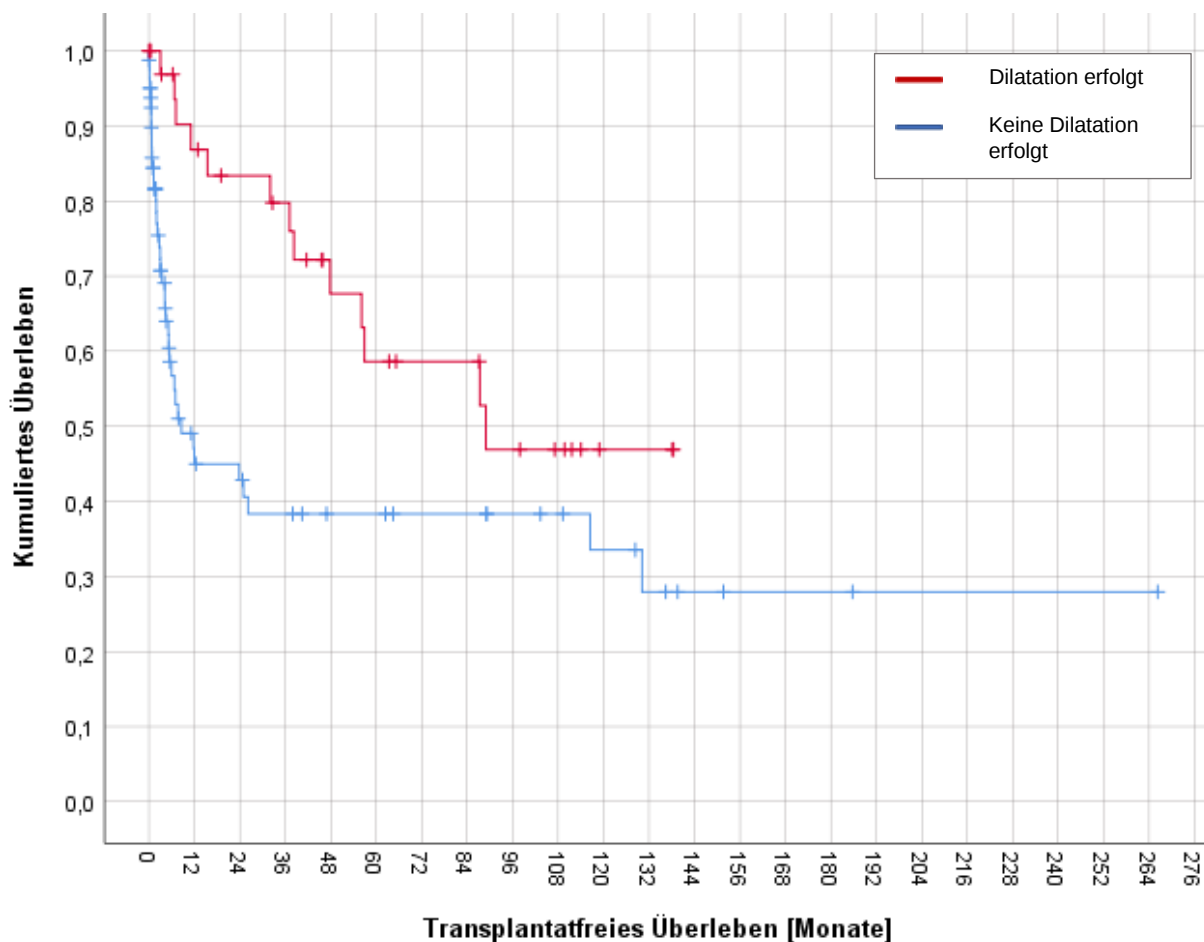


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurven – endoskopische Dilatationstherapie vs. keine endoskopische Dilatationstherapie. Das mediane transplantatfreie Gesamtüberleben in der Gruppe der SSC-Erkrankten mit Dilatationstherapie (rot) betrug 88.96 Monate. Im Vergleich dazu zeigte sich bei den SSC-Erkrankten, bei denen keine endoskopische Dilatationstherapie (blau) durchgeführt wurde, ein medianes transplantatfreies Gesamtüberleben von 8.61 Monaten ($p = .007$). HR für endoskopische Dilatationstherapie = 0.429 (95% KI = 0.228 - 0.808).

3.13 Einfluss intensivmedizinischer Faktoren und weiterer klinischer Parameter im Krankheitsverlauf auf das transplantatfreie Überleben

Im Log-Rank-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im transplantatfreien Überleben zwischen Erkrankten mit Nachweis von biliären Casts ($n = 63$) und Personen ohne Casts ($n = 73$): $\chi^2 (1, n = 136) = 5.040, p = .025$. Für Cast-Patientinnen und Patienten betrug die Hazard Ratio 1.817 (95% KI = 1.070 - 3.083).

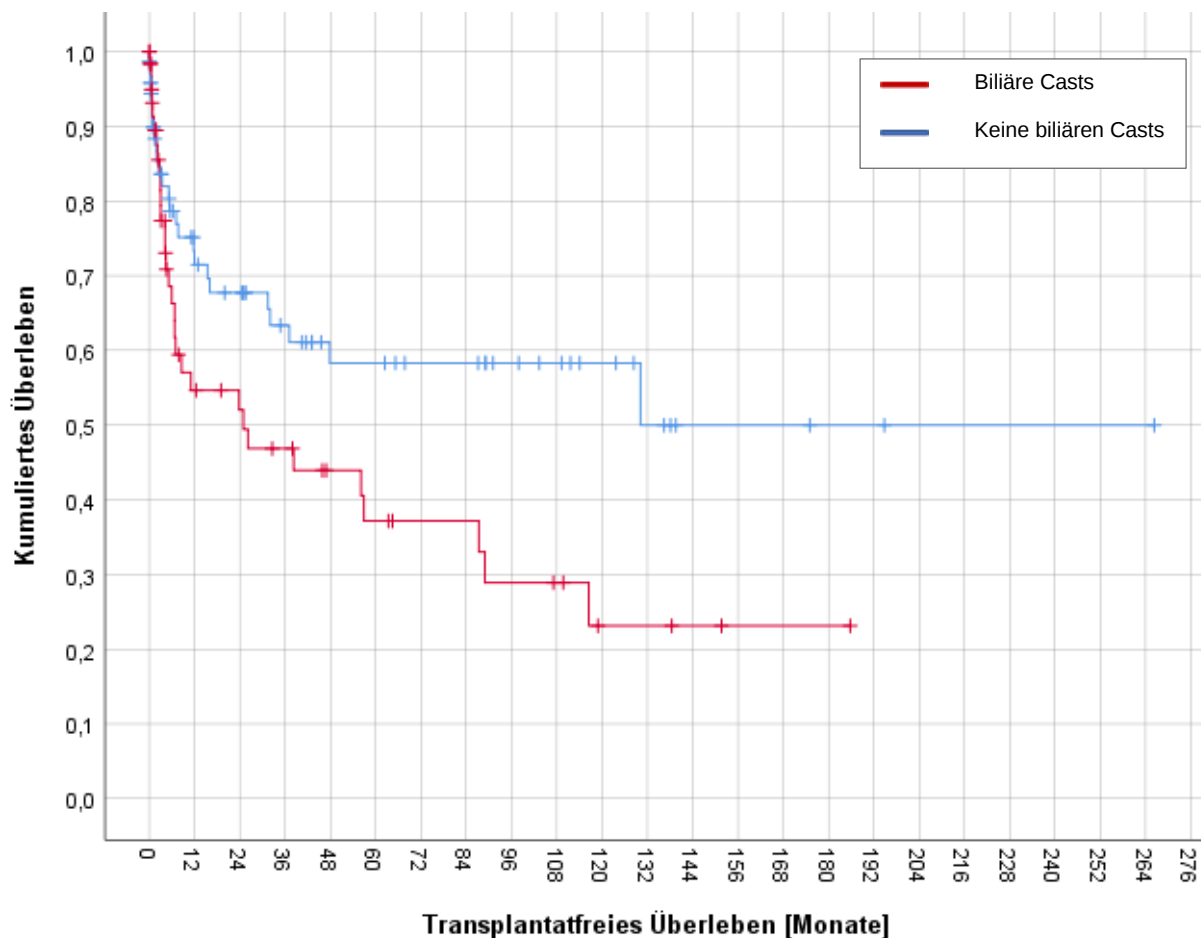


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebenskurven – Nachweis biliärer Casts vs. kein Nachweis biliärer Casts. Das mediane transplantatfreie Gesamtüberleben in der Gruppe der Cast-Patientinnen und Patienten betrug 24.95 Monate. Im Vergleich dazu zeigte sich bei den Personen ohne Casts ein medianes transplantatfreies Gesamtüberleben von 130.18 Monaten ($p = .025$). HR für Casts = 1.817 (95% KI = 1.070 - 3.083).

Ein weiterer signifikanter Unterschied ergab sich zwischen den Patientinnen und Patienten, die initial dialysepflichtig waren ($n = 48$) und den Personen, bei denen dies nicht ($n = 70$) der Fall war. Der durchgeführte Log-Rank-Test erbrachte folgendes

Ergebnis: $\chi^2 (1, n = 118) = 10.796, p = .001$. Die Hazard Ratio für Dialysepflichtige lag bei 2.456 (95% KI = 1.411 - 4.274).

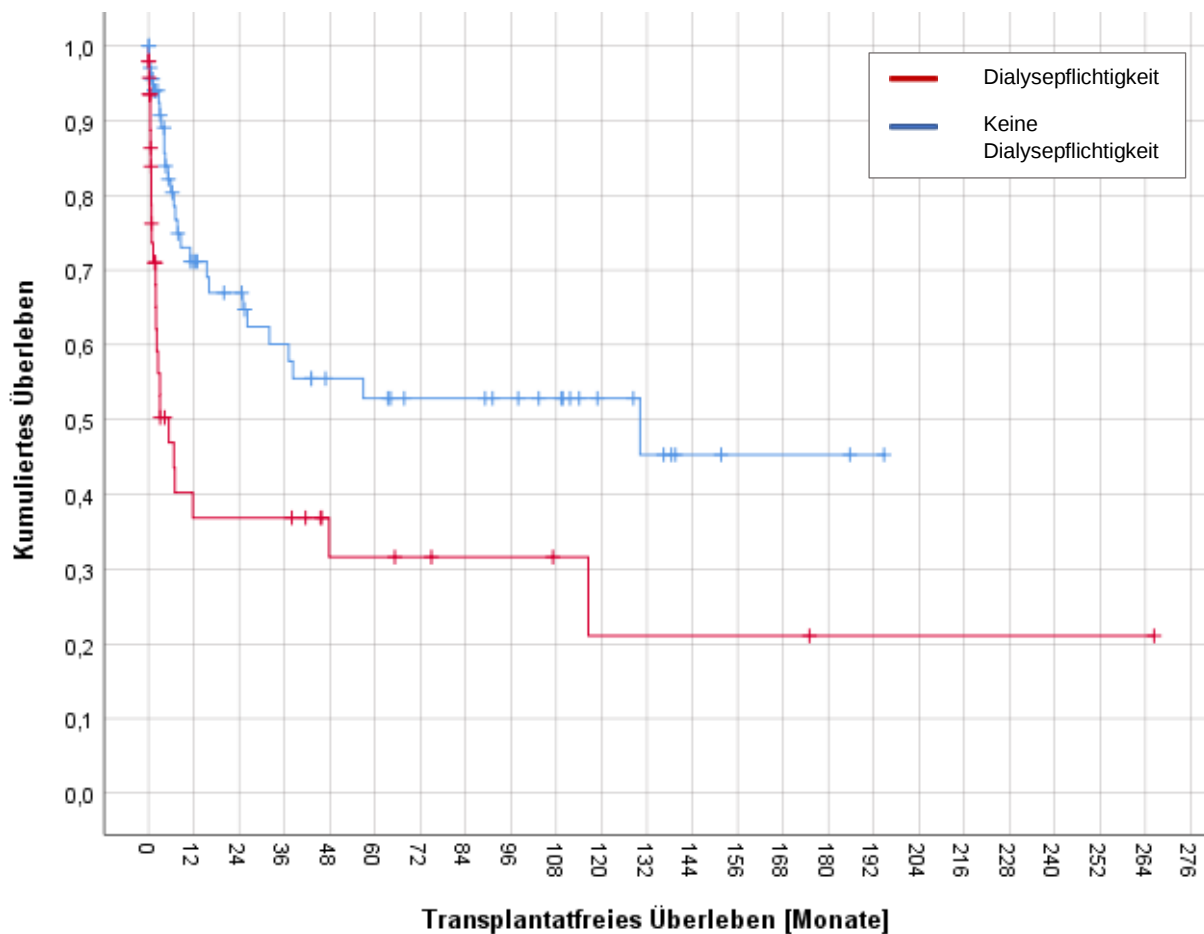


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurven – initiale Dialysepflichtigkeit vs. keine initiale Dialysepflichtigkeit. Die Gruppe der Dialysepflichtigen ($n = 48$) wies ein medianes transplantatfreies Überleben von 5.39 Monaten auf. Die Personen, die initial nicht dialysepflichtig ($n = 70$) waren, verbleiben im Median 130.18 Monate ohne Event (Tod/LTX) ($p = .001$). Die Hazard Ratio für Dialysepflichtigkeit lag bei 2.456 (95% KI = 1.411 - 4.274).

