



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

Die sekundär sklerosierende Cholangitis des kritisch kranken Patienten (SC-CIP) - Risikofaktoren, klinische Präsentation und Verlauf

Florian Alexander Gesele

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Hans-Dieter Allescher

2. Prof. Dr. Roland M. Schmid

Die Dissertation wurde am 11.05.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.05.2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Methoden	5
2.1. Studiendesign	5
2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien	6
2.1.2. Datengewinnung	6
2.1.3. Patientenkollektiv	7
2.2. Diagnostik	8
2.2.1. Laboruntersuchungen	8
2.2.2. Bildgebende Untersuchungen	9
2.3. Therapie	12
2.3.1. Therapeutische ERC	12
2.3.2. Konservative und supportive Behandlung	14
2.4. Klinischer und intensivmedizinischer Verlauf	15
2.4.1. Der National Advisory Comitee for Aeronautics –Score (NACA- Score):	15
2.4.2. Der Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score)	16
2.5. Nachuntersuchung	21
2.6. Auswertung	22
3. Ergebnisse	23
3.1. Alters- und Geschlechterverteilung	23
3.2. Grunderkrankungen und Krankheitsschwere bei Einlieferung (NACA)	24
3.3. Krankheitsschwere während des Intensivaufenthaltes (SOFA-Score)	27
3.3.1. Gesamtsituation	29
3.3.2. Kreislaufsituation	31
3.3.3. Respiratorische Situation	32
3.4. Ausgewählte Laborwerte	33
3.4.1. Gammaglutamyltransferase (GGT)	34
3.4.2. Alkalischen Phosphatase (AP)	36
3.4.3. Bilirubin	37
3.4.4. Lebertransaminasen GOT und GPT	39
3.5. Bildgebende Untersuchungen	41
3.5.1. Abdomensonographie	41
3.5.2. Endosonographie des oberen Gastrointestinaltraktes (EUS)	44
3.5.3. Endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC)	45
3.6. Verteilungsmuster der Befunde	49
3.7. Therapeutisches Vorgehen	50

3.8.	Nachuntersuchung	51
3.8.1.	Verlauf in Abhängigkeit des ERC Befundes	52
3.8.2.	Verlauf bei schwerer Hyperbilirubinämie	54
3.9.	Zusammenfassende Beurteilung	55
4.	Diskussion der Grundlagen:	58
4.1.	Der hepatofugale Fluss der Galle	58
4.2.	Perfusion im Splanchnicusgebiet	59
4.3.	Funktionen der Gallenwege	60
4.4.	Systematik und Pathologie von Cholestase, Cholangitiden und Cholangiopathien	61
4.4.1.	Cholestase.....	61
4.4.1.1.	Nichtobstruktive Cholestase	62
4.4.1.2.	Medikamentös/ toxische Cholestase	63
4.4.1.3.	Cholestase bei Sepsis und parenteraler Ernährung	65
4.4.1.4.	Gestationscholestase.....	65
4.4.1.5.	Obstruktive Cholestase.....	65
4.4.2.	Cholangitiden.....	67
4.4.2.1.	Eitrige Cholangitis	67
4.4.2.2.	Nichteitrige Cholangitis	67
4.4.3.	Cholangiopathien	68
4.4.3.1.	Genetische Cholangiopathien	69
4.4.3.2.	Immunologische Cholangiopathien	69
4.4.3.3.	Infektiöse Cholangiopathie	69
4.4.3.4.	Toxische Cholangiopathie	70
4.4.3.5.	Ischämische Cholangiopathie.....	70
4.4.3.6.	Ideopathische Cholangiopathien	72
4.5.	Stellenwert der SC-CIP	72
5.	Diskussion der Ergebnisse und Verläufe.....	76
5.1.	Epidemiologischen Ergebnisse	76
5.1.1.	Verteilung der Grunderkrankungen	77
5.1.2.	Alters- und Geschlechtsverteilung	80
5.2.	Klinische Verläufe und Laborbefunde	80
5.2.1.	Krankheitsschwere bei Aufnahme	81
5.2.2.	Intensivverlauf	82
5.2.3.	Respiratorische Situation und Beatmung	83
5.2.4.	Hämodynamik und Katecholamine	85
5.2.5.	Verlauf der Laborwerte.....	86
5.2.5.1.	Cholestaseparameter.....	86
5.2.5.2.	Transaminasen	88
5.3.	Bildgebende Untersuchungen	89
5.3.1.	Abdomensonographie	89
5.3.2.	Endosonographie	91

5.3.3. Endoskopische retrograde Cholangiographie -ERC	91
5.3.4. Histopathologie.....	94
5.4. Therapie und Nachuntersuchung	95
6. Zusammenfassung	102
Tabellenverzeichnis	104
Abbildungsverzeichnis	105
Literaturverzeichnis	107

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ALP	Alkalische Phosphatase
AP	Alkalische Phosphatase
APACHE	acute physiology and chronic health evaluation
ARDS	adult respiratory distress syndrome
BA	bile acid (Gallensäure)
BD	Ductus choledochus
BGU	Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik
BRIC	Benigne rekurrente intrahepatische Colestase
BSEP	bile salt export pump
BVZ	Brandverletzententrum
bzw.	beziehungsweise
CD	Ductus cysticus
CMV	Zytomegalie Virus
CPP	Zerebraler Perfusionsdruck
CT	Computertomographie
d	day
DCH	Ductus hepaticus communis
DIVI	Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
ERC	Endoskopische retrograde Cholangiographie
EUS	Endoskopischer Ultraschall
GCS	Glasgow Coma Scale
GGT	Gammaglutamyltransferase
GOT	Glutamatoxalacetattransaminase
GPT	Glutamatpyruvattransaminase
HA	Arteria hepatica
HIV	Humanes Immundefizit Virus
Hz	Hertz
IAP	Intraabdominaler Druck
IBD	inflammatory bowel disease
ICB	Intrakranielle Blutung
ICP	intrahepatic cholestasis of pregnancy
ICP	Intrakranieller Druck
IL	Interleukin

k.A.	keine Angaben
LPS	Lipopolysaccherid
LTx	Lebertransplantation
m	männlich
MAP	Arterieller Mitteldruck
MELD	modell of endstage liver disease
MOD	Multiorgandysfunktion
MOV	Multiorganversagen
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
MRP	multidrug resistance protein
n	number
NACA	national advisory comitee for aeronautics
NAFLD	nonalcoholic fatty liver diseasePBC (Primär biliäre Zirrhose)
OLT	Orthotope Lebertransplantation
PBP	Peribiliärer Plexus
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PFIC	Progressive familiar intrahepatische Cholestase
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PV	Vena portae
RDA	Arteria retroduodenalis
RHA	Arteria hepatica dextra
s.	siehe
SAPS	simplified acute physiology score
SC-CIP	Sekundär sklerosierende Cholangitis des kritisch kranken Pateinten
SOFA	sequential organ failure assessment
SSC	Sekundär sklerosierende Cholangitis
Tab.	Tabelle
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TPN	Totale parenterale Ernährung
UDCA	Ursodesoxycholsäure
UKM	Unfallklinikum Murnau
V.	Vena
VBS	Syndrom der verschwindenden Gallenwege
vs	versus
Vv.	Venae
w	weiblich

1. Einleitung

Die sekundär sklerosierende Cholangitis des kritisch kranken Intensivpatienten (SC-CIP) ist eine seltene Erkrankung des hepatobiliären Systems. Im Spektrum der Gallenwegenerkrankungen zählt die SC-CIP zu den sekundär sklerosierenden Cholangitiden, kurz SSC. Diese werden wiederum nach ihrer Ätiologie in sechs Gruppen eingeteilt: SSC bei chronischer Obstruktion der Gallenwege, SSC durch wiederkehrende Infektionen, toxische Reaktionen, autoimmunologische und entzündliche Prozesse, SSC bei ischämischer Schädigung der Gallenwege und letztlich die SSC unklarer Genese oder Ischämie-ähnliche SSC (Ruemmele et al., 2009). Die SC-CIP ist erst seit kurzem bekannt, und tritt zunehmend in den Fokus von Gastroenterologen und Intensivmedizinern. Die erste Beschreibung als eigenständiges Krankheitsbild geht auf das Jahr 2001 zurück (Scheppach et al., 2001). Die Ursache der Erkrankung ist nicht vollständig geklärt, und deren Erforschung soll auch Gegenstand dieser Arbeit sein. Die SC-CIP betrifft ausschließlich Patienten, die eine schwere, traumatisierende Grunderkrankung überstanden und dabei eine komplexe Intensivtherapie durchlaufen haben. Sie ist am ehesten die Folge einer oder mehrerer unbekannter Noxen, die die zuvor leber- und gallegesunden Patienten während der Behandlung auf der Intensivstation erfahren haben. Die Folge ist eine Schädigung und schließlich der Untergang intrahepatischer Gallengänge, die meisten Patienten entwickeln in den ersten Monaten bis Jahren nach Diagnosestellung eine biliäre Leberzirrhose, weshalb die Prognose der SC-CIP als ungünstig gilt (Gelbmann et al., 2008).

Im Folgenden sollen kurz mögliche Pathomechanismen, der Verlauf und die therapeutischen Optionen der SC-CIP in Form einer Übersicht dargelegt werden: Die meisten Autoren schreiben einer Ischämie der intrahepatischen Gallenwege eine zentrale Rolle bei der Pathogenese einer SC-CIP zu (Gelbmann et al., 2008; Benninger et al., 2005; Ruemmele et al., 2009), weshalb die SC-CIP auch oft der „ischemic-like cholangiopathy“, der ischämie-ähnlichen SSC zugeschrieben wird (Ruemmele et al., 2009). Dabei sind Ischämie und Schock in einem engen Kontext zu sehen. Ein Schockzustand zeichnet sich durch eine Mikrozirkulationsstörung und Gewebshypoxie aus. Die arterielle Versorgung der intrahepatischen Gallenwege erfolgt ausschließlich über die Endäste der Arteria hepatica. Aus diesem Grund sind diese Strukturen auch besonders vulnerabel gegenüber Durchblutungsstörungen. Diese These der ischämischen Gallenwegschädigung als initiales Ereignis in der Pathogenese der SC-CIP wird auch durch die Erkenntnis gestützt, dass die Erkrankung gehäuft bei Patienten auftritt, die im Rahmen eines Schocks einer schweren arteriellen Hypotonie ausgesetzt waren. Es konnte bereits gezeigt werden, dass Polytraumata, schwere Hämorrhagien, Verbrennungen und septisch bedingte Schockzustände am häufigsten eine SC-CIP im Verlauf nach sich gezogen haben (Engler et al., 2003; Benninger et al., 2005).

Ein veränderter Metabolismus, der zur Entstehung einer gewissermaßen toxischen Galle führt, die arm an protektiven Phospholipiden ist, könnte außerdem die Entstehung der SC-CIP, und einen begleitenden chronischen Entzündungsprozess begünstigen. Die Empfänglichkeit der Gallenwege für Noxen hängt auch maßgeblich von der Clearance – also dem hepatofugalen Fluss - und der Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit ab. Beides kann beispielsweise durch Medikamente, aber auch durch eine individuell unterschiedliche Enzymausstattung und Enzymaktivität der Gallengangsepithelien beeinflusst werden (Trauner et al., 2007).

Einmal begonnen, verläuft die SC-CIP in Stadien ab. In Leberbiopsien, die zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung gewonnen wurden, hat sich gezeigt, wie sich das histopathologische Bild im Verlauf der Erkrankung ändert:

Anfangs sind nur eine vorwiegend lymphozytäre Infiltration der periportalen Felder und eine Cholestase in den kleinsten Gallengängen und Gallenkanälchen auffallend. Die Cholestase unterhält einen chronisch entzündlichen Prozess. Die Veränderungen beginnen peripher und greifen auf immer größere intraheptische Gallengängen über. Fast immer ist die aufgestaute Galle auch bakteriell superinfiziert (Gelbmann et al., 2007). Nach einigen Monaten kommt es feingeweblich zu ersten Zeichen einer periportalen Fibrose. In diesem Stadium zeigen sich auch erste makroskopische Veränderungen der Gallenwege. In der endoskopischen retrograden Cholangiographie – der maßgeblichen Untersuchung - erscheinen die Gallenwege unregelmäßig und irregulär begrenzt. Im nächsten Stadium folgen Stenosen und obstruierende Ausgüsse der Gallenwege durch eingedickte Gallenflüssigkeit und nekrotisches Material aus Gallengangepithel. Diese Ausgüsse werden als biliäre Casts bezeichnet (Gelbmann et al., 2007; Esposito et al., 2008).

Neben der komplikativ verlaufenden orthotopen Lebertransplantation (OLT) ist das biliäre Cast- Syndrom ein häufiger Befund bei einer SC-CIP (Voigtländer et al., 2013). Im fortgeschrittenen Stadium kommt es sowohl histopathologisch, als auch cholangiographisch zu einer Rarefizierung der intrahepatischen Gallenwege, dem sogenannten vanishing bile duct- Syndrom (VBS), das bei vielen chronisch progredienten Gallenwegserkrankungen auftritt (Nakanuma et al., 2001).

Nach einigen weiteren Monaten folgt eine biliäre Zirrhose, die dem Endstadium der Erkrankung entspricht. Klinisch werden die Patienten oft erst in diesem letzten Stadium durch die Komplikationen der Leberzirrhose symptomatisch (Gelbmann et al., 2008).

Der zeitliche Ablauf dieser Stadien wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Im Vergleich mit der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) verläuft eine SC-CIP aggressiver, und binnen der ersten zwei Jahre entwickelt sich bei den meisten Patienten eine Leberzirrhose. Das mediane Überleben beträgt ohne Lebertransplantation nach der Arbeit von Ruemmele nur 72 Monate (Ruemmele et al., 2009).

Die therapeutischen Optionen sind limitiert. Ein einheitliches diagnostisches und therapeutisches Vorgehen ist bislang nicht etabliert. Bislang stützt sich die Behandlung auf Empfehlungen. Die erste Metaanalyse zur SC-CIP hat jedoch gezeigt, dass eine frühzeitige Diagnosestellung durch eine ERC und eine konsequente Endotherapie im Rahmen der ERC die Progression verzögern und den klinischen Verlauf günstig beeinflussen kann. Die wichtigsten Maßnahmen sind die Desobliteration der intrahepatischen Gallenwege und die weitestmögliche Wiederherstellung des Galleflusses (Lin et al., 2014). Als weitere therapeutische Möglichkeiten ist die gezielte antibiotische Behandlung von wiederkehrenden, akuten Cholangitisschüben zu nennen, die im Krankheitsverlauf die Progression unterhalten und beschleunigen. Der Beweis, dass durch die Verabreichung von Urosdesoxycholsäure (UCDA) der Verlauf der SC-CIP günstig beeinflusst wird, konnte bislang nicht erbracht werden. Dieser eher unterstützende Therapieansatz ist aber allgemein akzeptiert. Man erhofft sich eine allgemeine Verbesserung des Galleflusses durch das Cholerethikum und eine Abmilderung der chronischen Entzündung durch die Anreicherung von protektiven Phospholipiden in der Gallenflüssigkeit (Fickert et al., 2013).

Die Progression der SC-CIP kann durch diese Maßnahmen allenfalls verlangsamt werden. Eine orthotope Lebertransplantation ist der einzige kausale Therapieansatz um letale, mit der Leberzirrhose assoziierte Komplikationen von den Patienten abzuwenden (Gelbmann et al., 2008). In der frühen postoperativen Phase scheint das Risiko der SC-CIP Patienten an Komplikationen der Transplantation zu versterben im Vergleich zu anderen Leberzirrhotikern erhöht. Ursache ist am ehesten die beträchtliche Komorbidität der SC-CIP- Patienten. Doch die mittel- und längerfristigen Ergebnisse nach überstandener OLT sind vergleichsweise positiv (Kirchner et al., 2011).

Die Fallzahlen der bisherigen Studien sind eher gering, und auch die kürzlich erschiene Metaanalyse kann nur auf die Daten von 88 SC-CIP- Fällen zurückgreifen, die zwischen 2001 und 2012 in insgesamt zwölf Studien veröffentlicht wurden (Lin et al., 2014). Zudem wurden diese Patienten oft lange nach dem initialen schädigenden Ereignis erfasst, und von den Transplantationsstellen dokumentiert. Dagegen konnten in unsere Arbeit 57 Intensivpatienten eingeschlossen werden, bei denen zwischen 02/2005 und 11/2011 eine SC-CIP mittels einer ERC diagnostiziert wurde. In den meisten Fällen konnte die Diagnose nach dem traumatisierenden Ereignis und noch während des folgenden Intensivaufenthaltes gestellt werden.

Ziel dieser Studie ist, die klinischen Manifestationen dieser Erkrankung zu dokumentieren und zu analysieren, um die Auslöser und den klinischen Verlauf der SC-CIP noch besser beschreiben zu können.

Eine genaue Aufzeichnung und Auswertung von Kreislauf- und Beatmungsparametern, Medikamentendosierungen, Laborwerten und weiteren klinisch relevanten Befunden wurde für diese Untersuchung durchgeführt. Ein weiteres Studienziel ist die Überprüfung unseres diagnostischen und therapeutischen Algorithmus durch eine klinische Nachuntersuchung. Unsere Patienten wurden nach Diagnosestellung der SC-CIP einer konsequenten interventionellen endoskopischen Therapie unterzogen. Ziel der therapeutischen ERC war die bestmögliche Wiederherstellung des Galleabflusses, durch die Ausräumung von biliären Casts und die Beseitigung bereits vorhandener Stenosen.

28 Fälle wurden retrospektiv anhand von Krankenakten analysiert. Weitere 29 Patienten konnten prospektiv gesammelt werden. Anschließend wurde ein follow up aller Fälle mit einem medianen Beobachtungszeitraum von 35,5 Monaten durchgeführt.

2. Methoden

2.1. Studiendesign

Die Studie ist eine deskriptive und analytische single center Studie. Sie gliedert sich in einen retrospektiven und einen prospektiven Teil. Insgesamt wurden 57 SC-CIP Fälle eingeschlossen. Die Studie wurde vom Ethikkomitee des Klinikums Garmisch-Partenkirchen genehmigt. Zuerst wurden die Daten von 28 Fällen retrospektiv anhand von Archivdaten ausgewertet. Diese stammen aus dem Zeitraum von 02/2005 bis 12/2009. Die übrigen 29 Fälle wurden im Anschluss bis 11/2011 prospektiv gesammelt. Die Auswertung erfolgte in anonymisierter Weise. Die Patienten - bzw. deren Betreuer - wurden über die Datensammlung und die anonymisierte Auswertung aufgeklärt und Einverständnis wurde schriftlich dokumentiert bevor die Daten zur Auswertung hinzugefügt wurden. Aufgrund der Studie wurden keine zusätzlichen Untersuchungen oder Maßnahmen durchgeführt, die nicht durch den klinischen Diagnose- oder Behandlungsalgorithmus begründet gewesen wären. Für die Untersuchung wurden epidemiologische, klinische und laborchemische Daten analysiert. Desweiteren sind mehrere bildgebende Untersuchungsverfahren zum Einsatz gekommen. Als Laborparameter wurden die klassischen Cholestasewerte untersucht sowie die Lebertransaminasen. Die bildgebende Diagnostik bei klinischem und laborchemischem Verdacht auf eine SC-CIP bestand eingangs aus einer Abdomensonographie und wenn möglich einer Endosonographie (EUS) des oberen Gastrointestinaltraktes. Die Diagnose wurde anschließend durch die endoskopische retrograde Cholangiographie bestätigt, wenn die übrigen diagnostischen Kriterien der SC-CIP nach Benninger erfüllt waren (Benninger et al., 2005). Für die gemeinsame Auswertung der gesamten intensivmedizinischen Behandlung standen die kompletten Daten von 53 Fällen zur Verfügung.

Um den Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung im Verlauf der Intensivbehandlung und der Entstehung einer SC-CIP aufzeigen zu können, wurde für die Analyse der klinischen Daten der sogenannte Sequential Organ Failure Assessment Score, kurz SOFA-Score gewählt. Dieses Scoring Tool der Intensivmedizin fasst klinische und laborchemische Parameter aus dem Intensivverlauf zusammen und zeigt so Teil- und Multiorganversagen auf. Der SOFA-Score gilt als ein Maß für Krankheitsschwere und bildet auch Therapie und deren Erfolg ab (Moreno et al., 1999). Dieser Score ist aus den routinemäßig dokumentierten intensivmedizinischen Verlaufskontrollen ermittelbar und erforderte keine zusätzlichen Untersuchungen. So erfüllt dieses Werkzeug der intensivmedizinischen Verlaufsdokumentation seinen Zweck in unserer Studie.

Den Abschluss bildet eine Nachuntersuchung über einen medianen Zeitraum von 35,5 Monaten, für die noch 50 der ursprünglich 57 Patienten (88%) wiedergewonnen werden konnten.

Dieses Follow up beruht größtenteils auf einer protokollgestützten Telefonanamnese und zu einem kleineren Teil auch auf Untersuchungsbefunden, die im Rahmen ambulanter Kontrollen in unserer Ambulanz erhoben worden sind. Die Analyse der Daten erfolgte als gemeinsame Gruppe. Es wurden auch verschiedene Subgruppen gebildet und analysiert. Die Ergebnisse der Fallanalysen und der Nachuntersuchung wurden anschließend den Ergebnissen anderer Arbeiten gegenübergestellt.

2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Patienten unserer Studie erfüllen folgende Voraussetzungen: Die vier klinischen Hauptkriterien für die Diagnose einer SC-CIP nach Benninger treffen zu. 1. Die Patienten haben eine Intensivtherapie nach einem Trauma oder einer anderen schweren Erkrankung erfahren. 2. Im Behandlungsverlauf ist es zu einem langsamen, aber stetigen Ansteigen der Cholestasewerte im Labor gekommen, die Transaminasen waren ebenfalls erhöht, aber moderater als die Cholestasewerte. 3. In der ERC- Untersuchung sind typische Veränderungen aufgefallen, die dem cholangiographischen Bild einer PSC ähneln. 4. Eine andere Lebererkrankung ist ausgeschlossen (Benninger et al., 2005).

Wobei in dieser Studie kein laborchemischer Ausschluss sämtlicher möglicher Hepato- und Cholangiopathien durchgeführt wurde. Die Patienten war zuvor klinisch und anamnestisch leber- und gallegesund. Hier wurde neben der Anamnese auf die Laborwerte am Aufnahmetag geachtet. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen bereits im Vorfeld des Intensivaufenthaltes eine Gallenwegerkrankung bekannt war, oder bei denen andere Ursachen für die Cholestase gefunden werden konnten.

2.1.2. Datengewinnung

Die Untersuchungsbefunde der Gastroenterologie sind dem Dokumentationssystem Clinic WinData der Firma E&L medical systems GmbH Erlangen entnommen. Patientenspezifische Daten stammen aus dem hauseigenen Krankenhausinformationssystem, und intensivmedizinische Daten aus dem Dokumentationssystem Metavision, das auf den Intensivstationen genutzt wurde.

2.1.3. Patientenkollektiv

Die untersuchten Patienten wurden mit verschiedenen Erkrankungen in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau aufgenommen und dort intensivmedizinisch von der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin versorgt. Es handelte sich durchweg um Langzeitintensivbehandlungen von mehreren Wochen bis Monaten, im Behandlungsverlauf sind steigende Cholestasewerte aufgefallen. Die Patienten wurden gastroenterologisch vom Zentrum für Innere Medizin des Klinikums Garmisch-Partenkirchen betreut. Im Rahmen einer Kooperation besteht eine enge Zusammenarbeit mit der Murnauer Unfallklinik.

2.2. Diagnostik

2.2.1. Laboruntersuchungen

Laboruntersuchungen sind ein unverzichtbarer Bestandteil der Diagnostik. Bei den schwer erkrankten Patienten, die eine SC-CIP entwickelt hatten, wurden entsprechend den intensivmedizinischen Standards täglich Laborkontrollen durchgeführt, was Teil der komplexen Intensivbehandlung ist.

Bei den Laborparametern, die im Hinblick auf die SC-CIP analysiert wurden, handelt es sich um die Cholestasewerte Gammaglutamyltransferase (GGT), die Alkalische Phosphatase (AP) und das Gesamtbilirubin. Die Lebertransaminasen Glutamatpyruvattransaminase (GPT) und Glutamatoxalacetattransaminase (GOT) sind auch für die Differentialdiagnostik wichtig. Das Kreatinin spiegelt die Nierenfunktion der Patienten wider und wird wie die Thrombozytenzahl für den SOFA- Score gefordert, der für die Analyse der komplexen klinischen Verläufe benutzt wurde. In den Fällen aus dem Zeitraum vor 2008 wurden die bis dato gebräuchlichen internationalen Standardeinheiten für Bilirubin und Kreatinin in konventionellen Einheiten umgewandelt. Hierbei wurden die folgenden Umrechnungsfaktoren verwendet: Bilirubin (konventionell, mg/dl) = Bilirubin (SI, $\mu\text{mol/l}$) / 17,1 und Kreatinin (konventionell, mg/dl) = Kreatinin (SI, $\mu\text{mol/l}$) / 88,4. Die Referenzwerte beziehen sich auf die Angaben des untersuchenden Labors.

Die Gammaglutamyltransferase (GGT) gilt als sensitivster Cholestaseparameter, der als erstes Serumenzym eine Galleabflussstörung anzeigen kann. Andere Ursachen erhöhter GGT- Werte sind eine hepatozelluläre Schädigung und eine Enzyminduktion durch Alkoholkonsum und bestimmte Medikamente. Im Falle eines hepatozellulären Schadens als Ursache einer Werterhöhung steigen die Lebertransaminasen Glutamatpyruvattransaminase (GPT) und die Glutamatoxalacetattransaminase (GOT) parallel mit der GGT an.

Der Normalwertbereich im bestimmenden Labor wird mit <39 U/l angegeben.

Die Alkalische Phosphatase (AP) ist ein Enzym, das neben der Leber auch in anderen Organen gebildet wird. Allen voran den Knochen, aber auch in Darm und Nieren. Die gleichzeitige Bestimmung von AP und GGT erleichtert die frühe laborchemische Detektion einer Cholestase. Sind beide Enzyme erhöht, die Leberenzyme GPT und GOT jedoch nicht oder nur moderat, so liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Galleabflussstörung vor.

Der Normalwertbereich im untersuchenden Labor ist 40 U/l bis 110 U/l.

Das Bilirubin ist ein Abbauprodukt des Hämoglobin. Dieser Abbau findet hauptsächlich extrahepatisch, in der Milz und dem Retikuloendotheliale System des Knochenmarks, statt. Albumingebunden wird das unkonjugierte Bilirubin im Serum der Leber zugeführt und dort in den Hepatozyten glukoronidiert.

Dieser Vorgang wird Konjugation genannt. Das konjugierte Hämoglobin wird von den Hepatozyten wiederum in die kleinsten Gallenwege, die Canaliculi, abgegeben und gelangt mit den Gallensalzen in den Verdauungstrakt. Bei Cholestase, gleich welcher Genese, wird das konjugierte Bilirubin wieder ins portalvenöse Blut abgegeben. Dieser Vorgang nimmt jedoch eine gewisse Zeit in Anspruch, so dass bei Cholestase die Hyperbilirubinämie später einsetzt als bei einer direkten Schädigung der Hepatozyten durch Freisetzung aus deren Zytoplasma. Bei höheren Serumkonzentrationen, ab ca. 3 mg/dl, kommt es zur wahrnehmbaren Gelbfärbung von Haut und Skleren, dem sogenannten Ikterus. Gerade wegen dieses klinischen Zeichens ist das Bilirubin der klassische Cholestaseparameter. Bei einer Überschreitung des Normalwertbereiches von $<1,2$ mg/dl wurde eine Differenzierung in konjugiertes und unkonjugiertes Bilirubin vorgenommen. Der Normalwertbereich der unkonjugierten Bilirubins endet im untersuchenden Labor bei 0,3 mg/dl. Die gleichzeitige Erhöhung von GGT, AP und Bilirubin ist die typische laborchemische Konstellation bei Vorliegen einer Galleabflussstörung, wie sie auch bei der SC-CIP zu finden ist.

Die Lebertransaminasen Glutamatpyruvattransaminase (GPT) und Glutamatoxalacetattransaminase (GOT) wurden bereits erwähnt. Diese Enzyme sind ebenfalls nicht leberspezifisch und werden in geringerer Menge auch im Herzen und anderen Organen gebildet. Ein Leberzellschaden führt zu einer Freisetzung der Enzyme. Die GPT befindet sich frei im Zytosol, die GOT hingegen in den Mitochondrien der Hepatozyten. Sie ist also tiefer in einer Zellorganelle, einem weiteren Kompartiment, eingeschlossen, so dass eine verstärkte Freisetzung von GOT ein Hinweis für einen schwereren Leberzellschaden ist. Zur Stratifizierung wird allgemein der De Ritis- Quotient (GOT/GPT) verwendet.

Die Bestimmung der Lebertransaminasen in der Studie dient zum einen der Darstellung der Krankheitsverläufe der SC-CIP- Patienten, zum anderen der Abgrenzung der Cholestase von Leberzellschädigungen anderer Ursache, wie Schockleber und den bei Intensivpatienten so häufigen hepatotoxischen Reaktionen.

Als Obergrenzen der Normalbereiche gilt im untersuchenden Labor für die GPT < 35 U/l und die GOT < 32 U/l.

2.2.2. Bildgebende Untersuchungen

Aufgabe der bildgebenden Untersuchungen ist die genauere Klassifizierung der laborchemisch gesicherten Cholestase und somit die Diagnosestellung. Es handelt sich um eine Stufendiagnostik bildgebender Verfahren, wie sie nicht nur bei einer SC-CIP, sondern bei jeder Galleabflussstörung als abteilungsinternes Standardvorgehen vorgesehen ist. Die Abfolge der Untersuchungen ist wie folgt:

1. Abdomensonographie

Als nicht invasive bildgebende Untersuchung steht zu Beginn die Abdomensonographie. Die Untersuchungen wurden zumeist mit dem Hitachi- EUB 6500 durchgeführt. Die verwendete Untersuchungsfrequenz lag bei 3,5 Hertz (Hz).

Die Oberbauchsonographie erfolgte in Rückenlage und fokussiert Größe, Oberflächenbeschaffenheit und Echogenität des Leberparenchyms sowie die Beschaffenheit und Verteilung der intrahepatischen Blutgefäße und Gallenwege. Eine duplexsonographische Beurteilung der hepatischen und extrahepatischen, leberzuführenden Gefäße gehört zum Untersuchungsstandard der Oberbauchsonographie, ebenso eine Darstellung der Milz und der zugehörigen Gefäße. Bei der Untersuchung der Gallenwege ist die Quantifizierung der Weite des DCH ein wichtiger Bestandteil.

2. Endosonographie (EUS)

Die Endosonographie ist abteilungsintern im Diagnose- Algorithmus prinzipiell vor jeder ERC vorgesehen. In begründeten Fällen, wie einer Instabilität des Patienten, wurde jedoch der ERC der Vorzug gegeben. Aus diesem Grund wurden nicht alle SC-CIP- Patienten unserer Studie mittels EUS voruntersucht. Als Untersuchungsgeräte wurden das Pentax EG 3670 und das Pentax EG 3830 verwendet. Der Frequenzbereich lag bei dieser Untersuchung zwischen 7,5 und 12,5 Hz. Die Durchführung erfolgte unter Propofolsedierung oder am anaglosedierten Intensivpatienten in Seitenlage nach vorausgegangener konventioneller Ösophagogastroduodoskopie (ÖGD) zum Ausschluss von Stenosen im oberen Verdauungstrakt. Die Ultraschallsonde wurde anschließend über Ösophagus und Magen bis in die Duodenalposition vorgeschoben. Dort wurde das Gerät im Bereich der Papille platziert. Der Fokus der EUS lag auf den ableitenden Gallenwegen im Bereich der Leberpforte. Der Wert der EUS liegt im Falle der SC-CIP am ehesten bei der Ausschluss- und Differentialdiagnostik. Durch die Untersuchung können sehr gut Steine und Tumoren von anderen Ursachen der Cholestase unterschieden werden. Die Endosonographie gilt mit allen technischen Weiterentwicklungen der letzten Jahre als ein unverzichtbarer Bestandteil der Diagnostik im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes und der Gallenwege geworden (Rösch et al., 2002).

3. Endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC)

Die ERC ist die zentrale bildgebende Untersuchung der SC-CIP. Sie wird für die Sicherung der Diagnose gefordert. Die ERC ermöglicht die gezielte Darstellung der extra- und intrahepatischen Gallenwege unter Röntgendurchleuchtung. Die verwendeten Geräte waren: Olympus TJF 160, Olympus TJF 160 UR und Olympus JF 130.



Abbildung 1: Normales Cholangiogramm in Röntgendurchleuchtung
http://dasgastroenterologieportal.de/ercp_250_250.gif
Stand 07.02.2015

Es handelt sich außerdem um eine Untersuchung, die ein therapeutisches Eingreifen ermöglicht. Mit den modernen ERC –Geräten ist es möglich, drahtgeführte Papillotomien durchzuführen, Stentosen zu dilatieren und Stents in den Gallenwegen zu platzieren, mit deren Hilfe eine obstruktive Störung im Galleabfluss behoben werden kann. Diese therapeutischen Möglichkeiten können auch bei der SC-CIP in vollem Umfang zum Einsatz kommen. Beim sedierten Patienten in Bauchlage – bei lagerungsinstabilen Patienten in Rückenlage - wird das flexible Seitblickendoskop bis vor die Duodenalpapille geführt. Anschließend erfolgt die Sondierung des DHC und ein Anspritzen der Gallenwege mit röntgendichtem Kontrastmittel. Unter Durchleuchtung mit einer Röntgenanlage – in unseren Untersuchungen dem Gerät Axiom Artis der Firma Phillips – werden die Gallenwege und deren pathologische Veränderungen abgebildet. Die Abbildungen werden digital dokumentiert und anschließend auf einer DVD gespeichert. Die Untersuchung hat sich in den letzten Jahrzehnten immer weiter entwickelt und ist Standard bei der Diagnose und Behandlung diverser Gallenwegerkrankungen geworden (Baron T. H., 2014).

2.3. Therapie

2.3.1. Therapeutische ERC

Bei einer SC-CIP liegt eine mechanische Cholestase vor. Daraus ergeben sich diverse therapeutische Möglichkeiten in der ERC. Die therapeutischen Eingriffe, die von einem interventionellen Endoskopiker vorgenommen werden können, sind so vielfältig, dass an dieser Stelle keine vollständige Besprechung erfolgen kann. Es werden nur die Eingriffe genannt, die auch bei der SC-CIP Anwendung finden.

Ziel der Untersuchung ist es, den Gallefluss wieder weitestgehend herzustellen. Dadurch sollen die Komplikationen der Cholestase, wie rezidivierende Cholangitisschübe, verhindert werden. Auf diese Weise kann die Progression der SC-CIP zumindest verzögert werden (Gelbmann et al., 2008).

Durch das Vorschieben eines 0,035“ Jagwire-Führungsdrahtes der Firma Boston Scientific Germany in die Gallenwege können über den Arbeitskanal des Endoskops verschiedene Arbeitsgeräte eingeführt werden. Als erstes erfolgt bei einem gestörten Galleabfluss in der Regel die endoskopische Papillotomie (EPT) mit einem Papillotom der Firma Olympus Germany und einen Elektrokauter der Firma Erbe, der durch Hitzeentwicklung schneidet und das Gewebe gleichzeitig verödet. Durch die erweiterte Duodenalpapille kann die Galle nun leichter abfließen, und es bietet sich ein besserer Zugang für weitere Maßnahmen. Die Kürettage mit dem Dormia- Korbchen der Firma Medwork und die Spülung der Gallenwege mit Kochsalzlösung dienen dem mechanischen Entfernen von Material aus den Gallenwegen. In der Regel werden kleiner Steine und Koagel entfernt und mit Sludge oder eiteriger Galleflüssigkeit aus den Gallenwegen hinaus gespült. Bei den SC- CIP Patienten wurden nicht selten sogenannte biliäre Casts geborgen.

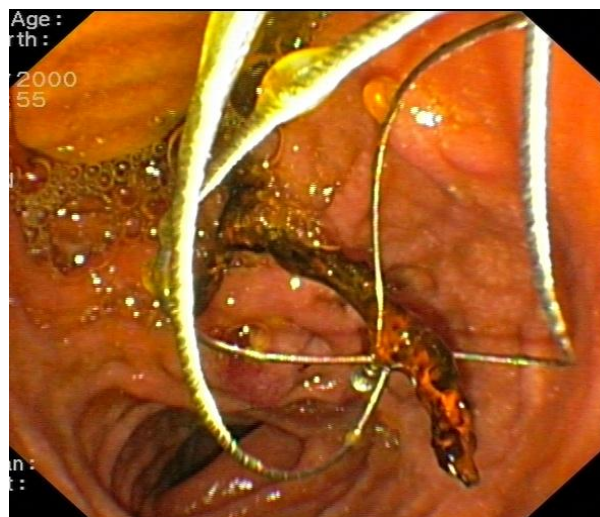


Abbildung 2: Kürettage und Cast-Extraktion mit dem Dormia-Korbchen
Klinikum Garmisch-Partenkirchen 2011

Es handelt sich um Zylinder aus verfestigter Galle und Epithelien, die regelrechte Ausgüsse der intrahepatischen Gallenwege formen. Die Bergung der Casts erfolgte entweder durch eine drahtgeführte Kürettage mit dem Dormia- Korbchen, oder einem Ballonkatheter, der ebenfalls über den Arbeitskanal eingeführt und über einen Führungsdraht in den Gallenwegen platziert werden kann.