Weitere signifikante Unterschiede im transplantatfreien Überleben ergaben sich zwischen den Gruppen mit MELD-Score ≥ 15 Punkte ($n = 56$) und MELD-Score < 15 Punkte ($n = 65$) - jeweils zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung. Der Log-Rank Test ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen:

$\chi^2 (1, n = 121) = 47.196, p = .000$. Die Hazard Ratio für Patientinnen und Patienten mit MELD-Score ≥ 15 Punkten lag bei 7.322 (95% KI = 3.875 - 13.834).

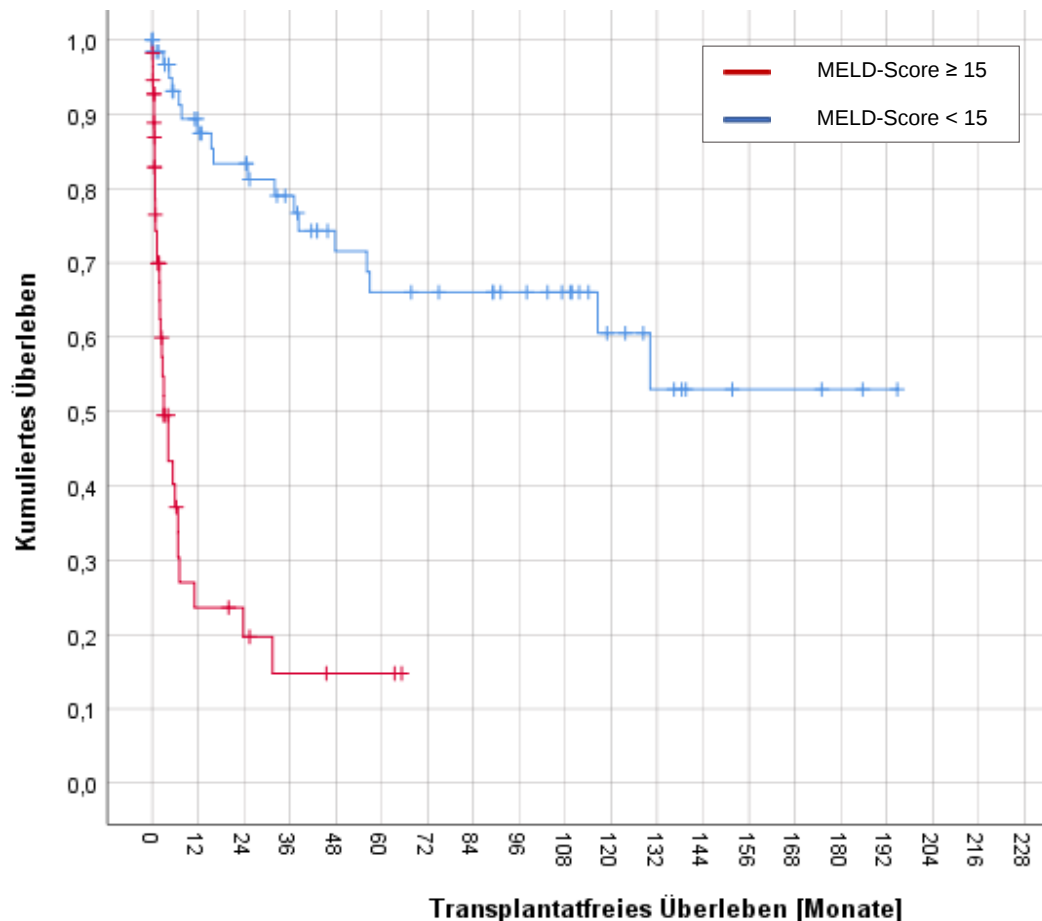


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebenskurven – MELD-Score bei Erstdiagnose ≥ 15 vs. MELD-Score bei Erstdiagnose < 15 . Bei den SSC-Erkrankten mit MELD-Score ≥ 15 ($n = 56$) zeigte sich ein medianes transplantatfreies Gesamtüberleben von 3.06 Monaten, wohingegen die Kurve der Personen mit MELD-Score < 15 ($n = 65$) die y-Achse bei 0.5 nicht erreichte ($p = .000$). HR für MELD-Score $\geq 15 = 7.322$ (95% KI = 3.875 - 13.834).

Auch Personen mit CRP-Werten ≥ 8 mg/l ($n = 99$) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wiesen im Vergleich zur Gruppe mit initialen CRP-Werten von < 8 mg/l ($n = 28$) einen statistisch signifikanten Unterschied der transplantatfreien Überlebenszeit auf: χ^2 (1, $n = 127$) = 7.123, $p = .008$. Die Hazard Ratio für Personen mit CRP ≥ 8 mg/l präsentierte sich mit einem Wert von 2.698 (95% KI = 1.264 - 5.762).

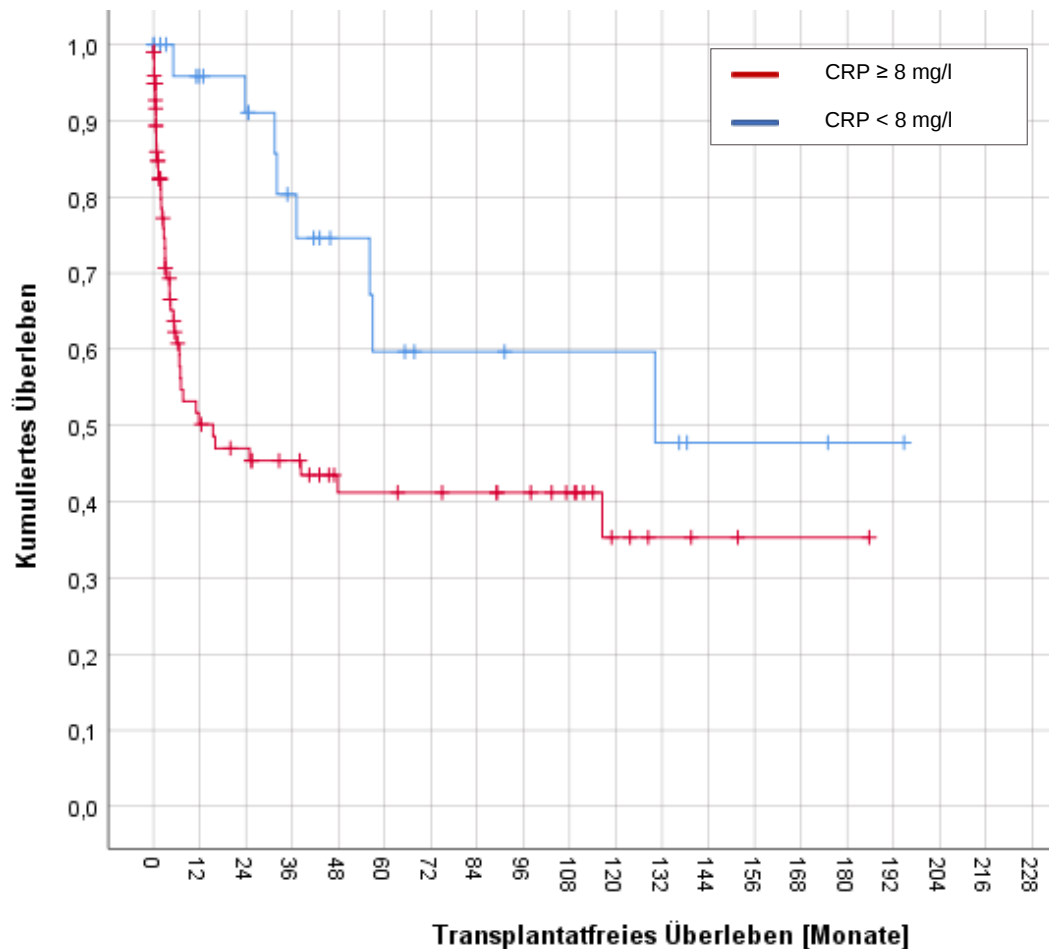


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurven – CRP bei Erstdiagnose ≥ 8 vs. CRP bei Erstdiagnose < 8 . Bei den Erkrankten mit CRP ≥ 8 mg/l ($n = 99$) zeigte sich ein medianes transplantatfreies Gesamtüberleben von 15.48 Monaten. Bei initialen CRP-Werten < 8 mg/l ($n = 28$) lag das mediane transplantatfreie Überleben hingegen bei 130.18 Monaten ($p = .008$). Die Hazard Ratio für CRP-Werte ≥ 8 mg/l betrug 2.698 (95% KI = 1.264 - 5.762).

Auch bei den transplantatfreien Überlebenszeiten zwischen Männern ($n = 103$) und Frauen ($n = 38$) ergab sich im Log-Rank-Test ein statistisch signifikanter Unterschied: $\chi^2(1, n = 141) = 5.179, p = .023$. Die Hazard Ratio lag für Frauen bei 0.462 (95% KI = 0.234 - 0.914). Graphisch findet sich dieses Ergebnis in Abbildung 24.

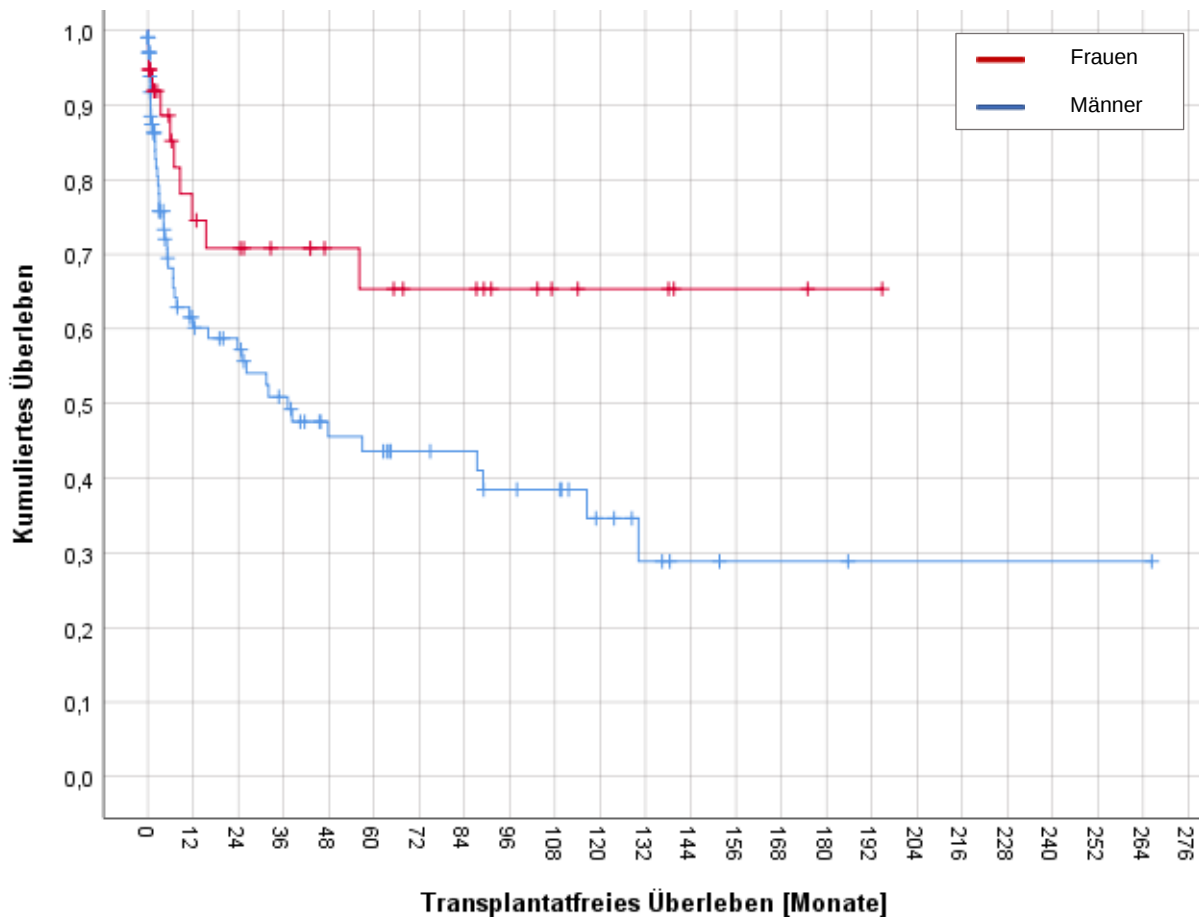


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Überlebenskurven – Frauen vs. Männer. Bei Männern ($n = 103$) zeigte sich ein medianes transplantatfreies Gesamtüberleben von 37.15 Monaten. Die Kurve lag damit deutlich niedriger als die der Frauen ($n = 38$). Der Unterschied stellte sich im Log-Rank-Test statistisch signifikant dar ($p = .023$). Die Hazard Ratio für Frauen lag bei 0.462 (95% KI = 0.234 - 0.914).