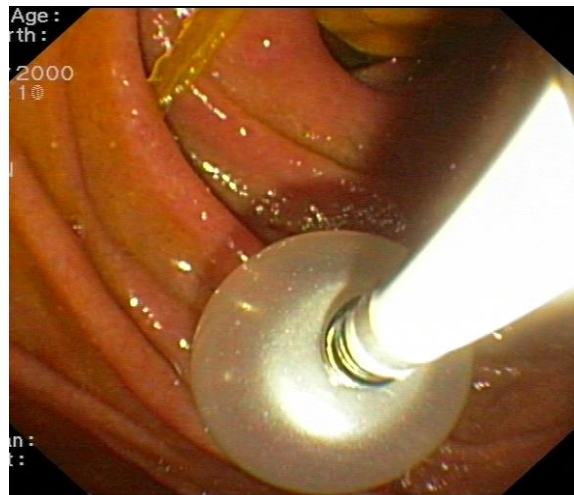


Abbildung 3: Ballondilatation im Rahmen einer ERC
Klinikum Garmisch-Partenkirchen 2011

Strikturen oder Stenosen der Gallenwege, die noch mit dem Führungsdraht passierbar sind, können mit Ballonkathetern oder flexiblen Kunststoffdilatatoren gedehnt werden. Diese verjüngen sich zum distalen Ende konisch, besitzen röntgendichte Markierungen und werden unter Sicht und Durchleuchtung über die behandelte Engstelle geschoben.

Dem Untersucher steht heute bei der ERC auch ein ganzes Arsenal von verschiedenen Stents aus Plastik zur Verfügung. Diese werden unter Röntgendurchleuchtung in Engstellen platziert. Sie werden an der gewünschten Stelle expandiert und arbeiten mit Gewebekompression. Die Stents werden auch zur Behandlung von Stenosen der Gallenwege eingesetzt. Bei den hier behandelten Patienten wurden zumeist Plastikstents der Firma Pflugbeil mit einem Durchmesser von 7 bis 8,5 French verwendet.

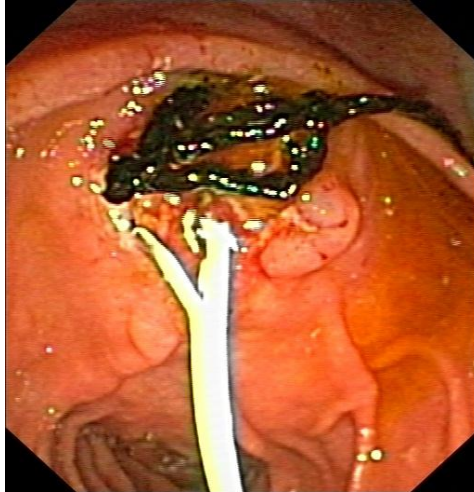


Abbildung 4: Endoskopisch platzierter Stent in der Duodenalpapille mit zuvor extrahiertem Cast bei einer SC-CIP
Klinikum Garmisch-Partenkirchen 2011

Um die Gallenwege auch nach der Untersuchung zu spülen, können sogenannte Nasobiliäre Sonden (NBS) in die Gallenwege eingelegt werden. Die NBS kann Tage in den Gallenwegen belassen und regelmäßig mit Kochsalzlösung angespült werden. Unter Röntgendurchleuchtung werden die Sonden gezielt in das Gallenwegssystem gelegt. Dieser Eingriff ist bei intrahepatischen Verharthen mit Anschluss an das Gallensystem und bei der Behandlung von Cholangitiden in Folge einer Obstruktion zielführend. Durch das regelmäßige Anspülen wird die kontinuierliche Drainage der Galle unterstützt und eine erneute Stase verhindert. Bei einigen SC-CIP-Patienten haben sich Verharthe entwickelt, bei denen eine NBS zur Behandlung eingesetzt wurde.

In den untersuchten SC-CIP-Fällen wurden die therapeutischen Entscheidungen bei der ERC von den behandelnden Untersuchern getroffen und den individuellen Patientenbedürfnissen angepasst.

2.3.2. Konservative und supportive Behandlung

Die Möglichkeiten eine SC-CIP nicht interventionell zu behandeln sind beschränkt. Die medikamentöse Behandlung ist eine unterstützende. Die konsequente Endotherapie kann durch die folgenden Maßnahmen nicht ersetzt werden:

Eine kalkulierte oder testgerechte Antibiose dient zur Behandlung von Cholangitisschüben. Diese rezidivierende Infektion ist bei einer SC-CIP häufig, Ursache ist eine bakterielle Sekundärinfektion der gestauten Galle. Enterobakterien und Enterokokken müssen durch die antibiotische Behandlung abgedeckt sein. Diese Erreger können in etwa 2/3 der SC-CIP-Fälle aus den Gallenwegen mikrobiologisch isoliert werden (Gelbmann et al., 2008).

Hämolisierende Streptokokken finden sich bei einer Vielzahl von obstruierenden Gallenwegserkrankungen in den Isolaten, vor allem aber bei der PSC (Björnson et al., 2000).

Auch bei der Behandlung einer Cholangitis im Rahmen einer SC-CIP sollte diesen Keimen Rechnung getragen werden. Für eine kalkulierte Behandlung empfiehlt sich die Verwendung von Acylaminopenicillinen mit Betalactamaseinhibitoren, beispielsweise Piperacillin/Tazobactam.

Ein weiterer medikamentöser Behandlungsansatz ist die Verwendung von Ursodesoxycholsäure (UDCA) in Anlehnung an die Behandlung der PSC. UDCA ist eine synthetische Gallensäure, die den Erkrankungsverlauf von cholestastischen Erkrankungen günstig beeinflussen kann. Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht vollständig geklärt. Neben einer Steigerung der Gallenexkretion scheint UDCA eine antiinflammatorische Wirkung zu haben. Durch einen Austausch der körpereigenen Gallensäuren mit UDCA und eine Anreicherung mit der Gallenflüssigkeit mit protektiven Phospholipiden wird das toxische und proinflammatorische Potential der Gallenflüssigkeit abgemildert (Poupon R, 2012). Auch die Zusammensetzung der sekretorischen Enzyme auf den Gallenwegsepithellien wird durch UDCA verändert (Trauner et al., 2007).

Unter der Vorstellung, dass dieser Effekt auch den Verlauf SC-CIP günstig beeinflussen kann, wird die Gabe von 13-15 mg UDCA/kg KG und Tag empfohlen, auch wenn die Evidenz niedrig ist (Gelbmann et al., 2008). Die weitere unterstützende medikamentöse Behandlung besteht in der Substitution von Substanzen, wie fettlöslichen Vitaminen, die aufgrund des gestörten enterohepatischen Kreislaufs nicht in ausreichender Menge aufgenommen werden können.

2.4. Klinischer und intensivmedizinischer Verlauf

2.4.1. Der National Advisory Comitee for Aeronautics –Score (NACA- Score):

Die deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) hat den NACA Score in das deutsche Notarzt- Einsatzprotokoll aufgenommen. Der NACA- Score ist in den Einsatzprotokollen der meisten hier untersuchten SC-CIP Patienten beim Erstkontakt vom behandelnden Notarzt bearbeitet worden. Er dient in unserer Untersuchung als Ergänzung zum SOFA- Score, um die klinische Situation der SC-CIP- Patienten bereits am Beginn der zur Aufnahme führenden Erkrankung analysieren zu können. Dieser Score hat Eingang in die Notfallmedizin in Deutschland, Österreich und der Schweiz gefunden, nachdem er bereits in den 1960er Jahren von der US-amerikanischen Flugaufsichtsbehörde entwickelt wurde.

Die Einteilung eines Patienten mit Hilfe des NACA- Scores beruht auf gemessenen Vitalparametern, auf der Arbeitsdiagnose und der klinischen Einschätzung des Mediziners vor Ort. Es werden - der Schwere von Akuterkrankungen entsprechend - sieben Stufen unterschieden, in die die Noteinsätze eingeordnet werden. Aus dieser Zuordnung werden Indikationen für die Weiterbehandlung abgeleitet.

Tabelle 1: Klinische Parameter zur Erfassung des NACA- Score modifiziert nach Schlechtriemen et al., 2005, Tab. 2

Stufe	Beschreibung	Definition, Wertebereich	Krankheitsbilder, Verletzungen
NACA I	Geringfügige Störung	Ambulante Versorgung (keine Angabe einer Zielklinik)	
NACA II	Ambulante Abklärung	Keine Kriterien für die Einordnung in eine höhere NACA-Stufe erfüllt	
NACA III	Stationäre Behandlung	Stationäre Einweisung (Angabe einer Zielklinik) Keine Kriterien für die Einordnung in eine höhere NACA-Stufe erfüllt	
NACA IV	Akute Lebensgefahr nicht auszuschließen	Als Erstbefund oder bei Übergabe in der Zielklinik: Bewusstsein: Glasgow Coma Scale: 8–11 Atmung: Atemfrequenz: 5–7/min oder 25–30/min Partielle Sauerstoffsättigung: 86–90% Atemstörung: Dyspnoe, Zyanose, Spastik, Rasselgeräusche, Stridor, Atemwegsverlegung, Schnappatmung Kreislauf: Herzfrequenz: 40–49/min oder 131–160/min Systolischer Blutdruck: 80–99 mmHg oder 160–229 mmHg EKG-Befund: Arrhythmia absoluta, AV-Block III°, polytope VES oder QRS-Tachykardie Keine Kriterien für die Einordnung in eine höhere NACA-Stufe erfüllt	Krankheitsbilder: TIA, Insult, Blutung Aspiration Angina pectoris Hypoglykämie (BZ <50 mg/dl) Anaphylaktische Reaktion Verletzungsschwere: „mittel“ (1999–2001) bzw. Utstein Grad 4 (2002–2003)
NACA V	Akute Lebensgefahr	Als Erstbefund oder bei Übergabe in der Zielklinik: Bewusstsein: Glasgow Coma Scale <8 Atmung: Atemfrequenz: <5/min oder >30/min Partielle Sauerstoffsättigung: ≤85% Atemstörung: Apnoe Kreislauf: Herzfrequenz: <40/min oder >160/min Systolischer Blutdruck: <80 mmHg oder ≥230 mmHg EKG-Befund: ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern pulslose elektrische Aktivität, Asystolie Keine Kriterien für die Einordnung in eine höhere NACA-Stufe erfüllt	Krankheitsbilder Myokardinfarkt Lungenembolie Polytrauma Verletzungsschwere „schwer“ (1999–2001) bzw. Utstein Grad 5/6 (2002–2003)
NACA VI	Reanimation	Primär erfolgreiche Reanimation	
NACA VII	Tod	Zielklinik: „Verbleib vor Ort-Exitus“	

Eine Liste von Verletzungen und internistischen Erkrankungen soll dem Notfallmediziner eine Zuordnung der Scorewerte zu ihren Patienten erleichtern. Die Entscheidung, ob eine ambulante Weiterbehandlung möglich ist oder ob eine Indikation zur dringlichen stationären Behandlung besteht, ist durch den Score instrumentalisiert und objektiv nachvollziehbar. Die klinische Erfahrung der behandelnden Kollegen kann so für unsere Studie genutzt werden.

2.4.2. Der Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score)

Eines der Studienziele ist, den Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Grunderkrankung, und der SC-CIP aufzuzeigen. Die SC-CIP ist letztlich eine Komplikation der intensivmedizinischen Behandlung von Schwerstkranken. Aus der Vielzahl von Scoring- Instrumenten in der Intensivmedizin wurde der SOFA-Score für die Zwecke unserer Studie gewählt. Der SOFA-Score ist 1994 im Rahmen einer Konsensus Konferenz der europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin (ESICM) geschaffen worden.

Dabei sollte kein Score zur Abschätzung der Prognose kritisch Kranker entstehen, sondern vielmehr ein Werkzeug, das die Begriffe Morbidität, Organdysfunktion und Organversagen bei Intensivpatienten beschreibt (Vincent et al., 1996).

Die wichtigsten sechs Organsysteme werden während der Intensivbehandlung täglich, einzeln und unabhängig abgeprüft. Die klinischen und laborchemischen Parameter wurden dabei möglichst einfach gewählt und sollten doch als Indikatoren stellvertretend für die Funktion eines komplexen Organs zu stehen. Dabei werden für jedes Organsystem Punkte von 0 (=normal) bis 4 (=am meisten pathologisch) vergeben. Für jeden Tag und jedes Organsystem wird jeweils der schlechteste Punktwert festgehalten. Die Punktwerte 1 und 2 werden als Dysfunktion, und die Punktwerte 3 und 4 als Versagen eines Organsystems gewertet. Ein Summenwert(0 bis 24 Punkte) aller Organwerte wird für jeden Intensivtag gebildet, dieser bildet die Morbidität des Patienten ab. Auf diese Weise können die Funktionalität einzelner Organsysteme und auch die Schwere der Erkrankung über den gesamten Behandlungszeitraum „gemonitort“ werden.

Das respiratorische System wird durch den Oxygenierungs- Quotienten wiedergegeben. Dieser errechnet sich aus dem Verhältnis von arteriell gemessenem Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) applizierter inspiratorischer Sauerstoffkonzentration (FiO₂).

Der SOFA- Score vergibt dabei die Punktwerte 3 und 4 nur an beatmete Patienten. Diese Abstufung findet sich auch andernorts wieder, zum Beispiel in der aktuellen Berlin- Klassifikation des akuten Lungenversagens ARDS (The ARDS Definition Task Force et al., 2012).

Tabelle 2: SOFA Punktwerte des respiratorischen Systems

SOFA Punktwert:	Oxygenierungsquotient:	Klinische Bedeutung:
SOFA 0	PaO ₂ /FiO ₂ >400	Keine Insuffizienz
SOFA 1	PaO ₂ /FiO ₂ =/<400	Leichte Hypoxämie
SOFA 2	PaO ₂ /FiO ₂ =/<300	Mittelgradige Hypoxämie
SOFA 3	PaO ₂ /FiO ₂ =/<200	Schwere Hypoxämie
SOFA 4	PaO ₂ /FiO ₂ =/<100	Schwerste Hypoxämie

Die Gerinnungssituation wird im SOFA- Score durch die Anzahl der Thrombozyten wiedergegeben. Die SOFA-Punktwerte 3 und 4 entsprechen dabei einem schweren, bzw. schwersten Gerinnungsversagen.

Tabelle 3: SOFA Punktwerte der Gerinnungssituation

SOFA Punktwert:	Thrombozyten*10000/ mm ³	Klinische Bedeutung:
SOFA 0	>150	Keine Insuffizienz
SOFA 1	=/<150	Gerinnungsstörung
SOFA 2	=/< 100	Gerinnungsstörung
SOFA 3	=/< 50	Gerinnungsversagen
SOFA 4	=/< 20	Gerinnungsversagen

Die Leberfunktion wird anhand des Gesamtbilirubins wiedergegeben. Die SC-CIP –Fälle mit einer schweren Hyperbilirubinämie, die hier Punktwerte von 3 oder 4 erreicht hatten, wurden in unserer Studie als eigene Subgruppe analysiert.

Tabelle 4: SOFA Punktwerte der Leberfunktion

SOFA Punktwert:	Gesamtbilirubin in mg/dl	Klinische Bedeutung:
SOFA 0	< 1,2 mg/dl	Keine Insuffizienz
SOFA 1	=/> 1,2 mg/dl	Leberdysfunktion
SOFA 2	=/> 2 mg/dl	Leberdysfunktion
SOFA 3	=/> 6 mg/dl	Leberversagen
SOFA 4	=/> 12 mg/dl	Leberversagen

Die Nierenfunktion spiegelt sich in den gemessenen Kreatininwerten wider.

Tabelle 5: SOFA Punktwerte der Nierenfunktion

SOFA Punktwert:	Kreatinin in mg/dl	Klinische Bedeutung:
SOFA 0	< 1,2 mg/dl	Keine Insuffizienz
SOFA 1	=/> 1,2 mg/dl	Nierendysfunktion
SOFA 2	=/> 2 mg/dl	Nierendysfunktion
SOFA 3	=/> 3,5 mg/dl	Nierenversagen
SOFA 4	=/> 5 mg/dl	Nierenversagen

Die Funktion des zentralen Nervensystems wird durch die verbreitete und bekannte Glasgow- Coma- Scale (GCS) abgebildet, die bereits 1974 von den schottischen Neurochirurgen Teasdale und Jenette beschrieben wurde (Teasdale et al., 1974). Die GCS umfasst ihrerseits Werte von 3- 15 Punkten.

Tabelle 6: SOFA Punktwerte der Funktion des zentralen Nervensystems

SOFA Punktwert:	GCS	Klinische Bedeutung:
SOFA 0	15	Keine Insuffizienz
SOFA 1	13 - 14	Somnolenz
SOFA 2	12 - 10	Stupor
SOFA 3	9 - 6	Koma
SOFA 4	5 - 3	Koma

Ein bekanntes Problem bei der neurologischen Beurteilung von Intensivpatienten ist der Einfluss der Analgosedierung, da diese sich direkt in GCS und SOFA- Score auswirkt und die Abgrenzung einer rein zerebralen Funktionsstörung als Organdysfunktion erschwert. Umgekehrt kann jedoch auch eine tiefe Analgosedierung ein Indikator für einen schwer kranken Patienten sein, so dass diese Unschärfe von den Entwicklern des Scores in Kauf genommen wurde.

Das kardiovaskuläre System wird im SOFA- Score nicht so sehr durch gemessene Werte wie den mittleren arteriellen Druck (MAP), sondern indirekt abgebildet. Nur beim Punktwert 1 wird der MAP relevant. Die Punktwerte 2 bis 4 werden anhand der Art und Dosierung der verwendeten kreislaufunterstützenden Medikamente vergeben. Je höher die Dosierung und je potenter das Medikament, desto instabiler die Kreislaufsituation.

Für die Studie konnte die ursprüngliche Einteilung, die der SOFA-Score für die kardiovaskuläre Funktion vorsieht, (Vincent et al., 1996), vereinfacht werden, da die Substanzen Dopamin und Epinephrin nicht zum Einsatz gekommen sind.

Tabelle 7: SOFA Punktwerte des kardiovaskulären Systems

SOFA Punktwert:	Parameter/ Medikament:	Klinische Bedeutung:
SOFA 0	MAP > 70 mmHg	Keine Insuffizienz
SOFA 1	MAP \leq 70 mmHg	Hypotonie
SOFA 2	Dobutamin verwendet	Milde Vasopressortherapie
SOFA 3	Norepinephrin < 0,1 μ g/kg * h	Milde Vasopressortherapie
SOFA 4	Norepinephrin \geq 0,1 μ g/kg * h	Starke Vasopressortherapie

Dopamin ist in der neueren intensivmedizinischen Behandlung fast vollständig durch Dobutamin ersetzt worden, und Epinephrin kommt als potentester Vasopressor bei akuten Notfallsituationen zum Einsatz, hat aber in der kontinuierlichen Applikation so gut wie keinen Stellenwert mehr und ist in der Intensivmedizin durch das gebräuchlichere Norepinephrin abgelöst worden.

Die Interpretation des SOFA- Scores ist indes nicht ganz einfach. Allgemein gesprochen gilt, dass bei Tagessummenwerten von mehr als 6-8 Punkten die Erkrankungssituation bedrohlich ist, da hier entweder eine mildere Dysfunktion von vielen oder ein schwereres Versagen von wenigen Organsystemen vorliegt.

Bei der European North American Study of Severity Systems (ENAS) konnte 1995 zudem gezeigt werden, dass der Zustand jedes einzelnen Organsystems im SOFA- Score auch mit der Mortalität des Patienten korreliert. Doch Morbidität lässt sich nur schwer fassen und beschreiben. Es handelt sich mehr um ein „Kontinuum von Veränderung“ als einen Zustand, wie Vincent sagt, und kann daher nur sehr bedingt durch einen Wert ausgedrückt werden (Vincent et al., 1996). Entscheidender für die tatsächliche klinische Einschätzung, aber auch wesentlich komplexer, ist die Veränderung des SOFA- Scores im Behandlungsverlauf, wie sie auch bei unserer Studie analysiert wurde. Damit sind auch prognostische Aussagen über den Verlauf möglich (Moreno et al., 1999). Der SOFA- Score scheint in den letzten Jahren etwas in den Hintergrund getreten zu sein, andere Systeme werden in der Abrechnung von Komplexbehandlungen genutzt. Wie jedoch eine Übersichtsarbeit zeigen konnte, ist der SOFA-Score im Hinblick auf die klinische Beurteilung von Intensivpatienten mit dem SAPS II-Score vergleichbar und dem APACHE-II Score nicht unterlegen (Minne et al., 2008).

Für den Kliniker kann es hilfreich sein mit diesen Scores zu arbeiten und so die eigene Einschätzung zu objektivieren. In der folgenden Studie ist es jedoch ein Ziel, die Morbität und die klinischen Verläufe der untersuchten SC-CIP Patienten zu analysieren. Für diesen Zweck ist der SOFA- Score ein geeignetes Instrument.

2.5. Nachuntersuchung

Die Nachuntersuchung der SC-CIP- Fälle erfolgte in einem Zeitraum von 09/2009 bis 11/2012. Viele Patienten wurden nach der Akuterkrankung ambulant in der BGU Murnau und dem Zentrum für Innere Medizin des Klinikums Garmisch Partenkirchen wegen der SC-CIP nachbetreut. Die Patienten, die in größerer Entfernung leben, wurden protokollgestützt telefonisch befragt und evaluiert. Etliche Patienten haben auch Befunde über behandelnde Ärzte zukommen lassen.

Ziele der Befragung waren die Erhebung des aktuellen klinischen Status, insbesondere in Bezug auf etwaige hepatische Komplikationen, die neuesten bekannten Cholestasewerte und das Behandlungs- bzw. Nachuntersuchungskonzept. Auch die klinischen Endpunkte Lebertransplantation und Tod des Patienten wurden nachverfolgt und dokumentiert. Das Protokoll diente der Strukturierung und soll etwaige weitere Nachuntersuchungen vergleichbar machen. Es stützt sich auf folgende Punkte und Fragen:

- 1) Verlauf der Cholestasewerte (GGT , AP und Bilirubin):
 - a) Die Werte waren deutlich besser
 - b) Die Werte waren noch erhöht, aber in etwa konstant
 - c) Die Werte haben sich verschlechtert
 - d) Sind nicht bekannt
 - e) Wurden nicht mehr kontrolliert

- 2) Klinische Zeichen einer Lebererkrankung oder einer hepatischen Dekompensation:
 - a) Haut- oder Sklerenikterus
 - b) Vermehrter Juckreiz
 - c) Rasche Erschöpfung/ Tagesmüdigkeit
 - d) Leberhautzeichen
 - e) Bauchumfangvermehrung Aszites.
 - f) Gastrointestinale Blutungen/ Ösophagusvarizen
 - g) Nichts von dem

3) Listung oder Durchführung einer Lebertransplantation:

- a) Wurde niemals thematisiert
- b) Maßnahmen sind angesprochen worden
- c) Konkrete Vorbereitungen sind getroffen
- d) Lebertransplantation ist erfolgt

4) Fremdanamnese: Patient ist verstorben:

- a) Ursache bekannt
- b) Ursache nicht bekannt:
- c) Punkte aus 1.-3. waren zutreffend
- d) Keine Aussage möglich

5) Ausschluss:

- a) Eine Kontaktaufnahme war nicht möglich
- b) Zustimmung entzogen

Außerdem wurden in Anlehnung an das Protokoll sechs klinische Endpunkte formuliert und eine Zuordnung der Befragungsergebnisse durchgeführt.

Tabelle 8: Definition der klinischen Endpunkte der Nachuntersuchung

Klinische Endpunkte Nachuntersuchung	
positiver Verlauf	Patienten, die symptomfrei, ohne hepatische Komplikation waren und ein annähernd normalisiertes Cholestaselabor und keine Hinweise für eine Lebersynthesestörung hatten
stabiler Verlauf	Patienten, die klinisch unauffällig waren, aber weiterhin unverändert hohe Cholestasewerte hatten
negativer Verlauf	Patienten, die mit Ikterus und Juckreiz symptomatisch waren, hepatische Komplikationen oder wiederkehrend Cholangitiden hatten und einen weiteren Anstieg der Cholestasewerte. Patienten die für eine Transplantation gelistet worden sind
Lebertransplantation (LTx)	Lebertransplantation (LTx) musste durchgeführt werden
Exitus	Der Patient ist zwischenzeitlich verstorben
Ausschluss	Keine Kontaktaufnahme möglich

2.6. Auswertung

Die Daten wurden mit Hilfe des Programms Office Excel Version 2007 der Firma Microsoft anonymisiert tabellarisch erfasst, analysiert und graphisch dargestellt.

3. Ergebnisse

Im Zeitraum zwischen 02/2005 und 11/2011 sind insgesamt 57 Patienten mit einer Intensivcholangiopathie (SC-CIP) diagnostiziert, behandelt und anhand der oben genannten Kriterien in die Studie eingeschlossen worden. Mit der Analyse der SC-CIP Fälle wurde 06/2009 systematisch begonnen. Die Patienten wurden zwei Hauptgruppen zugeordnet: 28 Fälle aus dem Zeitraum von 02/2005 bis 12/2009 wurden retrospektiv anhand vorliegender Befunde und Archivdaten untersucht. 29 Fälle sind prospektiv bis 11/2011 gesammelt worden. Bis 11/2012 wurde eine Nachuntersuchung durchgeführt. Der Zeitraum der Nachuntersuchung der einzelnen Patienten liegt zwischen min. 12 und max. 94 Monaten. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum beträgt 37 Monate und 35,5 Monate im Median, also in etwa drei Jahre.

In der weiteren Betrachtung der klinischen Verläufe, die Erkenntnisse zur Entstehung einer SC-CIP liefern sollten, konnten insgesamt 53 der 57 Patienten eingeschlossen werden. Vier Patienten mussten von dieser Betrachtung ausgenommen werden, da keine ausreichenden Daten vorhanden waren. Drei Patienten wurden bereits nach längeren Intensivaufenthalten aus verschiedenen externen Krankenhäusern zuverlegt. Eine Patientin befand sich zum Zeitpunkt der Aufnahme in einer stationären Anschlussheilbehandlung im Einzugsgebiet der Unfallklinik und hat die gesamte Akutbehandlung nach einem Polytrauma in einer anderen Klinik erfahren. Die auswärtigen klinischen Daten waren für eine genaue Betrachtung zu unvollständig, in die abschließende Verlaufsbeobachtung konnten diese Patienten jedoch eingeschlossen werden.

3.1. Alters- und Geschlechterverteilung

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 41 Männern, entsprechend 72% der Fälle, und 16 Frauen, entsprechend 28% der Fälle zusammen. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns liegt zwischen 20 und 81 Jahren, im Durchschnitt bei 52,3 Jahren. Die geschlechterbezogene Altersverteilung stellt sich wie folgt dar:

Tabelle 9: Tabellarische Darstellung der geschlechterbezogenen Altersverteilung

Altersverteilung	Männlich	weiblich	Gesamt
20-30 Jahre	4	1	5
30-40 Jahre	2	1	3
40-50 Jahre	13	4	17
50-60 Jahre	7	4	11
60-70 Jahre	11	4	15
70-80 Jahre	3	2	5
80-90 Jahre	1	0	1
Gesamt	41	16	57

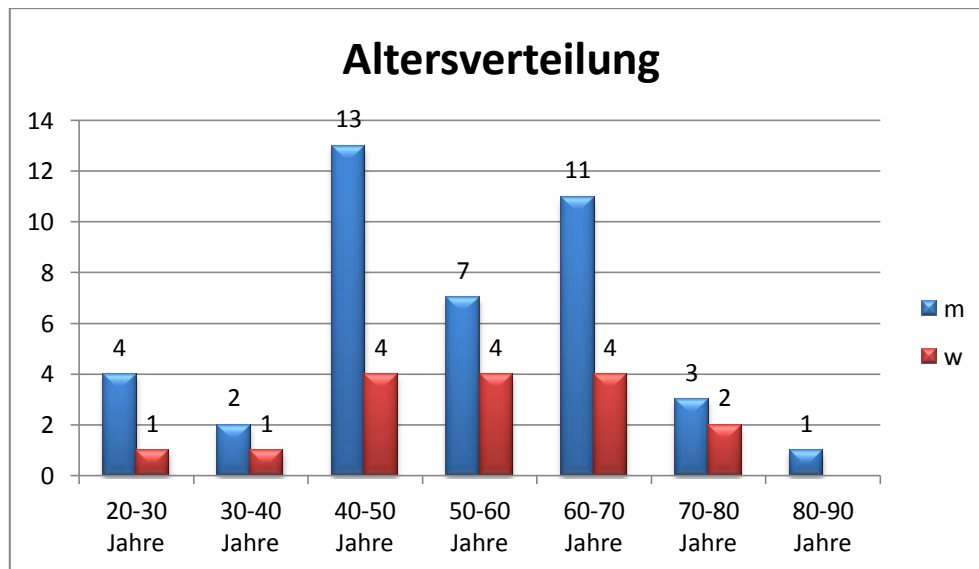


Abbildung 5: Graphische Darstellung der geschlechtsbezogenen Altersverteilung

3.2. Grunderkrankungen und Krankheitsschwere bei Einlieferung (NACA)

Die Grunderkrankungen, die im Verlauf zur Entstehung der SC-CIP geführt haben, lassen sich in folgende vier Hauptkategorien einteilen: 27 Patienten (47%) hatten eine Intrazerebrale Blutung (ICB) erlitten, dabei handelte es sich sowohl um traumatische als auch nicht traumatische Blutungen. In 16 Fällen (28%) lag ein Polytrauma ohne primäre zerebrale Beteiligung, aber mit konsekutivem Multiorganversagen vor.

Zehn Patienten (18%) wurden initial mit einer schweren Sepsis aufgenommen, wobei auffällt, dass unter der Vielzahl der septischen Krankheitsbilder die komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen mit 7 von 10 Fällen (70%) deutlich überwiegen. Die Sepsis bei Pneumonie ist mit 3 von 10 Fällen eher unterrepräsentiert, gemessen an der Tatsache, dass die Infektionen der Atemwege eine der häufigsten Ursache einer Sepsis sind. Vier Patienten (7%) wurden mit einer schweren Verbrennung im spezialisierten Brandverletzenzentrum (BVZ) aufgenommen.

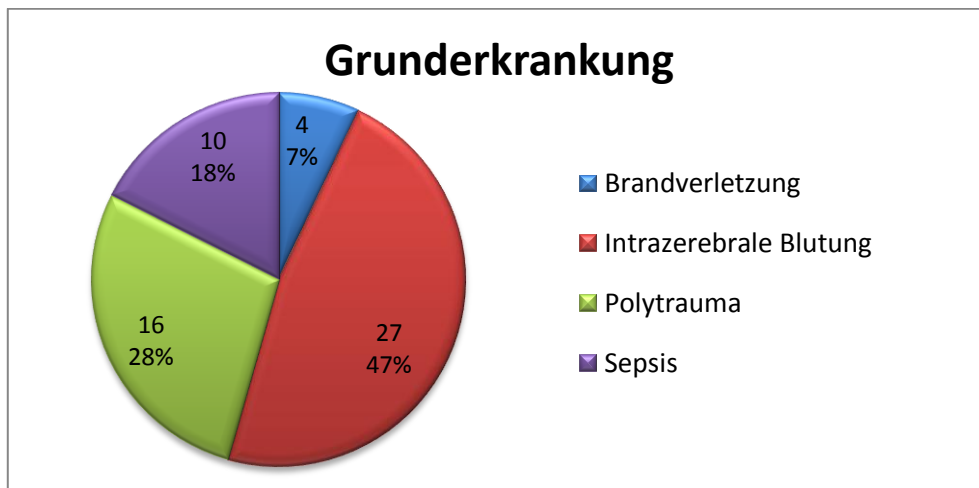


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen der SC-CIP Patienten

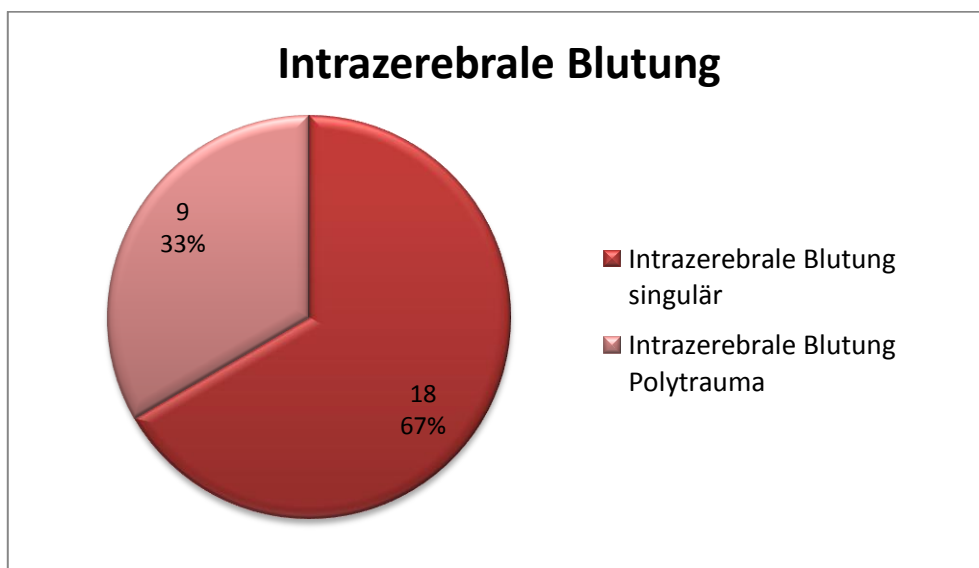


Abbildung 7: Verteilungsmuster der intrazerebralen Blutungen

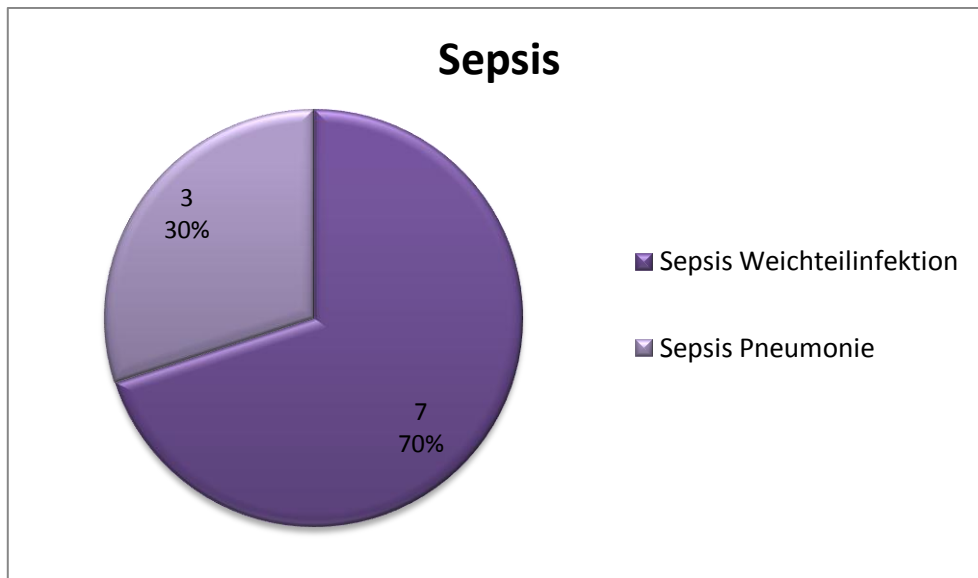


Abbildung 8: Detaildarstellung der SC-CIP Patienten mit der Aufnahme diagnose Sepsis

Bei 53 der untersuchten 57 Patienten wurde eine Sichtung aller dokumentierten notfallmedizinischen- und intensivmedizinischen Daten während des gesamten Intensiv Aufenthaltes durchgeführt. Dabei wurde die Krankheitsschwere bei Einlieferung ins Krankenhaus im sogenannten NACA- Score abgebildet, der in der Notfallmedizin als Instrument zur Einschätzung der Schwere von Notfällen benutzt wird. Dabei werden 7 Schweregrade (0-VII) unterschieden (vgl. Kapitel 2.4.1.). Alle 53 Patienten wurden in Notarztbegleitung vorgestellt. Zwei Patienten wurden mit einem NACA- Score von III in die Klinik eingeliefert. Insgesamt 25 hatten einen NACA- Score von IV und befanden sich in einem bedrohlichen Zustand. Bei 18 Patienten bestand eine unmittelbare Lebensbedrohung mit einem NACA-Score V. Ein Patient wurde unter Reanimationsbedingungen entsprechend einem NACA-Score von VI Punkten in die Notaufnahme gebracht. In elf Fällen handelte es sich um Akutverlegungen aus anderen Krankenhäusern oder es war kein Einsatzprotokoll in den Unterlagen vorhanden, so dass hier kein Score Wert bekannt ist. Zusammenfassend handelte es sich meist um schwer- oder schwerst kranke Patienten, die sich bereits zum Zeitpunkt der Einlieferung in einem kritischen Zustand befunden haben.

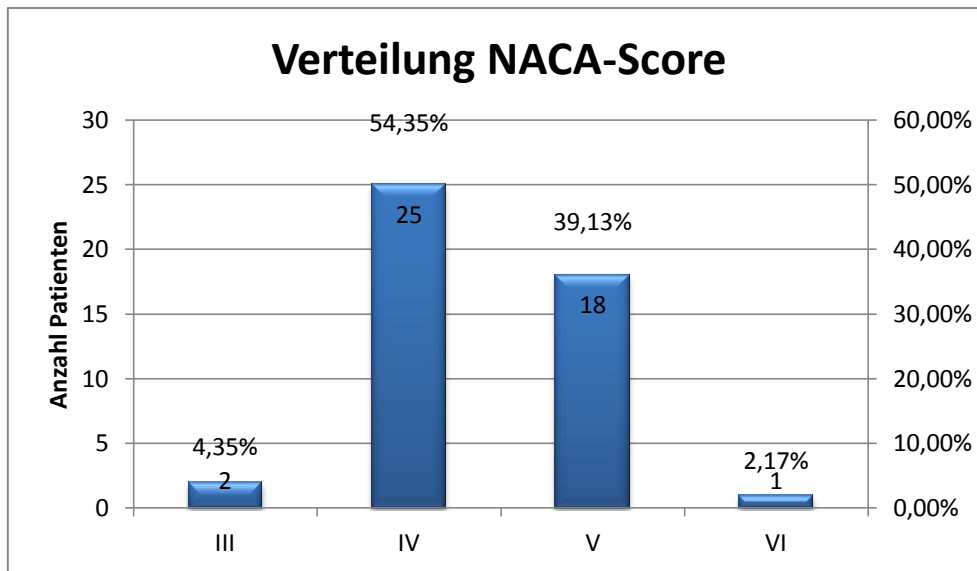


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung des NACA-Score bei Aufnahme (n=46/57)

3.3. Krankheitsschwere während des Intensivaufenthaltes (SOFA-Score)

Die Dauer der Intensivaufenthalte beträgt zwischen 23 und 298 Tagen, durchschnittlich rund 50 Tage und im Median 45 Tage. Der Beobachtungszeitraum für die Auswertung wurde daher auf 50 Tage festgesetzt. Zwar können wegen der unterschiedlichen Liegedauern auf der Intensivstation nicht alle Verläufe über diese Zeit dargestellt werden, aber bis Tag 23 – entsprechend dem kürzesten Intensivaufenthalt – werden alle Patienten abgebildet. An Tag 50 waren noch 22 Patienten durchgehend in intensivmedizinischer Behandlung.

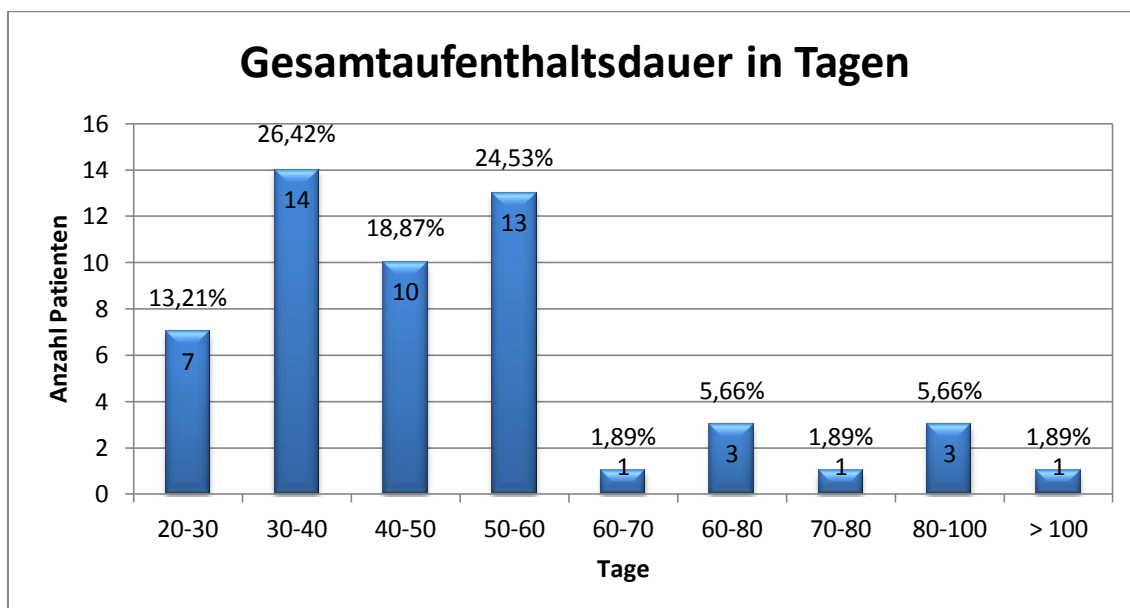


Abbildung 10: Gesamtaufenthaltsdauer der SC-CIP Patienten auf der Intensivstation

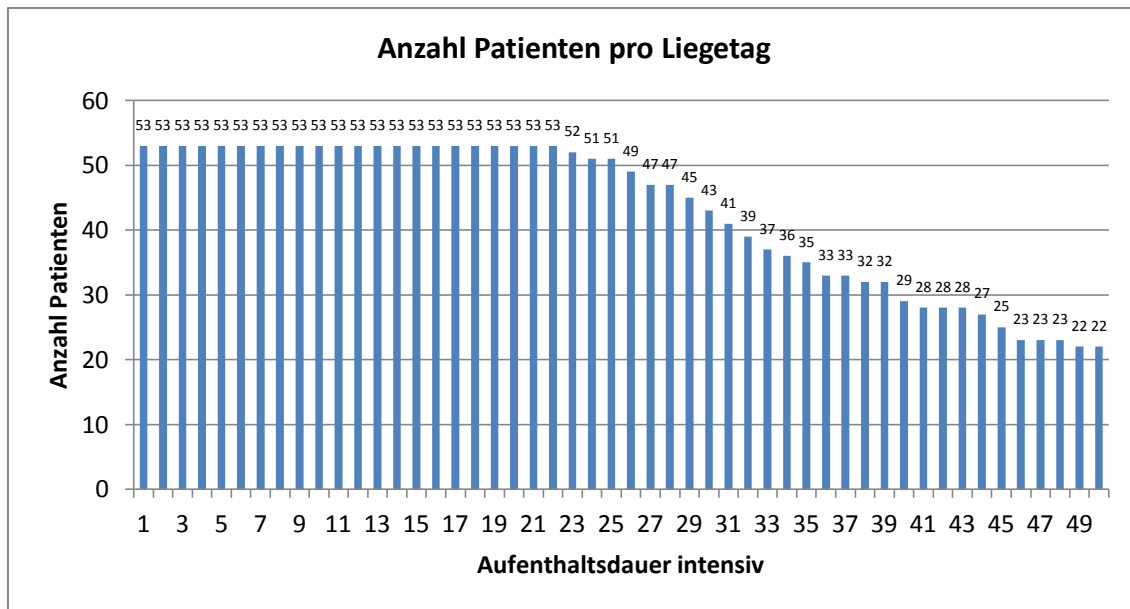


Abbildung 11: Anzahl Patienten pro Behandlungstag auf der Intensivstation (d= 1-50)

In jedem der untersuchten Fälle hat eine invasive Beatmungstherapie am Respirator und eine kreislaufunterstützende Therapie mit Katecholaminen stattgefunden. Alle Patienten haben - zumeist zu Beginn der Erkrankung und des Intensivaufenthaltes - ein Stadium der Multiorgandysfunktion (MOD) durchlaufen. Die Verläufe waren dabei variabel. Dauer und Invasivität der Behandlung waren abhängig von der Krankheitsschwere.

Um die Krankheitsschwere und deren Entwicklung im Intensiverlauf abbilden zu können, wurde der Sequential Organ Failure Assessment Score, kurz SOFA- Score, ausgewählt. Der SOFA- Score wurde 1994 von einer Arbeitsgruppe der European Society of Intensive Care Medicine für Sepsispatienten (Vincent et al., 1996) entwickelt und bald darauf erkrankungsübergreifend für die Beschreibung der Morbidität, also der Krankheitsschwere von Intensivpatienten verwendet. Es handelt sich um eines der gängigen sogenannten „scoring tools“, die in der Intensivmedizin zur täglichen Dokumentation, Verlaufsbeurteilung, Therapiesteuerung und zur Beschreibung der Morbidität verwendet werden. Auch für die Prognoseeinschätzung kann der SOFA genutzt werden, da die im SOFA- Score erfasste Krankheitsschwere auch mit dem outcome der Patienten korreliert (Minne et al., 2008). Im Gegensatz zu dem aufwändigeren APACHE II- oder SAPS II- Score kann der SOFA- Score gut genutzt werden um, wie in diesem Fall, eine große Menge von Intensivtagen auch retrospektiv zu erfassen und abzubilden.

Tabelle 10: Übersicht über den SOFA- Score modifiziert nach Vincent et al., 1996, Table 3

SOFA score	1	2	3	4
Atmung PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	<400	<300	<200 mit Atemunterstützung	<100 mit Atemunterstützung
Gerinnung Thrombozyten, 10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
Leberfunktion Bilirubin gesamt, mg/dl	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Kreislaufsituation (Dosierungen µg/kg*min)	MAP <70 mmHg	Dobutamin >0	Epinephrin ≤0,1 Norepinephrin ≤0,1	Epinephrin >0,1 Norepinephrin >0,1
ZNS Glasgow Coma Score	13-14	10-12	6-9	<6
Nierenfunktion Kreatinin, mg/dl	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5,0

Der SOFA- Score wird aus täglich zu erhebenden klinischen Parametern und Laborwerten errechnet. Es werden dabei die wichtigsten sechs Organsysteme abgefragt: Lunge/Atmung, Herz/Kreislauf, Gerinnung, Nieren- und Leberfunktion und das Zentralnervensystem. Dabei werden jeweils null bis vier Punkte pro Organsystem vergeben. Je höher der Punktwert, umso schlechter ist die Organfunktion. Sowohl der maximale Summenwert (0 bis 24 Punkte), als auch die Einzelwerte der Organsysteme werden zur Beurteilung herangezogen. Bezogen auf ein Organsystem gilt ein Punktwert von 1 oder 2 als Organdysfunktion und ein Punktwert von 3 oder 4 als Organversagen. Sind an einem Tag zwei oder mehr Organsysteme betroffen, handelt es sich per definitionem um eine Multiorgandysfunktion (MOD) oder ein Multiorganversagen (MOV) (Vincent et al., 1996).

3.3.1. Gesamtsituation

Von den untersuchten Patienten wurden rund 72% mit einem SOFA-Score von 7 oder mehr Punkten aufgenommen, bei der Hälfte der Patienten wurde sogar ein Wert von mehr als 8 Punkten am Aufnahmetag festgestellt. Anhand dieser Daten lässt sich somit gut erkennen, dass es sich bei den späteren SC-CIP Patienten um Schwerstkranke handelt.

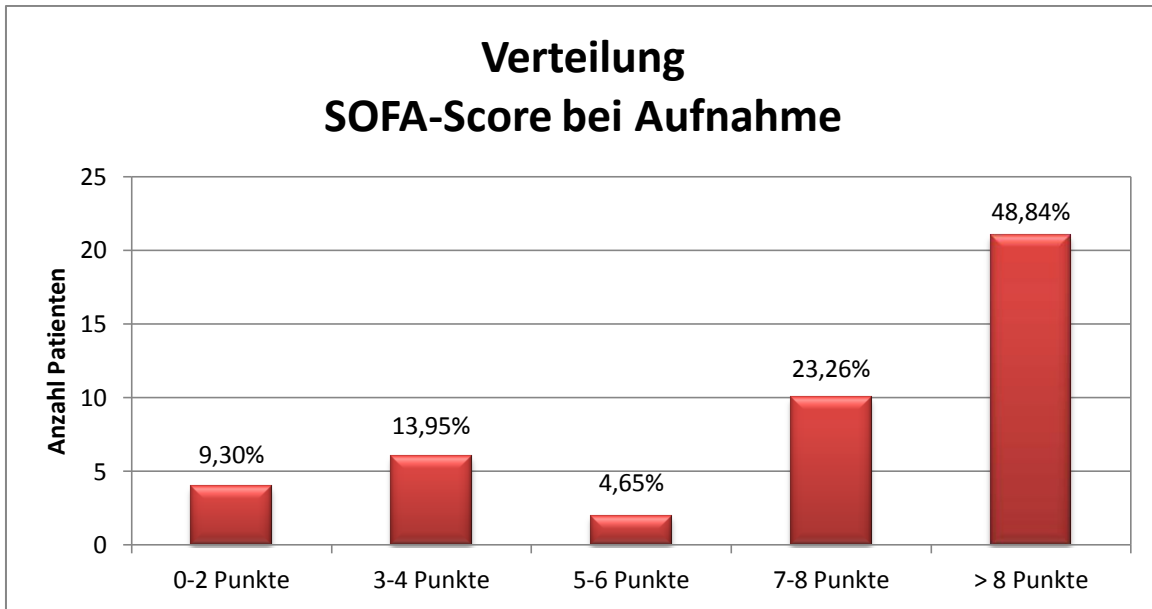


Abbildung 12: Verteilung der SOFA- Scores am Aufnahmetag (n=53)

Für eine übersichtliche Darstellung des zeitlichen Verlaufs wurden der Median sowie das 5%- und 95%- Quantil verwendet, die eingefügten Trendlinien dienen lediglich der Veranschaulichung.

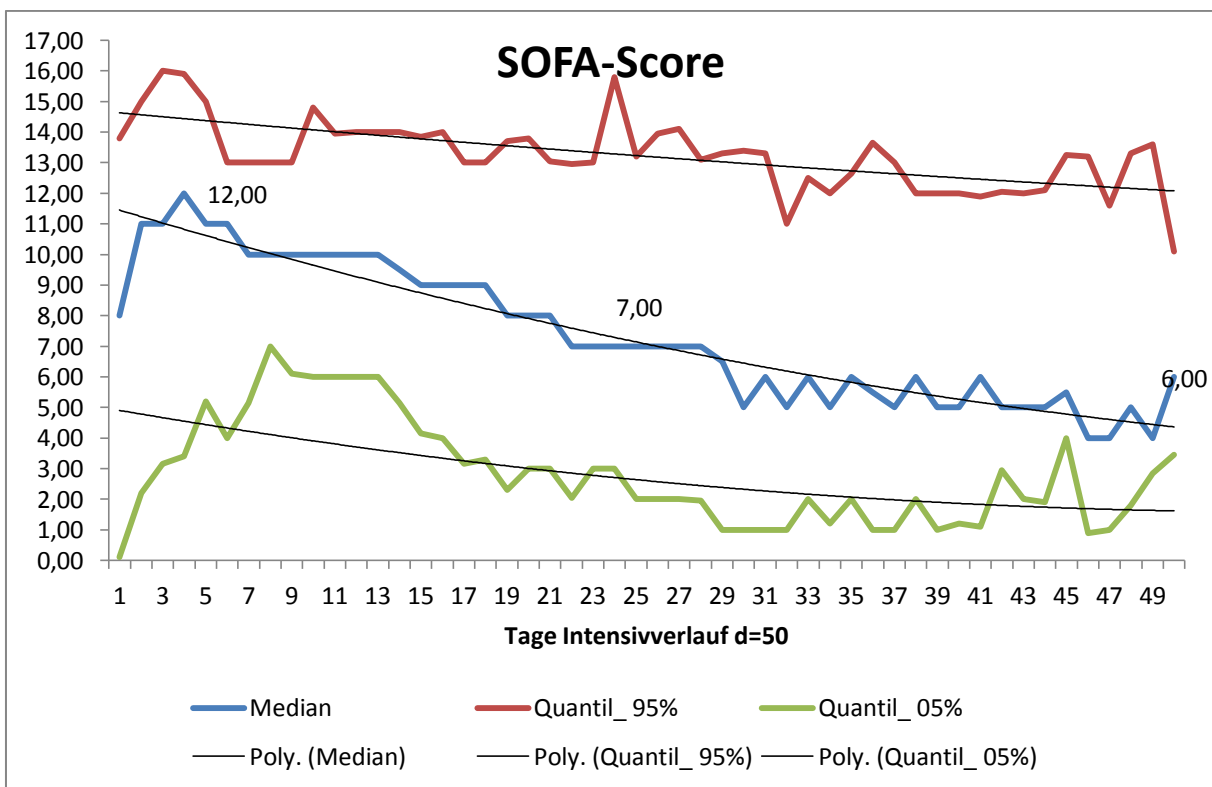


Abbildung 13: Verlauf der SOFA- Summenwerte während des Intensivaufenthaltes, d = 1-50

In den ersten Tagen kam es im Patientenkollektiv zu einem prognostisch ungünstigen weiteren Anstieg des medianen SOFA-Scores mit einem Maximum von 12 Punkten an Tag vier. In den folgenden Intensivtagen fällt der Wert fast kontinuierlich, an Tag 23 liegt der Summenwert im Median allerdings immer noch bei sieben Punkten. An Tag 50, dem Ende des gewählten Beobachtungszeitraumes, liegt der SOFA- Summenwert im Median bei sechs Punkten. Die Dauer der Intensivaufenthalte und die Score- Werte sind Zeichen der besonderen Krankheitsschwere auch im Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung.

3.3.2. Kreislaufsituation

Als Besonderheit ist die Herz- und Kreislaufsituation hervor zu heben. Im SOFA - Score wird sie nicht nur durch klinische Parameter, wie den arteriellen Mitteldruck (MAP) dargestellt. Vielmehr wird die Kreislaufsituation auch indirekt durch Art und Dosierung der verwendeten, kreislaufunterstützenden Katecholamine abgebildet und mit den Punktwerten 0 bis 4 beziffert. (vgl. Kapitel 2.4.2.). Da, wie bereits erwähnt, die Entstehung einer SC-CIP mit der Katecholaminbehandlung in Zusammenhang gebracht wird (Gelbmann et al., 2007), ist die Anwendung des SOFA- Scores auch für diese Fragestellung geeignet.

Für die Auswertung wurde wiederum die Darstellung des Median sowie des 5%- und 95%-Quantils über den zeitlichen Verlauf des Intensivaufenthaltes gewählt. Die Katecholamine, die zum Einsatz gekommen sind, waren Noradrenalin und Dobutamin, was dem heutigen intensivmedizinischen Standard entspricht. Dopamin und Adrenalin, die ebenfalls im SOFA-Score genannt werden, wurden nicht verwendet. Noradrenalin ist überwiegend in der moderaten Dosierung $<0,1\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$ gegeben worden, was dem Punktwert 3 im SOFA- Score entspricht. Dobutamin wurde kaum als Monotherapie, sondern in niedriger und mittlerer Dosierung additiv zu Noradrenalin gegeben. Das spiegelt sich in der Übersicht darin wider, dass der Punktwert 2, der einer alleinigen Dobutamingabe entspricht, kaum auftaucht.

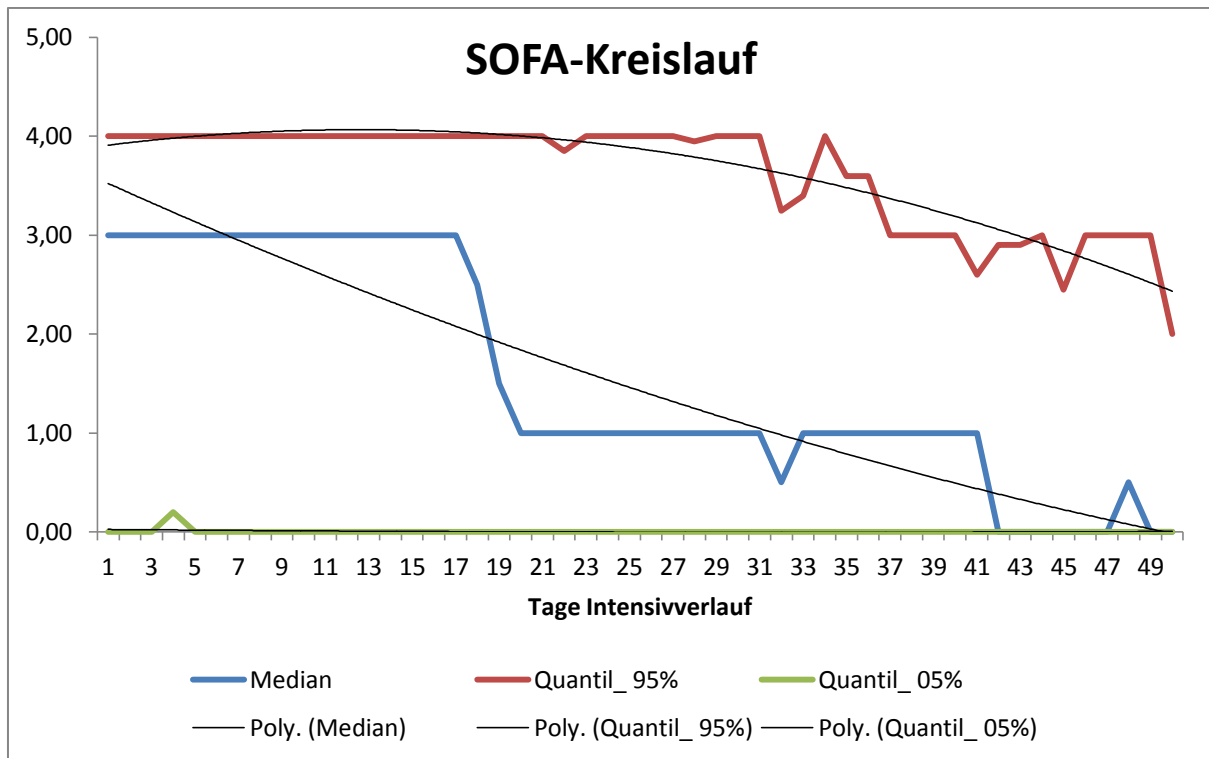


Abbildung 14: Graphische Darstellung des Verlaufes der Werte des SOFA-Scores in Bezug auf die Kreislaufsituation während der Intensivtherapie, d= 1-50 (n=53)

Die Dauer der Vasopressortherapie mit Noradrenalin beträgt im Median 18 Tage. Noradrenalin ist jedoch in einigen Fällen auch wesentlich länger, bis Tag 40/41, gegeben worden. Die 5%- und 95%- Quantile zeigen, dass Patienten auch mit hohen Noradrenalinindosen $>0,1 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$ über längere Zeiträume behandelt werden mussten, und dass es Patienten gab, die zu Beginn des Intensivaufenthaltes noch nicht katecholaminpflichtig waren. Dies kann dadurch erklärt werden, dass Langzeitintensivpatienten häufig nach einer Phase der initialen Stabilisierung durch Komplikationen und sekundäre Infektionen zurückgeworfen werden, so dass die Vasopressortherapie erst zu einem späteren Zeitpunkt der Behandlung einsetzt oder erneut aufgenommen werden muss. Dieser Umstand kommt in der gezeigten Abbildung nicht zum Ausdruck.

3.3.3. Respiratorische Situation

Alle untersuchten Patienten wurden während der Intensivbehandlung invasiv beatmet, die Beatmungsdauer betrug durchschnittlich 25,5 Tage. Nur drei SC-CIP Patienten sind primär wegen einer respiratorischen Insuffizienz aufgenommen worden. Die übrigen Indikationen zur invasiven Beatmung ergaben sich aus der Multiorgandysfunktion. Die respiratorische Situation konnte an 1855 Behandlungstagen analysiert werden.

Davon waren 1328 invasive Beatmungstage. Die verschiedenen Schweregrade der respiratorischen Insuffizienz anhand des P/F-Index zeigten folgende Verteilung im SOFA-Score:

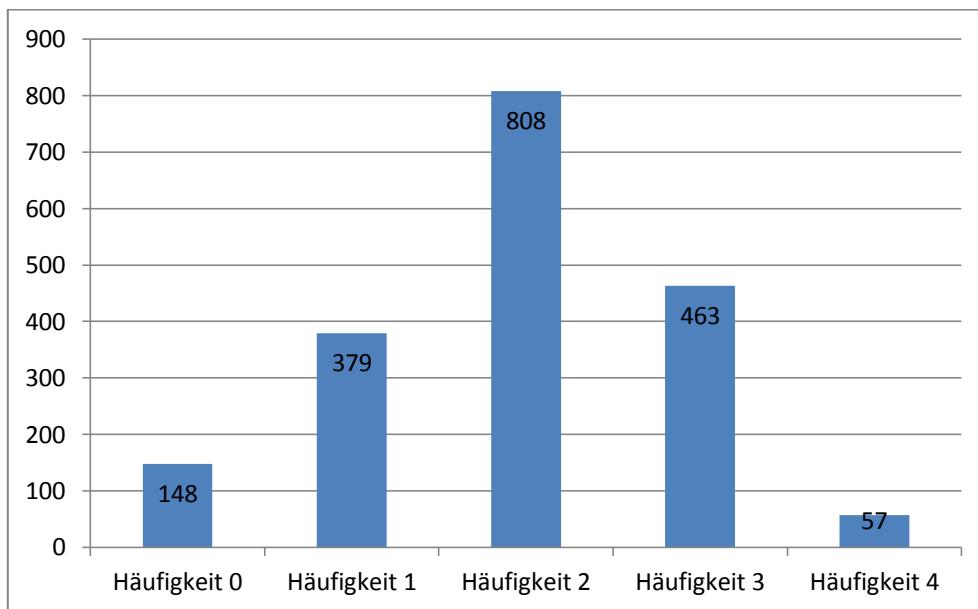


Abbildung 15: Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung des SOFA- Scores in Bezug auf die respiratorische Situation während der Intensivtherapie

An 808 untersuchten Beatmungstagen lag der P/F- Index zwischen 299 und 200, die Beatmung an diesen Tagen war wenig invasiv, und die respiratorische Situation weitgehend entspannt. 463 der Beatmungstage waren kritisch und die Beatmung invasiver, der P/F- Index lag hier zwischen 199 und 100. An den übrigen 57 Tagen war die respiratorische Insuffizienz sehr ausgeprägt und die Situation akut bedrohlich, entsprechend einem P/F- Index <100. Die Punktwerte 1 und 2 stehen für Tage ohne invasive Beatmung. In der Zusammenschau wurden die meisten SC-CIP Patienten langzeitbeatmet, wobei an rund 61% der Beatmungstage eine milde respiratorische Insuffizienz vorlag. An rund 39% der Beatmungstage war die respiratorische Situation angespannt bis bedrohlich, eben einem kritisch kranken Intensivpatienten entsprechend.

3.4. Ausgewählte Laborwerte

Ein weiterer Aspekt für die klinische Verlaufsbeurteilung der SC-CIP- Patienten ist die pathologische Veränderung von Laborwerten, die im Folgenden betrachtet wird. Im Vordergrund stehen hier die bei Cholestase erhöhten Enzymwerte von Gammaglutatmyl- Transferase (GGT) und Alkalischer Phosphatase (AP), sowie das Bilirubin als Teil des Hämoglobin- Stoffwechsels, das hier undifferenziert beobachtet wurde. Desweiteren sind die klassischen Lebertransaminasen GOT und GPT aufgeführt.

Als Normalwerte des bestimmenden Labors gelten: GGT (<39 U/l), AP (<111 U/l), Bilirubin gesamt (<1,1 mg/dl), GOT (<32 U/l) und GPT (<35 U/l). Bis zu einer Umstellung 2008 wurden vom Labor die bestimmten Werte in SI-Einheiten angegeben, so dass bei diesen Fällen zuvor einer Umrechnung in konventionelle Einheiten stattgefunden hat. Für die Auswertung und die Darstellungen wurde wieder der Median mit 5%- und 95%- Quantil im zeitlichen Verlauf des Intensiv Aufenthaltes verwendet.

3.4.1. Gammaglutamyltransferase (GGT)

Die Gammaglutamyltransferase (GGT) gilt als sensitivster Cholestaseparameter.

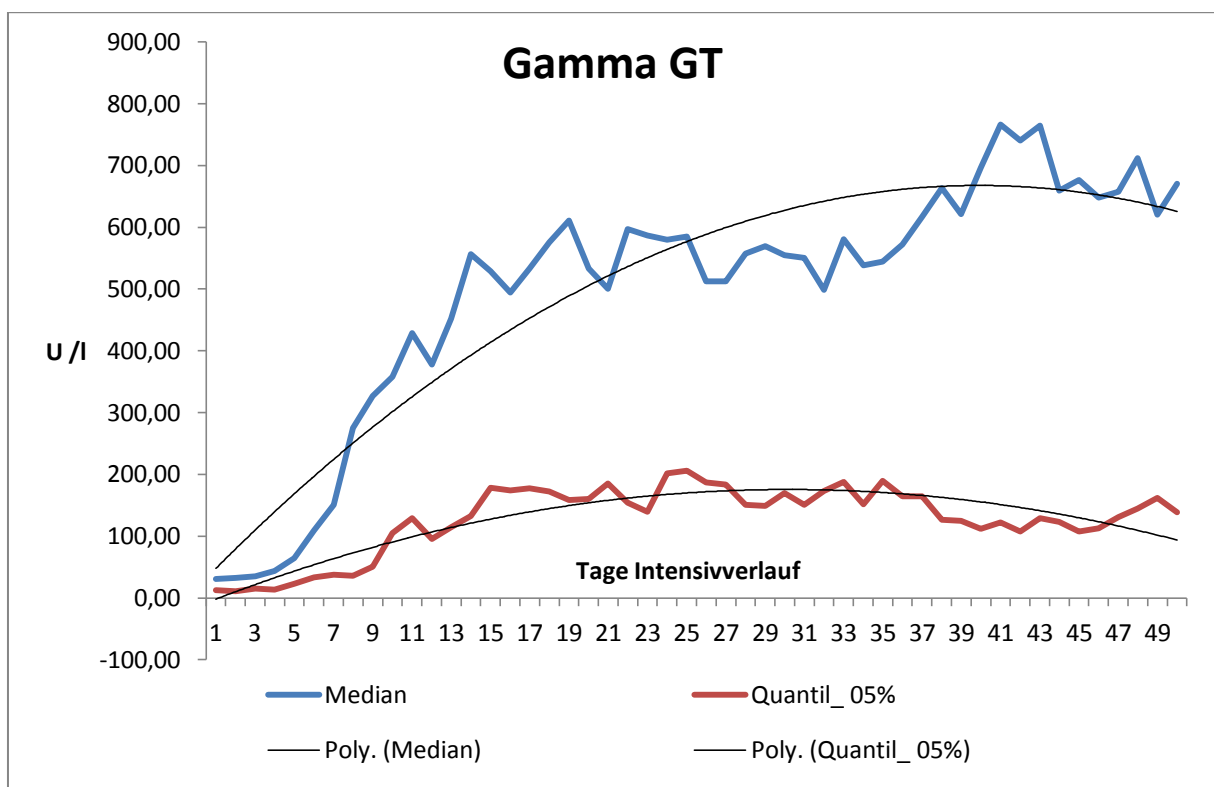


Abbildung 16: Grafische Darstellung des Verlaufs der GGT während der Intensivtherapie mit Median und 5%-Quantil, d = 1-50 (n=53)

Zu Behandlungsbeginn, häufig dem Zeitpunkt der größten Instabilität der Patienten, sind die GGT- Werte im Median an den Tagen 1-3 noch normal und liegen zwischen 31 und 32 U/l im Median. Bereits an Tag 4 werden erstmalig leicht pathologisch erhöhte GGT-Werte gemessen. Im Folgenden kommt es im Median zu einem kontinuierlichen Ansteigen der GGT-Werte. An Tag 6 ist der angegebene Normalbereich mit 109 U/l um mehr als das Doppelte überschritten, an Tag 10 mit 358 U/l um mehr als das Neunfache. Um den Tag 19 flacht der Anstieg ab, hier liegt der Wert bei 611 U/l, mehr als das 16-fache des angegebenen Normalbereiches.

Bis zu diesem Zeitpunkt befanden sich noch alle Patienten in intensivmedizinischer Behandlung. Unter Berücksichtigung, dass die kränkeren Patienten länger auf der Intensivstation verbleiben mussten, kommt es im folgenden Beobachtungszeitraum zu einem weiteren Ansteigen der Werte. An Tag 41 wurde mit 767 U/l im Median der höchste Wert erreicht. Auch beim 5%- Quantil ist ein ähnlicher Verlauf zu sehen. Hier zeigen sich die jeweils mildesten Veränderungen der GGT, dennoch sind diese für den Kliniker nicht weniger auffällig: Der erste pathologische Wertanstieg auf 50,4 U/l ist hier an Tag 9 aufgetreten. Der weitere Anstieg verläuft langsamer, an Tag 25 wird ein Maximum von 205,6 U/l erreicht, danach nehmen die Werte langsam ab. Ähnlich wie beim Median steigen die GGT- Werte zum Ende des Beobachtungszeitraumes wieder an.

Wesentlich ausgeprägter sind die Veränderungen beim 95%- Quantil.

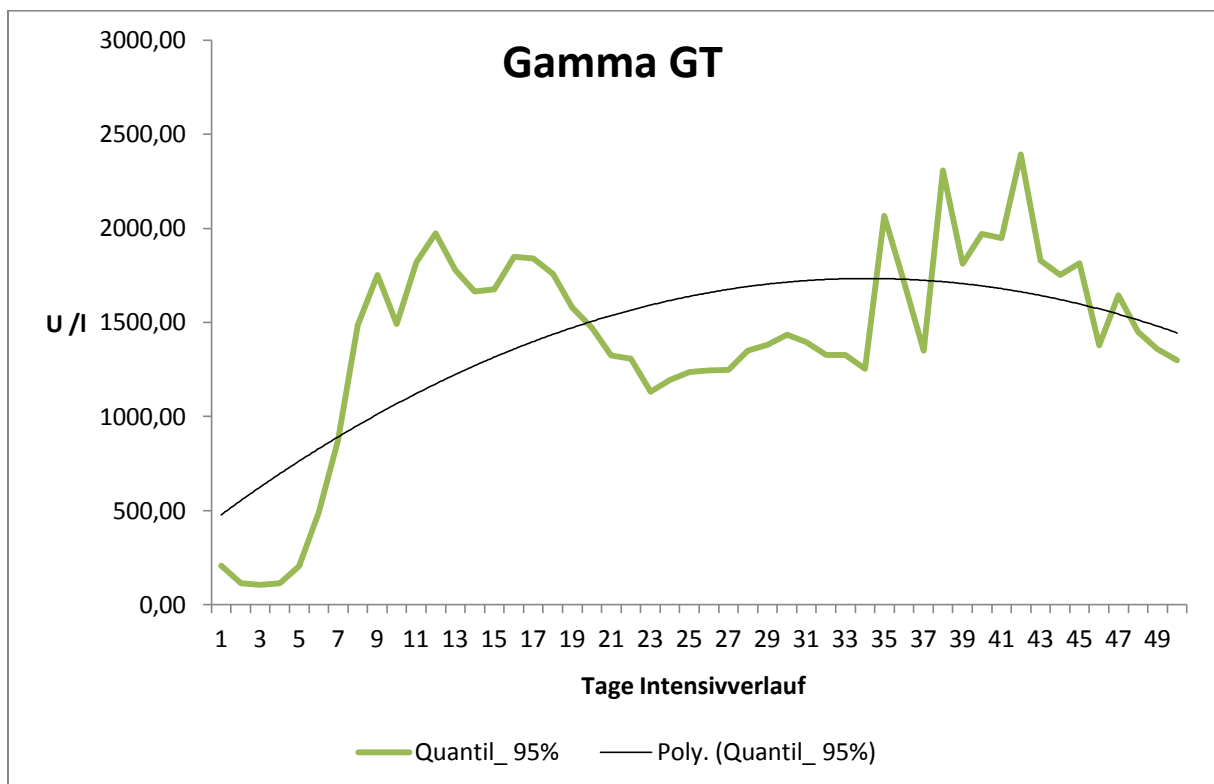


Abbildung 17: Verlauf der GGT während der Intensivtherapie mit Darstellung des 95% Quantils, d = 1-50 (n=53)

Einige Patienten hatten bereits bei Behandlungsbeginn pathologisch erhöhte GGT- Werte, was dadurch zu erklären ist, dass diese Patienten nicht direkt nach dem Akutereignis aufgenommen, sondern nach der Erstversorgung aus Kliniken mit einer niedrigeren Versorgungsstufe zuverlegt wurden sobald die Transportfähigkeit gegeben war. Auch hier zeigt sich ein drastischer Wertanstieg ab Tag 4. An Tag 9 liegt ein Wert von 1752 U/l, an Tag 12 von 1975 U/l vor. Besonders beim 95%- Quantil zeigt sich der zweigipflige Verlauf, der sich auch bei den medianen Werten erahnen lässt.