Jeweils keine signifikanten Unterschiede zeigten sich in den Überlebenszeitanalysen unterteilt nach Altersgruppe, BMI-Werten, initial septischem Krankheitsverlauf sowie initialer Katecholamin- oder Beatmungspflichtigkeit.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Log-Rank-Tests in Tabelle 9 dargestellt.

Untersuchter Faktor	Stichproben- größe <i>n</i>	Median des transplantatfreien Überlebens	χ^2	<i>p</i> -Wert
Geschlecht (<i>m/w</i>)	141 (103/38)	(37.15 /N/A)	5.179	.023
Alter ≥ 45 Jahre (<i>ja/nein</i>)	141 (110/31)	(47.83/130.18)	2.418	.120
BMI $\geq 23,4$ kg/m ² (<i>ja/nein</i>)	124 (86/38)	(32.05/116.47)	1.423	.233
Biliäre Casts (<i>ja/nein</i>)	136 (63/73)	(24.95/130.18)	5.040	.025
Dilatationstherapie (<i>ja/nein</i>)	116 (35/81)	(88.96/8.61)	7.258	.007
Septischer Krankheitsverlauf (<i>ja/nein</i>)	125 (91/34)	(31.46/N/A)	2.338	.126
Katecholaminpflichtigkeit (<i>ja/nein</i>)	116 (75/41)	(24.95/N/A)	2.484	.115
Dialysepflichtigkeit (<i>ja/nein</i>)	118 (48/70)	(5.39/130.18)	10.796	.001
Beatmungspflichtigkeit (<i>ja/nein</i>)	122 (107/15)	(32.05/N/A)	3.499	.061
CRP bei ED ≥ 8 mg/l (<i>ja/nein</i>)	127 (99/28)	(15.48/130.18)	7.123	.008
MELD-Score bei ED ≥ 15 (<i>ja/nein</i>)	121 (56/65)	(22.25/152.54)	47.196	.000

Tabelle 9: Vergleich der transplantatfreien Überlebenszeiten verschiedener Gruppen im Log-Rank-Test. Signifikante *p*-Werte für einen Gruppenunterschied sind hervorgehoben. N/A = (nicht verfügbarer Wert), ED = Erstdiagnose.

Tabelle 10 soll eine Übersicht über die zusätzlich ermittelten Hazard Ratios und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle und *p*-Werte aus der für den jeweiligen Faktor durchgeführten Cox-Regressionsanalyse geben.

Untersuchter Faktor	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Geschlecht (w/m)	0.462	[0.234 - 0.914]	.027
Alter $\geq$ 45 Jahre (ja/nein)	1.659	[0.871 - 3.160]	.124
BMI $\geq$ 23,4 kg/m ² (ja/nein)	1.456	[0.782 - 2.710]	.236
Biliäre Casts (ja/nein)	1.817	[1.070 - 3.083]	.027
Dilatationstherapie (ja/nein)	0.429	[0.228 - 0.808]	.009
Septischer Krankheitsverlauf (ja/nein)	1.621	[0.867 - 3.031]	.130
Katecholaminpflichtigkeit (ja/nein)	1.617	[0.884 - 2.956]	.119
Dialysepflichtigkeit (ja/nein)	2.456	[1.411 - 4.274]	.001
Beatmungspflichtigkeit (ja/nein)	2.560	[0.921 - 7.116]	.072
CRP $\geq$ 8 mg/l (ja/nein)	2.698	[1.264 - 5.762]	.010
MELD-Score bei ED $\geq$ 15 (ja/nein)	7.322	[3.875 - 13.834]	.000

Tabelle 10: Hazard Ratio und p-Werte der univariat analysierten Parameter aus dem Cox-Regressionsmodell. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben. ED = Erstdiagnose.

3.14 Analyse unabhängiger prognostischer Faktoren in Bezug auf das transplantatfreie Überleben

Um herauszufinden, ob sich unabhängige prognostische Parameter ergeben, wurden die im Log-Rank-Test statistisch signifikanten Variablen im Rahmen einer Cox-Regressionsanalyse zusammen auf mögliche Unterschiede getestet. Hierbei zeigte sich bei einer Stichprobengröße von $n = 91$, dass ein MELD-Score ≥ 15 Punkte bei Erstdiagnose mit einem statistisch signifikant geringerem transplantatfreiem Überleben einhergeht (Hazard Ratio = 5.807, 95% KI = 2.552 - 13.216, $p = .000$). Zudem bestätigte sich in der unabhängigen Analyse, dass Personen mit erfolgter endoskopischer Dilatationstherapie ein statistisch signifikant längeres transplantatfreies Überleben aufwiesen (Hazard Ratio = 0.212, 95% KI = 0.088 - 0.508, $p = .001$).

In Tabelle 11 finden sich die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse in der Übersicht.

Parameter	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<i>MELD-Score bei Erstdiagnose</i>			
≥ 15 Punkte	7.850	[3.362 - 18.333]	.000
< 15 Punkte			
<i>Endoskopische Dilatationstherapie</i>			
Erfolgt	0.245	[0.105 - 0.570]	.001
Nicht erfolgt			
<i>CRP-Wert</i>			
≥ 8 mg/l	1.660	[0.535 - 5.151]	.381
< 8 mg/l			
<i>Dialysepflichtigkeit</i>			
Ja	1.776	[0.929 - 3.395]	.082
Nein			
<i>Biliary Cast</i>			
Ja	0.903	[0.481 - 1.696]	.752
Nein			
<i>Geschlecht</i>			
Weiblich	0.661	[0.290 - 1.504]	.324
Männlich			

Tabelle 11: Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse. Mit einer HR von 7.85 zeigte sich für Personen mit MELD-Score bei ED ≥ 15 Punkte ein erhöhtes Risiko zu versterben oder lebertransplantiert zu werden ($p = .000$). Für SSC-Erkrankte nach endoskopischer Dilatationstherapie lag die HR bei 0.245. Somit war deren Risiko, zu versterben oder transplantiert zu werden, geringer, als das derjenigen ohne Dilatationstherapie ($p = .001$). Signifikante p -Werte sind hervorgehoben. ED = Erstdiagnose. Stichprobengröße $n = 91$.

4. Diskussion

In dieser Arbeit wurde nach eigenem Kenntnisstand das bisher größte Gesamtkollektiv von Patientinnen und Patienten mit SSC wissenschaftlich aufgearbeitet und analysiert. Basierend auf der Stichprobengröße $n = 141$ konnten wichtige Aspekte zur Ätiopathogenese, zum klinischen Verlauf, zur endoskopischen Charakterisierung und Therapie, zum Outcome und zum Überleben retrospektiv herausgearbeitet werden. Auch Patientinnen und Patienten mit ITBL als Sonderform der SSC nach Lebertransplantation wurden in die Datenanalyse eingeschlossen. Mit Ausnahme der wenigen Patientinnen und Patienten mit ITBL, kann die Form der SSC der übrigen analysierten Erkrankten als SSC-CIP klassifiziert werden.

4.1 Auslösendes Event und ätiopathogenetische Faktoren der SSC

In das Kollektiv wurden 103 Männer und 38 Frauen eingeschlossen. In vielen bisher publizierten Studien lässt sich eine ähnliche Geschlechterverteilung mit prädominant männlichen Patienten, bei jedoch deutlich kleinerem Gesamtkollektiv, beobachten [9, 11, 30, 31]. In Analogie zur SSC findet sich auch ein ähnliches Geschlechterverhältnis für die PSC mit einem ungefähren Männer zu Frauen-Verhältnis von 2:1 [27]. Einen möglichen Erklärungsansatz für das ungleiche Geschlechterverhältnis bei SSC-Patientinnen und Patienten kann der sexuelle Dimorphismus der Immunantwort bieten [32]. Einigen Studien zufolge scheinen Frauen beispielsweise weniger gravierende Sepsisverläufe zu entwickeln als Männer, da männliche Sexualhormone zu einer verringerten zell-vermittelten Immunantwort beitragen können. Weibliche Sexualhormone können dagegen eine protektive Wirkung bezüglich des Sepsisverlaufes aufweisen [33]. Die genauen immunologischen Mechanismen sind bisher jedoch noch weitgehend unbekannt.

Ein weiterer Aspekt, den es diesbezüglich zu berücksichtigen gilt, ist die ungleiche Geschlechterverteilung bezüglich der auslösenden Erkrankungen (Polytraumata, Herz-Thorax-Chirurgie). So liegt die Geschlechterverteilung beim Polytrauma bei circa 30% Frauen und 70% Männern [34]. Auch dies könnte einen Grund dafür darstellen, dass Männer häufiger von einer SSC-CIP betroffen sind.

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose in diesem Kollektiv lag bei 54.55 Jahren ($n = 141$). Der jüngste SSC-Erkrankte war 16 und der älteste 80 Jahre alt. Dies entspricht

auch in etwa dem Durchschnittsalter anderer Veröffentlichungen mit Werten von 45.87 ($SD = 14.64$, $n = 16$) und 52.20 Jahren ($R = 16 - 82$ Jahre, $n = 29$) [31, 35].

In der Literatur sind verschiedene Fallserien publiziert, die ätiologische Aspekte der SSC berücksichtigen. Die ätiopathologischen Ursachen für das Auftreten einer SSC in diesem Kollektiv waren Polytraumata ($n = 28$), Herz-Thorax-chirurgische Eingriffe ($n = 26$), Pneumonien und respiratorische Globalinsuffizienz ($n = 25$), sowie Lebertransplantationen ($n = 20$) und sonstige operative Eingriffe ($n = 19$). Weniger häufig trat die SSC nach Reanimation ($n = 5$), Pankreatitis ($n = 4$) oder Subarachnoidalblutung ($n = 4$) auf.

In dem in dieser Arbeit charakterisierten Kollektiv handelt es sich damit überwiegend um Patientinnen und Patienten mit SSC-CIP, beziehungsweise bei den Personen nach Lebertransplantation ($n = 20$) um eine ITBL.

Auslösendes Ereignis der SSC	Kirstein et al. (2020)	Zhang et al. (2022)	Voigtländer et al. (2012)	Leonhardt et al. (2015)	Jaeger et al. (2006)
(Poly)trauma	24	14	11	7	5
Postoperativ	42	27	21	5	2
Verbrennungen	-	6	-	1	-
ICB/SAB	-	-	-	1	3
Sepsis/Infektion	48	31	13	-	-
Sonstige	-	2	9	2	-
Gesamtstichprobe	114	80	54	16	10

Tabelle 12: Zusammenfassende Darstellung auslösender Faktoren einer SSC aus der Fachliteratur. Dargestellt sind einige, wichtige Publikationen zur SSC und deren Ätiopathogenese. Aus Übersichtlichkeitsgründen wurden die Kategorien ICB und SAB sowie Sepsis und Infektion zusammengefasst. ICB = intrazerebrale Blutung, SAB = Subarachnoidalblutung.

Zusammenfassend wird diskutiert, dass die SSC-CIP gehäuft bei Personen auftritt, die eine extreme Gewebeerstörung erleiden, wie im Rahmen von Polytraumata oder von großen operativen Eingriffen [31].

In vielen Studien wird die zusätzliche Bedeutung einer Sepsis für die Pathophysiologie der SSC diskutiert. In dem hier untersuchten Kollektiv wurde ein septischer Krankheitsverlauf bei 91 Patientinnen und Patienten während der Dauer ihres

Krankenhausaufenthaltes dokumentiert ($n = 125$). Vergleichbare Ergebnisse liegen in der publizierten Literatur vor. Als häufigste Gründe für die Entwicklung einer SSC-CIP sind lebensbedrohliche Polytraumata, Langzeitaufenthalte auf der Intensivstation im Rahmen schwerer Erkrankungen und komplexe Operationen beschrieben [19]. Jaeger et al. beschreiben in ihrem Kollektiv Patientinnen und Patienten, die nach Erleiden schwerer Traumatata, intrazerebraler Blutungen oder postoperativer Komplikationen eine SSC-CIP entwickelten [36]. Leonhardt et al. berichten über 16 Patientinnen und Patienten, die sich nach Polytraumata, Verbrennungsverletzungen, Herz-Thorax-chirurgischen Eingriffen, Blutungen und Hirnblutungen sowie nach respiratorischer Insuffizienz im Krankenhaus befanden [31]. In der Studie von Kirstein et al. waren Sepsis, Polytrauma und Herz-Thorax-Chirurgie die häufigsten Gründe für einen Krankenhausaufenthalt, der zur SSC-CIP führte [10]. Die Erkrankung der SSC-CIP mit auslösenden oder begleitenden, septischen Krankheitsverläufen schreitet sehr rasch voran und führt meist zu einer Leberzirrhose [17]. Analog zu den bisher publizierten Ergebnissen, waren auch in diesem Kollektiv Polytrauma, Operationen und Infektionen häufige Auslöser einer SSC.