Ab Tag 16 nehmen die Werte ab und erreichen ein Plateau um ca. 1300 U/l ab Tag 22. Erst an Tag 35 beginnen die Werte wieder drastisch zu steigen. Der Maximalwert des 95%-Quantils liegt bei 2395 U/l an Tag 42.

Eine mögliche Interpretation ist, dass der erste Rückgang in etwa mit dem Ende der Katecholamintherapie zusammenfällt. Der zweite Gipfel kann dadurch zustande kommen, dass die weniger schwer erkrankten Patienten die Intensivstation zu diesem Zeitpunkt bereits verlassen haben.

3.4.2. Alkalischen Phosphatase (AP)

Als weiterer wichtiger Cholestasewert wurde die Veränderung der alkalischen Phosphatase (AP) beobachtet. Diese gilt als weniger spezifisch, da sie auch in anderen Geweben, wie dem Knochen oder dem blutbildenden System gebildet wird. Dennoch ist sie ein wichtiger Baustein in der laborchemischen Diagnose einer Störung im Gallefluss.

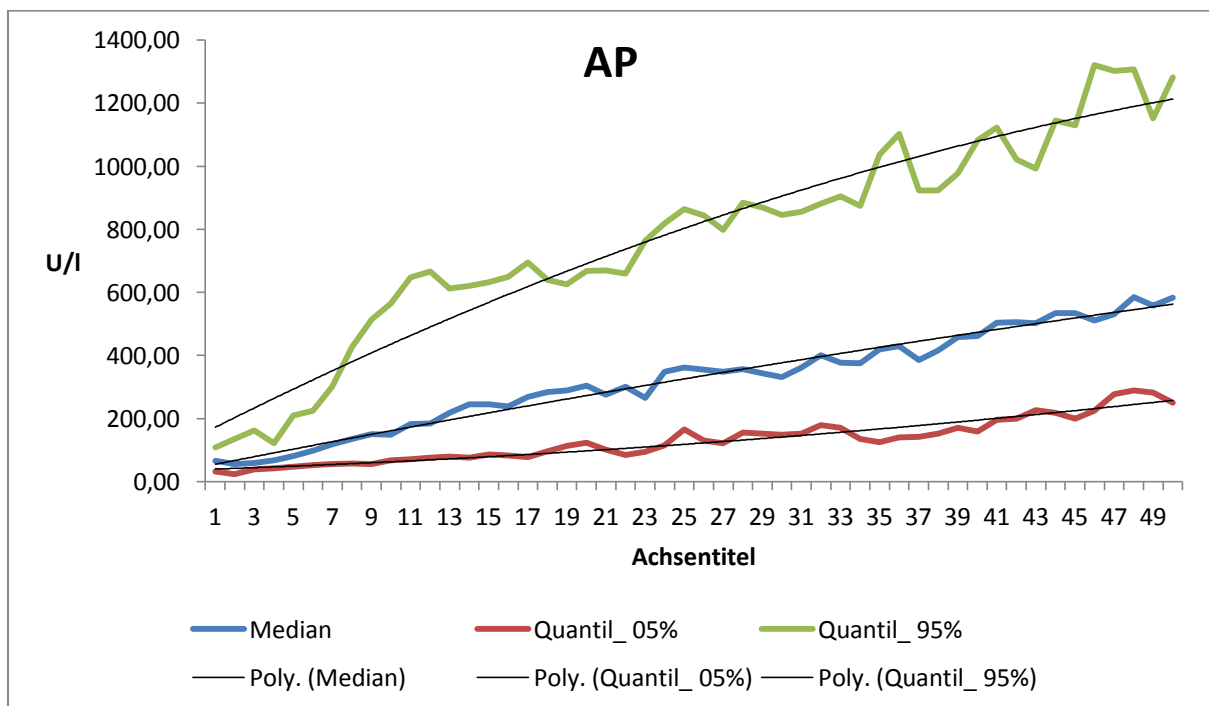


Abbildung 18: Graphische Darstellung der AP mit Median, sowie des 5%- und 95%- Quantil im Verlauf, d =1-50 (n= 53)

Ähnlich wie bei den Veränderungen der GGT ist ein pathologischer Anstieg zu verzeichnen. Im Median wird der angegebene Normalbereich von <111 U/l an Tag sieben überschritten und im Verlauf nicht mehr erreicht.

Der pathologische Werteanstieg der AP ist weniger drastisch als bei der GGT, aber kontinuierlich und vollzieht sich über den gesamten gewählten Beobachtungszeitraum, ohne dass sich eine Plateauphase abzeichnet.

Der höchste Wert der Median- Kurve liegt bei 584,5 U/l an Tag 48 und entspricht einer mehr als fünffachen Überschreitung des Normalbereiches. Auch in 5%- und 95%- Quantil spiegelt sich der geschilderte pathologische Wertanstieg der AP wieder.

3.4.3. Bilirubin

Das Bilirubin ist ein Produkt im komplexen Hämoglobin- Stoffwechsel. Es wird in der Leber konjugiert und liegt im Serum sowohl in seiner konjugierten als auch in der unkonjugierten Form vor. Eine Hyperbilirubinämie kann aber nicht nur Ausdruck verschiedener hepatischer oder cholestatischer Störungen sein, sondern auch bei Pathologien gänzlich anderer Ursache, wie zum Beispiel einer Hämolyse, vorliegen. Zwar wurde das Bilirubin in den untersuchten Fällen immer auch differenziert bestimmt und dokumentiert, für die Auswertung wurde lediglich das Gesamtbilirubin verwendet.

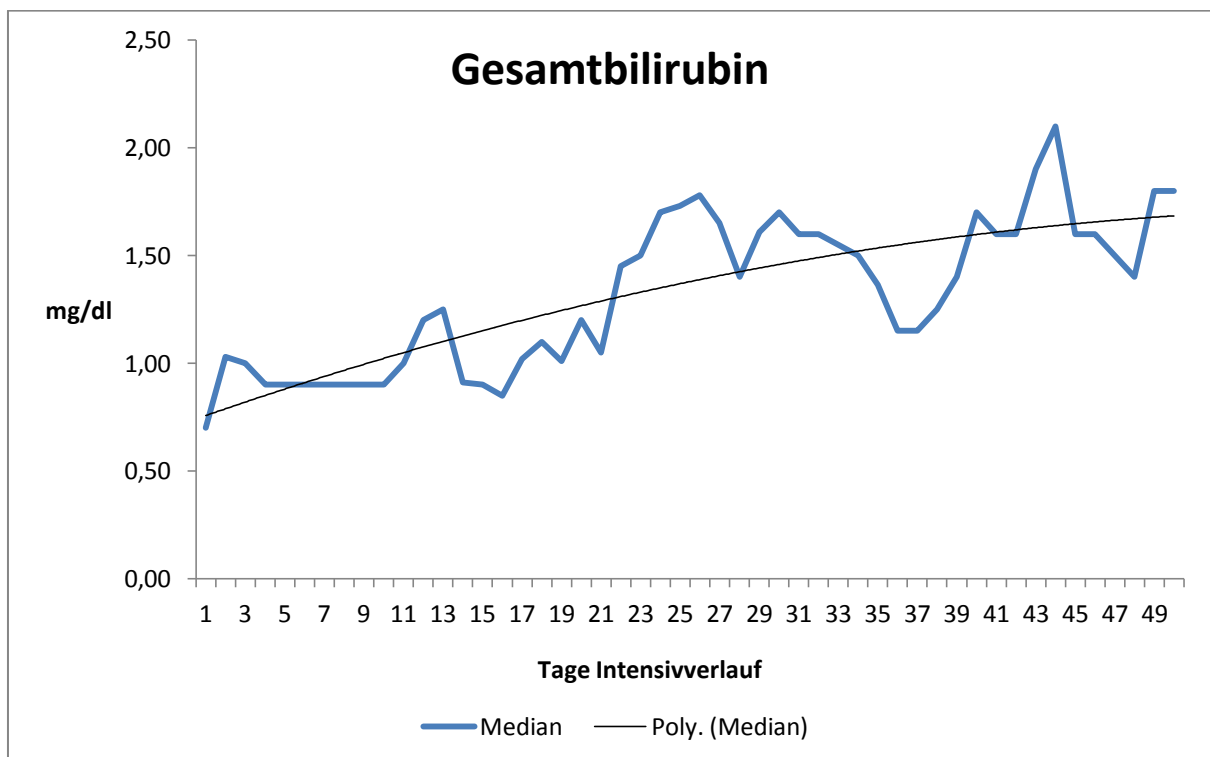


Abbildung 19: Graphische Darstellung des Gesamtbilirubins anhand des Median im Verlauf, d =1-50 (n= 53)

Bei den dargestellten medianen Werten zeigt sich eine Hyperbilirubinämie. Der angegebene Normalbereich von <1,2 mg/dl wird an Tag 12 mit 1,2 mg/dl überschritten. Eine anhaltende Bereichsüberschreitung setzt erst ab Tag 22 ein. Diese fällt eher milde aus, der höchste Wert im Beobachtungszeitraum ist 2,1 mg/dl an Tag 44.

Ein Teil der SC-CIP- Patienten hatte eine schwere Hyperbilirubinämie, wie anhand des 95%-Quantils zu erkennen ist:

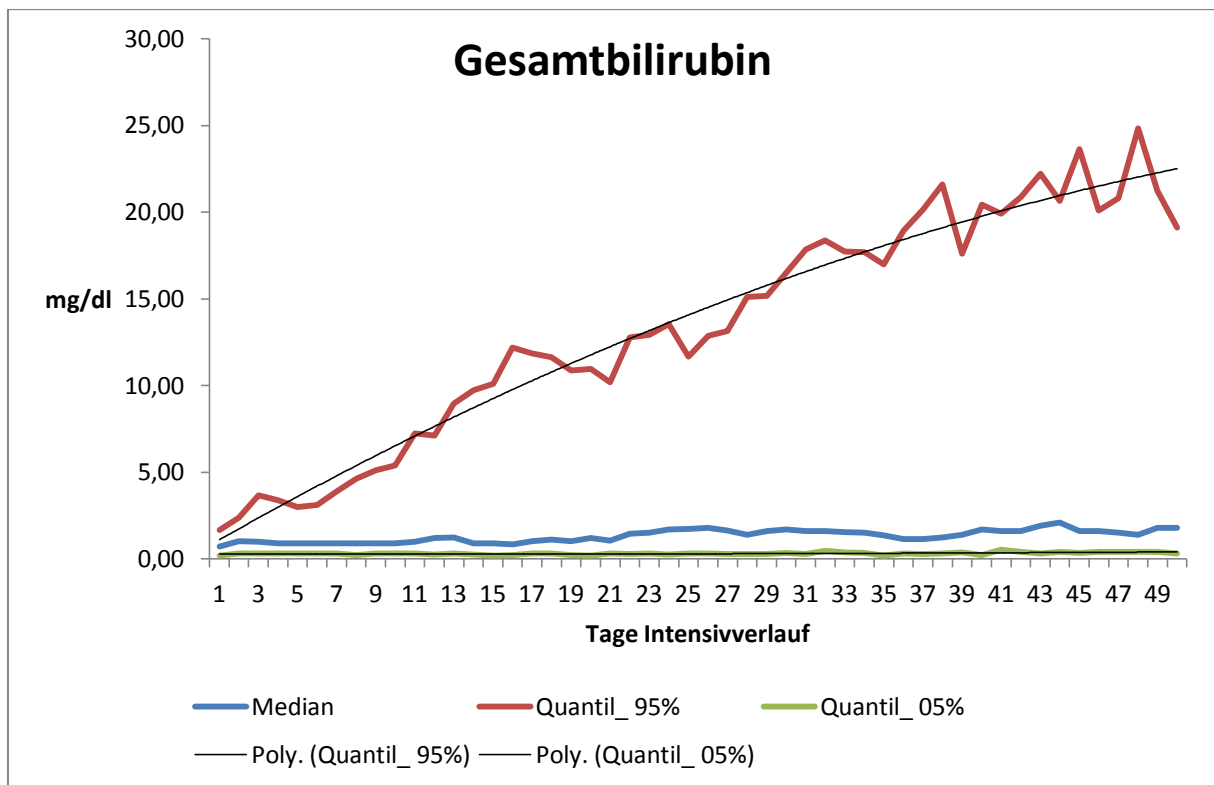


Abbildung 20: Graphische Darstellung des Gesamtbilirubins im Verlauf mit Median, 5%- und 95%- Quantil, d = 1-50 (n= 53)

Diese Kurve beginnt bereits mit leicht erhöhten Werten. Ab Tag 5 setzt ein steiler, fast kontinuierlicher Anstieg ein und von 3 mg/dl steigen die Werte auf maximale 24,8 mg/dl an Tag 48. Die Patienten mit einer schweren Hyperbilirubinämie und Werten ≥ 6 mg/dl sind in einer Subgruppe zusammengefasst, und bei der abschließenden Verlaufsbeobachtung getrennt betrachtet worden.

3.4.4. Lebertransaminasen GOT und GPT

Die Werte der klassischen Lebertransaminasen GOT und GPT zeigen ebenfalls pathologische Verläufe:

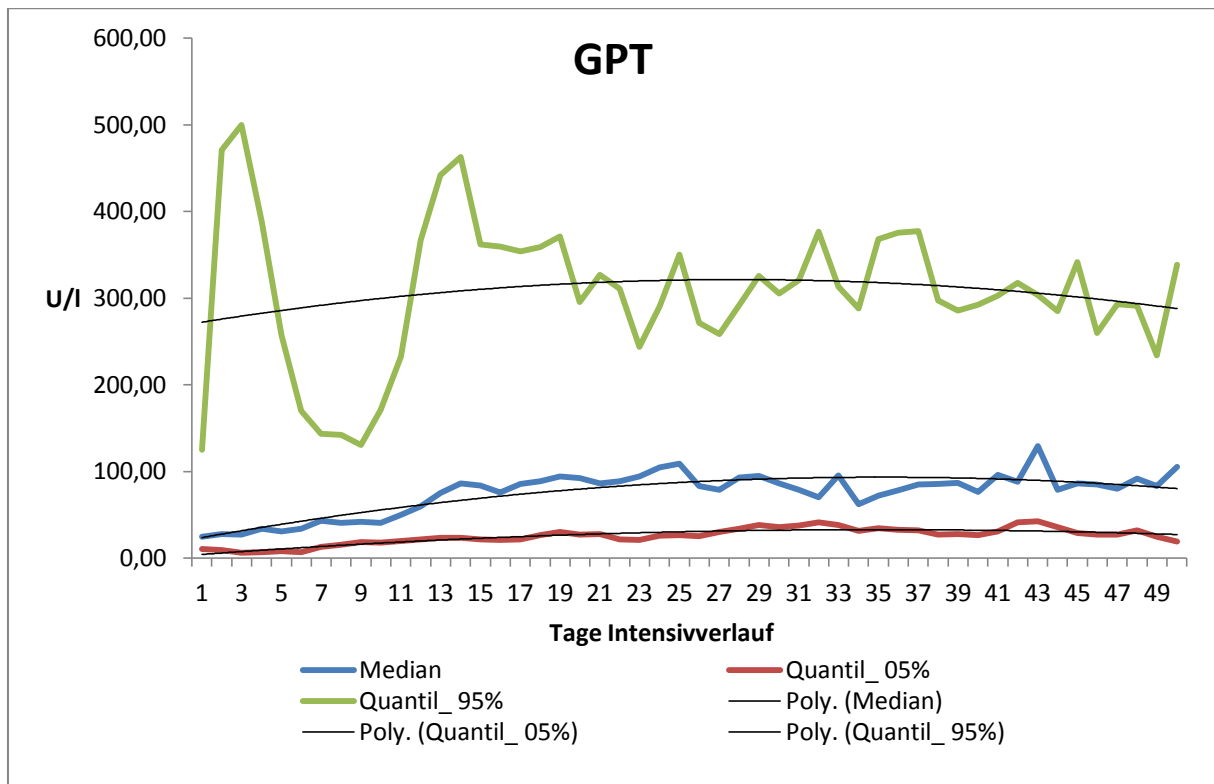


Abbildung 21: Graphische Darstellung der GPT mit Median, 5%- und 95%- Quantil im Verlauf, d = 1-50 (n=53)

Die medianen Werte der GPT sind zu Beginn mit 25 U/l normal, bereits ab Tag 6 wird der angegebene Normalbereich von <35 U/l dauerhaft überschritten. An Tag 25 erreicht der Wert mit 109 U/l einen ersten Gipfel, anschließend bessern sich die Werte bis es ab Tag 34 und 62 U/l zum zweiten, maximalen Wertanstieg auf rund 130 U/l im Median an Tag 43 kommt. Während beim 5%-Quantil zwar ebenfalls ein leichter Wertanstieg mit einer nur milden pathologischen Veränderung zu sehen ist, zeigen sich beim 95%-Quantil die massiv pathologischen GPT- Werte. Hier sind die Gipfel der Kurve bereits zu Beginn des Beobachtungszeitraumes an Tag 3 mit maximalen 499 U/l und an Tag 14 mit 462 U/l. Danach bleiben die GPT-Werte des 95%-Quantils zwar hoch pathologisch, doch die Kurve flacht ab.

Bei der GOT, deren pathologischer Wertanstieg einen schwereren hepatozellulären Schaden anzeigt, als es bei der GPT der Fall ist, zeigt sich ein ähnlicher Verlauf.

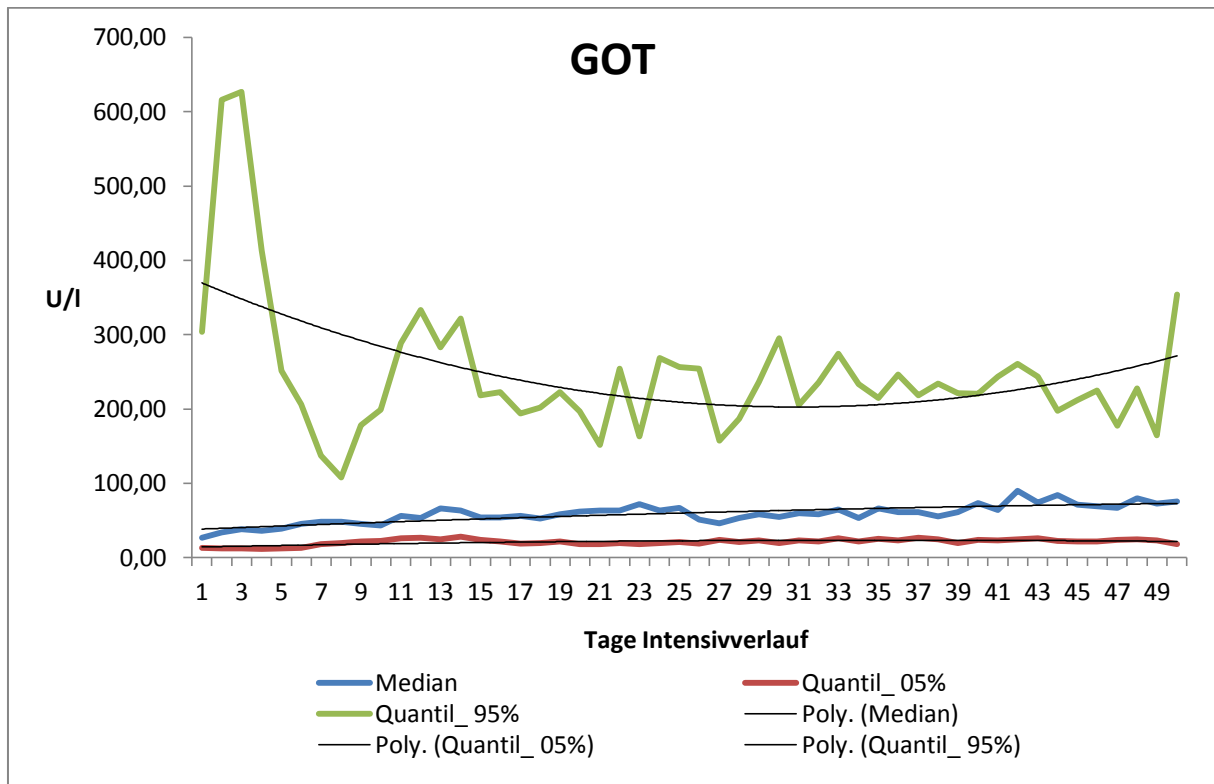


Abbildung 22: Graphische Darstellung der GOT mit Median, 5%- und 95%- Quantil im Verlauf, d = 1-50 (n=53)

Die Werte des Median sind nur milde pathologisch erhöht, auch hier ist ein mehrzeitiges Ansteigen auf 66 U/l an Tag 13, 72 U/l an Tag 23 und maximal 90 U/l an Tag 42 zu sehen. Die Kurve des 5%- Quantils zeigt erst gegen Ende des Beobachtungszeitraumes leicht pathologische GOT-Werte und die des 95%- Quantils hat ihre massiven Werterhöhungen und Gipfel zu Beginn des Intensivaufenthaltes, analog zu den Veränderungen der GPT. An Tag 3 liegt der Wert des 95%- Quantils bei maximal rund 623 U/l und an Tag 12 bei rund 333 U/l.

Der Vergleich mit den Cholestasewerten Gamma GT und AP lässt die Annahme zu, dass die Erhöhung der Transaminasen auf einen anderen Pathomechanismus zurückzuführen ist und in einigen Fällen einem späteren Ansteigen der Cholestasewerte vorausgeht.

3.5. Bildgebende Untersuchungen

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer SC-CIP beginnt eine Abfolge bildgebender Untersuchungen. Diese orientiert sich am abteilungseigenen Standard, der zur Klärung jeder unklaren Cholestase zur Anwendung kommt. Die Abfolge besteht in Abdomensonographie, Endosonographie und der endoskopischen retrograden Cholangiographie.

3.5.1. Abdomensonographie

Nicht alle SC-CIP Patienten wurden bei der eingehenden sonographischen Untersuchung der Leber und der Gallenwege als auffällig eingestuft. In einigen Fällen, die im weiteren Verlauf einen besonders ausgeprägten Befund in der ERC gezeigt haben, war zuvor die Oberbauchsonographie als unauffällig beschrieben worden. Da die Sonographie als nicht invasives und mobiles Untersuchungsverfahren auch bei den schwerstkranken, nicht transportfähigen Patienten auf der Intensivstation zur Verfügung steht, wurde diese Untersuchung meist zu einem frühen Zeitpunkt – um den ersten Anstieg der Leber- und Cholestasewerte durchgeführt. Die ERC hingegen war oft erst zu einem späteren Zeitpunkt möglich und klinisch vertretbar, nachdem sich die Patienten für den Transport zum Untersuchungsraum und die ERC selbst stabilisiert hatten. Hingegen sind bei Verlaufsuntersuchungen, oder wenn die Oberbauchsonographie erst zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt wurde, wiederholt auffällige Befunde beschrieben worden. Die Veränderungen sind zum Teil diskret, scheinen aber charakteristisch für eine fortgeschrittenere SC-CIP. Entscheidend für die Aussagekraft der Abdomensonographie bei dieser Fragestellung ist offenbar der Zeitpunkt der Untersuchung.

Die sonomorphologischen Veränderungen wurden von geübten Untersuchern beschrieben, die sich gezielt mit der Fragestellung SC-CIP auseinandergesetzt haben. Am häufigsten wurde als Zeichen ein „nicht echofreier DHC“ beschrieben. Dabei sind die zentralen und extrahepatischen Gallenwege meistens nicht oder nur geringfügig erweitert gewesen. In den zentralen Gallenwegen war aber ein vermehrter Echokontrast beschrieben worden, der im Vergleich mit normaler Galleflüssigkeit eine vermehrte Echogenität aufwies und eher dem Leberparenchym ähnelte.



Abbildung 23: Sonographische Darstellung eines DHC mit vermehrt echogenem Inhalt bei einer SC-CIP
Klinikum Garmisch- Partenkirchen 2011

Dieser Inhalt war zum Teil homogen, es kamen aber auch Befunde vor, bei denen „lamelläre“ Strukturen in den nicht echofreien Gallenwegen zu erkennen waren, die auf den ersten Blick an Reverberationen der Gallengangswand denken ließen, aber auch mit unterschiedlichen Anlotungen zur Darstellung kamen.

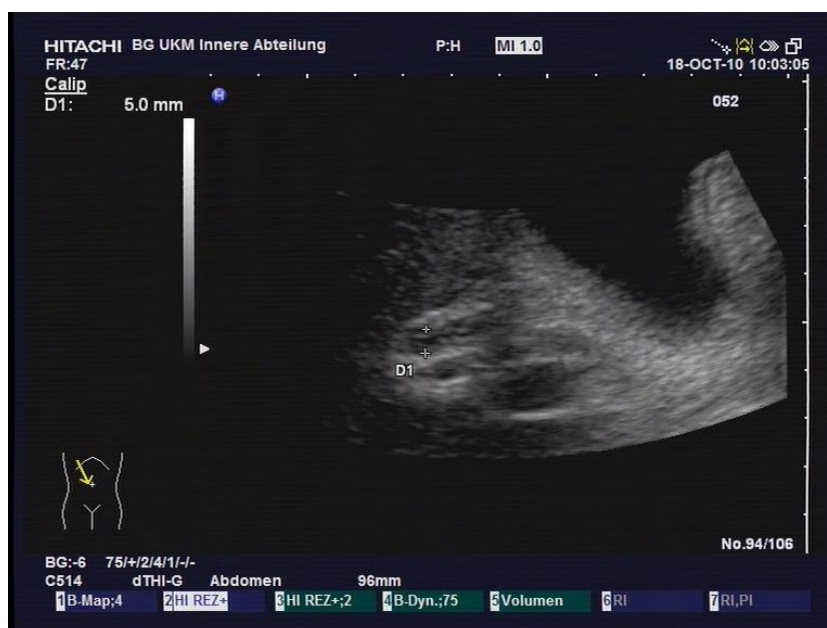


Abbildung 24: Sonographische Darstellung eines DHC mit lamellenartigem echogenem Inhalt bei einer SC-CIP
BGU- Murnau 2010

Häufiger sind Zeichen einer beginnenden intrahepatischen Cholestase in Form sogenannter „Doppelflinten“ gesehen worden. Dabei entsteht durch den parallelen Verlauf erweiterter intrahepatischer Gallenwege und intrahepatischer Gefäße das Bild, das an eine doppelläufige Flinte erinnern soll. Im anglo-amerikanischen wird auch treffend von „double ducts“ gesprochen. Diese Veränderungen sind allerdings oft nur diskret gewesen und kommen bei den modernen Ultraschallgeräten mit digitaler Bildverarbeitung und hoher Auflösung oft auch zur Darstellung, ohne dass dem eine klinische Bedeutung im Sinne einer pathologischen Veränderung zugrunde liegt. Eine ausgeprägte intrahepatische Cholestase ist nur vereinzelt aufgefallen. Es handelte sich um Fälle, in denen Teile der intraduktalen Cast-Formationen in die zentralen Gallenwege disloziert sind und dort eine akute Gallenwegsobstruktion ausgelöst haben. Bei drei dieser Patienten ist durch ein solches Ereignis eine akute Pankreatitis ausgelöst worden.

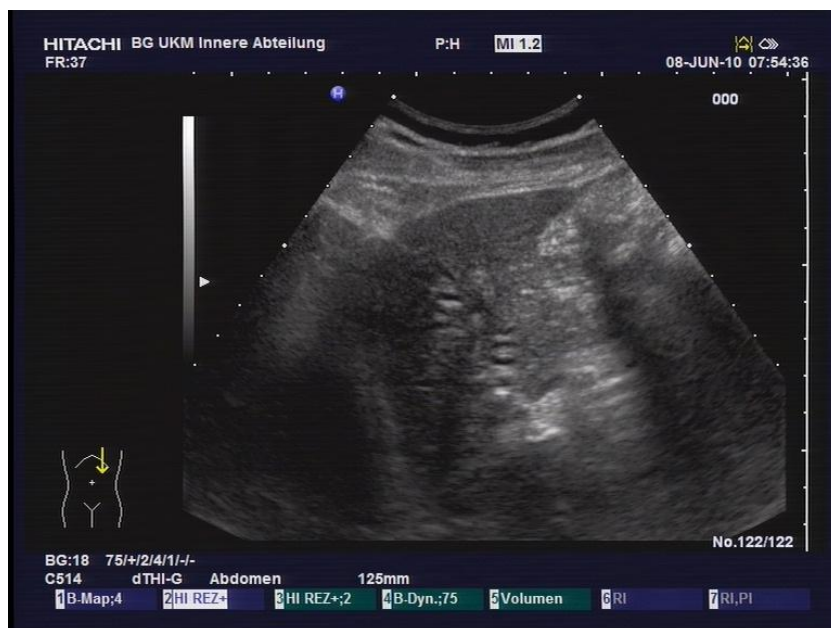


Abbildung 25: Sonographische Zeichen einer intrahepatischen Cholestase bei einer SC-CIP
BGU- Murnau 2010

Bei fünf Patienten, die auch alle in Bezug auf die SC-CIP einen langen und komplizierten Verlauf mit Cholangitisschüben hatten, sind in der Abdomensonographie intrahepatische echoarme Verhalte gesehen worden. Diese waren in beiden Leberlappen nachgewiesen worden, waren rundlich und glatt begrenzt. Der Inhalt war nicht echofrei, ohne Nachweis einer Perfusion. Sonomorphologisch war das Bild gut mit multiplen intrahepatischen Abszessen zu vereinbaren, in CT-Untersuchungen und der ERC wurde die sonographische Verdachtsdiagnose von Biliomen bestätigt. Bei weit fortgeschrittenen SC-CIP-Fällen zeigte sich das Bild einer Leberzirrhose.

Die wichtigsten sonographischen Zeichen einer SC-CIP lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Tabelle 11: Sonographische Befunde bei der SC-CIP

Sonomorphologische Befunde SC-CIP	
1	Zentrale Gallenwege sind nicht echofrei
2	Lamellenartige Strukturen in den zentrale Gallenwegen
3	Zeichen einer milden intrahepatischen Cholestase
4	Ausgeprägte intrahepatische Cholestase und Biliome
5	Zeichen der Leberzirrhose, ggf. mit Komplikationen

Dabei sind Zeichen einer Zirrhose nur in Verlaufsbeobachtungen, aber niemals zu hier untersuchten frühen Zeitpunkten beschrieben worden.

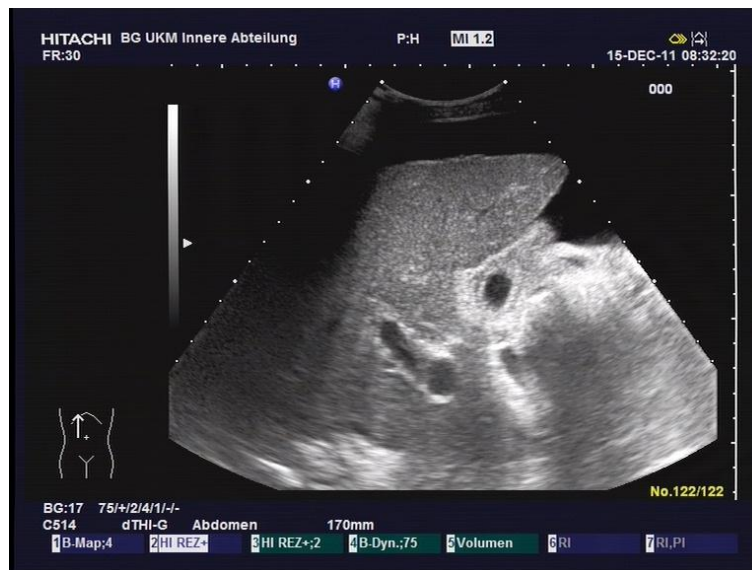


Abbildung 26: Sonographische Zeichen einer dekompensierten Leberzirrhose bei einer SC-CIP, BGU- Murnau 2011

3.5.2. Endosonographie des oberen Gastrointestinaltraktes (EUS)

Die Endosonographie zur Beurteilung der zentralen Gallengänge vom oberen Gastrointestinaltrakt aus (EUS) ist als Teil des abteilungsinternen diagnostisch/ therapeutischen Algorithmus regelhaft vor der ERC vorgesehen. Allerdings war diese Art der zweifachen Diagnostik nicht bei allen Intensivpatienten klinisch vertretbar gewesen. In diesen Fällen wurde aufgrund der Dringlichkeit auf die vorgeschaltete EUS verzichtet und nur eine ERC durchgeführt.

Bei 41 der beobachteten 57 Fälle (entsprechend 71%) konnte zuvor die EUS erfolgen. Die EUS konnte die Befunde der Abdomensonographie – in Bezug auf die zentralen Gallengän-

ge – bestätigen. Die oben genannten pathologischen Veränderungen kamen noch genauer zur Darstellung.



Abbildung 27: EUS mit Darstellung eines biliären Casts in den zentralen Gallenwegen
Klinikum Garmisch- Partenkirchen 2010

Die Veränderungen der obigen Abbildung entsprechen dem charakteristischen endosonographischen Bild einer SC-CIP: Der radiale Schallkopf ist im Duodenum platziert, der markierte DHC ist fast im gesamten extrahepatischen Verlauf bis präpapillär dargestellt. Der DHC ist mit ca. 10mm erweitert. Das Lumen ist nicht frei, sondern mit echogenem Inhalt ausgefüllt. Deutlich zu erkennen sind echoreichere Linien (2. Markierung setzen), die annähernd parallel zur Wand des Gallengangs verlaufen, und den DHC lamellenartig durchziehen. Bei der dargestellten Struktur handelt es sich um das endosonographische Bild eines Gallengang-Casts, wie die anschließende ERC zeigen konnte.

3.5.3. Endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC)

Die ERC ist der zentrale diagnostische und therapeutische Eingriff, der in allen 58 Fällen durchgeführt wurde. Die charakteristischen Befunde für die Diagnose einer SC-CIP waren irreguläre Gallengänge, Stenosen und eine Rarifizierung des Gallengangsystems bei zuvor leber- und gallegesunden Patienten während oder im Anschluss an eine Langzeitintensivbehandlung. In der Mehrzahl der Fälle konnten außerdem biliäre Casts in der Untersuchung geborgen werden.

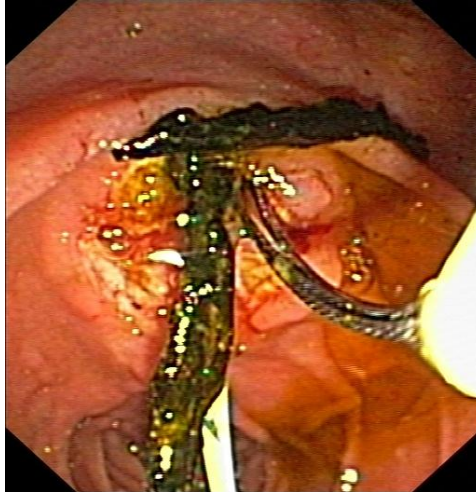


Abbildung 28: ERC mit Extraktion eines biliären Casts aus der Duodenalpapille
Klinikum Garmisch- Partenkirchen 2011



Abbildung 29: Biliärer Cast nach endoskopischer Bergung
Klinikum Garmisch- Partenkirchen 2011

Solche Cast- Formationen, wie sie in den Abbildungen gezeigt werden, konnten in den zentralen Gallenwegen bei 31 der 57 untersuchten Patienten in der ERC nachgewiesen und extrahiert werden. Wenn möglich wurden die Casts in der ERC geborgen und einer histologischen Aufarbeitung zugeleitet.

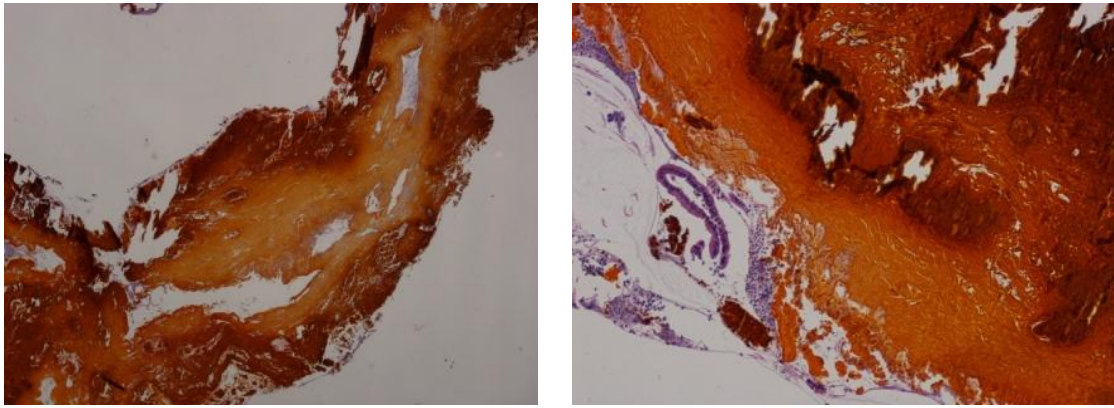


Abbildung 30: Histologische Aufarbeitung eines biliären Casts
Klinikum Garmisch- Partenkirchen 2011

Die mikroskopische Befundung der bis zu 3cm langen, bräunlich grünen Präparate durch die untersuchenden Pathologen ergab zusammengefasst, dass es sich um eingedicktes Gallenpigment mit kleinsten Konkrementen handelte. Randständig wurden abgelöste prismatische Gallengangsepithelien und neutrophile Granulozyten, als Hinweis auf einen akuten entzündlichen Prozess nachgewiesen.