Im Vergleich zu den meisten Literaturquellen ist hervorzuheben, dass die Sepsis in dieser Arbeit nicht als eigenständige Kategorie eines Auslösers der SSC gelistet wurde. Dies lag daran, dass sehr viele Patientinnen und Patienten im Verlauf ihres intensivstationären Krankenhausaufenthaltes aufgrund anderer Grunderkrankungen oder Auslösefaktoren einen zusätzlichen septischen Krankheitsverlauf entwickelten. Aus diesem Grund wurde die septische Komplikation eines intensivmedizinischen Aufenthaltes gesondert berücksichtigt und als Risikofaktor für die Pathogenese der SSC-CIP aufgenommen.

Um die Prädisposition für die Entstehung einer SSC im Rahmen eines Langzeitintensiv Aufenthaltes zu erklären, postulieren Jaeger et al., dass die hepatotoxischen Effekte der intensivmedizinischen Behandlung, in Kombination mit einer genetischen Prädisposition, mit cholestatischen Reaktionen auf Medikamente zu reagieren, zusammenhängen könnten [36].

In dieser Arbeit waren die Patientinnen und Patienten ($n = 114$) durch das auslösende Ereignis im Mittel 67.05 ± 43.35 Tage in intensiv- und normalstationärer Behandlung. Dies entspricht der Hypothese eines langen intensivmedizinischen Aufenthaltes als Risikofaktor. So beschreiben einige Autoren, dass eine SSC-CIP während eines

Langzeitintensiv Aufenthaltes ausgelöst werden kann [19, 37]. Es wird davon ausgegangen, dass circa eine von 2000 intensivpflichtigen Personen an einer SSC-CIP erkrankt [37]. Die Autoren um Leonhardt et al. beschreiben in Ihrem Kollektiv, dass sich die SSC oftmals in relativ kurzer Zeit nach Aufnahme auf eine Intensivstation manifestiert. Sie postulieren zudem, dass für die Entwicklung der SSC-CIP kein Langzeitintensiv Aufenthalt über mehrere Wochen nötig sei [31].

Für die Pathogenese der SSC werden im Wesentlichen zwei unterschiedliche Hypothesen diskutiert. Zum einen wird davon ausgegangen, dass die pathologischen Veränderungen der Gallengänge bei der SSC-CIP meist durch ein einzelnes Ereignis ausgelöst werden können, bei dem sehr viele Cholangiozyten irreversibel geschädigt werden [38]. Die zweite Hypothese beschreibt eine zweistufige Pathophysiologie, bei der zum einen ischämische Vorgänge, die die Makro- oder Mikrozirkulation der Gallengänge einschränken, auslösend sind. Zum anderen besteht eine lokale toxische Wirkung durch sogenannte toxische Gallenflüssigkeit. Diese ist dabei durch das Fehlen protektiver Phospholipide charakterisiert, welche normalerweise verhindern, dass die Galle das umliegende Gewebe angreift. Beide Mechanismen führen letztendlich zur irreversiblen Schädigung der Cholangiozyten [8].

Insbesondere für die initiale Schädigung werden bestimmte Risikokonstellationen aufgeführt und untersucht. Neben der Sepsis werden einige weitere Risikofaktoren für die Entstehung der SSC diskutiert. Hierzu gehören Hochdosiskatecholamintherapie, arterielle Hypotonie, parenterale Ernährung und Beatmungsdrücke mit einem PEEP > 10 cm H₂O [8]. Des Weiteren wurden Nierenersatzverfahren als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität bei SSC-CIP-Erkrankten beschrieben [13]. In dieser Arbeit waren 75 Patientinnen und Patienten katecholaminpflichtig ($n = 116$), 107 Patientinnen und Patienten beatmungspflichtig ($n = 122$) und bei 48 Patientinnen und Patienten bestand eine Dialysetherapie ($n = 118$) im Rahmen des SSC-auslösenden Krankenhausaufenthaltes.

4.2 Sondersituation: SSC-CIP und post-COVID-19-Cholangiopathie (SSC-COVID)

Ein interessanter aktueller Aspekt ist die pathophysiologische Nähe der Post-COVID-19-Cholangiopathie und der SSC-CIP. Erstmals wurde diese Entität in Fallserien beschrieben – so zum Beispiel bei drei jungen Erwachsenen, die nach einer COVID-19 Infektion anhaltend erhöhte Cholestaseparameter aufwiesen. Es konnten folgende Ähnlichkeiten zur SSC-CIP gefunden werden: endoskopische und weitere bildgebende Befunde des Gallengangsystems, Schädigungen und Nekrosen der Gallengangepithelien, Fibrosierungsvorgänge der Leber sowie das Fortschreiten zur sekundär biliären Zirrhose. Aufgrund dessen nehmen die Autoren an, dass die Post-COVID-19-Cholangiopathie eine Mischform aus SSC-CIP und direktem Leberschaden durch das SARS-CoV-2-Virus darstellt [39]. Zur Entstehung der Post-COVID-19-Cholangiopathie werden bislang folgende Faktoren als Auslösefaktoren diskutiert: medikamenteninduzierte Leberschädigungen, hypoxisch-ischämische Leberschäden, hyperinflammatorische Zytokinfreisetzung, bereits vor der Infektion bestehende Lebererkrankungen sowie die direkte Schädigung der Cholangiozyten durch das SARS-CoV-2-Virus [40]. Inwiefern es sich in solchen Fällen um eine alleinige SSC-CIP oder um direkte Schädigungen der Leber durch das Coronavirus handelt, muss in weiteren Studien untersucht und in der Terminologie festgelegt werden.

Folgende Therapieansätze der Post-COVID-19-Cholangiopathie kamen bereits zum Einsatz, blieben bisher allerdings ohne wegweisenden Erfolg: UDCA, Steroidtherapie, Plasmapherese und Interventionen im Rahmen einer ERC. Erste Hinweise auf erfolgsbringende therapeutische Ansätze zeigt eine Fallserie, die 2023 veröffentlicht wurde. Hier konnte bei zwei Erkrankten eine signifikante Verbesserung der Leberfunktion durch die Verabreichung von Thrombozytenaggregationshemmern erreicht werden [41].

4.3 Klinik und Diagnostik der SSC

4.3.1 Klinische Symptomatik und Laborparameter bei Patientinnen und Patienten mit SSC

Patientinnen und Patienten in frühen klinischen Stadien der SSC zeigen nur selten Symptome. Hinweis auf cholestatische Prozesse geben lediglich erhöhte Leberwerte, insbesondere die alkalische Phosphatase sowie die γ -Glutamyltransferase. Differentialdiagnostisch ist die SSC zu Erkrankungsbeginn sehr schwer einzuordnen und wird oft übersehen [2]. Auch in dieser Arbeit war das mit Abstand häufigste Erstsymptom der Anstieg mindestens eines Cholestaseparameters. So zeigten 134 Patientinnen und Patienten initial eine Erhöhung von AP, GGT und/oder Bilirubin. Mit 67 Erkrankten lag immerhin bei fast der Hälfte der Gesamtstichprobe zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Sklerenikterus vor. Bei 56 Erkrankten ließ sich ein Hautikterus beobachten. Weitere 44 Patientinnen und Patienten entwickelten Fieber. Im Krankheitsverlauf nach SSC-Erstdiagnose wurden nun auch gehäuft Sklerenikterus ($n = 92$), Hautikterus ($n = 85$), Fieber ($n = 68$) und Pruritus ($n = 47$) beschrieben. Ebenso konnten vermehrt Symptome der Cholestase, wie acholischer Stuhlgang ($n = 37$) und Dunkelverfärbung des Urins ($n = 35$), beobachtet werden. Das Auftreten von Oberbauchschmerzen wurde von 36 Patientinnen und Patienten im Verlauf der Erkrankung berichtet. Diese Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass erhöhte Cholestaseparameter, gepaart mit Sklerenikterus, bei dazu passender zugrundeliegender Anamnese mit einem Intensivaufenthalt oder kritischem Ereignis suspekt für das Vorliegen einer SSC sein können. Es wäre durchaus sinnvoll, diese Parameter noch genauer im prospektiven Setting zu untersuchen und möglicherweise einen Screening-Algorithmus für Patientinnen und Patienten zu etablieren, die potentiell gefährdet sind, eine SSC zu entwickeln.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrugen in diesem Kollektiv die AP im Mittel 797.93 U/l ($n = 126$), die GGT 906.45 U/l ($n = 111$) und das Gesamtbilirubin 7.63 mg/dl ($n = 127$). Hier fällt vor allem der mehr als 15-fache Anstieg der GGT über die Norm auf. Im Studienkollektiv von Leonhardt et al. ergab sich ebenfalls die GGT als dominanter Laborparameter einer SSC [31]. Auch in einer weiteren Studie zeigten sich bei den Patientinnen und Patienten erhöhte Cholestaseparameter. Hier waren ebenso die GGT, aber auch die AP mit einem deutlichen Anstieg der Mittelwerte von 445 U/l und 1660 U/l verändert [17]. Die Transaminasen waren in dieser Promotionsarbeit im Mittel

um etwas mehr als das Zweifache der Norm erhöht. Die GOT stellte sich mit einem Mittelwert von 113.34 U/l ($n = 124$), die GPT mit 119.18 U/l ($n = 125$) dar.

In der Studie von Benninger et al. zeigte sich als frühes Anzeichen der SSC eine dauerhafte Erhöhung der GGT auf über das Zweifache der Norm. Die Transaminasen stiegen erst im Verlauf an, wenn sich die Cholestase ausbildete [12]. Zusammenfassend waren in dieser Arbeit alle Cholestaseparameter, zum Teil mehrfach im Vergleich zum Referenzwert, erhöht. Auch dies sollte, wie oben bereits genannt, in einem möglichen Screening-Algorithmus zur SSC-Erstdiagnostik Eingang finden.

Der Quick-Wert kann bei chronisch cholestatischen Erkrankungen durch einen Vitamin-K-Mangel erniedrigt sein. Dieser kommt durch die unzureichende Abgabe von Gallensäuren in den Darm zustande [1]. In dieser Arbeit lag der Quick-Wert im Mittel bei 89.04% und damit im Normbereich. Analog hierzu war die INR mit einem Mittelwert von 1.10 ebenso im Referenzbereich.

Als Zeichen einer bereits eingeschränkten Syntheseaktivität der Leber konnte ein erniedrigtes Serumalbumin mit einem Mittelwert von 30.60 g/l nachgewiesen werden. Dies könnte auf eine bereits bei Erstdiagnose beginnende, eingeschränkte Leberfunktion hindeuten.

Das C-reaktive Protein lag mit einem Mittelwert von 60.15 mg/l etwa zwölfmal höher als die Norm. Dies kann als Ausdruck der oftmals bestehenden entzündlichen Aktivität im geschädigten Gallengangsystem im Sinne einer Cholangitis zu interpretieren sein.

Die Entwicklung des MELD-Scores als Verlaufsparemeter der Leberfunktion mit Bestimmung zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten (Erstdiagnose und klinischer Verlauf) konnte in diesem Kollektiv nur bei 52 Erkrankten ermittelt werden. Er betrug zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Mittel 11.33 Punkte, wohingegen er im Krankheitsverlauf mit 11.35 Punkten nur minimal höher lag. Zu erwähnen ist, dass bei den restlichen 89 SSC-Erkrankten aufgrund fehlender Follow-ups oder Laborbestimmungen kein MELD-Score zu zwei Zeitpunkten erhoben werden konnte. Zudem gingen die MELD-Scores von schwer Erkrankten, die rasch nach Erstdiagnosestellung verstarben, aufgrund eines fehlenden zweiten Messzeitpunktes nicht in die Analyse ein, was die MELD-Score-Mittelwerte im Verlauf möglicherweise niedriger aussehen lässt. Voigtländer et al. zeigen, dass eine Erhöhung des MELD-Scores mit einer gesteigerten Mortalität der SSC-CIP-Erkrankten einhergeht [13].

4.3.2 Stellenwert von ERC und anderen bildgebenden Modalitäten für die Diagnosestellung der SSC

Die diagnostische Modalität, die zur endgültigen Erstdiagnosestellung in dieser Arbeit führte, bestand bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten in der Durchführung einer ERC ($n = 105$). Am zweithäufigsten wurde die Diagnose mittels MRCP gestellt ($n = 15$), gefolgt von der histologischen Untersuchung von Lebergewebe ($n = 10$). Lediglich zwei Fälle wurden jeweils mittels Sonographie und PTC diagnostiziert. Die Sonographie des Abdomens ist eine gute und zu Beginn einer neu aufgetretenen Cholestase die initial meist genutzte Untersuchungsmethode. Zur Frühdiagnostik der SSC ist die Abdomensonographie allerdings nur eingeschränkt geeignet [7]. Dies liegt unter anderem daran, dass die biliären Casts ein normales Gallenwegsystem imitieren können [13].

Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) stellt nach wie vor den Goldstandard in der Diagnostik der SSC dar. Mithilfe dieser kann man bei SSC-Erkrankten biliäre Strikturen und Dilatationen der intrahepatischen Gallenwege erkennen. Kleine und peripher gelegene Gallenwege sind oftmals obliteriert [2]. Die MRCP stellt als eine nichtinvasive bildgebende Methode des Gallengangsystems eine geeignete Alternative zur ERC dar [9]. Laut Kim et al. seien in der MRCP sogar alle Veränderungen analog zur ERC gefunden worden, weshalb die MRCP durchaus die ERC in der Diagnosestellung ersetzen könne [42].