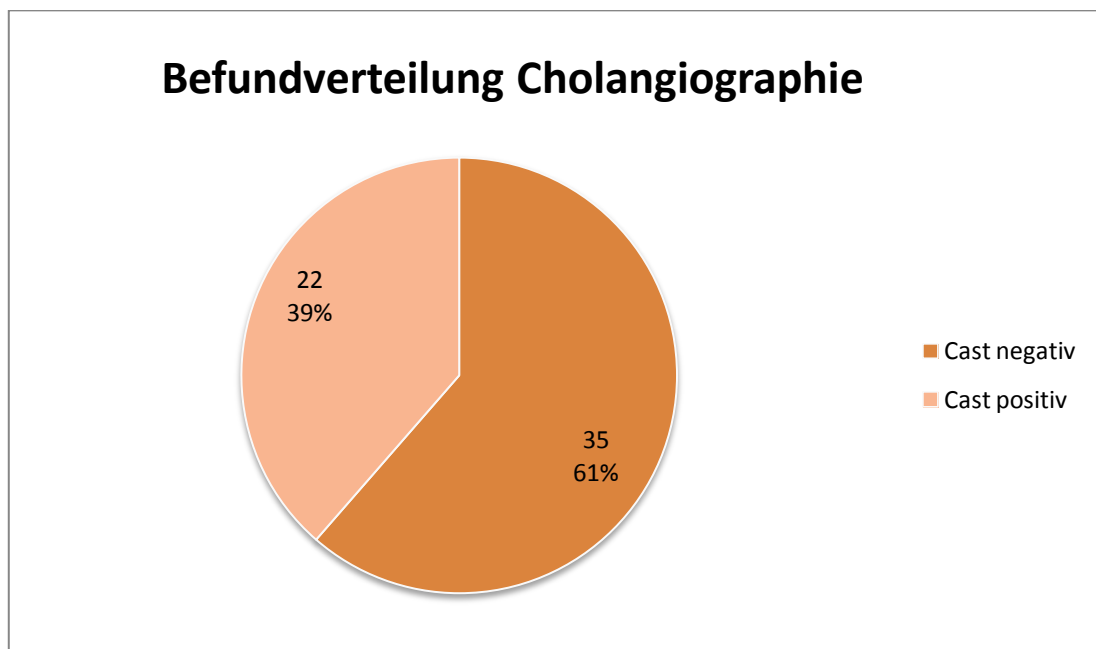


Abbildung 31: Häufigkeitsverteilung der Cholangiographiebefunde, (n=57)

Bei den übrigen 26 Patienten waren Gangunregelmäßigkeiten, Stenosen und eine Rarefizierung der Gallenwege die Hauptbefunde.

Die Cholangiographiebefunde der SC-CIP- Patienten lassen sich anhand der vorherrschenden Veränderungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in drei Gruppen einteilen:

Tabelle 12: Cholangiographische Befunde bei der SC-CIP

Cholangiographie Befunde SC-CIP	
1	Irregularität der intrahepatischen Gallenwege
2	Stenosen der intrahepatischen Gallenwege
3	Rarefizierung der intrahepatischen Gallenwege

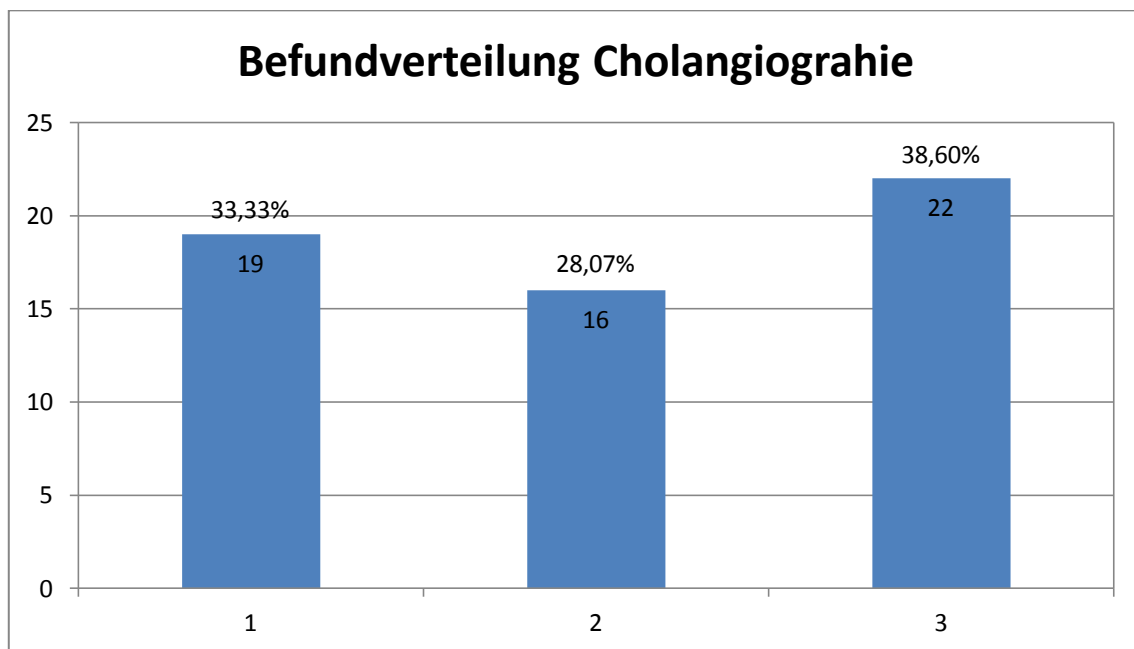


Abbildung 32: Häufigkeitsverteilung der pathologischen Cholangiographiebefunde

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung spielt eine wichtige Rolle. In Abhängigkeit davon, wie weit die SC-CIP bereits fortgeschritten ist, werden bei der Erstuntersuchung unterschiedliche Pathologien vorgefunden. Wurde die ERC sehr frühzeitig durchgeführt zeigten sich zum Teil noch normale Gallengänge oder multiple biliovenöse Fisteln in der Peripherie. Gangunregelmäßigkeiten sind die ersten strukturellen Veränderungen der Gallenwege, es folgen Stenosen und Gangdilatationen. Das vanishing bile duct syndrome mit einer Rarifizierung intrahepatischer Gallenwege ist Zeichen einer bereits fortgeschrittenen SC-CIP (Gelbmann et al., 2007). Biliäre Casts konnten unabhängig vom führenden ERC-Befund zu allen Untersuchungszeitpunkten extrahiert werden. Der Diagnosezeitpunkt wurde in unserer Studie gleichgesetzt mit dem Tag der ersten ERC. Diese hat im Median 60 Tage nach Aufnahme und Behandlungsbeginn auf der Intensivstation stattgefunden und im Durchschnitt 89 Tage nach Behandlungsbeginn.

Für die Wahl des Untersuchungszeitpunktes ist wiederum die Krankheitsschwere des Patienten entscheidend. Instabilere Patienten konnten erst zu späteren Zeitpunkten einer ERC durchgeführt werden. Unterschiede ergaben sich aber auch in Abhängigkeit der Grunderkrankungen wie die folgende Abbildung zeigt.

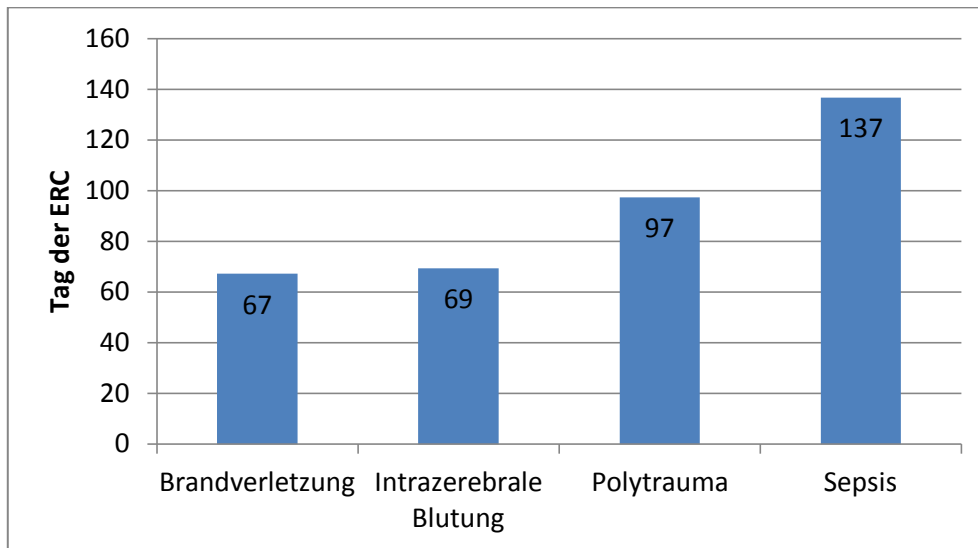


Abbildung 33: Durchschnittlicher Zeitpunkt der Erstdiagnose SC-CIP in Abhängigkeit der Grunderkrankung (n=57)

3.6. Verteilungsmuster der Befunde

Die pathologischen Veränderungen, die in der ERC festgestellt worden sind, lassen sich auch anhand der Befundlokalisation im wesentlichen in zwei Hauptgruppen unterteilen: Solche Fälle, in denen das gesamte intrahepatische und/oder extrahepatische Gallengangsystem von Rarifizierung, Stenosen und Cast- Bildung betroffen war, und solche, in denen die genannten Veränderungen eher einseitig betont waren. In 34 Fällen (60%) war das gesamte Gangsystem betroffen, in 23 Fällen (40%) waren die Veränderungen einseitig betont.

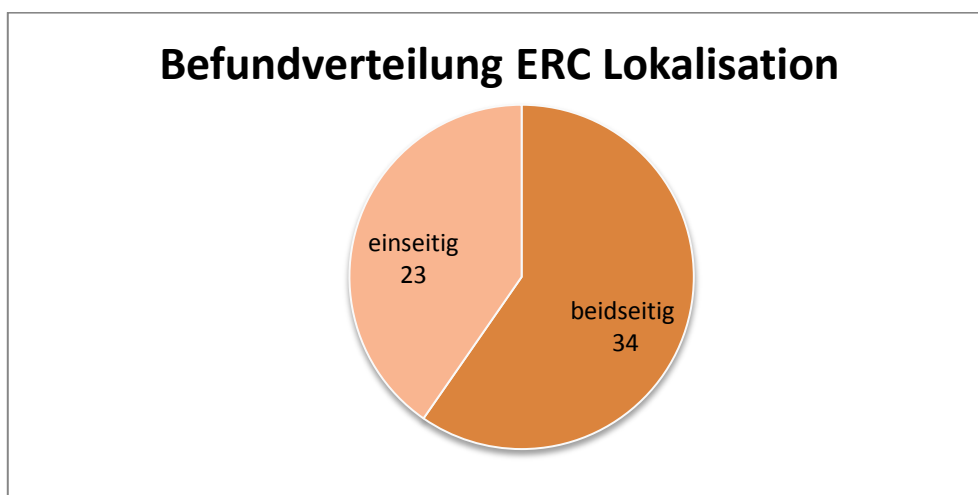


Abbildung 34: Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Lokalisation pathologischer Cholangiographiebefunde

Die Ursache dieser unterschiedlichen Verteilung der pathologischen Veränderungen ist nicht klar. Der Frage, ob mit den unterschiedlichen Verteilungsmustern der ERC- Befunde auch verschiedene klinische Verläufe der SC-CIP vergesellschaftet sind, wurde in der Verlaufsbeobachtung nachgegangen.

3.7. Therapeutisches Vorgehen

Das therapeutische Ziel bestand darin, durch die ERC den Galleabfluss so gut wie möglich wieder herzustellen. Dazu wurde mit dem Papillotom eine endoskopische Papillotomie unter Sicht durchgeführt und anschließend obstruierendes Material durch Kürettage und Spülungen aus den ableitenden Gallenwegen beseitigt. Stenosen wurden – je nach Lokalisation – mit 4 oder 6mm Olbert-Dilatatoren behandelt.

Bei Cholangitiden oder Biliomen wurden nasobiliäre Spülsonden in die Gallenwege eingelegt und zur externen Spülung belassen. Die therapeutischen Interventionen wurden bei Bedarf so oft wiederholt, bis die Cholestase- oder Entzündungswerte anhaltend rückläufig waren. In einzelnen Fällen wurden dazu die Interventionen bis zu sieben Mal wiederholt.

Bei eitrigen Cholangitiden wurde möglichst testgerecht nach mikrobiologischer Keimisolierung oder kalkuliert antibiotisch behandelt. Dabei wurden die Enterobakterien berücksichtigt, die häufig in den Gallenisolaten von Patienten mit sekundären Cholangitiden nachzuweisen sind (Gelbmann et al, 2008). Zumeist wurde primär Piperacillin mit Tazobactam verwendet, ein Acylaminopenicillin mit Betalaktamasehemmer, das diesen Anforderungen genügt. Additiv wurde eine Behandlung mit etwa 15mg Ursodesoxycholsäure (UDCA) pro kg Körpergewicht gegeben.

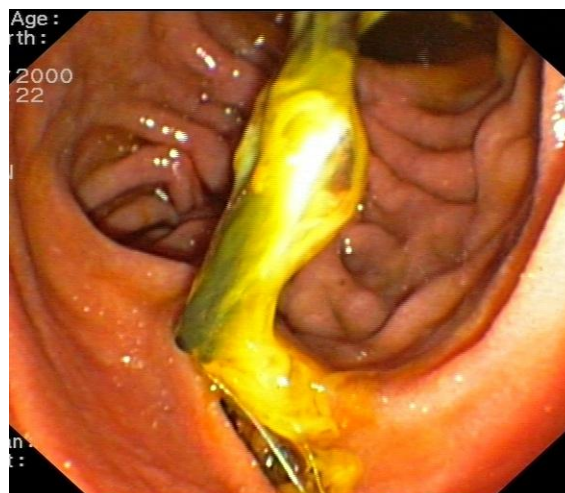


Abbildung 35: SC- CIP mit eitriger Cholangitis und biliärem Cast in der Duodenalpapille
Klinikum Garmisch- Partenkirchen 2010

3.8. Nachuntersuchung

Bis 11/2012 wurde eine Nachuntersuchung der 57 betrachteten SC-CIP-Fälle durchgeführt, die von 02/2005 bis 11/2011 diagnostiziert und gesammelt wurden. Dabei betrug der durchschnittliche Nachuntersuchungszeitraum 37,2 Monate, im Median 35,5 Monate bei einem Minimum von 12 Monaten und einem Maximum von 94 Monaten. Die Befunde stammen aus den Nachuntersuchungen in unserer Ambulanz. Es wurden auch von Patienten und weiterbehandelnden Ärzten Befunde zugesendet. Die Befragungen der Patienten haben in Form einer telefonischen, protokollgestützten Anamnese stattgefunden.

Bestandteile der Nachuntersuchung waren der klinische Verlauf, hepatische Komplikationen und der Verlauf der Cholestasewerte, Medikation und aktueller Stand der Behandlung. Es wurden insgesamt sechs Endpunkte definiert (vgl. Kapitel 2.5.), denen die Fälle zugeordnet wurden.

Danach konnten 50 von 57 Fällen (88%) in die Nachbefragung eingeschlossen werden, bei sieben Patienten war kein Kontakt möglich. Die Ergebnisse stellen sich wie folgt dar:

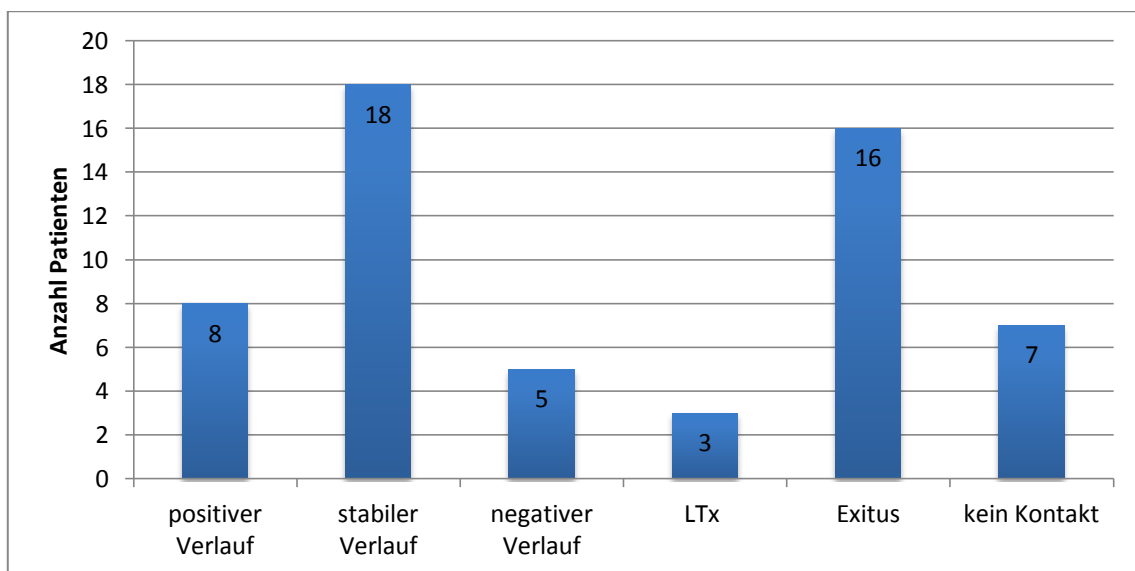


Abbildung 36: Klinische Endpunkte bis 11/2012 (n=50)

Acht Patienten hatten einen positiven Verlauf, 18 einen stabilen Verlauf und fünf einen negativen Verlauf, davon ist ein Patient für eine Lebertransplantation gelistet. Drei SC-CIP-Patienten mussten sich bereits einer Lebertransplantation unterziehen, und 16 sind zwischenzeitlich verstorben.

Bei diesen verstorbenen Patienten wurde eine weitere Unterscheidung vorgenommen. Es sollte unterschieden werden, ob die Todesursache mit Folgen und hepatischen Komplikationen durch die SC-CIP zu vereinbaren ist oder ob eine andere Ursache vorlag.

Danach sind lediglich vier der 16 Patienten direkt an den Folgen der SC-CIP verstorben. Diese vier Patienten hatten allesamt eine ausgeprägte SC-CIP mit typischen Veränderungen in beiden Leberlappen bei der ERC- Untersuchung.

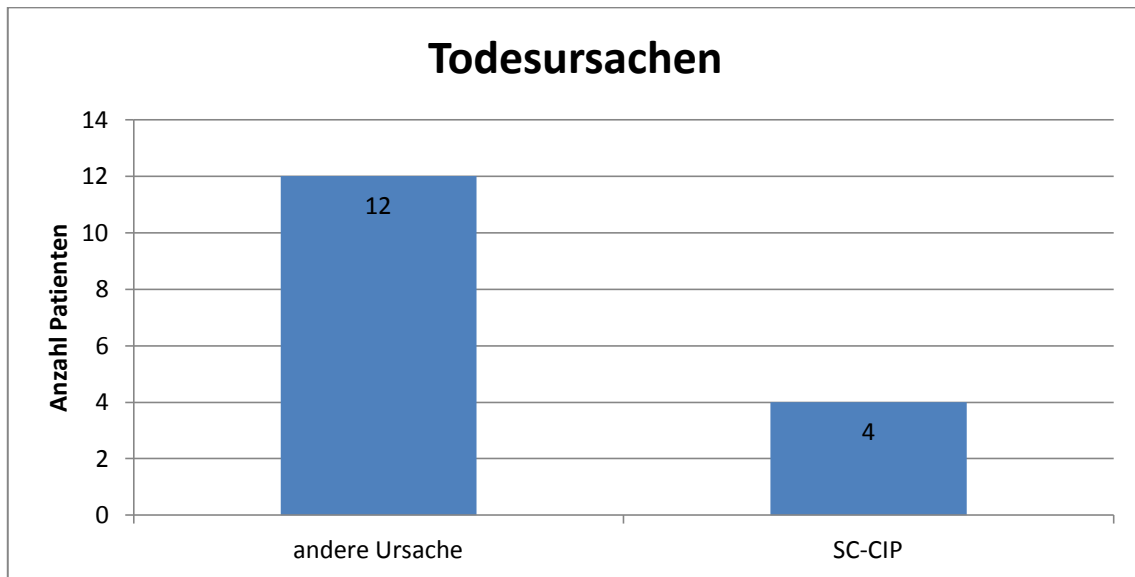


Abbildung 37: Todesursachen der bis 11/2012 verstorbenen SC-CIP Patienten (n=16/50)

3.8.1. Verlauf in Abhängigkeit des ERC Befundes

Anschließend wurden die Ergebnisse der Nachbefragung der 50 eingeschlossenen Fälle den Befunden der ERC bezüglich der Lokalisation der pathologischen Veränderungen der SC-CIP gegenübergestellt. Wie oben erwähnt, wurden Fälle mit schweren Veränderungen, die das gesamte Gallenwegssystem betreffen, von leichteren Fällen unterschieden, bei denen die intrahepatischen Gallenwege hauptsächlich einseitig betroffen waren. Die 12 Patienten, die nicht an den Folgen der SC-CIP verstorben sind wurden von der Analyse ausgenommen, so dass sich die statistischen Analysen auf die verbleibenden 38 Fälle beziehen.

Um die Ergebnisse besser mit einander vergleichen zu können, wurden für die folgenden Auswertungen die positiven und stabilen Verläufe als klinischer Endpunkt A zusammengefasst. Die negativen Verläufe, die Lebertransplantierten und die an der SC-CIP verstorbenen Patienten wurden unter dem klinischen Endpunkt B summiert.

Tabelle 13: Gegenüberstellung klinischer Endpunkte und Schwere der ERC-Befunde

		klinische Endpunkte		Gesamt
		A	B	
Befund ERC	einseitig betont	12	1	13
	beidseitig	14	11	25
Gesamt		26	12	38

Sensitivität:	0,46
Spezifität:	0,92
positiver prädiktiver Wert:	0,92
negativer prädiktiver Wert:	0,44

Es zeigte sich, dass die Patienten mit einem einseitig betonten pathologischen Befund in der ERC mit 12 zu einem Fall deutlich häufiger einen positiven bzw. stabilen klinischen Verlauf genommen haben. Die Patienten, die in der ERC beidseitige pathologische Veränderungen aufwiesen, haben mit 14 zu 11 Fällen in etwa gleichhäufig die klinischen Endpunkt A und B erreicht. Die Sensitivität ist mit rund 46% gering bei hoher Spezifität von rund 92%. Der positiv prädiktive Wert beträgt rund 0,92. Die Hypothese, dass ein einseitig betonter ERC-Befund öfter mit einem besseren klinischen Verlauf der SC-CIP einhergeht wird gestützt. Umgekehrt kann bei einem beidseitig und ausgeprägten Befund in der ERC nicht auf den weiteren Krankheitsverlauf geschlossen werden. Der negative prädiktive Wert beträgt 0,44.

Ebenso wurden die SC-CIP- Fälle mit und ohne Nachweis von biliären Casts in der ERC den klinischen Endpunkten A und B der Nachuntersuchung gegenübergestellt. Dabei ergab sich folgende Verteilung:

Tabelle 14: Gegenüberstellung klinische Endpunkte und Castnachweis in der ERC

		klinische Endpunkte		Gesamt
		A	B	
Befund Cholangiographie	cast negativ	17	8	25
	cast positiv	9	4	13
Gesamt		26	12	38

Sensitivität:	0,65
Spezifität:	0,33
positiver prädiktiver Wert:	0,68
negativer prädiktiver Wert:	0,31

Es ist zu erkennen, dass Patienten mit einem Cast- negativen ERC- Befund bei den positiven und stabilen Verläufen - dem klinischen Endpunkt A entsprechend – mit 17 zu acht Fällen überwiegen. Patienten bei denen in der ERC- Untersuchung biliäre Casts geborgen wurden, haben jedoch mit neun zu vier Fällen ebenfalls häufiger einen günstigen Verlauf genommen. Sensivität beträgt rund 65%, die Spezifität ist mit rund 33% gering. Der Nachweis oder das Fehlen von biliären Casts bei einer SC-CIP ist in unserer Studie also nicht nachweislich mit einem besseren oder schlechteren klinischen Ausgang in der Nachbeobachtung verbunden gewesen.

3.8.2. Verlauf bei schwerer Hyperbilirubinämie

SC-CIP- Fälle mit einer schweren Hyperbilirubinämie wurden in einer Subgruppe zusammengefasst. Die Unterscheidung spiegelt sich im SOFA- Score wider. Die hepatische Organdysfunktion wird in diesem Score durch das Gesamtbilirubin ausgedrückt. Dabei entspricht ein Gesamtbilirubin von < 6mg/dl einem SOFA- Score von maximal 2 Punkten. Die ausgeprägte Hyperbilirubinämie mit Werten > oder = 6mg/dl einem SOFA- Score- Wert von drei oder vier Punkten. Von den 53 analysierten Fällen waren 16 Patienten zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung verstorben. Sechs der Verstorbenen hatten im Erkrankungsverlauf eine schwere Hyperbilirubinämie. Wie die folgende Tabelle zeigt ist keiner dieser Patienten an den Folgen der SC-CIP verstorben:

Tabelle 15: Tabellarische Gegenüberstellung von Todesursachen und Hyperbilirubinämie bei SC-CIP- Patienten

Ursache Exitus	SOFA-Leber <= 2	SOFA-Leber >=3	Gesamtergebnis
andere Ursache	6	6	12
SC-CIP	4	0	4
Gesamtergebnis	10	6	16

Die 12 Patienten, die nicht an der SC-CIP verstorben waren wurden in der weiteren Auswertung ebenfalls nicht berücksichtigt. Von vier Patienten standen keine ausreichenden Daten zur Verfügung (vgl. Kapitel 3), so dass hier die Gesamtzahl der Fälle für die statistische Auswertung 34 beträgt.

Für die Frage, ob das Ausmaß der Hyperbilirubinämie den klinischen Ausgang der SC-CIP beeinflusst wurden wiederum beide Subgruppen einander gegenübergestellt und im Hinblick auf die beiden genannten klinischen Endpunkten der Nachuntersuchung miteinander verglichen.

Tabelle 16: Klinische Endpunkte und Hyperbilirubinämie

		klinische Endpunkte		Gesamt
		gut	schlecht	
SOAFA-Leber	<=2	12	12	24
	>=3	10	0	10
Gesamt		22	12	34

Sensitivität:	0,55
Spezifität:	0
positiver prädiktiver Wert:	0,5
negativer prädiktiver Wert:	0

Die Patienten mit einer milderen Hyperbilirubinämie haben gleich oft bessere wie schlechtere Verläufe der SC-CIP genommen. Die Sensitivität beträgt rund 55% und der positive prädiktive Wert 0,5. Entgegen der Erwartung haben alle analysierten Fälle mit einer schweren Hyperbilirubinämie einen günstigen klinischen Endpunkt erreicht. Daher beträgt die Spezifität 0% und der negativ prädiktive Wert ist ebenfalls 0. Die Zuordnung einer milden Hyperbilirubinämie zu einem bestimmten klinischen Verlauf der SC-CIP ist nach dieser Gegenüberstellung nicht möglich. Die schwere Hyperbilirubinämie könnte aus unerfindlichen Gründen sogar als protektiv betrachtet werden.

3.9. Zusammenfassende Beurteilung

Die Analyse der klinischen Parameter hat ergeben, dass es sich bei den untersuchten SC-CIP Fällen um Patienten handelte, die bereits bei Aufnahme eine hohe Krankheitsschwere hatten. Die Art der Grunderkrankung scheint eine wichtige Rolle zu spielen, so ist neben Polytrauma, Sepsis und Brandverletzung, die intrazerebrale Blutung (ICB) mit 47% mit Abstand die häufigste Hauptdiagnose. Bei den Sepsispatienten dominieren die Fälle mit schweren Haut- und Weichteilinfektionen.

Bei 53 der insgesamt 57 Fälle die initial an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau behandelt wurden, erfolgte eine aufwändige Analyse klinischer und laborchemischer Verlaufsparemeter über die gesamte Dauer der Intensivaufenthalte. Die Intensivbehandlung dauerte im Median 45 Tage. Alle betrachteten Patienten haben nach der Einteilung des errechneten SOFA- Score ein Stadium einer Organdysfunktion durchlaufen.

Die meisten – per definitionem – sogar eine Multiorgandysfunktion. Am Aufnahmetage lag der SOFA- Summenscore im Median bei acht Punkten, es handelt sich bei den Untersuchten also um akut Schwersterkrankte.

Unter der Vorstellung, dass es sich bei der Pathogenese der SC-CIP um ein multifaktorielles Geschehen handelt, bei dem eine Ischämie der Gallengänge eine zentrale Rolle spielt, kommt der Behandlung mit Katecholaminen eine zentrale Bedeutung zu. Diese Substanzen können über eine Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet zu einer Ischämie in diesem Versorgungsgebiet führen, zu dem auch die intrahepatischen Gallenwege gehören (Gelbmann et al., 2008). Die Fallanalysen ergaben, dass die Patienten im Median 18 Tage mit Noradrenalin ($< 0,1 \mu\text{g}/\text{kg} \times \text{min}$) behandelt wurden, zum Teil waren auch wesentlich längere und/oder in höhere Dosierungen vonnöten.

Die Ergebnisse der ausgewerteten Laborverläufe können so interpretiert werden, dass bei schwerstkranken Intensivpatienten ein früher und anhaltender pathologischer Anstieg der Cholestasewerte ein Hinweis auf die Entstehung einer SC-CIP ist:

Als erstes zeigte sich die GGT ab Tag vier bis sieben pathologisch erhöht, und kurz darauf die AP. Bei der AP war der Anstieg der Werte annähernd kontinuierlich über den beobachteten Zeitraum von 50 Tagen und erreichte sein Maximum an Tag 48. Bei den GGT- Werten ist auffällig, dass die erste Besserung der hochpathologischen Werte um den Tag 18 in etwa mit der Beendigung der Katecholaminbehandlung zusammenfällt. Gegen Ende des gewählten Beobachtungszeitraumes war ein erneuter Anstieg der GGT zu sehen, wobei die Zahl der Patienten ab Tag 23 abnimmt, und nur die kränkeren Patienten in der Intensivstation verblieben sind. Die längere Intensivverweildauer ist ein Zeichen für eine größere Morbidität.

Im Median zeigte sich erst ab Tag 12 der Intensivbehandlung eine vergleichsweise milde Hyperbilirubinämie, die Werte lagen meist unter $2\text{mg}/\text{dl}$ Gesamtbilirubin. Eine schwere Hyperbilirubinämie mit einem Gesamtbilirubin $\geq 6\text{mg}/\text{dl}$ war bei etwa einem Drittel der Fälle aufgetreten. Die Auswertung der Nachuntersuchung hat ergeben, dass diesen Patienten kein schlechterer klinischer Verlauf zugeordnet werden konnte, obwohl dies zu erwarten gewesen wäre (Moreno et al., 1999). Die statistische Auswertung hat vielmehr das genaue Gegenteil ergeben.

Bei den Transaminasen waren die Veränderungen im Median zwar auch pathologisch, aber die Normalbereichüberschreitungen sind wesentlich milder ausgefallen als bei den Cholestasewerten. Dieser Umstand ist bekanntermaßen typisch für den Verlauf einer SC-CIP (Benninger et al., 2005). Die massiven Transaminasenerhöhungen, die ein Teil der Patienten zu Beginn der intensivmedizinischen Behandlung gezeigt haben, waren - im Gegensatz zu den Cholestasewerten – im weiteren Verlauf wieder gut rückläufig, was auch Benninger in seinen diagnostischen Kriterien der SC-CIP so beschreibt.

Alle hier analysierten SC-CIP Fälle wurden nach einem diagnostischen- und therapeutischen Algorithmus untersucht und behandelt. Dabei konnten in den bildgebenden Untersuchungen etliche Befunde erhoben werden, die SC-CIP- charakteristisch zu sein scheinen. Bereits in der Abdomen- und Endosonographie war neben den sonomorphologischen Zeichen der intrahepatischen Cholestase häufig eine Obliteration der Gallenwege aufgefallen, die zuerst nicht zuzuordnen war. In der anschließenden ERC hatte sich herausgestellt, dass es sich bei diesen echogenen und lamellären Veränderungen um biliäre Casts in den Gallenwegen gehandelt hatte.

Ziel der ERC war zum einen die Bestätigung der Diagnose SC-CIP anhand der genannten diagnostischen Kriterien, und zum anderen eine möglichst effektive Therapie, wobei es galt, den Galleabfluss so gut als möglich wiederherzustellen. Die ERC wurde mit ihren therapeutischen Interventionen im Durchschnitt dreimal, in Einzelfällen bis zu siebenmal durchgeführt, um dies zu erreichen.

Die ERC-Befunde wurden in unserer Studie anhand der Lokalisation der pathologischen Befunde in zwei Kategorien unterteilt: Zum einen wurde eine schwere beidseitige SC-CIP von einer solchen unterschieden, bei der die Pathologien in der Cholangiographie mehr einseitig betont waren. Dies geschah unter der Vorstellung, dass es sich dabei um die Ausprägung verschiedener Schweregrade der SC-CIP handeln könnte. Eine weitere Unterscheidung sogenannter Cast- positiver und Cast- negativer ERC- Befunde wurde mit der gleichen Intention vorgenommen. Es wurde anhand der klinischen Nachuntersuchung überprüft, die Ausprägung der SC-CIP in der ERC und das Vorhandensein bzw. das Fehlen biliärer Cast einen Einfluss auf den klinischen Verlauf der SC-CIP hat.

In dieser Nachuntersuchung der SC-CIP- Fälle bis 11/2012 konnten 50 Patienten (88%) wieder eingeschlossen werden. Der mediane Nachuntersuchungszeitraum betrug dabei 35,5 Monate. Durch eine protokollgestützte Befragung erfolgte die Zuordnung der Patientengruppen mit dem Ziel, den Erkrankungsverlauf dieser SC-CIP Fälle klinisch erfassen zu können.

24 Patienten (48%) hatten einen klinisch progredienten Verlauf der SC-CIP, wurden lebertransplantiert oder sind zwischenzeitlich verstorben. Dagegen stehen 26 (52%) positive oder stabile Verläufe. 16 Patienten (32%) sind verstorben, davon konnte nur bei vier Patienten (8%) ein direkter Zusammenhang mit der SC-CIP hergestellt werden.

Aus den Vergleichen der ERC-Befunde mit den Ergebnissen der Nachuntersuchung geht bei geringer Sensitivität und hoher Spezifität hervor, dass Patienten mit einem einseitig betonten ERC-Befund tatsächlich häufiger günstigere klinische Verläufe genommen haben. Der positive prädiktive Wert beträgt rund 0,92. Ausgedehnt beidseitigen Befund und solche, bei denen in der Untersuchung biliäre Cast geborgen wurden, konnten nicht mit Sicherheit einem bestimmten klinischen Verlauf zugeordnet werden.

4. Diskussion der Grundlagen:

Gegenstand der Untersuchung ist die sekundär sklerosierende Cholangitis des kritisch kranken Patienten. In diesem Zusammenhang folgt zunächst eine kurze Übersicht der Gallenwegsanatomie und -physiologie und anschließend eine Zusammenfassung der Cholangiopathien, unter besonderer Beachtung der Cholangitiden. Es wird erläutert, wo die SC-CIP in dieser Systematik ihren Platz hat.

4.1. Der hepatofugale Fluss der Galle

Die anatomisch kleinsten funktionellen Einheiten der Leber, verdeutlicht durch das Modell der Leberläppchen und Leberazini, spielen beim Verständnis der SC-CIP eine wichtige Rolle. Die Gallenflüssigkeit wird in den Hepatozyten und Cholangiozyten gebildet. Wichtiger Bestandteil sind die Gallensäuren, die einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen und konjugiert aus den Hepatozyten an die Galleflüssigkeit abgegeben werden. Die Gallenkapillaren, die kleinsten zwischen den Hepatozyten verlaufenden Gallenwege, nehmen diese auf. Die Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit wird nun von den Cholangiozyten geregelt, die sowohl exkretorische, als auch resorbierende Fähigkeiten besitzen. Es findet ein reger Stoffaustausch zwischen Blut, Galle und Cholangiozyten statt, die Gallewege sind mehr als nur ein Rohrleitungssystem (Nakanuma Y., 2012). Die Galle gelangt nun über die Hering-Kanäle in die interlobulären und septalen Gallengänge, die kleinsten mit einem eigenen Epithel ausgestatteten Gallenwege. Ein interlobulärer Gallengang bildet zusammen mit der portalvenösen Vena (V.) interlobularis und der Arteria (A.) interlobularis den Portalkanal, das Zentrum eines Portalfeldes.