Wenn die SSC mittels MRCP oder anderen nicht-invasiven Verfahren diagnostiziert wird, so bleibt jedoch immer noch die Frage offen, inwiefern Interventionsbedarf am Gallengangsystem besteht. So kann im Rahmen der ERC besser beurteilt werden, ob beispielsweise eine Castextraktion oder die Behandlung einer dominanten Stenose notwendig und zielführend ist [7]. Zusätzlich zur fehlenden Interventionsmöglichkeit ist ein weiterer Nachteil der MRCP, dass diese nicht oder nur eingeschränkt bei Patientinnen und Patienten mit Herzschrittmacher eingesetzt werden kann [13]. Zudem ist aus der klinischen Praxis bekannt, dass für die MRCP eine besondere Anpassung von Beatmungsparametern bei intensivpflichtigen Patientinnen und Patienten notwendig ist, um Bewegungsartefakte zu minimieren.

Einige Autoren sind der Auffassung, dass es durch die Invasivität der ERC mit gegebenenfalls zurückhaltender Indikationsstellung relativ lange dauern kann, bis die SSC diagnostiziert wird. Insbesondere bei schwer kranken und intensivpflichtigen Personen ist man in der Durchführung invasiver Eingriffe oft zurückhaltend [1]. Im

Gegensatz hierzu konnte diese Arbeit analog zur Arbeitsgruppe um Voigtländer et al. zeigen, dass eine ERC durchaus bei kritisch Kranken durchgeführt werden kann, ohne dass größere Nachteile oder Komplikationen für diese entstehen. Die Diagnose kann unmittelbar während der Untersuchung anhand des fluoroskopischen Bildes der Gallengangmorphologie gestellt werden. Ein weiterer Vorteil der ERC ist, dass man während des Eingriffs Gallenflüssigkeit zur mikrobiologischen Analyse und gezielten antimikrobiellen Therapie gewinnen kann [13]. Bezüglich der Methodik dieser Arbeit ist zu erwähnen, dass lediglich das Verfahren erfasst wurde, das die endgültige SSC-Erstdiagnosestellung ermöglichte. Eine vergleichende wissenschaftliche Untersuchung unterschiedlicher diagnostischer Modalitäten existiert nicht.

In einer aktuellen Studie von Weigand et al. wurde die bildgebende Methode der digital single-operator cholangioscopy (dSOC) näher untersucht. Diese ermöglicht im Vergleich zur klassischen ERCP mit Röntgendurchleuchtung eine direkte endoskopische Visualisierung des Gallengangsystems mit hoher Auflösung. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die dSOC eine sehr gute und sichere Methode darstellt, Verletzungen, entzündliche Veränderungen, Konkreme, Casts, sowie Stenosen der Gallengänge darzustellen. Dieses Verfahren gehört schon heute zur komplementären Bildgebung als zusätzlicher Standard bei der Durchführung einer ERC [43]. Somit ist es auch potentiell bei allen Untersuchungen zur zusätzlichen Diagnostik und Therapie der SSC geeignet.

4.3.3 Endoskopisch-fluoroskopische Phänotypen und Histologie der SSC

Anhand der endoskopisch-fluoroskopischen Bildgebung kann die SSC in unterschiedliche Phänotypen und Erkrankungsstadien eingeteilt werden. Es ist beschrieben, dass sich zum Erkrankungsbeginn im ersten Stadium oft biliäre Casts finden lassen. Wenn die Erkrankung fortschreitet, kann man im zweiten Stadium eine zunehmende Destruktion der intrahepatischen Gallenwege mit Fibrose feststellen, die im dritten und letzten Stadium zur nahezu vollständigen Obliteration der Gallengänge führt, sodass nur noch ein gering ausgebildetes zentrales Gallengangsystem verbleibt [31]. In dieser Arbeit konnten alle dieser endoskopisch-fluoroskopischen Befunde dargestellt werden. So wurden bei 63 Patientinnen und Patienten biliäre Casts und bei 94 Personen destruierte und rarefizierte Gallengänge ($n = 136$) festgestellt. Somit

ergaben sich bei knapp 70% der Erkrankten in dieser Dissertation Veränderungen, die laut Leonhardt et al. dem Stadium zwei bis drei zuzuordnen sind und somit fortgeschrittene SSC-Krankheitsverläufe darstellen.

Die charakteristische bildgebende Diagnose der SSC wurde in einer anderen Studie anhand multipler Stenosierungen und Dilatationen des intrahepatischen Gallengangsystems gestellt, die den Gallengängen einen perlschnurartigen Aspekt verleihen [35]. Bei etwas mehr als der Hälfte aller Personen in dieser Arbeit fanden sich multiple Stenosierungen ($n = 73$) sowie auch prästenotische Dilatationen ($n = 71$) der intrahepatischen Gallengänge. Analog zu diesen Ergebnissen bildeten sich in der Studie von Benninger et al. zuerst leichte intrahepatische Veränderungen der Gallenwege aus, gefolgt von multiplen Strikturen und ubiquitären Gallengangdilatationen [12]. In der Studie von Voigtländer et al. an 54 SSC-Erkrankten zeigten sich in der ERC multiple diffuse Stenosierungen der intrahepatischen Gallenwege (67%). Darüber hinaus konnten bei fast allen Erkrankten (97%) biliäre Casts in der Bildgebung erfasst werden, welche als spezifisches Charakteristikum der SSC diskutiert werden [13, 31].

In dieser Arbeit war der DHC bei 83 (61.0%) Patientinnen und Patienten von einer oder mehreren bildgebenden Veränderungen betroffen. Von diesen 83 Personen zeigten 36 Erkrankte eine Dilatation des DHC, 31 Patientinnen und Patienten Kontrastmittelaussparungen und 14 Erkrankte Wandunregelmäßigkeiten. Bei 34 Patientinnen und Patienten zeigte sich der DHC stenosierte. Jaeger et al. beschreiben, dass in ihrem untersuchten Patientenkollektiv vor allem die intrahepatischen Gallengänge von den pathologischen Veränderungen betroffen waren, wohingegen der DHC nur leichte bis keine Veränderungen aufwies [36]. In dieser Arbeit finden sich mit über 60% der Patientinnen und Patienten im Vergleich relativ viele SSC-Erkrankte mit Veränderungen, die auch den DHC betreffen. Auch nach Leonhardt et al. seien bei der SSC hauptsächlich die intrahepatischen Gallenwege betroffen, wohingegen sich die Veränderungen des extrahepatischen Gallengangsystems als gering darstellen [31]. Dieser Unterschied kann jedoch daran liegen, dass in dieser Promotionsarbeit auch Unregelmäßigkeiten und Kontrastmittelaussparungen als DHC-Veränderung gewertet wurden, was eventuell die Fallzahl gegenüber anderen Studien erhöhen

könnte. In einer Studie von Engler et al. zeigten sich bei einem von neun Erkrankten Gangunregelmäßigkeiten und Einengungen des DHC [17].

Insgesamt lässt sich feststellen, dass in dieser Arbeit der Großteil der Patientinnen und Patienten prädominant Veränderungen des intrahepatischen Gallengangsystems aufwies. Anders als in der Literatur beschrieben, waren auch im DHC als Bestandteil der extrahepatischen Gallengänge bei vielen Patientinnen und Patienten morphologische Auffälligkeiten nachweisbar.

Die initiale Schädigung in der Pathogenese der SSC deutet auf eine Destruktion der portalen Gallengänge hin. Dies konnte in histologischen Untersuchungen von Leberbiopsien nachgewiesen werden [7]. Im hier untersuchten Kollektiv lagen histologische Untersuchungen von 85 Patientinnen und Patienten vor. Die Materialgewinnung fand entweder durch eine Leberbiopsie statt oder lag als chirurgisches Resektat nach Hemihepatektomie oder Hepatektomie/LTX vor. Bei mehr als 65% der Betroffenen waren fibrotische ($n = 56$) und cholestatische Veränderungen ($n = 58$) der Leber nachweisbar. Eine manifeste Leberzirrhose zeigte sich bei 35 (41.2%) Personen. In 62 histopathologischen Proben (72.9%) fand man Entzündungszellinfiltrate und in 45 (52.9%) Proben Gallengangsproliferate.

Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in der Literatur. Engler et al. beschreiben in den durchgeführten Leberbiopsien ($n = 7$) Gallengangsproliferate sowie Entzündungszellinfiltrate und Fibrosierungsvorgänge. Eine Zirrhose konnte in drei der sieben Leberbiopsien detektiert werden [17]. In einer Studie von Kulaksiz et al. zeigten sich bei allen biopsierten Patientinnen und Patienten ($n = 18$) Gallengangsproliferate, Entzündungszellinfiltrate sowie eine portale Fibrose [35]. Benninger et al. berichten in ihrer Stichprobe ($n = 4$) über Fibrosierungsvorgänge bei drei Erkrankten und über eine manifeste Leberzirrhose bei einem Patienten. Zudem postulieren die Autoren in ihrer Arbeit, dass die Ausbildung von „Gallengang-Neoduktuli“ den Galleabfluss kompensatorisch verbessern könnte [12]. Dies wird in ähnlicher Weise von Degott et al. bei Patientinnen und Patienten mit medikamenteninduzierter cholestatischer Hepatitis beschrieben [44]. Fibrotische Veränderungen der Leber treten im Rahmen einer SSC-CIP sehr rasch nach Erkrankungsbeginn, innerhalb weniger Monate, auf [31]. Aufbauend auf der Fibrose beobachteten Ben-Ari et al. bei vier Patientinnen und Patienten, dass sich die Leberzirrhose sehr schnell, innerhalb von zwölf Monaten, ausbildete [9].

Esposito et al. schlagen ein kategorisches Modell vor, um die histologischen Veränderungen der SSC-CIP genauer einzuteilen. Durch eine initiale Schädigung der portalen Gallengänge kommt es zu degenerativen Veränderungen der Gallengangepithelien, wie zum Beispiel zu einer zytoplasmatischen Vakuolisierung oder zum Verlust der Polarität des Zellkerns. Zudem kann die Schädigung zu portalen Umstrukturierungen führen. Dazu gehören Ödembildung, Gallengangsproliferate und Immigration von Immunzellen. Dies kann schließlich in Summe zu sekundären Veränderungen des Leberparenchyms führen, die sich in Bilirubinostase und cholestatischen Nekrosen widerspiegeln [11]. Trotz all dieser Ergebnisse sprechen sich einige Autoren gegen die diagnostische Wertigkeit einer Leberbiopsie aus, da die daraus gewonnenen Erkenntnisse dennoch sehr limitiert wären [13].

4.3.4 Mikrobiologisches Keimspektrum der Gallenflüssigkeit bei Patientinnen und Patienten mit SSC

Zusätzlich zu histologischen Befunden wurden in dieser Arbeit die mikrobiologischen Keimspektren gewonnener Galleaspirate der SSC-Erkrankten - insbesondere im Hinblick auf die gezielte antibiotische Behandlung einer Cholangitis - genauer analysiert ($n = 111$). Insgesamt lag eine polymikrobielle Besiedelung vor. Bei 52 Personen zeigten sich ein bis zwei Keime in der Galle. Bei weiteren 35 Erkrankten waren drei bis fünf Keime kultivierbar und bei 18 Patientinnen und Patienten waren sechs oder mehr Keime nachweisbar. Bei lediglich sechs Personen konnte mikrobiologisch kein Keimwachstum nachgewiesen werden.

Insgesamt lag bei 94.6% der Erkrankten eine Keimbesiedelung der Gallenflüssigkeit mit Bakterien oder Pilzen vor. Dies hat somit auch direkte Folgen auf die therapeutischen Maßnahmen und das weitere klinische Management und verdeutlicht den Stellenwert einer ERC zur Asservierung von Gallenflüssigkeit im diagnostischen Algorithmus.

Die mit Abstand am häufigsten detektierten Spezies in der Gallenflüssigkeit waren *E. faecium* ($n = 62$, 55.9%) und *Candida*-Spezies ($n = 52$, 46.9%). *E. coli* und *E. faecalis* waren bei jeweils 28 (25.2%) Patientinnen und Patienten kultivierbar, gefolgt von *Klebsiella pneumoniae* ($n = 22$, 19.8%), vergrünenden *Streptokokken* ($n = 17$, 15.3%), *Enterobacter cloacae* ($n = 16$, 14.4%), koagulasenegativen *Staphylokokken* ($n = 15$, 13.5%) und *Pseudomonas aeruginosa* ($n = 13$, 11.7%). In der Studie von Voigtländer et al. wurde von 73 SSC-CIP-Erkrankten Galle gewonnen und mikrobiologisch

analysiert. Es zeigte sich, ähnlich wie in diesem Kollektiv, eine prädominante Besiedelung mit *Candida-Spezies*, *E. faecium* und *Pseudomonas aeruginosa* [45]. Durch das bei schwer Erkrankten oftmals sehr umfassende, antibiotische Regime, kann es zur Selektion von *Enterokokken spp.* kommen [1]. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in diesem Kollektiv wider.