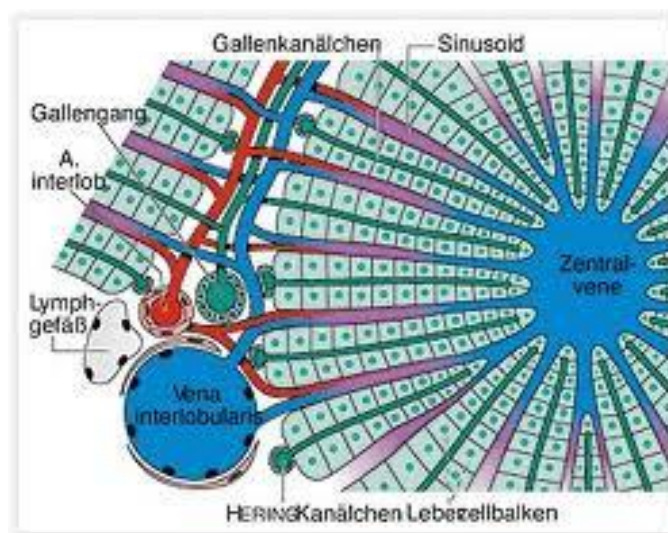


Abbildung 38: Schematische Darstellung der funktionellen Leberarchitektur, <http://www.leber-ratgeber.de/uploads/pics/leberzellen.jpg>, Stand 07.02.2015

In den kleinen intrahepatischen Gallenwegen sammelt sich die Galle und diese fließt entgegen dem portalvenösen und arteriellen Blutstrom entlang der begleitenden Gefäße auf Subsegment-, Segment- und Hauptstammebene über die großen Gallenwege zur Leberpforte hin. Hier laufen der Ductus hepaticus dexter und sinister zusammen und es bildet sich der D. hepaticus communis (DHC). Obwohl der Konfluenz häufig noch in der Leber liegt markiert er anatomisch den Beginn der extrahepatischen Gallenwege.

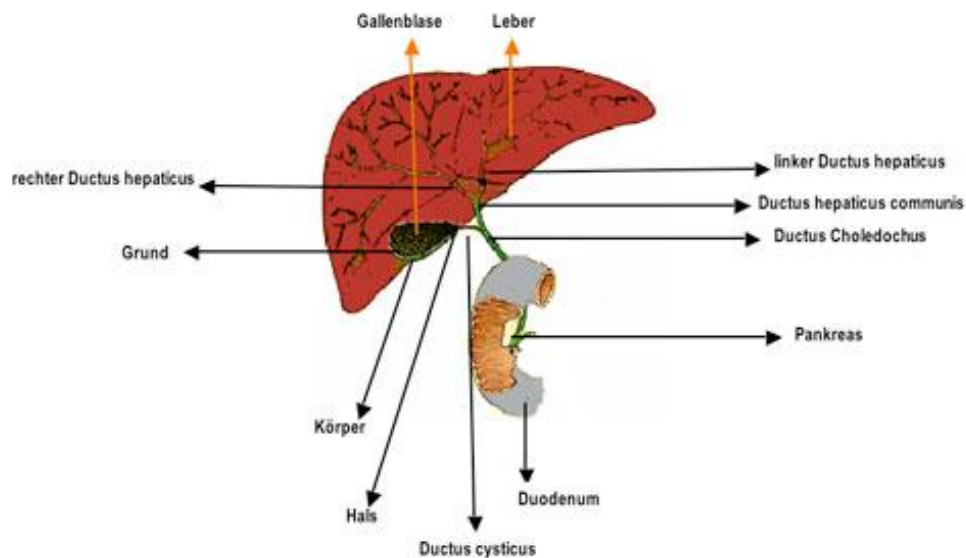


Abbildung 39: Schematische Abbildung der Anatomie der intra- und extrahepatischen Gallenwege
<http://www.fallsammlung-radiologie.de/images/faelle/gallenblasenkarzinom/01.jpg>,
 Stand: 07.02.2015

4.2. Perfusion im Splanchnicusgebiet

Die A. hepatica entspringt mit der A. lienalis dem Truncus coeliacus. Dieser bildet mit den Mesenterialgefäßen das sogenannte Splanchnicusgebiet. Dieses ist für die Blutversorgung der gesamten Oberbauchorgane und einen Teil des Intestinaltraktes verantwortlich. Die Durchblutung wird zum einen durch das Herzzeitvolumen, zum anderen durch die glatte Gefäßmuskulatur in diesem Bereich reguliert. Ein komplexes Geflecht autonomer Nerven und vasomotorisch aktive Botenstoffe, die zum Großteil aus dem Endothel im Bereich der Mikrozirkulation stammen, steuern die Durchblutung im Splanchnicusgebiet (Schwilden et al., 2006).

Während die Hepatozyten sowohl aus dem Blut der A. hepatica, als auch durch das portalvenöse Blut oxygeniert und mit Nährstoffen versorgt werden, sind die kleinsten Gallenwege alleine von den Endästen - den oben genannten Arteriae (Aa.) interlobulares - abhängig, die von der A. hepatica abgehen. Diese bilden ein Geflecht, das als peribiliärer Plexus (PBP) bezeichnet wird.

Somit stellen die kleinsten Gallenwege gewissermaßen die letzte Wiese im Versorgungsgebiet der A. hepatica dar und sind daher im Falle einer Minderdurchblutung besonders vulnerabel, zumal die Dichte des Plexus, und damit die Versorgung der Cholangiozyten, zur Peripherie hin abnimmt (Nakanuma Y., 2012).

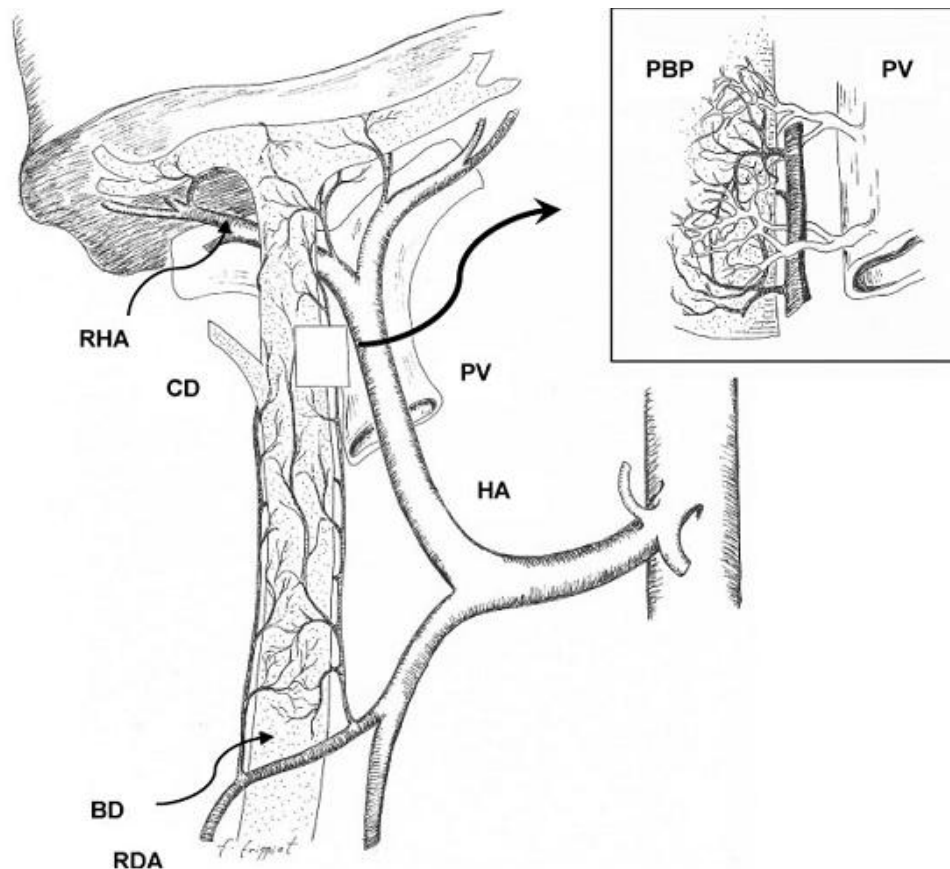


Abbildung 40: Schematische Darstellung der arteriellen Versorgung der Gallenwege, Deneltre et al., 2008

4.3. Funktionen der Gallenwege

Neben dem reinen Abtransport der produzierten Gallenflüssigkeit kommen den Gallenwegen noch weitere Aufgaben zu. So sind beispielsweise viele kleine Drüsen entlang der Gallengänge aufgereiht. Diese besitzen eine direkte Verbindung zum Lumen und können der Gallenflüssigkeit unter anderem Wasser hinzugeben oder entziehen. Auch andere Substanzen wie Bikarbonat und Phospholipide können sezerniert werden, so dass die Zusammensetzung der Galle auch maßgeblich durch das ableitende Gallensystem selbst beeinflusst werden kann.

Da die Gallenwege eine direkte Verbindung zum Intestinaltrakt mit seiner bakteriellen Flora hat, kommt ihnen auch die Aufgabe einer immunologischen Barriere zu. Der hepatofugale Fluss, das saure Milieu der Galle und die aktive Immunität durch das Sezernieren von antibiotisch wirksamen Stoffen wie Lactoferrin und A-Immunglobulin sind die wichtigsten Mechanismen. Sie sorgen dafür, dass die Gallenflüssigkeit unter physiologischen Bedingungen steril bleibt. Der infektiologischen Abwehr und der Regenerationsfähigkeit des Gallenwegsepithels steht jedoch eine Vielzahl von Noxen gegenüber. Diese werden im Folgenden systematisch abgehandelt.

4.4. Systematik und Pathologie von Cholestase, Cholangitiden und Cholangiopathien

Die Erkrankungen, die mit einer direkten oder indirekten Schädigung der Gallenwege einhergehen, sind sehr vielfältig und heterogen. Die beiden wichtigsten Pathomechanismen, die, unabhängig von der Genese, den Krankheitsverlauf beeinflussen, sind Cholestase und Cholangitis. Beide Pathologien können zwar getrennt betrachtet werden, treten aber im Verlauf einer chronischen Gallenwegserkrankung meistens gemeinsam oder in Abfolge auf.

4.4.1. Cholestase

Die Cholestase beschreibt einen gestörten Galleabfluss. Die Formen der Cholestase werden funktionell in zwei Hauptformen unterteilt: Die obstruktive und die nichtobstruktive Cholestase. Nach der Lokalisation werden intrahepatische und extrahepatische Cholestase unterschieden, die klinischen Verläufe werden in akute oder chronische eingeteilt.

Der Hepatozyt steht im Zentrum des enterohepatischen Gallensäurekreislaufs. Die Gallensäuren sind für die Resorption von fettlöslichen Nährstoffen und Vitaminen verantwortlich. Im Hepatozyten und Cholangiozyten fungieren sie als Botenstoffe und sind an der Regulation von etlichen Stoffwechselprozessen wie der Lipid- und Glucosehämose beteiligt. Auch bei der Entzündung und Regeneration von Leberzellen und bei der Entstehung von Lebermalignomen kommt den Gallensäuren eine Bedeutung zu. Wie effektiv der enterohepatische Kreislauf arbeitet, zeigt sich dadurch, dass unter physiologischen Bedingungen nur ein geringer Teil der Gallensäuren neu synthetisiert werden muss, wohingegen der Großteil der Gallensäuren über den Darm rückresorbiert wird. Eine große Zahl von Transportenzymen auf der sinusoidalen und der kanalikulären Seite der Hepatozyten sind für die Aufnahme der Gallensäuren sowie der Nähr- und Giftstoffe aus dem portalvenösen Blut der Lebersinus verantwortlich. Wiederum andere Transporter bewerkstelligen deren Abgabe in die Gallenkanälchen. Auch die Cholangiozyten besitzen auf ihrer Oberfläche Transportsysteme für eine Aufnahme von Gallensäuren.

Hepatozyten und Cholangiozyten können die Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit beeinflussen, indem beispielweise Phospholipide und Bikarbonat in die Galle abgegeben werden. Die Zusammensetzung der Galle bestimmt wiederum deren potentielle Toxizität, wobei ein hoher Phospholipid- und Bikarbonatanteil als protektiv gelten (Halilbasic et al., 2013). Cholestase, gleich welcher Art und Genese, ist eine Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs mit weitreichenden Folgen für den gesamten Organismus. Auch Störungen außerhalb von Leber und Gallenwegen können den enterohepatischen Stoffaustausch beeinflussen, es handelt sich vorwiegend um Veränderungen im Dünndarm. Die Enterozyten des terminalen Ileums sind eine weitere wichtige Station im Kreislauf der Gallensäuren. Im Folgenden soll aber nur auf die hepatozellulären und cholangiozellulären Erkrankungen mit Cholestase eingegangen werden.

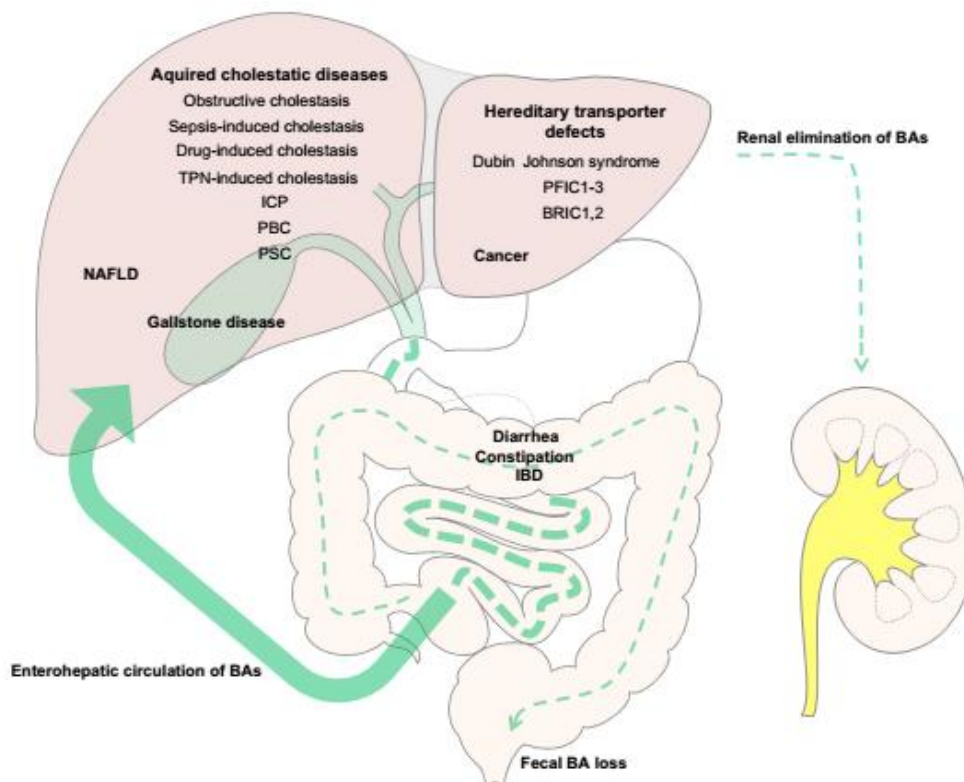


Abbildung 41: Störungen des enterohepatischen Kreislaufs aus Halilbasic et al., 2013

4.4.1.1. Nichtobstruktive Cholestase

Die nichtobstruktive Cholestase, wie sie bei Cholangiopathien ohne ein mechanisches Abflusshindernis zu sehen ist, ist hepatozellulären und/oder cholangiozellulären Ursprungs und beruht auf einer Störung oder Schädigung von Enzymen, die für den Transport der Gallensäuren an den Zellmembranen benötigt werden. Eine ganze Reihe von hereditären oder erworbenen Stoffwechselerkrankungen gehen mit einer nichtobstruktiven Cholestase einher.

Die bekanntesten sind der Morbus Wilson, die familiären cholestatischen Syndrome und die Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC), die sich bereits bei Neugeborenen und Kleinkindern manifestieren. Letztere sind selten und haben im klinischen Alltag eine untergeordnete Bedeutung (Li et al., 2004).

Klinisch relevanter sind die Erkrankungen mit einer erworbenen, nichtobstruktiven Cholestase. Entzündung oder oxidativer Stress durch Medikamente, Toxine und Endotoxine beeinflussen die Funktion der genannten Transportmoleküle negativ und führen zum Bild der nichtobstruktiven Cholestase.

Die häufigsten Ursachen sind:

- Nichtobstruktive Cholestase bei Hepatitis/ Hepatopathie
- Medikamentös/ toxisch induzierte Cholestase,
- Nichtobstruktive Cholestase bei Sepsis
- Nichtobstruktive Cholestase bei totaler parenteraler Ernährung (TPN)
- Schwangerschaftscholestase

Im Falle einer Hepatitis oder Hepatopathie liegt die Ursache in den geschädigten Hepatozyten selbst. Hauptsächlich bei der nicht alkoholischen Fettleberhepatitis, und viralen Hepatitiden nimmt die Aktivität von exkretorischen Enzymen wie der bile salt export pump (BSEP) im Hepatozyten ab. Dadurch kommt es zu einem Anstieg der intrazellulären Gallensäurekonzentration in einen zytotoxischen Bereich. So kommt zur eigentlichen Noxe eine weitere hinzu, und es entsteht das Bild einer cholestastatischen Hepatitis (Halilbasic et al, 2013).

4.4.1.2. Medikamentös/ toxische Cholestase

Bei der medikamentös/ toxisch induzierten Cholestase handelt es sich um die häufigste Form einer nichtokklusiven Cholestase. Ein große Zahl von lipophilen Medikamenten und Giftstoffen wird über die gleichen Transportenzyme in die Hepatozyten aufgenommen wie die Gallensäuren. In den Hepatozyten werden diese Substanzen weiter verstoffwechselt. An der zweiphasigen Entgiftung durch Glukoronidierung und Hydroxilierung sind vor allem Enzyme des Cytochrom P- 450 Komplexes beteiligt. Die Ausscheidung der Metabolite erfolgt ebenfalls über die Transporter, die für die Zusammensetzung der kanalikulären Galle verantwortlich sind.

Diese Enzyme sind die bile salt export pump (BSEP) und die sogenannten multidrug resistance Proteine (MRP). Die Interaktionen zwischen Medikamenten und Enzymen beeinflusst wiederum die Konzentration von Gallensäuren und den genannten Metaboliten in den Hepatozyten und Cholangiozyten. Die Zusammensetzung bzw. Toxizität der Galle in den Kanälchen wird so beeinflusst. Die Einteilung erfolgt klinisch in akute und chronische Verläufe (Halilbasic et al., 2013). Am häufigsten ist die medikamentös induzierte Schädigung, eine gemischte Störung mit Cholestase und mehr oder weniger stark ausgeprägter Hepatitis. Aber auch rein hepatische und rein cholangiozelluläre Schäden kommen vor. Die kleinen kanalikulären und interlobulären Gallenwege sind am häufigsten betroffen. Es gibt jedoch auch Medikamente, die eine Reaktion der größeren und extrahepatischen Gallenwege hervorrufen, und – ähnlich wie eine SC-CIP - das Bild einer PSC nachahmen können (Padda et al., 2011). Wie hoch die klinische Bedeutung medikamentös toxischer Cholangiopathien ist, konnten epidemiologische Untersuchungen zeigen. So wird angenommen, dass Medikamente in mehr als 50% der akuten Leberversagen beteiligt sind (Lee W.M., 2003). Entsprechende Substanzen können fast in jeder Stoffgruppe gefunden werden, besonders hervorgehoben werden jedoch folgende Medikamente:

Tabelle 17: Übersicht der medikamentös-toxischen Cholangiopathien modifiziert nach Padda et al. Tbl.3

Cholestasis without hepatitis
Anabolic steroids, estrogens, tamoxifen, azathioprine, cyclosporine, nevirapine, glimepiride, metolazone, infliximab, cetirizine
Cholestasis with hepatitis
Isoniazid, halothane, methyl dopa, macrolide antibiotics, tricyclic, antidepressants, amoxicillin-clavulanate, azathioprine, oxypenicillins, NSAIDs, chlorpromazine, troglitazone, celecoxib, carbamazepine, repaglinide, terbinafine, cephalexin, fenofibrate, hydrochlorothiazides, ticlopidine, pyritinol, methimazole, metformin, gemcitabine, orlistat, celecoxib, gabapentin, propafenone, acitretin, isoflurane, bupropion, captopril, resperidone, chlorambucil, glimepiride, proplthiouracil, itraconazole, dextromethorphan, atorvastatin, Senna, Cascara sagrada, Lycopodium serratum
Cholestasis with bile duct injury
Carmustine, toxins (paraquat, methylenedianiline), flucoxacillin, dextropropoxyphene, tenoxicam, gold therapy, pioglitazone, amoxicillinclavulanate
Vanishing Bile Duct Syndrome (Ductopenia)
Aceprometazine, ajmaline, amineptine, amitriptyline, amoxicillin-clavulanic acid, ampicillin, azathioprine, barbiturates, carbamazepine, carbutamide, chlorothiazide, chlorpromazine, cimetidine, ciprofloxacin, clindamycin, co-trimoxazole, cromolyn sodium, cyamemazine, cyclohexyl propionate, cyproheptadine, D-penicillamine, diazepam, erythromycin, estradiol, flucloxacillin, glibenclamide, glycyrrhizin, haloperidol, ibuprofen, imipramine, methyltestosterone, norandrosthenolone, phenylbutazone, phenytoin, prochlorperazine, terbinafine, tetracyclines, thiabendazole, tiopronin, trifluoperazine, tolbutamide, trimethoprim-sulfamethoxazole, troleandomycin, xenalamin
Sclerosing cholangitis-like cholestasis
Floxuridine, intralesional agents (hypertonic saline, iodine solution, formaldehyde, absolute alcohol, silver nitrate)

4.4.1.3. Cholestase bei Sepsis und parenteraler Ernährung

Auch Sepsis und totale parenterale Ernährung können eine nichtobstruktive Cholestase auslösen. Beides sind Umstände, die auf kritisch kranke Patienten zutreffen. Für einen Großteil der untersuchten SC-CIP Patienten trifft beides zu. Bei der Sepsis sind es hauptsächlich die gramnegativen Erreger, die eine Cholestase auslösen. Hier sind zirkulierende Endotoxine, wie Lipopolysaccharide (LPS), und die freigesetzten inflammatorischen Zytokine Tumornekrosefaktor α (TNF α), Interleukin (IL) 1 β und 6 die Ursache. Analog zu den oben genannten Medikamenten und Toxinen bewirken sie eine Hemmung der Gallensäuretransporter in Hepatozyten und Cholangiozyten (Kosters et al., 2010). Die genauen Mechanismen, die bei einer total parenterale Ernährung (TPN) zu einer Cholestase führen, sind noch nicht geklärt. Vor allem TPN in Verbindung mit einer Sepsis kann eine heftige Cholestasereaktion auslösen. Eine Besserung ist mit Beginn einer enteralen Ernährung zu beobachten. Ein möglicher Pathomechanismus liegt in der enteralen Störung des enterohepatischen Kreislaufes und einer gestörten enteralen Mucosa bei fehlender physiologischer Ernährung. Es kann zu bakteriellen Translokationen über die Darmwand kommen. Die folgenden Septikämien beeinflussen zusätzlich die hepatischen und cholangiozellulären Transportenzyme. Die Genese ist also multifaktoriell. Eine frühzeitige antibiotische Behandlung und enterale Ernährung sind effektive Gegenmaßnahmen (Grau et al., 2007).

4.4.1.4. Gestationscholestase

Die oben genannte Schwangerschaftscholestase ist der Vollständigkeit wegen erwähnt. Im hier untersuchten Patientengut spielt sie keine Rolle. Der Mechanismus beruht auf der Interaktion der hepatischen Gallensäuretransporter mit den Schwangerschaftshormonen, analog zur Cholestase unter der Behandlung mit oralen Kontrazeptiva (Halilbasic et al., 2013).

4.4.1.5. Obstruktive Cholestase

Die obstruktive Cholestase beschreibt eine mechanische Behinderung des Galleflusses. Diese kann durch eine Vielzahl von Ursachen bedingt sein, am häufigsten sind Gallensteine und Tumoren im Bereich der ableitenden Gallenwege. Auch funktionelle Störungen, wie beispielsweise eine Dyskinesie des Sphinkter Oddi oder das Vorhandensein eines juxtapapillären Divertikels, können zu einer obstruktiven Cholestase führen. Die folgende Tabelle bezeichnet die häufigsten Ursachen einer erworbenen obstruktiven Cholestase. Es wird wiederum nach intra- und extrahepatischer Lokalisation unterschieden.

Intrahepatische obstruktive Cholestase:

- Intrahepatisches Gallensteinleiden
- Cholangiozelluläres Karzinom
- (Post-)Entzündliche Stenosen
- Primär biliäre Zirrhose (PBC)
- Hämobilie
- Intraductale Parasiten (z.B. Askarien)

Extrahepatische obstruktive Cholestase:

- Extrahepatisches Gallensteinleiden
- Pankreaskopf- und Papillentumoren
- Hämobilie
- Nichthepatische Neoplasien der Leberpforte (z.B. Lymphadenopathien)
- Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
- Funktionelle Papillenstenose, Sphinkter Oddi Spasmus
- Juxtapapilläre Duodenaldivertikel

Eine länger bestehende Cholestase initiiert einen Entzündungsprozess im Bereich der Gallenwege, so dass der Übergang zu den Cholangitiden fließend ist. Die histopathologischen Veränderungen der Portalfelder sind bei jeder obstruktiven Cholestase ähnlich: Die interlobulären Gallenwege sind mit Galleflüssigkeit ausgefüllt und häufig dilatiert. Die Cholangiozyten sind zu einer vermehrten Proliferation angeregt, und die Portalfelder weisen ein Ödem und eine Infiltration durch neutrophile Granulozyten auf (Li M. K. et al., 2004). Ein solches histologisches Bild findet sich auch bei einer infektiösen Cholangitis, wobei Obstruktion und Stase die wichtigsten Faktoren sind, die die Infektion der sterilen Gallenflüssigkeit begünstigen. So verwundert es auch nicht, ein ähnliches Bild in den Leberbiopsien von SC-CIP- Patienten vorzufinden.

4.4.2. Cholangitiden

Die Cholangitis ist ein entzündlicher Prozess der Gallenwegsepithelien mit einer periductalen Infiltration durch Leukozyten. Die beiden Hauptformen, die bereits klinisch und bei der endoskopischen retrograden Cholangiographie (ERC) unterschieden werden können, sind die eitrige und die nicht eitrige Cholangitis.

4.4.2.1. Eitrige Cholangitis

Eine eitrige Cholangitis ist klinisch häufig durch einen akuten und septischen Verlauf gekennzeichnet, das entzündliche periduktale Infiltrat ist gemischtzellig und führend granulozytär. Bei der Papillotomie im Rahmen der ERC entleert sich putrides Sekret. Keime, die bei der mikrobiologischen Untersuchung am häufigsten isoliert werden, sind gramnegative Enterobakterien, allen voran *E. coli*. Diese gelangen per continuitatem in die Gallenwege. Ein Aszendieren der Keime aus dem Intestinaltrakt wird hauptsächlich durch eine okklusive Cholestase begünstigt, wie sie oben beschrieben wurde. Nur durch eine Entlastung und Drainage der Gallenwege durch eine frühzeitige ERC können fatale und septische Verläufe abgewendet werden (Qin Y. S. et al., 2012)

4.4.2.2. Nichteitrige Cholangitis

Nichteitrige Cholangitiden bedürfen neben der klinischen und bildgebenden Diagnostik einer genaueren, histopathologischen Untersuchung. Anhand des mikroskopischen Befundes werden nach der Art des periduktalen, entzündlichen Infiltrates vier Formen unterschieden (Nakanuma Y., 2012):

- Die granulomatöse, destruierende Cholangitis findet sich am häufigsten bei der Primär biliären Zirrhose (PBC) und der Sarkoidose mit Gallenbeteiligung.
- Die Cholangitis mit lymphozytären Infiltraten tritt bei den immunologisch vermittelten Cholangiopathien Primär sklerosierende Cholangitis PSC und PBC auf. Lymphozytäre Infiltrate kann man aber auch bei hepatischen Erkrankungen, wie der viralen oder autoimmunen Hepatitis sehen.
- Die pleomorphe Cholangitis mit gemischtzelligen Infiltraten ist nicht spezifisch für eine bestimmte Erkrankung.
- Die sklerosierende Cholangitis ist durch eine Vermehrung des periportalen Bindegewebes gekennzeichnet. Fibrose und Sklerosierung können bei jeder länger bestehenden, chronisch oder rezidivierend verlaufenden Cholangiopathie auftreten.

Auch die Unterscheidung in eine obstruktive oder eine nichtobstruktive Form kann Hinweise auf die Grunderkrankung liefern. Eine nichtobstruktive sklerosierende Cholangitis findet sich beispielsweise bei der ischämischen Cholangiopathie. Hingegen ist eine obstruktive sklerosierende Cholangitis typisch für eine PSC.

Ein weiteres Kriterium für eine bereits länger bestehende oder chronisch verlaufende Cholangiopathie ist die mikroskopische Rarefizierung und später auch das makroskopische Verschwinden von größeren Gallenwegen. Die Ursachen können sehr vielfältig sein, und diese Rarefizierung kann bei allen Erkrankungen mit einer chronischen Cholestase oder Cholangitis beobachtet werden (Li M. K. et al., 2004).

4.4.3. Cholangiopathien

Cholestase und Cholangitis sind wichtige Pathomechanismen bei Gallenwegserkrankungen. Die Schädigung an den Gallengängen entsteht dabei häufig indirekt, beispielsweise durch einen Entzündungsprozess, der sich im Lumen abspielt. Es gibt jedoch auch eine ganze Reihe von Erkrankungen, die so genannten Cholangiopathien, die sich primär an den Cholangiozyten abspielen und die erst sekundär zu Cholestase und Cholangitis führen. Für den Kliniker ist hier die Frage nach der Pathogenese am wichtigsten. Die Ursache einer Cholangiopathie bestimmt das therapeutische Vorgehen und die Prognose maßgeblich. So kann sich eine medikamentös toxische Schädigung nach Absetzen des auslösenden Medikamentes wieder zurückbilden, wohingegen ein genetischer oder nicht reversibler ischämischer Defekt häufig zu einem chronisch progredienten Gallenleiden führt, das nur symptomatisch behandelt werden kann. Folgende Hauptformen werden unterschieden:

- Primäre, genetische Cholangiopathien
- Immunologisch vermittelten Cholangiopathien
- Infektiösen Cholangiopathien
- Medikamentös/ toxische Cholangiopathien
- Ischämische Cholangiopathie
- Ideopathische Cholangiopathien

4.4.3.1. Genetische Cholangiopathien

Unter die genetischen Cholangiopathien fallen beispielweise das bereits genannte Alagille- und das Caroli- Syndrom. Wobei beim Alagille- Syndrom das Bild einer Ductopenie, und beim Caroli- Syndrom eine fokale fibrotische Stenosierung mit prästenotischer Ektasie von Gallengängen vorliegt. Auch die zystische Fibrose wird zu den genetischen Cholangiopathien gezählt, da sich die pathologische Sekretbildung nicht nur in den Atemwegen, sondern unter anderem auch an den Gallengangsepithelien abspielt.

4.4.3.2. Immunologische Cholangiopathien

Die Primär biliäre Zirrhose (PBC) und die Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) sind die häufigsten immunologisch vermittelten Cholangiopathien. Die Cholangiozyten, die je nach Position im Gallengangsystem unterschiedliche Oberflächenantigene exprimieren, werden zum Ziel einer fehlgeleiteten Abwehrreaktion. Mit den Antigeneigenschaften ändert sich auch die immunologische Reaktion und die Art der daran beteiligten T- Lymphozyten. Bei der PBC sind die kleineren peripheren, bei der PSC die größeren und zentralen Gallenwege betroffen. Während die Progression der PBC medikamentös mit Ursodesoxycholsäure positiv beeinflusst werden kann, ist die PSC keiner medikamentösen Behandlung zugänglich. Bei Entstehung einer Leberzirrhose ist die einzige kurative Behandlung bei beiden Erkrankungen eine Lebertransplantation.

4.4.3.3. Infektiöse Cholangiopathie

Die infektiösen Cholangiopathien schließen eine Vielzahl von bakteriellen, viralen und Pilzinfektionen ein. Auch Parasiten gehören zum Erregerspektrum. Viele Infekte gehen klinisch mit einem septischen Verlauf einher. Die Prognose hängt auch maßgeblich von der Immunkompetenz des Patienten ab. So ist besonders die Cholangiopathie in Verbindung mit CMV- und HIV-Infektionen zu erwähnen (Tyagi et al., 2013). Zu den Komplikationen der infektiösen Cholangiopathien gehören chronische cholestastische Zustände mit Stenosen und der Rarefizierung von Gallenwegen. Bakterielle Infektionen oder Superinfektionen sind oft mit Abszedierungen und Sepsis vergesellschaftet. Chronisch verlaufende infektiöse Cholangiopathien gehen nicht selten mit einem erhöhten Risiko für das cholangiozelluläre Karzinom einher (Nakanuma Y., 2012).

4.4.3.4. Toxische Cholangiopathie

Die toxisch medikamentös induzierte Cholestase wurde bereits besprochen. Der Übergang zu einer medikamentös/ toxischen Cholangiopathie ist oft fließend. Viele Medikamente können eine vorübergehende Cholestase verursachen. Eine Cholangiopathie liegt vor, wenn es nicht nur zu einer Funktionsstörung, sondern zu einer Schädigung der Gallenwegsepithelien kommt. Die Ausprägung der Schädigung ist sehr variabel und reicht von einer transienten Läsion bis zur Ductopenie mit vanishing bile duct syndrome. Gängige Medikamente, wie die Antidiabetika Metformin und Pioglitazon und eine Vielzahl von Antibiotika wie Amoxicillin/Clavulansäure sind zu nennen (Padda et al., 2011).

Die kleinen Gallenwege sind am häufigsten betroffen. Es sind auch Substanzen bekannt, die das Bild einer sklerosierenden Cholangitis der großen Gallenwege auslösen können. Allen voran das Chemotherapeutikum Floxuridin, das zur intraarteriellen Behandlung bei Lebermetastasen eingesetzt wird (Nakanuma Y., 2012).

4.4.3.5. Ischämische Cholangiopathie

Die ischämische Cholangiopathie entsteht entweder durch eine akute komplette Unterbrechung der Blutzufuhr durch die A. Hepatica, oder durch eine länger bestehende Minderperfusion, die von den kleinen Gefäßen des peribiliären Plexus ausgeht. Läsionen an den mittelgroßen Gefäßen können dagegen teilweise über intrahepatische Kollateralen ausgeglichen werden. Das klinische Bild einer ischämischen Cholangiopathie ist bei beiden Pathomechanismen unterschiedlich und wird durch den zeitlichen Verlauf und das Ausmaß der Ischämie beeinflusst. Bei den akuten Ischämien – beispielsweise einer Verletzung der A. Hepatica - kommt es rasch zu Nekrosen der Gallengangsepithelien, es bilden sich die Casts genannten Verlegungen an mittleren und großen Gallenwegen durch Galleflüssigkeit und nekrotisches Gewebe. Durch die Casts und die begleitenden Stenosen entstehen proximale Gangerweiterungen, diese Ektasien werden Biliome genannt. Infiziert sich der gestaute Inhalt werden aus diesen intrahepatische Abszesse. Bei einer länger bestehenden, subakuten Ischämie – wie beispielweise bei einer Lebertransplantatabstoßung - kommt es hingegen mehr zu einer Abnahme der Dichte des peribiliären Plexus. Daraus resultiert eine progrediente Ductopenie, eine Rarefizierung und schließlich das Verschwinden von intrahepatischen Gallenwegen. Cholangiographisch und histologisch ähnelt das Bild einer PSC und eben dem der SC-CIP (Deneltre et al., 2008), wie folgende Abbildung zeigt.

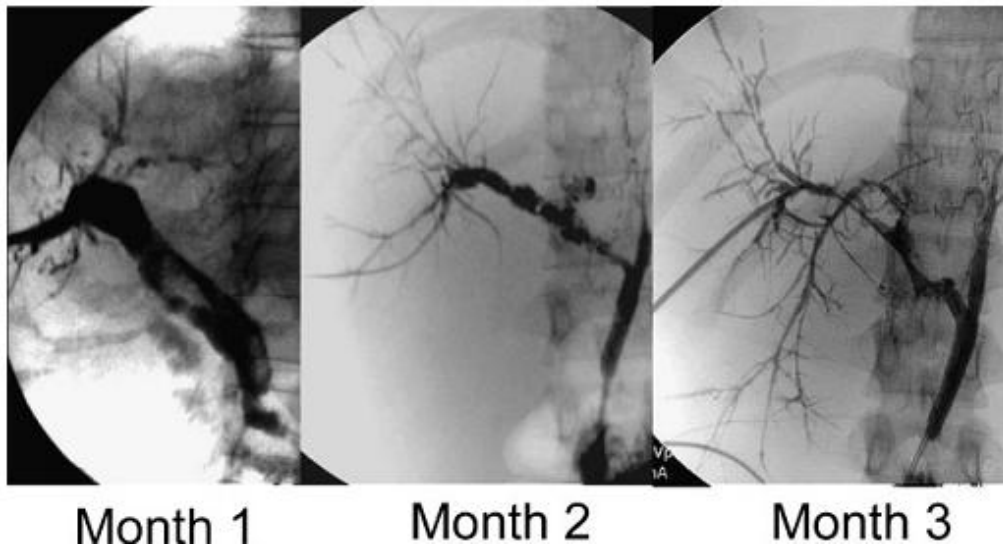


Abbildung 42: Cholangiographischer Verlauf einer ischämischen Cholangiopathie nach einer komplikativen Lebertransplantation aus Deneltre et al., 2008

Die Ursache einer ischämischen Cholangiopathie ist meistens iatrogen, häufig entsteht sie nach einer Lebertransplantation oder einer sonstigen operativen Gefäßverletzung in der Leberpforte. Auch eine traumatische Dissektion oder ein Gefäßabriss sind mögliche Ursachen. Selten sind es thrombembolische Ereignisse oder Systemerkrankungen. Die akute ischämische Cholangiopathie mit Ausbildung von Casts wurde zuerst als Komplikation nach orthotoper Lebertransplantation beschrieben (Waldram et al., 1975). Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass biliäre Komplikationen mit einer Häufigkeit von 6 - 34% nach orthotopen Lebertransplantationen auftreten (Deneltre et al., 2008). Eine schwere Ischämie entsteht in diesem Fall, wenn sich nach Anastomosierung der Gefäße eine Leberarterienthrombose ausbildet. Das klinische Bild zeigt neben den Casts und Biliomen auch biliäre Fisteln und Leckagen. In Folge kommt es nicht selten zu einem akuten Leber-, beziehungsweise Transplantatversagen. Eine chronisch verlaufende ischämische Cholangiopathie kann ebenfalls nach einer Lebertransplantation auftreten, wenn die Transplantatperfusion nicht suffizient ist. Es kommt zur genannten Rarefizierung des peribiliären Plexus und der betroffenen Gallenwege (Tung et al., 1999). Das therapeutische Vorgehen bei ischämischen Cholangiopathien besteht im Versuch die Perfusion wieder herzustellen. Dieser kann nur gelingen, wenn ein proximaler Gefäßverschluss vorliegt, der rasch – am besten noch intraoperativ – erkannt und behoben wird. Sonst können nur noch die Komplikationen behandelt werden. Es konnte gezeigt werden, dass die ERC für die Behandlung von biliären Stenosen, Strikturen und Leckagen geeignet ist. So konnten in einer Untersuchung 83,9% der Leckagen und 71,4% der Strikturen erfolgreich behandelt werden, aber nur 25% der schwereren Ischämien, die mit biliären Casts vergesellschaftet waren (Pfau et al., 2000).

Die Prognose der ischämischen Cholangiopathie ist ungünstig, die Erkrankung schreitet fort, wobei die sekundären Komplikationen entscheidend sind. Durch Strikturen und Stenosen kommt es zusätzlich zu einer obstruktiven Cholestase, und durch bakterielle Superinfektionen entsteht eine begleitende infektiöse Cholangiopathie. Der Folgezustand ist eine sekundäre Sklerose und der Endzustand die biliäre Zirrhose, ähnlich wie bei einer SC-CIP. Die einzige kurative Behandlung in diesem Stadium ist die Retransplantation. Am schlechtesten schnitten die Patienten ab, die nach einer orthotopen Lebertransplantation biliäre Casts entwickelt hatten. Bei diesen war die Re-Transplantationsrate und die 12 –Monats Mortalität mit 30% besonders hoch. Auffällig war auch, dass diese Patienten einen wesentlich längeren und komplikationsreicheren Intensivaufenthalt hinter sich hatten als die übrigen Lebertransplantierten (Voigtländer et al., 2013). Es wäre daher vorstellbar, dass bei diesen Patienten eine Kombination aus beiden Pathomechanismen vorliegt.

4.4.3.6. Ideopathische Cholangiopathien

Die ideopathischen Cholangiopathien ist eine Zusammenfassung der übrigen Gallenwegserkrankungen die keinem der oben genannten Pathomechanismen zugeordnet werden können, oder bei denen die Pathogenese schlicht nicht bekannt ist. Zu diesen wird auch die SC-CIP gerechnet.

4.5. Stellenwert der SC-CIP

Gegenstand unserer Studie ist die SC-CIP; anhand der Systematik der Cholangiopathien ist die Erkrankung den sekundär sklerosierenden Cholangitiden (SSC) zugeordnet. Bei einer SSC handelt es sich um eine Cholangitisform mit entzündlicher Infiltration und einer Bindegewebsvermehrung in den periportal Feldern. Der klinische Verlauf ist chronisch progredient, der Folgezustand ist eine chronische Cholestase und der Endzustand eine biliäre Zirrhose wie bei der ischämischen und diversen anderen chronischen Cholangiopathien. Im Gegensatz zur SC-CIP kann bei den meisten anderen SSC-Fällen die Ursache ermittelt werden (Ruemmel et al., 2009). Einer SSC können verschiedenste Cholangiopathien zugrunde liegen. Am häufigsten handelt es sich um einen Zustand mit einer chronischen Gallenwegsobstruktion bei Choledocholithiasis, Strikturen oder Tumoren. Danach folgen Infektionen, wobei die parasitäre Infektion mit Cryptosporidien und die CMV-Infektion hervorzuheben sind. Auch toxische und immunologisch vermittelte Cholangiopathien, wie sie bei Autoimmunpankreatitiden auftreten können, sind in der Lage eine SSC hervorzurufen. Gleiches trifft auf die oben genannten ischämischen Cholangiopathien zu. Bei der SC-CIP, der sekundär sklerosierenden Cholangitis des kritisch kranken Intensivpatienten, ist die Pathogenese noch nicht ganz klar.

Tabelle 18: Klassifikation der SSC modifiziert nach Ruemmele P. et al, secondary sclerosing cholangitis, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology 2009, Table 1

Führende Ätiologie	Ursache	Pathogenese
Chronische Obstruktion	Choledocholithiasis Biliäre Strikturen Neoplasien	Rezidivierende eitrige Cholangitiden
Infektiös	Parasitäre Infektionen (Cryptosporidien, Mykoplasmen)	Chronische Entzündung
Toxisch	Akzidentielle Alkohol- oder Formaldehydinstillation in die Gallenwege	Direkte Schädigung des Gallengangepithels
Immunologisch	IgG4 assoziierte Autoimmunpankreatitis Sklerosierende Autoimmunpankreatitis und –cholangitis Eosinophile Cholangitis Mastzellcholangitis	Immunologisch vermittelte Entzündung
Ischämische Cholangiopathie	Thrombose der A. hepatica nach OLT Akute und Chronische Abstoßung eines Lebertransplantats Komplikation durch intraarterielle Chemotherapeutika Komplikation bei einer kathetergeführten Embolisation Systemische Vaskulitis Strahlenunfall	Proximaler Typ: Minderperfusion der A. hepatica und proximaler größerer Abgänge Distaler Typ: Minderperfusion auf Ebene des peribiliären Plexus
Ischämie-ähnliche Cholangiopathie (SC-CIP)	Kritisch kranker Intensivpatient mit Resipratorischer Insuffizienz bzw. MOD oder MOV	Nicht bekannt, am ehesten multifaktoriell

Die SC-CIP kann in dieser Klassifikation der SSC nicht einem einzelnen Pathomechanismus zugeordnet werden. Vielmehr scheint die Genese multifaktoriell zu sein. Die Annahmen gehen derzeit dahin, dass am Anfang eine Ischämie oder Minderperfusion die entscheidende Läsion ist, die die SC-CIP Patienten im Rahmen ihrer schweren Grunderkrankung und der Intensivtherapie erfahren haben. Die komplexe Intensivtherapie beinhaltet eine große Zahl von potentiellen Noxen, die eine Cholangiopathie auslösen und unterhalten können. Am häufigsten sind sicherlich medikamentös toxische Schädigungen, die häufig zu Beginn eines septischen oder kardiogenen Schockgeschehens auffallen. Hierbei handelt es sich jedoch zumeist um transiente Veränderungen, die sich mit Beherrschung der Grunderkrankung bessern.

Bei der SC-CIP hingegen handelt es sich um eine schwere Schädigung und eine chronisch progrediente Erkrankung. Das Bild ähnelt der ischämischen Cholangiopathie, weshalb die SC-CIP auch als ischämieähnliche SSC bezeichnet wird (Ruemmele et al, 2009). Es ist noch nicht gänzlich geklärt, welcher Genese die ischämische Läsion ist, die im Rahmen der Intensivbehandlung eine SC-CIP initiieren kann und welche weiteren Risikofaktoren es gibt. Eine zentrale Rolle spielt sicherlich eine hochdosierte Katecholamingabe in Verbindung mit einer invasiven Beatmung mit hohem PEEP-Drücken. Von Adrenalin und dem im Schock am häufigsten zur Kreislaufstabilisierung verwendeten Noradrenalin ist seit längerem bekannt, dass sie eine Volumenumverteilung und Minderperfusion im Splanchnikusgebiet bewirken (Krejci et al., 2006).

Die Folgen sind ein vermindertes Sauerstoffangebot und ein veränderter Metabolismus. (Reinelt et al., 1999). Da die Gallenwege als Endstromgebiet der A. Hepatica am stärksten von der splanchnischen Perfusion abhängig sind, sind sie – im Gegensatz zu den Hepatozyten, die auch durch das portalvenöse Blut versorgt werden - von einer Ischämie im Splanchnikusgebiet dort an stärksten betroffen. Einen ähnlich negativen Effekt auf die Durchblutung im Splanchnikusgebiet wie die Katecholamintherapie hat eine invasive Respiratortherapie. Ein hoher positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) ist als wichtigster Beatmungsparameter in diesem Zusammenhang identifiziert worden, es werden hier besonders PEEP-Werte über 15 cm Wassersäule hervorgehoben (Putensen et al., 2006). Auch eine Steigerung des intraabdominalen Drucks (IAP) kann eine hepatisch/splanchnische Minderperfusion bewirken. Eine solche Drucksteigerung wird beispielsweise durch eine Bauchlagerung bei schwerer Oxygenierungsstörung, der sogenannten Prone Position, ausgelöst. Sie kann jedoch auch durch eine Vielzahl von anderen Faktoren während einer Intensivbehandlung bedingt sein. Eine intraabdominale Überwässerung und Subileuszustände bei unzureichenden Abführmaßnahmen sind zu nennen. Eine Steigerung des IAP gilt inzwischen als unabhängiger Risikofaktor für Multiorgandysfunktion und verschlechtertes outcome einer Intensivbehandlung (Malbrain et al., 2005). In diesem Zusammenhang scheint auch die Konstitution der Patienten bedeutsam, so konnte beispielsweise gezeigt werden, dass stark adipöse Patienten mit intraabdominaler Fettvermehrung häufiger eine SC-CIP entwickeln als Normalgewichtige (Weig et al., 2012). In unserer Studie zeigt sich zudem, dass Patienten mit bestimmten Erkrankungen wie einer intrazerebralen Blutung, Polytrauma und einer Sepsis bei Verbrennung und Weichteilinfektionen auffällig oft unter den untersuchten SC-CIP Fällen waren.

Die Voraussetzungen, die die Entstehung einer SC-CIP begünstigen können, sind so vielseitig und komplex wie die Intensivtherapie selbst. Doch werden bei diesem Geschehen inzwischen auch andere, endogene Faktoren, wie eine individuell unterschiedliche Prädisposition untersucht, da ja nur ein Teil der so behandelten Intensivpatienten eine SC-CIP entwickelt. Ein möglicher endogener Faktor ist beispielsweise eine Mutation im MDR- 3, einem der oben genannten Transportenzyme an der Cholangiozytenmembran, die für die Anreicherung der Gallenflüssigkeit mit protektiven Phospholipiden verantwortlich sind. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass eine so veränderte Galle toxischer ist und zu Cholangiopathien prädisponiert (Trauner et al., 2007). Neben der genetisch bedingten Insuffizienz können eine Sepsis, bakterielle Endotoxine und die oben genannten Medikamente diesen Effekt verstärken. Es scheint also sinnvoll nicht nach dem Auslöser einer SC-CIP zu suchen, sondern vielmehr nach einer Konstellation von Risikofaktoren, was ein Ziel dieser Studie ist.

Mögliche klinische Risikofaktoren für die Entstehung einer SC-CIP bei schwerstkranken Intensivpatienten können wie folgt sein:

- Hochdosis Katecholaminbehandlung
- Invasiver Beatmung mit hohem PEEP
- Erhöhter IAP
- Bauchlagerung in Prone Position
- Adipositas mit intraabdominaler Fettvermehrung
- Intrazerebrale Blutung
- Polytrauma
- Sepsis bei Verbrennung und Weichteilinfektionen

5. Diskussion der Ergebnisse und Verläufe

Die Hauptziele der Studie sind:

1. Die Untersuchung der Umstände, unter denen bestimmte, bisher gesunde, Intensivpatienten die schwere, chronisch progrediente Gallenwegserkrankung SC-CIP entwickeln.
2. Eine genaue Untersuchung des damit einhergehenden klinischen Verlaufs und der zugehörigen Befunde in Labor und Bildgebung.
3. Ein weiteres Ziel ist die klinische Nachuntersuchung der SC-CIP Patienten, die das abteilungsinterne Therapieschema durchlaufen hatten.

5.1. Epidemiologischen Ergebnisse

Bei der Betrachtung der epidemiologischen Ergebnisse fällt zuerst die Anzahl der untersuchten SC-CIP- Fälle auf. In dem Zeitraum von 02/2005 bis 11/2011 sind 57 Patienten mit dieser Diagnose behandelt und in die Studie eingeschlossen worden. Zum Vergleich nennt eine kürzlich erschienene Metaanalyse, in der die Ergebnisse von 12 Studien aus den Datenbanken von PubMed, Highwire und Elsevier zusammengefasst wurden, und die einen Zeitraum von 2001 bis 2012 abdeckt, nur 88 Fälle (Lin et al., 2014). Die auffallend große Fallzahl, die in unserer Studie in einem einzigen Zentrum untersucht wurde, ist am ehesten dadurch zu erklären, dass die SC-CIP Fälle nicht nur gesammelt, sondern dass auch aktiv und prospektiv nach entsprechenden Verläufen im Gut der Intensivpatienten gesucht wurde. Dabei ist noch davon auszugehen, dass nicht alle Fälle Eingang in die Studie gefunden haben. Möglicherweise sind SC-CIP Patienten mit einem zu schweren Krankheitsverlauf im Multiorganversagen verstorben, ohne dass die Diagnose gestellt werden konnte. Die bislang größte Untersuchung und Verlaufsbeobachtung von SC-CIP Patienten stammen von Kulaksiz und Kollegen, die 29 Patienten nach einem septischen Schock beschrieben hatten (Kulaksiz et al., 2008). Die nächstgrößere Arbeit mit einer ähnlich großen Fallzahl von 26 wurde von einer Regensburger Gruppe veröffentlicht. Diese Fälle stammen aus einem Zeitraum von nur zwei Jahren. Auch hier wird darauf hingewiesen, dass die Zahl der berichteten SC-CIPs zunimmt, und die tatsächliche Dunkelziffer möglicherweise noch viel größer ist (Gelbmann et al., 2007). Die weiteren Studien berichten von 10 (Jaeger et al., 2006), beziehungsweise 9 Fällen (Engler et al., 2003), gefolgt von einer Reihe kleinerer Untersuchungen und Einzelfallbeschreibungen. Bei den genannten Fallserien ist darauf hinzuweisen, dass die Patienten im Wesentlichen gesehen wurden als sich die SC-CIP bereits manifestiert hatte. Die Regensburger Gruppe von Gelbmann und Kollegen schließt beispielsweise auch zwei Patienten unserer Patienten ein, die dort zur Lebertransplantation vorgestellt wurden.

5.1.1. Verteilung der Grunderkrankungen

Im Folgenden werden die Art und Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen der aktuellen Untersuchung und anderer Studien zur SC-CIP gegenübergestellt. Es handelt sich um die Diagnosen, mit denen die Patienten ursprünglich aufgenommen und intensivmedizinisch behandelt worden sind. Ausgewählt wurden Studien, in denen eine solche Unterscheidung vorgenommen wurde. Die Einteilung in fünf Hauptdiagnosen und andere Ursachen wurde wegen der Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen dieser Studie gewählt.

Tabelle 19 Gegenüberstellung von Arbeiten zur SC-CIP mit den absoluten Zahlen der zur Aufnahme führenden Grunderkrankungen

Studie	Fallzahl	Sepsis	Polytrauma	Intrazerebrale Blutung	Brandverletzung	Diverse andere Ursachen
Scheppach et al., 2001	3	3	0	0	0	0
Byrne et al., 2003	1	0	0	1	0	0
Engler et al., 2003	9	2	1	1	5	0
Benninger et al., 2005	5	0	3	k.A.	1	1
Jaeger et al., 2006	10	2	5	3	0	0
Gelbmann et al., 2007	26	13	7	k.A.	0	6
Kulaksiz et al., 2008	29	5	5	k.A.	5	14
Weig et al., 2012	5	5	0	0	0	0
Klinikum Garmisch/UKM	57	10	17	27	4	0

Im Vergleich fällt auf, dass in der aktuellen Untersuchung ein überwiegender Teil der Patienten eine intrazerebrale Blutung erlitten hat. Davon handelt es sich bei 9 Patienten um Polytraumatisierte mit intrazerebraler Blutung, die übrigen 18 waren primär wegen einer intrazerebralen Blutung behandelt worden, davon waren die meisten nicht traumatisch bedingt. Auch andernorts wird die SC-CIP im Zusammenhang mit ICBs beschrieben.

Byrne und Kollegen haben 2003 die erste Fallbeschreibung einer Patientin mit einem traumatischen subduralen Hämatom und biliären Casts im Rahmen des Intensivaufenthalts veröffentlicht (Byrne et al., 2003).

Die Autoren verweisen darauf, dass biliäre Komplikationen wie die Cholezystitis des Intensivpatienten gehäuft nach neurochirurgischen Eingriffen zu beobachten sind. In dem beschriebenen Fall wurde eine ausführliche Diagnostik mit Computertomographie und Angiographie durchgeführt, um eine Verletzung der Leber und der A. hepatica ausschließen zu können. Die Patientin erhielt eine Lebertransplantation, nachdem der Gallefluss weder durch endoskopische noch durch offen chirurgische Maßnahmen wieder suffizient hergestellt werden konnte. Intrazerebrale Blutungen waren auch bei anderen Studien zur SC-CIP beschrieben worden, doch andere Diagnosen wie Brandverletzungen (Engler et al., 2003) und Polytraumen (Jaeger et al., 2006) sind hier führend. In den übrigen oben genannten Studien sind keine Angaben zu intrazerebralen Blutungen gemacht worden.

Weitere häufige Diagnosen sind die bereits genannten Brandverletzungen sowie andere Haut- und Weichteilinfekte, die in dieser Studie das Gros der primär septischen Patienten ausmachen (vgl. Kapitel 3.2.).

Wie sich das Patientengut von dem der anderen Studien unterscheidet, wird klar, wenn man die Ergebnisse einer kürzlich veröffentlichten Übersichtsarbeit von Lin, Qu und Kollegen vergleichend hinzuzieht. Die Arbeit gibt einen Überblick über 88 Fälle aus 12 Studien - die oben genannten und vier weitere Einzelfallbeschreibungen (Lin et al., 2014). Im Bezug auf die Eingangsdiagnosen wurde hier von den Autoren eine ähnliche Eingruppierung gewählt wie in dieser Studie. Die Fälle nach großen chirurgischen Eingriffen vor allem nach kardiochirurgischen Eingriffen stellen einen eigenen Punkt dar. Die anderen häufigen Diagnosen waren Trauma und Sepsis. Es sind nur 3 Fälle mit einer intrazerebralen Blutung genannt, während in dieser Studie 27 Patienten diese Eingangsdiagnose hatten.

Tabelle 20: Vergleichbare Gegenüberstellung Tab. 2 aus Lin et al., 2014

Quelle	Trauma	Infektion	Verbrennung	schwere Operation	andere	Total
Scheppach et al.	0	3	0	0	0	3
ter Borg et al.	0	1	0	0	0	1
Benninger et al.	4	0	1	0	0	5
Jaeger et al.	5	0	0	0	5	10
Gelbmann et al.	7	13	0	2	4	26
Kulaksiz et al.	5	5	5	14	0	29
Esposito et al.	1	1	1	7	0	10
Schnitzbauer et al.	1	0	0	0	0	1
Al-Benna et al.	0	0	1	0	0	1
Tian et al.	1	0	0	0	0	1
Kwon et al.	0	0	0	1	0	1
Total	24	23	8	22	0	77
Total %	27,3%	26,1%	9,1%	27,3%	10,2%	100,0%

Es stellt sich die Frage, wie diese Verteilung zustande kommt, und ob neben der intensivmedizinischen Behandlung die Art der zur Aufnahme führenden Grunderkrankung zur Entstehung einer SC-CIP prädestiniert. An der primär behandelnden Unfallklinik befindet sich eine neurochirurgische Abteilung und eines der modernsten Zentren zur spezialisierten Behandlung von Brandopfern. Entsprechend groß ist das Einzugsgebiet, und es kommt zu einer Häufung eben solcher Fälle, die hier „gepoolt“ werden. Es konnte gezeigt werden, dass die SC-CIP Patienten eine lange und komplexe Intensivbehandlung mit Beatmung und Katecholamintherapie erfahren mussten. Dabei unterscheiden sich in den Punkten Dauer und Invasivität der Intensivtherapie ein Brandverletzter und ein Patient mit der nekrotisierenden Faszitis, der mehrere Operationen durchlaufen muss, sicher von der Pneumonie, die nach einigen Tagen der Atemunterstützung die Intensivstation wieder verlassen kann. Auch bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen ist die intensivmedizinische Behandlung speziell: Da im Verlauf von intrazerebralen Blutungen Minderperfusions durch Vasospasmen auftreten können, und massive zerebrale Schäden durch ein Ansteigen des Hirndrucks drohen, ist das intensivmedizinische Monitoring der Patienten auf diese Komplikationen hin ausgerichtet. Durch transkranielle Doppleruntersuchungen, die regelhaft bei diesen Patienten durchgeführt werden, gelingt die Detektion von Vasospasmen. Durch das Einlegen einer Hirndrucksonde kann dieser kontinuierlich überwacht werden. Die Differenz des intrazerebralen Drucks (ICP) und des ebenfalls invasiv gemessenen arteriellen Mitteldrucks (MAP) ergibt den zerebralen Perfusionsdruck (CPP). Die Therapie zielt darauf ab, den CPP in einem Bereich zwischen 50 und 70 mmHg zu halten, um Ischämien und weitere zerebrale Schäden zu vermeiden (Rao et al., 2013). Die auch als „Triple-H Therapie“ bekannte und etablierte Behandlung zielt darauf ab, den CPP zu optimieren und Vasospasmen in Verbindung mit vasospasmolytischen Kalziumantagonisten und Phosphodiesterasehemmern zu durchbrechen. Dabei stehen die drei „H“ für Hypertension, Hypervolämie und Hämodilution. Vor allem für die artifizielle Hypertonie konnte ein positiver Effekt für die zerebrale Perfusion nach Subarachnoidalblutungen nachgewiesen werden (Muench et al., 2007). Um einen ausreichenden CPP zu generieren, werden auch bei eigentlich normotensiven und hämodynamisch stabilen Patienten Katecholamine hochdosiert über längere Zeiträume eingesetzt. Diese Medikation wirkt sich wiederum negativ auf die Organperfusion im Splanchnikusgebiet aus, von der ja die Versorgung der Gallengänge maßgeblich abhängt. Da eine ischämische Cholangiopathie bei der Entstehung einer SC-CIP eine wesentliche Rolle zu spielen scheint (Ruemmele et al., 2009), ist die spezielle Therapieform eine mögliche medizinische Erklärung, weshalb es zu einer solchen Häufung neurochirurgischer Patienten unter den untersuchten SC-CIP Fällen gekommen ist.

Postuliert man eine ischämische und iatrogene Genese, ist der Verlauf nicht abwendbar, wenn vom behandelnden Intensivmediziner zwischen einer drohenden letalen zerebralen Schädigung und einer nur drohenden splanchnischen Hypoperfusion abgewogen werden muss. Eine weitere, pathophysiologische Erklärung für eine veränderte Perfusion im Versorgungsgebiet der A. hepatica und die Entstehung einer ischämischen Läsion an den Gallengängen dieser Patienten könnte auch eine veränderte Vasomotorik im Rahmen einer autonomen Dysregulation sein, wie sie nach zerebralen Ischämien und Blutungen beschrieben ist. Die genauen pathophysiologischen Zusammenhängen sind noch nicht geklärt, aber reaktive Veränderungen im autonomen System werden mit kardialen und hämodynamischen Veränderungen in Zusammenhang gebracht (Kanjwal et al., 2010). Die sogenannte „Autonome shift“ nach einem Schlaganfall kann sogar mit einer geringeren Immunkompetenz einhergehen und wird als mögliche Ursache für eine Häufung von sekundären Infektionen nach zerebralen Ereignissen untersucht (Sykora et al., 2011).

Die Häufung von Patienten mit zerebralen Blutungen unter den SC-CIP Fällen dieser Studie im Vergleich mit den anderen genannten Untersuchung ist bemerkenswert und sollte künftig Gegenstand weiterer Beobachtungen sein.

5.1.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Weitgehende Übereinstimmung mit den übrigen Arbeiten zeigt sich beim Vergleich der anderen epidemiologischen Daten: Das Durchschnittliche Patientenalter mit 49,8 Jahren in der Übersichtsarbeit von Lin und Kollegen liegt nahe bei dem von 52,3 Jahren in dieser Studie. Auch die Geschlechterverteilung weist in die gleiche Richtung. 64 Männern und 24 Frauen bei Lin, Qu und Kollegen stehen hier 41 Männer und 16 Frauen gegenüber, was einem Männeranteil von 73% (Lin et al., 2014) beziehungsweise 72% entspricht. Wie diese fast gleiche Verteilung zustande kommt, ist nicht klar. Möglicherweise spiegelt sich auch hier die Verteilung der Aufnahmediagnosen wider. So finden sich in größeren vergleichenden Studien zum Thema Polytraumatisierung häufig mehr Männer als Frauen (Probst et al., 2010). Weibliches Geschlecht ist also in dieser Gruppierung von Intensivpatienten ein schützender Faktor.

5.2. Klinische Verläufe und Laborbefunde

Gegenstand der folgenden Diskussion sind die Ergebnisse der untersuchten klinischen Verläufe zu Beginn und während des Intensivaufenthaltes, sowie die Veränderungen der untersuchten Laborparameter.

Für diesen Zweck stehen von 53 der insgesamt 57 SC-CIP Patienten die kompletten Datensätze von Aufnahme und Intensivbehandlung zur Verfügung. Aus diesen wurden die Daten gewählt, anhand derer sich Krankheitsschwere, Intensivtherapie und Verlauf am besten abbilden lassen.

Scoring Systeme aus der Notfall- und Intensivmedizin dienen als Instrumente für eine systematische Ausarbeitung. In der genannten Übersichtsarbeit, die den Vergleich mit den SC-CIP Fällen aus 12 Studien ermöglicht, standen für die Auswertung von 66 der 88 Patienten die kompletten intensivmedizinischen Daten zur Verfügung (Lin et al., 2014).

5.2.1. Krankheitsschwere bei Aufnahme

Von den 57 Patienten, die alle im Rahmen von Primär- oder Sekundäreinsätzen in Notarztbegleitung vorgestellt wurden, waren bei 46 die Einsatzprotokolle einsehbar, so dass eine Abschätzung der Erkrankungsschwere bei Auf- oder Übernahme der Patienten möglich war. Als Instrument dient hier der NACA- Score, der anhand der Vitalparameter und durch die vom Notarzt durchgeführte klinische Beurteilung die Dringlichkeit eine Weiterbehandlung in sieben Stufen unterteilt (vgl. Kapitel 2.4.1.).

Es hat sich gezeigt, dass 25 Patienten mit der Stufe IV in einem potentiell lebensbedrohlichen Zustand aufgenommen wurden, bei 18 Patienten mit der Stufe V bestand akute Lebensbedrohung. Ein Patient wurde unter Reanimationsbedingungen eingeliefert (NACA VI). Die SC-CIP Patienten waren bereits bei Aufnahme kritisch erkrankt, so dass eine Zuweisung auf die Intensivstation in allen Fällen umgehend erfolgte. Eine frühestmögliche Zustandseinschätzung der SC-CIP Patienten ist von großem Interesse. Da gezeigt werden konnte, dass die ersten Veränderungen, die auf die SC-CIP hinweisen, bereits nach wenigen Tagen auftreten, erscheint die Einbeziehung der klinischen Situation bereits ab Beginn der Behandlung sinnvoll. Der NACA- Score ist Teil des deutschen Notarzteinsatzprotokolls. Auch wenn sich gezeigt hat, dass die präklinische Einschätzung durch die Notärzte nicht immer zutreffend ist (Schlechtriemen et al., 2005), handelt es sich um das gängigste System für diesen Zweck. Als Ergänzung zu der proklitischen Einschätzung wurde der Sequential Organ Failure Assessment Score - kurz SOFA-Score - für den Aufnahmetag ausgewertet. Hier zeigte sich, dass sich mehr als die Hälfte der Patienten bereits am Aufnahmetag in einem Stadium der Multitorgandysfunktion befunden haben. Zu einem ähnlichen Schluss kommen auch Weig und Kollegen, die für ihre Patienten ebenfalls den Zustand ab der Aufnahme untersucht hatten (Weig et al., 2012)

5.2.2. Intensivverlauf

Der SOFA- Score ist eines der sogenannten Scoring- Instrumente der Intensivmedizin und ist für die Verlaufsbeobachtung von kritisch Kranken entwickelt worden. Die Funktion von sechs Organsystemen wird täglich erhoben und mit einer Punktzahl von 0 bis 4 bewertet. Maximal können 24 Punkte pro Tag erreicht werden. Besonders der Summenwert der einzelnen Organfunktionen ist geeignet um die Krankheitsschwere zu erfassen. An den Veränderungen des Gesamtwertes kann objektiviert werden, wie sich der Zustand im Behandlungsverlauf verändert (Moreno et al., 1999). Der Score wurde für die Verlaufsbeobachtung in dieser Studie gewählt, weil er mit den einzelnen Organsystemen auch Informationen aus klinischem und therapeutischem Verlauf vereint. So wird die Kreislaufsituation durch die Art und Dosierung der verwendeten Katecholamine und der respiratorische Zustand durch den P/F- Index wiedergegeben. Der Quotient aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck des Patienten und dem Sauerstoffgehalt der applizierten Einatemluft enthält ebenfalls klinische und therapeutische Informationen. Da die Entstehung der SC-CIP neben der Katecholamintherapie auch häufig mit der Invasivität der Beatmung in Zusammenhang gebracht wird (Gelbmann et al., 2008), scheint diese Herangehensweise plausibel. Eine vergleichbare Methode zur Analyse der klinischen Verläufe wurde in einer prospektiven SC-CIP Studie mit Patienten mit einem akuten Lungenversagen (ARDS) verwendet.

Eine Gruppe von 21 schwerstkranken Patienten mit H1N1-Pneumonie wurde beobachtet, von denen fünf im Behandlungsverlauf eine SC-CIP entwickelten. Die Daten aus dem klinischen Verläufen wurden mit dem SAPS II- und dem SOFA- Score erfasst (Weig et al., 2012).

Bei einer durchschnittlichen Verweildauer von 50 Tagen wurden 2200 Tage Intensivaufenthalt ausgewertet. Für die klinische Gesamteinschätzung wurde der Verlauf des maximalen SOFA- Summenwerte betrachtet. In den ersten vier Tagen der Intensivbehandlung verschlechtert sich der kritische Aufnahmestand weiter. Am Tag vier wird der maximale SOFA- Score von 12 Punkten im Median erreicht und damit auch ein Maximum der Invasivität der Behandlung. Hohe Katecholamindosen wurden appliziert, und eine invasive Beatmung und tiefe Analgosedierung zeichnen die ersten Behandlungstage aus. Der Stabilisierung folgt gewissermaßen eine Phase der Konsolidierung, und die maximalen SOFA- Summenwerte nehmen fast täglich ab. Bei Tag 20 liegen diese im Median noch bei 8 Punkten. Der Zustand ist weiter kritisch, eine Multiorgandysfunktion liegt bei Werten größer 8 sicher vor. Es handelt sich um die Phase, in der die Laborveränderungen auftreten, die für die SC-CIP typisch sind, und in der die Schädigung an den Gallenwegen so erkennbar wird.

Danach verbessert sich der Zustand der Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums an Tag 50 fast kontinuierlich bis zu einem Summenwert von sechs Punkten am Ende des Beobachtungszeitraums. Die Regression der Werte stagniert zum Ende hin, da nur noch die kränksten SC-CIP Patienten so lange auf Intensiv verblieben sind.

Die Übersichtsarbeit von Lin, Qu und Kollegen nennt keine durchschnittliche Behandlungsdauer. Weig und Kollegen haben den Beobachtungszeitraum auf 49 Tage begrenzt und ebenfalls Scoring-Systeme verwendet (Weig et al., 2014). Auch wenn das Studiendesign durch die Auswahl der homogenen Patientengruppe ein anderes ist, gibt es Parallelen in der Methodik, vor allem in Bezug auf die Beurteilung der respiratorischen Situation der SC-CIP-Patienten.

5.2.3. Respiratorische Situation und Beatmung

Etliche Autoren schreiben der Art und Dauer der Beatmungstherapie eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer SC-CIP zu. Der Einfluss der mechanischen Beatmung und der Beatmungsdrücke auf die abdominale und splanchnische Durchblutung wurde von Putensen und Kollegen untersucht. Sie kommen zu dem Schluss, dass ein hoher positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) über 15 cmH₂O, das Unterdrücken von Spontanatmung und die Pronation des Patienten in Bauchlage bei gleichzeitig erhöhtem intraabdominalem Druck die Durchblutung im Splanchnikusgebiet vermindern (Putensen et al., 2006). Die Verminderung der Durchblutung begünstigt eine bakterielle Translokation durch die unterversorgte Darmschleimhaut, und auch eine Minderperfusion von Leber und Gallenwegen sind die Folgen. Letzteres stellt wiederum die mögliche Verbindung zur SC-CIP in Sinne einer primär ischämischen Schädigung der Gallenwegsepithelien her.

Alle hier untersuchten Patienten wurden einer invasiven Beatmung unterzogen, bei 52 von 57 SC-CIP Patienten konnten die Verläufe von insgesamt 1328 gesicherten Beatmungstagen untersucht werden. Die Beatmungsdauer betrug dabei durchschnittlich 25,5 Tage. Nur drei der 57 SC-CIP Patienten waren primär wegen einer respiratorischen Insuffizienz bei Pneumonie auf der Intensivstation aufgenommen worden. Die übrigen Indikationen zur invasiven Beatmung ergaben sich aus der Behandlung der Multiorgandysfunktion und der Analgosedierung. Die verschiedenen Schweregrade der respiratorischen Insuffizienz und der Beatmungsinvasivität, gemessen anhand des P/F –Index des SOFA- Scores, zeigten folgende Verteilung: An rund 61% der untersuchten Beatmungstage lag der P/F- Index zwischen 299 und 200, hier war die Beatmung also wenig invasiv, und die Situation beherrscht. Rund 36% der Beatmungstage waren kritisch, und die Beatmung invasiver, der P/F- Index hier zwischen 199 und 100. An den übrigen rund 4% war bei einem P/F- Index < 100 die respiratorische Insuffizienz ausgeprägt und akut bedrohlich.

Verglichen mit der genannten Übersichtsarbeit von Lin und Kollegen, die eine mittlere Beatmungsdauer von 36,3 Tagen nennen (Lin et al., 2014), wurden die hier untersuchten SC-CIP-Patienten durchschnittlich 10,8 Tage kürzer beatmet. Weig und Kollegen, deren Studie nicht in die Übersichtsarbeit von Lin und Kollegen Eingang gefunden hat, fokussieren auf die Entstehung der SC-CIP bei ARDS-Fällen, einer homogenen, aber auch sehr speziellen Art von Patienten. Alleine durch die Auswahlkriterien liegt auf der Hand, dass sich hier alle untersuchten Patienten respiratorisch in einem sehr kritischen Zustand befanden und allesamt P/F-Indices <100 hatten. Die Untersuchung von Weig und Kollegen war rein prospektiv angelegt und kommt zu dem Schluss, dass die Beatmung in Bauchlage – die sogenannte Pronation des Patienten – ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung einer SC-CIP ist, da dies zu einer Steigerung des intraabdominalen Drucks (IAP) führt. Vor allem in Kombination mit Übergewichtigkeit und einem erhöhten intraabdominalem Fettanteil scheint das Risiko, eine SC-CIP zu entwickeln, noch weiter erhöht. Die Zunahme des IAP geht wiederum mit einer Verminderung der splanchnischen Perfusion einher, so dass hierdurch die pathophysiologische These der ischämischen Gallenwegsläsion bei der Entstehung der SC-CIP gestärkt wird (Weig et al., 2012). Den Beatmungsdrücken wird in der Studie eher eine untergeordnete Rolle zugeschrieben, gleiches gilt für die Katecholaminbehandlung. Da sich in beiden Gruppen, mit und ohne SC-CIP, keine wesentlichen Unterschiede fanden.