Ein Erklärungsansatz für das Spektrum der mikrobiellen Besiedelung der Gallengänge könnte sein, dass bei kritisch Kranken oftmals eine Schädigung der Mukosa der Verdauungsorgane auftritt, die die Translokation der dort vorhandenen Bakterien auf andere Organsysteme ermöglicht [46].

Da sowohl bei Patientinnen und Patienten mit SSC-CIP, als auch bei kritisch Kranken ohne Leberkrankung per se dysbiotische Veränderungen des Mikrobioms im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe vorliegen, stellt sich die Frage, ob bestimmte Unterschiede im mikrobiologischen Keimspektrum die Entstehung einer SSC triggern können. Eine von Blesl et al. durchgeführte Studie konnte zeigen, dass SSC-CIP-Erkrankte im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine veränderte Zusammensetzung des Stuhlmikrobioms aufwiesen. Diesbezüglich konnte eine reduzierte Alpha-Diversität bei den Erkrankten festgestellt werden. Interessanterweise war die Alpha-Diversität auch bei kritisch kranken Personen, die keine SSC-CIP entwickelten, herabgesetzt, was als Effekt der Erkrankung und der intensivmedizinischen Therapie interpretiert werden kann. Weiterhin liegt bei schwer kranken Patientinnen und Patienten eine Störung der Darmbarriere mit erhöhter Permeabilität vor, was wiederum eine erhöhte bakterielle Translokation bei den Erkrankten begünstigt. Auch die Zusammensetzung des Gallensäureprofils unterschied sich zwischen SSC-CIP-Patientinnen und Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. Ebenso wie in der Gallenflüssigkeit kommen auch im Mikrobiom der SSC-CIP-Erkrankten, verglichen mit Gesunden, vergleichsweise deutlich mehr *Enterokokken* und *Streptokokken* vor [30].

Der genaue Mechanismus, wie es zur Besiedelung der Gallenwege bei SSC-CIP-Erkrankten kommt, ist bislang jedoch noch nicht umfassend verstanden.

4.4 Interventionelle und konservative Therapieoptionen der SSC

4.4.1 Endoskopisch interventionelle Therapie

Im gesamten Kollektiv dieser Arbeit wurden 117 (83.0%) Personen endoskopisch therapiert, wohingegen 24 (17.0%) Erkrankte keine Intervention erhielten ($n = 141$). Insgesamt wurden 105 (90.5%) Papillotomien durchgeführt. Bei 49 (42.2%) Patientinnen und Patienten wurde mindestens einmal ein Stent ins Gallengangssystem eingebracht. Die ein- oder mehrmalige Einlage einer nasobiliären Spülsonde in die Gallenwege erfolgte bei 24 (20.7%) Personen. Darüber hinaus erfolgte bei 35 (30.2%) Erkrankten mindestens einmal eine endoskopische Dilatation einer oder mehrerer Stenosen. Die Dilatationstherapie wurde mittels Dilatationskatheter (4-6 mm) oder Bougierungskatheter (5-10 Fr) durchgeführt. Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten mit biliären Casts ($n = 63$) erfolgte die Castextraktion ($n = 59$) mittels Extraktionsballon oder Körbchen. Durch endoskopische Maßnahmen, wie zum Beispiel Dilatationen, Stenteinlage und Sludgeentfernung, können die Cholestaseparameter interventionell verbessert werden [17].

Auch bei Jaeger et al. zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Laborwerte und des klinischen Wohlbefindens, nachdem eine endoskopische Therapie stattgefunden hatte [36]. In einer Studie von Voigtländer et al. zeigte sich nach erfolgter endoskopischer Intervention ein signifikanter Abfall von AP und GGT sieben bis zehn Tage nach der Intervention. Dies konnte jedoch nicht für die Laborwerte GOT, GPT und Bilirubin beobachtet werden [13]. Der Verlauf der Laborparameter nach endoskopischer Intervention wurde in dieser Arbeit nicht näher analysiert.

In Analogie zur Dilatationstherapie der Gallenwege bei dominanten Stenosen existieren valide Daten zur PSC. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2021 wurden Nutzen und Risiken von Stents gegenüber Ballondilatation bei PSC-Erkrankten verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass Stents eine höhere Rate an Komplikationen aufwiesen, insbesondere bezüglich des häufigeren Auftretens von Cholangitiden und Bakteriämien. In Bezug auf die in der Studie nachgewiesene Beseitigung cholestasetypischer Symptome scheint es jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Stent und Dilatationstherapie zu geben [47].

Zusammenfassend sind die endoskopischen Therapiemöglichkeiten auf die Extraktion von Casts, Spülen von Sludge und infizierter Gallenflüssigkeit und die Dilatation von

Stenosen beschränkt und somit lediglich symptomorientiert und auf die klinische Situation ausgerichtet.

4.4.2 Medikamentöse und antiinflammatorische Therapie

Mit 136 (96.5%) Personen wurden nahezu alle SSC-Erkrankten auch medikamentös therapiert. Der Großteil aller Patientinnen und Patienten (88.7%) erhielt das Medikament UDCA. Da der Einsatz von UDCA bei PBC- und PSC-Erkrankten einen positiven Einfluss haben kann, wird die regelmäßige Einnahme einer Dosis von 13-15 mg/kg Körpergewicht auch bei der SSC empfohlen [1]. Bisher konnte zwar nicht belegt werden, dass die UDCA-Therapie bei PSC-Erkrankten einen signifikanten Effekt auf das Überleben hatte, jedoch zeigte sich durch den Einsatz des Medikaments eine Besserung in histologischen und bildgebenden Befunden [48]. Der therapeutische Nutzen des Medikaments UDCA bei der SSC bleibt trotz alledem ungewiss und ist in keiner Studie prospektiv untersucht worden [1].

Ein weiterer großer Anteil (80.9%) des hier charakterisierten Gesamtkollektivs erhielt mindestens einmalig eine antibiotische Therapie zur Abdeckung einer bakteriellen Gallengangsinfektion. Gallengängige Antibiotika, wie Linezolid und Tigecyclin haben vermutlich das Potential das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern [1]. Hierbei ist zu beachten, dass eine ausreichend hohe Dosis gewählt wird, damit der Wirkstoff auch die Gallenflüssigkeit erreicht [2]. Außerdem zeigen die Keime, die in der Galle nachgewiesen werden, oftmals Resistenzen oder Multiresistenzen, was bei der antibiotischen Behandlung ebenso berücksichtigt werden und an die lokale sowie individuelle Resistenzlage angepasst werden muss [49].

Aufgrund der Besiedelung der Gallengänge mit diversen Pilzspezies wurde bei 46 (32.6%) Patientinnen und Patienten eine antimykotische Therapie eingeleitet. Durch die nicht unbeachtliche Häufigkeit mykotischer Gallenwegsinfektionen im hier beschriebenen Kollektiv sollte im klinischen Alltag genauer auf ein optimal angepasstes Therapieregime geachtet werden.

Zur Therapie des Pruritus erhielten 21 (14.9%) Patientinnen und Patienten Colestyramin und 14 (9.9%) Patientinnen und Patienten Antihistaminika. An der Entstehung des Pruritus sind viele verschiedene Faktoren beteiligt, die die

Beschwerden auf unterschiedlichen Wegen beeinflussen [50]. Man geht davon aus, dass bestimmte Mediatoren wie Opioide, Steroide, Lysophosphatidinsäure und Gallensalze Pruritus auslösen können. Diese werden dementsprechend als Pruritogene bezeichnet [51]. Es wird angenommen, dass Histamin keinen Mediator eines Cholestase-assoziierten Pruritus darstellt [52]. Aus diesem Grund scheint die Wirkung von Antihistaminika bei Erkrankten mit Cholestase sehr begrenzt zu sein. Stattdessen sollten Medikamente wie Colestyramin, Rifampicin, Naltrexon und Sertralin eingesetzt um die pruritogenen Beschwerden zu verbessern [51]. Derzeit gibt es auch einige experimentelle antipruritogene Therapieansätze, wie zum Beispiel Phototherapie, Cannabinoide, Albumin-Dialyse, Plasmapherese, Fibrate und Aktivkohle-Hämoperfusion [52].

Zusammenfassend kann man festhalten, dass nur einige wenige medikamentöse Therapieansätze existieren, um die SSC-CIP und deren Symptome zu behandeln, beziehungsweise den Erkrankungsverlauf positiv zu beeinflussen [37]. Kontrollierte Studien diesbezüglich fehlen.

4.5 Komplikationen der Erkrankung

In dieser Monographie wurde bei 80 (56.7%) Patientinnen und Patienten mindestens eine der folgenden Komplikationen im Krankheitsverlauf der SSC erfasst, die zumeist durch den zirrhotischen Umbau der Leber bedingt war ($n = 141$). Am häufigsten zu beobachten war das Auftreten von Aszites ($n = 57$), gefolgt von Ösophagusvarizen ($n = 28$), Leberabszessen ($n = 26$) und hepatischer Enzephalopathie ($n = 22$). Bei 13 Patientinnen und Patienten entwickelte sich ein hepatorenales Syndrom als Komplikation der fortgeschrittenen Leberzirrhose. Bei zwölf Erkrankten kam es durch infektiöse und cholestatische Prozesse zur Entstehung von Biliomen.

Damit erlitten mehr als die Hälfte aller Patientinnen und Patienten im Krankheitsverlauf eine oder mehrere Komplikationen der SSC-CIP mit zirrhotischer Konfiguration der Leber oder infektiöser Komponente. Aufgrund des raschen Fortschrittes der Erkrankung zur Leberzirrhose ist ein umfassendes Monitoring der Betroffenen mit hepatologischer Anbindung an einem spezialisierten Zentrum notwendig, um Komplikationen im besten Fall zu vermeiden oder frühestmöglich therapeutisch zu

intervenieren, beziehungsweise eine rechtzeitige Listung der Betroffenen zur Lebertransplantation in Betracht zu ziehen.

4.6 Überlebenszeitanalysen und Prognosefaktoren der Patientinnen und Patienten mit SSC

Durch die begrenzten therapeutischen Möglichkeiten stellt die Lebertransplantation für viele Patientinnen und Patienten die einzige kurative Therapieoption dar [1]. Bei den in dieser Arbeit beschriebenen SSC-Erkrankten erfolgte in 29 (20.6%) Fällen eine Lebertransplantation. Hierbei ist zu erwähnen, dass bei 3 (10.3%) dieser 29 Lebertransplantierten nach erfolgter Operation, erneut eine SSC im Sinne einer ITBL auftrat.

Mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven wurden die Patientinnen und Patienten mit SSC verschiedener Subgruppen und Risikofaktoren dichotomer Ausprägung miteinander verglichen sowie die Überlebenszeiten des Gesamtkollektivs analysiert.

Zwischen der Subgruppe der Lebertransplantierten ($n = 29$) und der Nicht-Lebertransplantierten ($n = 112$) ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebensdauer ($p = .189$). Das Ein-Jahres-Überleben betrug in der Gruppe der Lebertransplantierten 86%, das Drei-Jahres-Überleben 82%. Bei den Nicht-Transplantierten lagen die beiden Werte mit 74% und 67% unter denen der Vergleichsgruppe. Im Kollektiv von Leonhardt et al. ($n = 16$) lag das Ein-Jahres-Überleben von Personen nach Lebertransplantation bei 85% und das Drei-Jahres-Überleben bei 83% [31]. In einer weiteren Studie zeigte sich nach erfolgter Lebertransplantation eine signifikante Reduktion der Häufigkeit cholangitischer Episoden und antibiotischer Therapiemaßnahmen, der Intensität des Pruritus und der Anzahl notwendiger Krankenhausaufenthalte [25].

Bei SSC-Erkrankten muss die Lebertransplantation als kurative Therapieoption durch mögliche Kontraindikationen, bedingt durch die Schwere der Grunderkrankung, sorgfältig in Betracht gezogen werden [7]. Es bleibt festzustellen, dass die Lebertransplantierten höhere Ein- und Drei-Jahres-Überlebensraten aufweisen. Die Ursache für die fehlende statistische Signifikanz in diesem Kollektiv kann in den hier unterschiedlich großen Stichproben der Transplantierten und Nicht-Transplantierten liegen sowie in den zum Teil unvollständigen Follow-up-Daten. Eine Metaanalyse 16

verschiedener Studien, die den Effekt der Lebertransplantation auf die Mortalität SSC-Erkrankter untersucht, zeigt, dass eine Lebertransplantation mit einer statistisch signifikant besseren Prognose im Sinne einer geringeren Mortalität einhergeht [53].

In der univariaten Analyse zeigten sich in sechs verschiedenen Subgruppen beziehungsweise bei sechs verschiedenen Risikofaktoren signifikante Unterschiede. Dabei gingen folgende vier Faktoren mit einer statistisch signifikant geringeren Überlebensdauer einher:

- a. Vorhandensein biliärer Casts ($p = .025$)
- b. Initiale Dialysepflichtigkeit ($p = .001$)
- c. MELD-Score bei Erstdiagnose ≥ 15 ($p = .000$)
- d. CRP bei Erstdiagnose ≥ 8 mg/l ($p = .008$).

Die Faktoren endoskopische Dilatationstherapie ($p = .007$) und weibliches Geschlecht ($p = .023$) hatten eine günstigere Prognose und zeigten statistisch signifikant längere transplantatfreie Überlebenszeiten.

Um abhängige Einflussvariablen auszuschalten, wurde im Anschluss an die univariate Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Tests, eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wurden die sechs signifikanten Kategorien aus den Log-Rank-Tests jeweils gegeneinander geprüft, unter der statistischen Annahme, dass die Bedingungen der anderen fünf Kategorien gleich blieben.

In der Cox-Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass ein MELD-Score ≥ 15 Punkte mit einer Hazard Ratio von 7.850 (95%-KI = 3.362 - 18.333) in diesem Setting einen unabhängigen prognostischen Faktor für eine signifikant geringere, transplantatfreie Überlebensdauer darstellt ($p = .000$). SSC-Erkrankte mit einem MELD-Score ≥ 15 Punkte hätten somit im Vergleich zu den Personen mit einem Score < 15 Punkten, ein 7.85-fach erhöhtes Risiko zu versterben oder eine Lebertransplantation zu benötigen. Als weiteres wichtiges Ereignis konnte gezeigt werden, dass eine endoskopische Dilatationstherapie mit einem statistisch signifikant längerem, transplantatfreien Überleben einherging (HR = 0.245, 95% KI = 0.105 - 0.570, $p = .001$). Diesbezüglich muss ein Selektionsbias diskutiert werden, da eine Dilatationstherapie nicht bei allen Patientinnen und Patienten durchführbar ist. Bei

Erkrankten mit prädominanter Cast-Formation besteht beispielsweise keine klinisch-medizinische Indikation dieser Therapiemodalität.

Die anderen vier Kategorien zeigten in der Cox-Regressionsanalyse in diesem Setting keine signifikanten p -Werte.

In einer Studie von Voigtländer et al. stellte sich in der Cox-Regressionsanalyse ebenfalls ein erhöhter MELD-Score als unabhängiger Risikofaktor für einen früher eintretenden Tod dar (HR = 1.174, 95%-KI = 1.037 - 1.329, $p = .014$). Auch der initiale Einsatz einer Nierenersatztherapie konnte in dieser Studie als unabhängiger prognostischer Faktor für einen ungünstigen Verlauf identifiziert werden (HR = 2.321, 95%-KI = 1.031 - 5.229, $p = .042$) [13]. Dialysepflichtige Patientinnen und Patienten wiesen in dieser Arbeit zumindest im univariaten Analyseteil eine statistisch signifikant, geringere transplantatfreie Überlebensdauer auf. Dies kann aber auch Ausdruck dessen sein, dass Personen mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz generell eine niedrigere Lebenserwartung aufweisen [54].

Die in dieser Monographie ausgewerteten Daten zum positiven Einfluss einer endoskopischen Dilatationstherapie auf das transplantatfreie Überleben der Patientinnen und Patienten mit SSC legen nahe, die Indikation zur Dilatation eines Gallengangs oder mehrerer Gallengänge zu prüfen und therapeutisch in diesem spezifischen Patientenkollektiv durchzuführen.

Eine Studie aus dem Jahr 2022 untersuchte erstmals den Effekt endoskopischer Therapiemaßnahmen (Ballondilatation, Stenteinlage, Castextraktion) auf das transplantatfreie Überleben der SSC-Erkrankten ($n = 80$). Anders als in dieser Arbeit konnte jedoch kein signifikanter Effekt einer der endoskopischen Therapiemodalitäten auf die Überlebensdauer gezeigt werden [55].

Im Gegensatz dazu finden sich in der Fachliteratur diverse Studien zur Dilatationstherapie bei Patientinnen und Patienten mit PSC. In einer prospektiven Studie erfolgte bei 96 PSC-Erkrankten eine Dilatationstherapie der Gallengänge. Es konnte gezeigt werden, dass eine endoskopische Aufweitung der Gallenwege mit einem verlängerten transplantatfreien Überleben einhergeht [56]. Eine weitere Studie untersuchte 117 PSC-Erkrankte, von denen 84 eine endoskopische Intervention

(Dilatationstherapie, Steinentfernung, Drainage) benötigten. Hierbei wurde bei 59 Erkrankten mindestens einmal eine Ballondilatation der Gallengänge durchgeführt. Es wurden sowohl intra-, als auch extrahepatische Gallengänge dilatiert. Es konnte gezeigt werden, dass Personen nach erfolgter endoskopischer Therapie im dritten und vierten Jahr des Überlebens eine signifikant höhere Überlebensdauer aufwiesen, als das sogenannte Mayo-Clinic-Model vorhersagt. Nach drei Jahren lebten noch 86.8% der Personen, nach vier Jahren 82.8% [57]. Das Mayo-Clinic-Model ist ein Tool, welches anhand klinischer Parameter (Alter, Albumin, Bilirubin, GOT, Varizenblutungen) die Überlebensdauer von Patientinnen und Patienten mit PSC abschätzt [58].

Diese Daten konnten in weiteren prospektiven Studien bestätigt werden. Stiehl et al. untersuchten 106 Patientinnen und Patienten mit PSC, von denen 52 eine endoskopische Dilatationstherapie erhielten. Auch hier zeigte sich bei diesen im Vergleich zum Mayo-Clinic-Model ein signifikant längeres transplantatfreies Gesamtüberleben [59].

Die Arbeitsgruppe um Rupp et al. führte eine große retrospektive Studie zum Effekt der endoskopischen Dilatationstherapie bei PSC-Erkrankten durch. Die Patientinnen und Patienten wurden bei Vorliegen einer dominanten Stenose in vorher bestimmten Intervallen regelmäßig zur endoskopischen Dilatationstherapie einbestellt - unabhängig von Laborparametern und klinischer Symptomatik. Hierdurch zeigten sie eine signifikant höhere Überlebenszeit. Die Autoren gehen davon aus, dass dies deshalb so ist, weil durch die fest terminierten Interventionen chronische Leberschäden durch biliäre Obstruktionen und Infektionen vermieden werden [60].

Im Vergleich zur PSC ist herauszuarbeiten, dass vor allem die SSC-CIP deutlich schneller voranschreitet und somit auch rascher in eine Leberzirrhose mündet, als die PSC. Bis zur manifesten Leberzirrhose vergehen oftmals nur wenige Monate. Eine SSC medikamentöser oder autoimmuner Genese scheint eine bessere Prognose zu haben als eine SSC-CIP [1, 61]. Diese zeichnet sich durch hohe Mortalitätsraten, insbesondere während des intensivmedizinischen Aufenthaltes, aus [2, 37].

Für diese frühe Diagnostik und endoskopische Therapieverfahren könnten prognostisch unabhängige Faktoren einen wesentlichen Bestandteil darstellen, die gezielt im Krankheitsverlauf erhoben und eingesetzt werden, um im besten Fall das Outcome und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zu verbessern. Hierzu kann diese Arbeit einen Anfang bilden und Material für weitere prospektive Forschungsarbeiten liefern.

4.7 Limitationen und Stärken der Arbeit

Limitiert wird die Aussagekraft dieser Arbeit durch das retrospektiv unizentrische Design. Außerdem ergaben sich je nach untersuchtem Parameter aufgrund teilweise fehlender Werte auch unterschiedliche Stichprobengrößen, da in den einzelnen klinischen Aufenthalten nicht bei jedem Patienten oder jeder Patientin standardisiert die gleichen Variablen erfasst wurden.

Um eine bessere Kontrolle von Störvariablen zu erreichen, wurde zusätzlich zur univariaten Analyse eine multivariate Auswertung durchgeführt. Die prognostischen Faktoren für ein längeres oder kürzeres transplantatfreies Überleben sind dennoch nicht als kausal anzusehen. Definitiv beantworten lassen sich diese wissenschaftlichen Fragestellungen nur durch ein prospektives Studiendesign, beziehungsweise im Rahmen randomisierter Studien.

Publizierte Artikel über Prognosefaktoren der SSC sind bisher eine Seltenheit, weshalb diese Monographie eine wichtige klinische Arbeit in diesem Gebiet darstellt. Die hier definierten prognostischen Parameter sollten im Rahmen eines prospektiven multizentrischen Modells untersucht und deren Aussagekraft überprüft werden. Des Weiteren ist positiv hervorzuheben, dass nach eigenem Kenntnisstand bis dato kein größeres Kollektiv an SSC-Erkrankten untersucht und publiziert wurde.

5. Zusammenfassung

Die sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC) ist eine chronisch cholestatische Erkrankung der Gallengänge, die durch verschiedene Ereignisse ausgelöst werden kann. Es existieren unterschiedliche Formen der SSC, wobei die SSC-CIP (secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients) bei schwer erkrankten Patientinnen und Patienten oftmals im Rahmen eines akuten Auslöseereignisses wie Polytrauma, Sepsis oder nach großen Operationen mit Intensivaufenthalt auftritt. Die SSC-CIP verläuft deutlich aggressiver und protrahierter als andere SSC-Formen und insbesondere auch im Vergleich zur PSC.

Eine der bislang wichtigsten Annahmen zur Ätiopathogenese stellen ischämisch-hypoxische Gallengangläsionen dar, die oftmals bei schwer erkrankten und intensivmedizinisch therapierten Patientinnen und Patienten auftreten und zudem durch septische Krankheitsverläufe unterhalten werden können. Auch für die ITBL als morphologisches Korrelat einer SSC nach Lebertransplantation werden ischämische Prozesse als Auslöser diskutiert.

Diagnostisch stellt die ERC die wichtigste diagnostische und therapeutische Modalität der SSC dar. Die ERC bietet neben bildgebender Darstellung zugleich die Möglichkeit, therapeutisch am Gallengangsystem zu intervenieren. Typische Untersuchungsbefunde sind Sludge, Castformationen, Gallengangrarefizierungen, multiple Stenosierungen und prästenotische Dilatationen der Gallenwege.

Im Laufe der Erkrankung kommt es zu Komplikationen, die überwiegend durch die sich rasch entwickelnde sekundär biliäre Zirrhose bedingt sind.

Die Lebertransplantation ist bei manifester Zirrhose die einzige kurative Therapieoption.

Die weiteren Therapiemöglichkeiten sind begrenzt und basieren auf endoskopischen Therapiemaßnahmen wie Gallengangdilataationen, Stenteinlagen und Castextraktionen. Der Stellenwert der medikamentösen Behandlung der SSC wurde bislang nicht kontrolliert untersucht.

Um die Erkrankung in Zukunft besser verstehen und behandeln zu können, wurden in dieser Arbeit Überlebenszeitanalysen durchgeführt und prognostische Parameter analysiert, die mit höheren oder niedrigeren Überlebensraten assoziiert werden. So konnten das Vorhandensein biliärer Casts, ein MELD-Score ≥ 15 Punkte bei

Erstdiagnose, ein CRP ≥ 8 mg/l bei Erstdiagnose und eine initiale Dialysepflichtigkeit als negative prognostische Faktoren identifiziert werden. Die endoskopische Dilatationstherapie sowie das weibliche Geschlecht waren mit einer längeren Überlebensdauer des Kollektivs vergesellschaftet.

Somit kann diese Arbeit einen Anhaltspunkt bieten, Vorhersagen über den Verlauf SSC-Erkrankter zu treffen. Hervorzuheben ist insbesondere der positive Effekt der endoskopischen Dilatationstherapie auf das transplantatfreie Überleben, was einen direkten Einfluss auf das Management der Patientinnen und Patienten mit SSC im klinischen Alltag haben kann.

6. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AP	Alkalische Phosphatase
CMV	Zytomegalievirus
CRP	C-reaktives-Protein
CT	Computertomographie
DHC	Ductus hepaticus communis
dSOC	digital single-operator cholangioscopy
ERC	endoskopisch retrograde Cholangiographie
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
IBL	Ischemic biliary lesion
ICB	Intrazerebrale Blutung
ITBL	Ischemic type biliary lesion
LTX	Lebertransplantation
MELD	Model for end-stage liver disease
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
PBC	primär biliäre Zirrhose
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PTC	perkutane transhepatische Cholangiographie
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
SAB	Subarachnoidalblutung
SPP	species pluralis
SSC	sekundär sklerosierende Cholangitis
SSC-CIP	secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients
UDCA	Ursodesoxycholsäure

7. Literaturverzeichnis

- [1] Gelbmann CM & Schölmerich J. *Sekundär sklerosierende Cholangitis bei Intensivpatienten*. Der Gastroenterologe. 2007; 3(1): 45-50.
- [2] Ruemmele P, Hofstaedter F, Gelbmann C.M. *Secondary sclerosing cholangitis*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2009; 6(5): 287-95.
- [3] Sahin M, Eryilmaz R, Bulbuloglu E. *The effect of scolicial agents on liver and biliary tree (experimental study)*. J Invest Surg. 2004; 17(6): 323-326.
- [4] Zen Y & Nakanuma Y. *IgG4 Cholangiopathy*. Int J Hepatol. 2012; Vol. 2012: 1-6.
- [5] Kobayashi S, Nakanuma Y, Matsui O. *Intrahepatic peribiliary vascular plexus in various hepatobiliary diseases: a histological survey*. Hum Pathol. 1994; 25(9): 940-946.
- [6] Deltenre P & Valla D.C. *Ischemic cholangiopathy*. Semin Liver Dis. 2008; 28(3): 235-46.
- [7] Sauer P, Rupp C, Flechtenmacher C. *Sekundär sklerosierende Cholangitis bei Intensivpatienten*. Der Gastroenterologe. 2016; 11(5): 413-24.
- [8] Leonhardt S, Veltzke-Schlieker W, Adler A, et al. *Trigger mechanisms of secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients*. Crit Care. 2015; 19(131): 1-12.
- [9] Ben-Ari Z, Levingston D, Weitzman E, et al. *Secondary sclerosing cholangitis following major burn*. Ann Hepatol. 2015; 14(5): 695-701.
- [10] Kirstein MM, Book T, Manns MP, Hahn T von, Voigtländer T. *Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients has a poor outcome but lower tumour incidence than primary sclerosing cholangitis*. United European Gastroenterol J. 2020; 8(6): 716-724.
- [11] Esposito I, Kubisova A, Stiehl A, Kulaksiz H, Schirmacher P. *Secondary sclerosing cholangitis after intensive care unit treatment: clues to the histopathological differential diagnosis*. Virchows Arch. 2008; 453(4): 339-45.
- [12] Benninger J, Grobholz R, Oeztuerk Y, et al. *Sclerosing cholangitis following severe trauma: description of a remarkable disease entity with emphasis on possible pathophysiologic mechanisms*. World J Gastroenterol. 2005; 11(27): 4199-4205.

- [13] Voigtländer T, Negm AA, Schneider AS, et al. *Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: model of end-stage liver disease score and renal function predict outcome*. Endoscopy. 2012; 44(11): 1055-1058.
- [14] Jorgensen JE, Waljee AK, Volk ML, et al. *Is MRCP equivalent to ERCP for diagnosing biliary obstruction in orthotopic liver transplant recipients? A meta-analysis*. Gastrointest Endosc. 2011; 73(5): 955-62.
- [15] Hekimoglu K, Ustundag Y, Dusak A, et al. *MRCP vs. ERCP in the evaluation of biliary pathologies: review of current literature*. J Dig Dis. 2008; 9(3): 162-169.
- [16] Petrescu I, Bratu AM, Petrescu S, Popa BV, Cristian D, Burcos T. *CT vs. MRCP in choledocholithiasis jaundice*. J Med Life. 2015; 8(2): 226-231.
- [17] Engler S, Elsing C, Flechtenmacher C, Theilmann L, Stremmel W, Stiehl A. *Progressive sclerosing cholangitis after septic shock: a new variant of vanishing bile duct disorders*. Gut. 2003; 52(5): 688-693.
- [18] Geier A, Fickert P, Trauner M. *Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis*. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006; 3(10): 574-585.
- [19] Kirchner GI & Ruemmele P. *Update on Sclerosing Cholangitis in Critically Ill Patients*. Viszeralmedizin. 2015; 31(3): 178-184.
- [20] Mukai S, Itoi T, Baron TH, et al. *Indications and techniques of biliary drainage for acute cholangitis in updated Tokyo Guidelines 2018*. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017; 24(10): 537-549.
- [21] Rugivarodom M, Aswakul P, Techathuvanan K, Chang A, Prachayakul V. *Efficacy and safety of EUS-guided hepaticoesophagostomy (EUS-HES) for malignant biliary obstruction: the first case series*. Surg Endosc. 2021; 36: 1117-1122.
- [22] Kirchner GI, Scherer MN, Obed A, et al. *Outcome of patients with ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis after liver transplantation*. Scand J Gastroenterol. 2011; 46(4): 471-478.
- [23] Li MK & Crawford JM. *The pathology of cholestasis*. Semin Liver Dis. 2004; 24(1): 21-42.
- [24] Mikov M, Fawcett JP, Kuhajda K, Kevresan S. *Pharmacology of bile acids and their derivatives: absorption promoters and therapeutic agents*. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2006; 31(3): 237-251.
- [25] Voigtländer T, Jaeckel E, Lehner F, Manns MP, Lankisch TO. *Liver transplantation for critically ill patients with secondary sclerosing cholangitis: Outcome and complications*. Liver Transpl. 2015; 21(10): 1295-1299.

- [26] Kirchner G, Klingsiek E, Hartl J, et al. *Natural history of sclerosing cholangitis in critically ill patients (SC-CIP): predictors and outcome*. Journal of Hepatology. 2013; 58: 386-387.
- [27] Herold G. *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln: Gerd Herold; 2021. 539, 549, 717 p.
- [28] Hahn JM & Schmidt HHJ. *Leber, Gallenblase, Pankreas*. In: Baenkler HW, Goldschmidt H, Hahn JM. *Kurzlehrbuch Innere Medizin*. 3., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015. 310-311 p.
- [29] Gelbmann CM, Rümmele P, Wimmer M, et al. *Ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients*. Am J Gastroenterol. 2007; 102(6): 1221-1229.
- [30] Blesl A, Jüngst C, Lammert F, et al. *Secondary Sclerosing Cholangitis in Critically Ill Patients Alters the Gut-Liver Axis: A Case Control Study*. Nutrients. 2020; 12(9): 1-27.
- [31] Leonhardt S, Veltzke-Schlieker W, Adler A, et al. *Secondary Sclerosing Cholangitis in Critically Ill Patients: Clinical Presentation, Cholangiographic Features, Natural History, and Outcome: A Series of 16 Cases*. Medicine. 2015; 94(49): e2188.
- [32] Müller-Werdan U. *Gender-Aspekte*. In: Werdan K, Müller-Werdan U, Schuster HP, Brunkhorst FM. *Sepsis und MODS*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. 329-332 p.
- [33] Angele MK, Pratschke S, Hubbard WJ, Chaudry IH. *Gender differences in sepsis: cardiovascular and immunological aspects*. Virulence. 2014; 5(1): 12-19.
- [34] Jaekel C, Oezel L, Bieler D, et al. *Implikationen der prähospitalen Einschätzung des Traumapatienten auf den Behandlungsverlauf – Eine Auswertung aus dem TraumaRegister DGU®*. Anaesthesist. 2022; 71(2): 94-103.
- [35] Kulaksiz H, Heuberger D, Engler S, Stiehl A. *Poor outcome in progressive sclerosing cholangitis after septic shock*. Endoscopy. 2008; 40(3): 214-218.
- [36] Jaeger C, Mayer G, Henrich R, et al. *Secondary sclerosing cholangitis after long-term treatment in an intensive care unit: clinical presentation, endoscopic findings, treatment, and follow-up*. Endoscopy. 2006; 38(7): 730-734.
- [37] Martins P & Verdelho Machado M. *Secondary Sclerosing Cholangitis in Critically Ill Patients: An Underdiagnosed Entity*. GE Port J Gastroenterol. 2020; 27(2): 103-114.

- [38] Peña-Pérez CA & Díaz-Ponce-Medrano JA. *Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients*. Cir Cir 2018; 86(1): 49-55.
- [39] Roth NC, Kim A, Vitkovski T, et al. *Post-COVID-19 Cholangiopathy: A Novel Entity*. Am J Gastroenterol. 2021; 116(5): 1077-1082.
- [40] Ekpanyapong S, Bunchorntavakul C, Reddy KR. *COVID-19 and the Liver: Lessons Learnt from the EAST and the WEST, A Year Later*. J Viral Hepat. 2022; 29(1): 4-20.
- [41] Fadl H Veerankutty, Kushan Sengupta, Mukul Vij, Ashwin Rammohan, Dinesh Jothimani, Ananthavadevelu Murali, Mohamed Rela. *Post-COVID-19 cholangiopathy: Current understanding and management options*. World J Gastrointest Surg. 2023; 15(5): 788-798.
- [42] Kim HJ, Park M-S, Son JW, et al. *Radiological patterns of secondary sclerosing cholangitis in patients after lung transplantation*. Abdom Radiol. 2019; 44(4): 1361-1366.
- [43] Weigand K, Küchle M, Zuber-Jerger I, Müller M, Kandulski A. *Diagnostic Accuracy and Therapeutic Efficacy of Digital Single-Operator Cholangioscopy for Biliary Lesions and Stenosis*. Digestion. 2021; 102(5): 776-782.
- [44] Degott C, Feldmann G, Larrey D, et al. *Drug-induced prolonged cholestasis in adults: a histological semiquantitative study demonstrating progressive ductopenia*. Hepatology. 1992; 15(2): 244-251.
- [45] Voigtländer T, Leuchs E, Vonberg R-P, et al. *Microbiological analysis of bile and its impact in critically ill patients with secondary sclerosing cholangitis*. J Infect. 2015; 70(5): 483-490.
- [46] Baron P, Traber LD, Traber DL, Nguyen T, Hollyoak M, Heggors J.P. Herndon, David N. *Gut failure and translocation following burn and sepsis*. Journal of surgical research. 1994; 57: 197-204.
- [47] Ferreira MTGB, Ribeiro IB, Moura DTH de, et al. *Stent versus Balloon Dilation for the Treatment of Dominant Strictures in Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Clin Endosc. 2021; 54(6): 833-842.
- [48] Shi J, Li Z, Zeng X, Lin Y, Xie WF. *Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials*. Hepatol Res. 2009; 39(9): 865-873.
- [49] Gudnason HO & Björnsson ES. *Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: current perspectives*. Clin Exp Gastroenterol. 2017; 10: 105-111.
- [50] Song J, Xian D, Yang L, Xiong X, Lai R, Zhong J. *Pruritus: Progress toward Pathogenesis and Treatment*. Biomed Res Int. 2018 Apr 11; 2018.

- [51] Vloo C de & Nevens F. *Cholestatic pruritus: an update*. Acta Gastroenterol Belg. 2019; 82(1): 75-82.
- [52] Patel SP, Vasavda C, Ho B, Meixiong J, Dong X, Kwatra SG. *Cholestatic pruritus: Emerging mechanisms and therapeutics*. J Am Acad Dermatol. 2019; 81(6): 1371-1378.
- [53] Gadour E & Hassan Z. *Meta-analysis and systematic review of liver transplantation as an ultimate treatment option for secondary sclerosing cholangitis*. Prz Gastroenterol. 2022; 17(1): 1-8.
- [54] Neild GH. *Life expectancy with chronic kidney disease: an educational review*. Pediatr Nephrol. 2017; 32(2): 243-248.
- [55] Zhang CC, Sauer P, Rupp C. *Effect of endoscopic treatment in patients with secondary sclerosing cholangitis*. J Gastroenterol Hepatol. 2022; 37(10): 2011-2018.
- [56] Gotthardt DN, Rudolph G, Klöters-Plachky P, Kulaksiz H, Stiehl A. *Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment*. Gastrointest Endosc. 2010; 71(3): 527-534.
- [57] Gluck M, Cantone NR, Brandabur JJ, Patterson DJ, Bredfeldt JE, Kozarek RA. *A twenty-year experience with endoscopic therapy for symptomatic primary sclerosing cholangitis*. J Clin Gastroenterol. 2008; 42(9): 1032-1039.
- [58] Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, et al. *A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis*. Mayo Clin Proc. 2000; 75(7): 688-694.
- [59] Stiehl A, Rudolph G, Klöters-Plachky P, Sauer P, Walker S. *Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment*. Journal of Hepatology. 2002; 36(2): 151-156.
- [60] Rupp C, Hippchen T, Bruckner T, et al. *Effect of scheduled endoscopic dilatation of dominant strictures on outcome in patients with primary sclerosing cholangitis*. Gut. 2019; 68(12): 2170-2178.
- [61] Brooling J & Leal R. *Secondary Sclerosing Cholangitis: a Review of Recent Literature*. Curr Gastroenterol Rep. 2017; 19(9): 44.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich ganz besonders denjenigen danken, die mich im Laufe meiner Promotionsarbeit unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. A. Kandulski für die Überlassung meines Themas und die herausragende immer freundliche und überaus kompetente Beratung. Vielen Dank, dass für alle Fragen und Anliegen immer Zeit war.

Weiterhin danke ich der Klinikdirektorin, Frau Prof. Dr. M. Müller-Schilling, für die Möglichkeit, am Lehrstuhl für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Regensburg meine Dissertation verfassen zu können.

Meinem Freund Simon Lemster danke ich für die kompetente statistische Hilfe bei Fragen zur Auswertung.

Weiterhin möchte ich meiner Freundin Maximiliane für die einzigartige Unterstützung und auch für die tolle fachliche Beratung danken.

Meiner Schwester, Sarah-Louisa, gilt besonderer Dank, als beste Lektorin der Welt.

Zuletzt möchte ich noch meinen Eltern danken. Die Unterstützung, die ich durch euch während des gesamten Studiums erfahren habe, ist unbezahlbar und ich bin euch dafür unglaublich dankbar.

Ihnen und euch allen vielen lieben Dank!

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.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise geholfen:

Bei der Auswahl des Dissertationsthemas und der Betreuung habe ich fachliche Unterstützung von folgender Person erhalten:

Prof. Dr. med. Arne Kandulski

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungsbeziehungsweise Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.