Ob diese Studie mit der Arbeit von Weig und Kollegen vergleichbar ist, sei dahingestellt. Zum einen wurde ein anderes Studiendesign gewählt, und zum anderen eine homogene, aber sehr spezielle Gruppe von Patienten mit akutem Lungenversagen bei H1N1-Influzena. Dem gegenüber steht die weniger homogene, aber dafür intensivmedizinisch relevantere Patientengruppe unserer Studie. Nur an rund 4% der untersuchten Beatmungstage ist ein Zustand eingetreten, der mit einem ARDS vergleichbar wäre und eine Pronation des Patienten rechtfertigt. So dass in diesem zentralen Punkt kein rechter Vergleich angestellt werden kann. Desweiteren waren die ARDS-Kriterien nicht Gegenstand unserer Untersuchung.

Die Arbeiten von Lin und Kollegen und Weig und Kollegen bilden zusammen die meisten bislang veröffentlichten SC-CIP-Fälle ab. Zusammenfassend kann man sagen, dass verglichen mit den genannten Untersuchungen, die Dauer und Schwere der respiratorischen Insuffizienz in den SC-CIP-Fällen unserer Studie geringer waren. Eine Schwäche in Bezug auf die Beurteilung der respiratorischen Situation ist sicher, dass die PEEP-Werte bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurden, da diese im SOFA-Score nicht berücksichtigt werden, so dass der direkte Vergleich mit den anderen Studien in puncto Invasivität der Beatmung nur mit Einschränkungen möglich ist.

Ein weiterer Punkt, der allerdings in keiner der genannten Untersuchungen berücksichtigt wurde, ist die Unterscheidung zwischen invasiver und nichtinvasiver Beatmungsform. Spontanatemphasen sind nach Putensen nicht nur lungenprotektiv, sondern schränken auch die abdominelle und intestinale Perfusion nicht ein (Putensen et al., 2006). Weitere Untersuchungen dazu sind im Hinblick auf die Entstehung der SC-CIP sicher sinnvoll. Dem pathophysiologischen Ansatz folgend könnte beispielsweise die frühe Spontanatmung ein präventiver Ansatz sein.

5.2.4. Hämodynamik und Katecholamine

Die Entstehung der SC-CIP wird eng mit der Behandlung durch Katecholamine in Zusammenhang gebracht. Krejci und Kollegen haben gezeigt, dass die Gabe der vasokonstriktorisch wirkenden Substanzen Epinephrin, Norepinephrin und Phenylepinephrin einen Einfluss auf die Perfusion verschiedener Organe im Schockzustand haben (Krejci et al., 2006). Hier hat vor allem Norepinephrin die Durchblutung im Splanchnikusgebiet ungünstig beeinflusst. Von allen untersuchten Organsystemen wurde die intestinale Perfusion am stärksten vermindert, der Effekt auf die Gesamtdurchblutung der Leber war neutral. Die Gallenwege wurden nicht explizit untersucht, doch bei anderen Organen im Splanchnikusgebiet wie dem Pankreas, die – anders als die Leber aber ebenso wie die Gallenwege - keine duale Blutversorgung haben, wurde die Durchblutung ebenfalls negativ beeinflusst. Daraus könnte auch ein Rückschluss auf die Durchblutung der Gallenwege unter Vasopressortherapie gezogen werden. Bei jedem der hier untersuchten SC-CIP- Fälle ist eine solche Behandlung durchgeführt worden.

Die am häufigsten verwendete Substanz war das Norepinephrin in einer Dosierung von $<0,1 \mu\text{g}/\text{kg} \times \text{min}$. Die Dauer der Vasopressortherapie betrug im Median 18 Tage, aber in einigen Fällen wurde auch am Ende des Beobachtungszeitraumes an Tag 50 noch mit hohen Dosierungen $>0,1 \mu\text{g}/\text{kg} \times \text{min}$ gearbeitet. Hingegen sind bei den Fällen, die von Lin und Kollegen „gepoolt“ und analysiert worden sind, nur 59,1% der Patienten mit Vasopressoren behandelt worden (Lin et al., 2014). Bei den Arbeiten von Kulaksiz und Kollegen mit 29 Fällen sowie Gelbmann und Kollegen mit 26 Fällen wurden, analog zu dieser Studie, bei jedem Patienten Vasopressoren gegeben (Kulaksiz et al., 2008; Gelbmann et al., 2007). Bei Kulaksiz und Kollegen wird die Dauer der Therapie mit Vasopressoren zwischen 5 bis 65 Tagen angegeben, eine durchschnittliche Behandlungsdauer wurde hier nicht genannt. Bei der Arbeit von Weig und Kollegen wurden ebenfalls alle Patienten mit Katecholaminen behandelt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer lag hier bei 14 Tagen (Weig et al., 2012). Die mediane Behandlungsdauer von 18 Tagen in dieser Studie kommt dem nahe.

Was die kreislaufunterstützende Behandlung betrifft, ähneln sich die Ergebnisse dieser und der drei zuletzt genannten Studien. Bei der Entstehung der SC-CIP wird oft von einer initialen ischämischen Schädigung der Gallenwege ausgegangen (Gelbmann et al., 2008). Vasopressoren sind sehr wahrscheinlich in der Lage, durch die Veränderung der Perfusion im Splanchnikusgebiet eine ischämische Läsion an den Gallengangsepithelien zu setzen. Da jedoch von Lin und Kollegen gezeigt wurde, dass nicht alle SC-CIP-Patienten mit Katecholaminen behandelt wurden (Lin et al. 2014), handelt es sich offenbar nicht um einen monokausalen Zusammenhang. Wahrscheinlicher ist eine multifaktorielle Genese. Schockzustände, wie sie die Patienten häufig bei Behandlungsbeginn durchlaufen mussten, und andere therapeutische Interventionen, wie die bereits abgehandelte invasive Beatmung, sind ebenfalls in der Lage zur Entstehung einer SC-CIP beizutragen.

5.2.5. Verlauf der Laborwerte

5.2.5.1. Cholestaseparameter

Oft sind es die pathologischen Laborwerte, die zu weiterer ausführlicher Diagnostik und letztlich zur Diagnosestellung einer SC-CIP führen. In der Literatur wird ein frühes Ansteigen der Cholestasewerte GGT und AP als erste auffällige Veränderung beschrieben. Im Unterschied zu den infektgetriggerten, endotoxinbedingten und den medikamentös toxisch verursachten Cholestasewertanstiegen bilden sich die pathologischen Werte bei der SC-CIP nicht zurück. Die GGT gilt als der sensitivste Cholestaseparameter. In der Arbeit von Benninger und Kollegen, in der die vier diagnostischen Hauptkriterien der SC-CIP erstmals zusammengefasst wurden, ist ein Ansteigen der GGT ab Tag vier der Intensivbehandlung beschrieben (Benninger et al., 2005).

Gelbmann und Kollegen haben den 9. Bis 10. Tag nach Beginn der mechanischen Ventilation als Zeitpunkt ausmachen können, an dem es zu einem pathologischen Ansteigen der AP kommt (Gelbmann et al., 2007). Bei Kulaksiz und Kollegen kam es ab der zweiten Behandlungswoche auch zu einem pathologischen Ansteigen des Gesamtbilirubins (Kulaksiz et al., 2008).

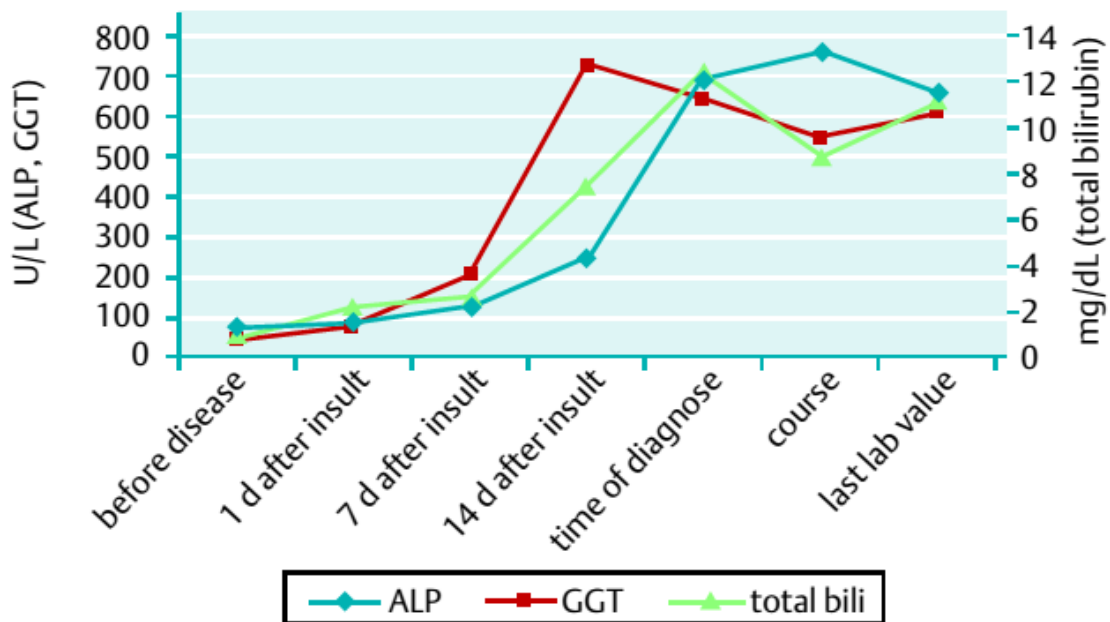


Abbildung 43: Verlauf der Cholestasewerte bei SC-CIP Patienten aus Kulaksiz et al., 2008 Fig.1 Course of mean laboratory parameters

In dieser Untersuchung haben die medianen Werte der GGT den Referenzbereich ab dem Behandlungstag vier überschritten und sind bis zum Tag 20 rasch angestiegen. Danach stagniert die Zunahme der GGT- Werte, ein Maximum wird erst um den 40. Intensivtag erreicht. Die Bereichsüberschreitung der AP ereignete sich um den Tag sieben der Intensivbehandlung, und eine Hyperbilirubinämie trat in der zweiten Behandlungswoche um Tag 12 auf. Normale Cholestasewerte werden im Verlauf des 50-tägigen Beobachtungszeitraumes nicht mehr erreicht. Vergleicht man die Dynamik der gemessenen Cholestasewerte, so besteht bei den SC-CIP Fällen dieser Studie in der zeitlichen Abfolge eine große Übereinstimmungen zu den oben genannten Arbeiten.

Was die Höhe betrifft, die die Cholestasewerte in der Studie erreicht haben, so fällt auf, dass bei der GGT und der AP bereits die medianen Werte die Referenzbereiche um ein Vielfaches überschritten haben, die AP-Werte um das Fünffache und die GGT-Werte sogar um das sechzehnfache.

Die Hyperbilirubinämie war dagegen vergleichsweise milde ausgefallen, es kam bei den medianen Werten erst gegen Ende des Beobachtungszeitraumes an Tag 44 zu einer Verdoppelung des oberen Referenzwertes auf 2,1 mg/dl. Bemerkenswert ist, dass in 19 der 53 untersuchten Intensivverläufe eine schwere Hyperbilirubinämie aufgetreten ist. Bei diesen Patienten war auch der zeitliche Verlauf abweichend. Bereits ab Tag fünf ist es in diesen Fällen zu einer deutlichen Normwertüberschreitung mit 3mg/dl gekommen.

Die Bilirubinwerte sind im Verlauf kontinuierlich angestiegen und haben am Ende des Beobachtungszeitraumes den Referenzbereich um annähernd das 12-fache überschritten. Diese Patienten wurden in der Arbeit zu einer Subgruppe zusammengefasst. Diese Subgruppe ähnelt im Verhalten der Laborparameter den Fällen, die Lin und Kollegen in ihrer Übersichtsarbeit zusammengefasst haben. Dort wird ein frühzeitiges, rasches Ansteigen der Gesamtbilirubinwerte auf über das 10-fache der Norm berichtet. In Bezug auf die anderen Cholestasewerte besteht wieder eine große Übereinstimmung mit der Gesamtheit der hier betrachteten SC-CIP-Fälle: Die GGT-Werte erreichten in der Übersichtsarbeit mehr als das 10-fache, die AP-Werte etwa das Sechsfache der Norm. Beide Arbeiten kommen in diesen Punkten also zu einem fast identischen Ergebnis (Lin et al., 2014).

5.2.5.2. Transaminasen

Typisch ist auch ein vergleichsweise milder Anstieg der Lebertransaminasen GPT und GOT. Die Transaminasen sind nur bei einigen SC-CIP-Patienten um den Aufnahmezeitpunkt erhöht, erholen sich aber danach rasch. Erst im späteren Intensivverlauf kommt es zu einem zögerlichen Ansteigen der Transaminasen. Diese folgen also nicht dem oben genannten kontinuierlichen Anstieg der Cholestasewerte. Dieser Unterschied im Verhalten der Transaminasen und der Cholestasewerte wurde bereits von Benninger und Kollegen gesehen und in die vier diagnostischen Hauptkriterien der SC-CIP aufgenommen (Benninger et al., 2005). Gelbmann und Kollegen beschreiben sogar nur ein leichtes bis nicht vorhandenes Ansteigen der Transaminasen (Gelbmann et al., 2007) und nutzen dies ebenfalls zur klinischen Abgrenzung der SC-CIP gegen andere, mehr hepatozelluläre Schäden. In unserer Studie ist das Verhalten der Lebertransaminasen analog zu den Beobachtungen von Gelbmann und Kollegen. Die GPT ist im Median mit rund 130 U/l auf das 3,7-fache und die GOT mit 90 U/l auf das rund 2,8-fache des oberen Normalbereiches angestiegen. Lin und Kollegen haben auch die vorhandenen Transaminasenverläufe in ihrer Übersichtsarbeit analysiert. Die Werte waren hier ebenfalls um etwa das dreifache über der Norm (Lin et al., 2014). Die Analyse unserer Laborwerte hat ebenfalls gezeigt, dass es durchaus Patienten mit Transaminasewerten im hohen dreistelligen Bereich in unserer Studie gegeben hat. Anders als bei den Cholestaseparametern, finden sich diese hohen Transaminasewerte gerade in den ersten Tagen des Intensivaufenthaltes. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass sich diese Patienten in einem schweren Schockzustand mit Leberbeteiligung befunden haben.

5.3. Bildgebende Untersuchungen

5.3.1. Abdomensonographie

An erster Stelle der bildgebenden Diagnostik steht die Abdomensonographie, da diese mit geringem Aufwand und ohne Belastung des Intensivpatienten durchgeführt werden kann und durchgehend zur Verfügung steht. Benninger und Kollegen haben die sonographischen Befunde ihrer SC-CIP Patienten systematisch untersucht und sind zu dem Schluss gekommen, dass die Abdomensonographie der Leber und der Gallenwege in der Frühphase der SC-CIP größtenteils unauffällig ist und somit vor allem der Ausschlussdiagnostik dient. Es können diverse Differentialdiagnosen abgeprüft, und duplexsonographisch beispielsweise hepatische Gefäßkomplikationen ausgeschlossen werden. Ausgesprochen pathologische Befunde sind erst im weiteren Verlauf zu sehen. So sind nach vier bis sechs Monaten die ersten Unregelmäßigkeiten des Leberparenchyms aufgefallen, die Gallengänge beschreibt Benninger als unauffällig. Erst in der Verlaufskontrolle nach 12 bis 24 Monaten sind auch Auffälligkeiten der Gallenwege und intrahepatische Cholestasezeichen aufgetreten. Allerdings zumeist in Verbindung mit dem Bild einer biliären Leberzirrhose mit Hepato- und Splenomegalie (Benninger et al., 2005). Die zentralen Gallenwege waren jedoch von den Veränderungen ausgespart.

Auch in dieser Arbeit sind die meisten frühen Abdomensonographien, die mit dem Beginn des Ansteigens der Cholestasewerte an den ersten Behandlungstagen durchgeführt wurden, als unauffällig bezüglich des Leber- und Gallestatus befundet worden. In den Folgeuntersuchungen sind jedoch zwischen dem ersten unauffälligen Ultraschallbefund und dem fortgeschrittenen Stadium der SC-CIP mit Leberparenchymveränderungen wiederholt Befunde aufgetaucht, die sowohl Benninger als auch Kulaksiz und Kollegen in ihren Arbeiten nicht beschrieben haben (Kulaksiz et al., 2008). Diese Auffälligkeiten waren: 1. Die vermehrte Echogenität des Inhaltes der zentralen Gallenwege und des intrahepatischen DCH, die an spontanen Echokontrast erinnert, und oben als „nicht echofreier DCH“ bezeichnet wurde. 2. Ein Nachweis von lamellenartigen Strukturen in den zentralen Gallenwegen, die den Eindruck einer aufgefiederten Gallengangswand entstehen lassen. Beide Veränderungen betreffen die zentralen Gallenwege. Es waren fast ausschließlich die intrahepatischen Anteile des DCH betroffen. Im Gegensatz dazu war der DCH in den beiden genannten Arbeiten und auch in der Studie der Regensburger Gruppe um Gelbmann und Kollegen frei von Veränderungen (Gelbmann et al., 2007). Eine mögliche Ursache dieser abweichenden Befunde ist sicherlich der große Fortschritt in der Entwicklung der Ultraschallgeräte in den letzten Jahren. Korrelat dieser Auffälligkeiten können Cast-Formationen sein, die dank der neueren Sonographiegeräte mit rechnergestützter Bildverarbeitung nun zur Darstellung kommen.

Einen größeren Beitrag als bei der zeitnahen Diagnosestellung leistet die Abdomensonographie bei der Erkennung von Komplikationen der SC-CIP. Das betrifft zum einen den Endzustand der biliären Zirrhose mit irregulärem Leberparenchym und intrahepatischer Cholestase als auch die begleitenden Zeichen der portalen Hypertonie. Auch seltenere Komplikationen wie intrahepatische Biliome sind in der Abdomensonographie aufgefallen. Biliome entstehen vor Strikturen der intrahepatischen Gallenwege, und entsprechen den prästenotischen, dilatierten Bereichen der Gallegänge. Im Rahmen bakterieller Superinfektionen der statischen Galle können daraus größere intrahepatische Abszesse entstehen. Die Sonographie kann hier bei transkutanen Punktionen und Verlaufskontrollen einen wesentlichen Beitrag leisten. Bei fünf der untersuchten 57 SC-CIP Fälle waren Biliome diagnostiziert worden. Diese Veränderungen sind auch für sekundär sklerosierende Cholangitiden anderer Genese wie die chronisch rezidivierenden eitrigen Cholangitiden beschrieben (Abdalian et al., Hepatology 2006). Abdomensonographische Zeichen einer intrahepatischen Cholestase sind in den fortgeschritteneren Fällen häufig aufgetreten. Eine Seltenheit war dagegen eine kombinierte intra- und extrahepatische Cholestase, wie sie in drei Fällen aufgetreten ist. Extrahepatische Cholestasezeichen sind nach aktuellem Kenntnisstand bei der SC-CIP bislang nicht berichtet. Diese Patienten haben als Komplikation der SC-CIP eine biliäre Pankreatitis entwickelt, am ehesten indem Casts in die extrahepatischen Gallenwege disloziert sind und dort zeitweilig zu einer Verlegung des ductus pancreaticus geführt haben.

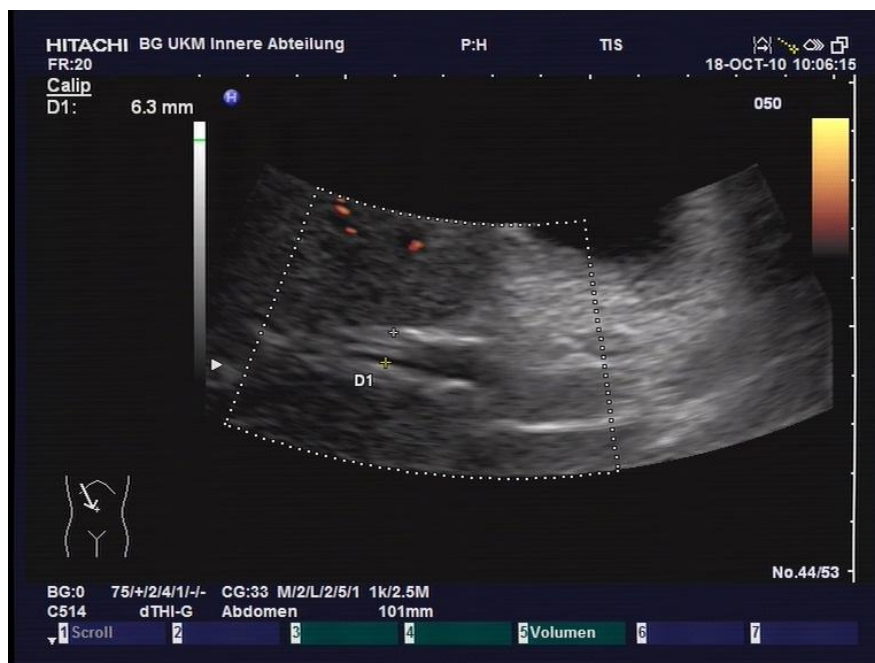


Abbildung 44: DHC mit impaktiertem Cast bei einem SC-CIP Patienten mit Begleitpankreatitis BGU- Murnau 2010

Diese seltene Komplikation, die hier als Cast-Pankreatitis bezeichnet wird, hat in einem Fall erst zur Diagnosestellung der SC-CIP geführt. Die endoskopische Bergung der Casts, die bei der Inspektion bereits aus der Papilles ragten, hat die Abheilung der Pankreatitis ermöglicht.

Zusammenfassend spielt die Abdomensonographie bei der frühen SC-CIP und der Diagnosestellung eine untergeordnete Rolle da in den ersten Tagen keine sonomorphologischen Auffälligkeiten bestehen. Die Abdomensonographie dient hier der Ausschluss- und Differenzialdiagnostik. Im Verlauf der Erkrankung kommt es aber zu sonographisch fassbaren Veränderungen der intrahepatischen Gallenwege. Die Beteiligung der extrahepatischen Gallenwege ist eine Rarität und kann im Rahmen von Komplikationen wie einer Pankreatitis auftreten. Wobei hier am ehesten eine Dislokation primär intrahepatischer Casts vorliegt. Auch bei anderen Komplikationen und dem Endstadium der Leberzirrhose liefert die Sonographie wertvolle Informationen.

5.3.2. Endosonographie

Die Endosonographie hat bei der Diagnostik der SC-CIP einen ergänzenden Charakter. Sie war kein primärer Gegenstand dieser Studie, wurde jedoch gemäß des abteilungsinternen Procedere als Untersuchung der ERC meisten vorangestellt, sofern der Zustand der Patienten diese Voruntersuchung zugelassen hat. In 41 der 57 untersuchten SC-CIP Fälle wurde eine Endosonographie durchgeführt. Dabei sind Pathologien aufgefallen, die den oben beschriebenen Veränderungen der Abdomensonographie ähneln. Es handelte sich um den oben genannten lamellenartigen Inhalt der zentralen intrahepatischen Gallenwege, der am ehesten den Casts in diesen Gallenwegen entsprechen dürfte. Da aber nur etwas mehr als die Hälfte der SC-CIP Patienten, rund 54%, auch die sogenannten Casts entwickelt haben, ist die Sonographie als Abdomen- oder Endosonographie alleine nicht geeignet eine SC-CIP zu beweisen oder auszuschließen. Eine Bedeutung in der Differenzialdiagnostik haben jedoch beide Untersuchungen, beispielsweise wenn es um den Ausschluss eines Gallensteinleidens oder einer vaskulären Komplikation geht.

5.3.3. Endoskopische retrograde Cholangiographie -ERC

Die ERC gilt als die Standarduntersuchung zum Nachweis einer sekundär sklerosierenden Cholangitis. Bereits in den ersten berichteten SC-CIP Fällen werden Strikturen und Gangunregelmäßigkeiten der intrahepatischen Gallenwege als charakteristische Befunde beschrieben (Scheppach et al., 2001). Diese Veränderungen gelten bis heute als wichtigste Diagnosekriterien.

Der erste Bericht über einen großen biliären Cast bei einem SC-CIP Patienten ist erst 2003 veröffentlicht worden (Byrne et al., 2003). Bis dato waren biliäre Casts fast ausschließlich bei komplikativen Verläufen nach Lebertransplantationen aufgetreten. Bald darauf wurden von Benninger und Kollegen die vier diagnostischen Kriterien der SC-CIP formuliert, die typischen ERC-Befunde wurden zu einem obligaten Hauptkriterium für die Diagnosestellung erklärt. Es handelt sich um ein „PSC-ähnliches Bild“ mit multifokalen Strikturen und Dilatationen der intrahepatischen Gallenwege. Klinisch entscheidend ist, dass die Patienten eine schwere, lebensbedrohende Akuterkrankung durchgemacht haben, wobei sie durch steigende Cholestasewerte aufgefallen sind. Eine andere Leber- oder Gallenerkrankung muss als Ursache ausgeschlossen sein (Benninger et al., 2005). Das Auffinden von biliären Casts ist demnach kein Muss, um die Diagnose SC-CIP stellen zu können. Die drei zuletzt genannten Autoren berichten auch, dass in den ERC-Untersuchungen ausschließlich die intrahepatischen Gallenwege betroffen waren. In der bekannten Literatur sind nur in einem Fall Strikturen am DCH beschrieben worden, die dann bei der Nachbefundung auf das zeitgleiche Vorhandensein von Gallengangkonkrementen zurückgeführt wurden (Engler et al., 2003).

Die Aussparung des DCH wird demnach auch als wichtiges Unterscheidungsmerkmal der SC-CIP gegenüber der PSC gesehen. Die zentralen intrahepatischen Gallenwege sind hingegen oft betroffen, und auch in unseren Untersuchungen waren bei 54% der Patienten biliäre Casts und Veränderungen an den zentralen Gallenwegen aufgefallen. Auch in der Arbeit von Jaeger und Kollegen hatten vier von 10 Patienten pathologische Veränderungen der zentralen intrahepatischen Gallenwege. Hier sind interessanterweise bei allen Patienten biliäre casts aus den Gallenwegen extrahiert worden (Jaeger et al., 2006). Biliäre Casts sind also ein weiterer charakteristischer Befund der SC-CIP, auch wenn sie nicht bei den diagnostischen Hauptkriterien von Benninger genannt werden. Sie obstruieren die ableitenden Gallenwege und bilden zum Teil regelrechte Ausgüsse der größeren Gallenwege, deren Verzweigungen nach der Extraktion mit zur Darstellung kommen.



Abbildung 45: Abbildung eines geborgenen biliären Casts mit Maßstab
Klinikum Garmisch- Partenkirchen 2011

Neben Gallengangstrikturen, -dilatationen und Casts ist die Rarefizierung und schließlich der Untergang von Gallengängen ein häufiger Befund, der in der ERC von SC-CIP Patienten erhoben wurde. Das sogenannte „Vanishing Bileduct Syndrome“, kurz VBS, tritt auch bei einer Reihe anderer destruierender Gallenwegserkrankungen unterschiedlicher Genese auf und ist keine alleinige Erscheinung der SC-CIP (Nakayuma et al., 2001).

Bei einer der Arbeiten von Gelbmann und Kollegen wurden die Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung wiederholt mit einer ERC untersucht, und die Leber mehrzeitig biopsiert. Dabei hat sich gezeigt, dass die genannten Pathologien unterschiedliche Zeitpunkte im Verlauf einer SC-CIP markieren, und dass die SC-CIP anhand der Untersuchungsbefunde der ERC in drei Stadien eingeteilt werden kann (Gelbmann et al., 2007).

So sind in den frühen ERC-Untersuchungen die Unregelmäßigkeiten der intrahepatischen Gallenwege vorherrschend, aus denen sich im weiteren Verlauf über Monate Strikturen und Dilatationen entwickeln. In diesem zweiten Abschnitt der Erkrankung treten auch typischerweise die biliären Casts auf. Beim weiteren Voranschreiten der SC-CIP kommt es dann wiederum über Monate zum VBS mit einer Rarefizierung der intrahepatischen Gallengänge und einem zunehmend zirrhotischen Umbau der Leber. Als Zeitpunkt für das erste Stadium wurde etwa der 30. Tag nach Beginn des Cholestasewertanstiegs genannt, das zweite Stadium mit Strikturen bezeichnet eine Erkrankungsdauer von mehreren Monaten bis zu etwa einem halben Jahr. Das VBS markiert das dritte Stadium und eine Erkrankungsdauer von etwa einem Jahr oder länger. Der durchschnittliche Zeitpunkt der Diagnose war der 67. Tag nach Beginn der Cholestase. Verglichen mit unserer Studie besteht in Bezug auf die ERC-Befunde große Ähnlichkeiten. Der Diagnosezeitpunkt der SC-CIP lag bei uns im Median an Tag 60. Dabei fanden sich vergleichbare Befundkonstellationen wie in der genannten Arbeit von Gelbmann und Kollegen: Unregelmäßigkeiten der Gallengänge waren in rund 33% der Befunde führend, Stenosen und/oder biliäre Casts des zweiten Stadiums fanden sich bei rund 28% der Untersuchungen. Ein VBS mit Rarefizierung, dem fortgeschrittenen Krankheitsbild im dritten Stadium entsprechend, ist bei den restlichen rund 39% festgestellt worden. Auch bei Patienten im VBS-Stadium fanden sich biliäre Casts. Diese konnten bei 54% der Fälle extrahiert werden.

Wie bei oben genannten Arbeiten, so sind auch bei unserer Studie keine Strikturen und Stenosen am distalen DHC und den extrahepatischen Gallenwegen aufgefallen, dennoch fanden sich hier bei einigen Patienten pathologische Veränderungen in der ERC. Am ehesten haben sich biliäre Casts spontan aus den intrahepatischen Gallenwegen gelöst und sind nach peripher disloziert. Ein Umstand, der auch bereits von anderen Untersuchungen her bekannt ist (Gelbmann et al., 2007).

Bei drei unserer 57 SC-CIP- Patienten hat dies zu der einer bemerkenswerten Komplikation geführt. Die Castformationen haben durch die Verlegung des Pankreasganges zu einer akuten biliären Pankreatitis geführt. Bei einem dieser Patienten war der Cast sogar aus der Duodenalpapille prolabiert und bereits bei der Inspektion der Papille aufgefallen. Durch die biliären Casts sind also auch Pathologien der extrahepatischen Gallenwege möglich, die von der direkten Schädigung der Gallengänge durch die SC-CIP ausgenommen sind.

Bei der Auswertung der ERC- Befunde war aufgefallen, dass nur bei rund 60% der Patienten das gesamte intrahepatische Gallengangsystem pathologisch verändert war, wohingegen bei den übrigen rund 40% eine einseitig betonter Befund des rechten oder linken Gangsystems vorlag. Diese Auffälligkeit geht aus den bekannten Veröffentlichungen zur ERC bei der SC-CIP bisher nicht hervor. Es finden sich hingegen Hinweise in der Schnittbildgebung.

So berichten Benninger und Kollegen von zwei Fällen, in denen im Kernspin mit Magnetresonanzcholangiopankreatikographie (MRCP) eine isolierte rechtsseitige Leberatrophy aufgefallen war, wohingegen der linke Leberlappen hypertrophiert war (Benninger et al., 2005). Es liegt der Schluss nahe, dass sowohl die einseitig betonten Veränderungen bei unserer Studie als auch die von Benninger beschriebenen mit einer veränderten intrahepatischen Perfusion zusammenhängen, und dass es in unterversorgten Arealen zu einer stärkeren ischämischen Läsion an den Gallenwegen gekommen ist. Eine selektive Angiographie könnte hier Klärung bringen, eine derartige Untersuchung wurde aber nach aktuellem Kenntnisstand noch nicht durchgeführt. Auch scheint es in diesem Zusammenhang sinnvoll, Cholangiographien von verschiedenen Experten prüfen zu lassen mit dem Ziel, eine noch mehr klinisch und prognostisch relevante Klassifikation der SC-CIP anhand der cholangiographischen Befunde zu erstellen und zu etablieren. Zumal die klinische Nachuntersuchung Hinweise liefern konnten, dass es sich bei diesen Befunden um unterschiedliche Schweregradausprägungen der SC-CIP handeln könnte.

Die Schnittbildverfahren Computertomographie und Kernspintomographie wurden in den 57 betrachteten Fällen nicht zur primären Diagnostik der SC-CIP eingesetzt, da sich die Autoren einig sind, dass die ERC bei diesem Krankheitsbild den anderen diagnostischen Verfahren überlegen ist (Engler et al., 2003; Benninger et al., 2005; Jaeger et al., 2006).

5.3.4. Histopathologie

Auf eine diagnostische Leberbiopsie wurde verzichtet, da bereits etliche Untersuchungen dieser Art durchgeführt wurden (Gelbmann et al., 2007) und da keine weitere klinisch relevanten Informationen zu erwarten waren. Durch die Leberbiopsien konnte der zeitliche Verlauf der SC-CIP auch histopathologisch nachvollzogen werden:

Zu Beginn der Erkrankung sind lymphozytäre periportale Zellinfiltrate vorhanden, die Veränderungen der Gallenwege sind diskret und entsprechen einer unspezifischen Cholangitis. Nach 4- 12 Monaten kommt es zur einer periportal und periduktuären Fibrosierung. Im Anschluss zur Rarifizierung der Gallenwege. Die Infiltrate sind vorwiegend gemischtzellig und das Bild entspricht histopathologisch einer sklerosierenden Cholangitis. Etwa ab einer Erkrankungsdauer von 14- 17 Monaten konnte bereits eine Leberzirrhose festgestellt werden (Ruemmele et al., 2009).

Dagegen wurden von uns biliäre Casts histopathologisch aufgearbeitet. Diese bestanden aus eingedickter Gallenflüssigkeit und nekrotischen Gallengangsepithelien mit gemischtzelligen entzündlichen Infiltraten dazwischen. Der Befund passt zu den oben geschilderten SC-CIP-typischen Veränderungen. Eine systematische Aufarbeitung aller geborgener Casts hat im Rahmen dieser Arbeit nicht stattgefunden.

Für die klinische Fragestellung, ob bei einem Patienten bereits Hinweise für eine Leberzirrhose vorliegen, sind perkutane Biopsien allerdings die Untersuchung der Wahl. Vor dem Hintergrund, dass die Leberbiopsie für die Diagnosestellung nicht erforderlich ist, und es mit dem sogenannten MELD- Score auch bei fortgeschrittener SC-CIP mit Leberzirrhose andere Möglichkeiten gibt, um die Dringlichkeit einer Lebertransplantation zu eruieren, scheint die regelhafte Leberbiopsie bei der SC-CIP nicht angezeigt zu sein. Alternativ ist zu überlegen, die Abdomensonographie durch eine Elastographie der Leber zu ergänzen. Das Risiko einer Komplikation durch die Punktion könnte so dem Patienten genommen werden. Zur Beurteilung einer Leberzirrhose ist die transiente Elastographie ebenso geeignet wie die invasive Biopsie (Friedrich-Rust et al., 2008).

5.4. Therapie und Nachuntersuchung

Die SC-CIP gilt als eine aggressive Gallenwegserkrankung die schneller als die PSC zu einer biliären Zirrhose führt. Die einzige kurative Therapie der SC-CIP ist die Lebertransplantation. Die endoskopische und konservative Therapie zielt auf die möglichst vollständige Beseitigung der Cholestase ab, um Cholangitisschübe und damit die Progression der Erkrankung abzumildern (Gelbmann et al., 2008). Eine Leitlinie zur Behandlung der SC-CIP gibt es bislang nicht. Die Patienten in dieser Arbeit wurden zusätzlich zur diagnostischen ERC auch endotherapiert, da sich gezeigt hat, dass die Dilatation von Strikturen und das Kürettieren und Extrahieren der biliären Casts eine erfolgversprechende Behandlung ist, die zu einem deutlichen Rückgang der Cholestasewerte führen kann (Gleeson et al., 2008). Die endoskopische Papillotomie mit Kürettage und Spülung der Gallenwege mit Kochsalzlösung wurde bei jedem Patienten durchgeführt.

Strikturen wurden zudem mittels Ballondilatation und – in Ausnahmefällen – mit einem kurzzeitigen Stenting versorgt. Infizierte Verhalte und Biliome wurden mit einer einliegenden nasobiliären Sonde gespült, und Cholangitisschübe mit Antibiotika behandelt. Die Endotherapie wurde so oft wiederholt, bis der Gallabfluss soweit als möglich wiederhergestellt war. Fast alle Patienten erhielten zumindest während des stationären Aufenthaltes Ursodesoxycholsäure (UDCA) in einer Standarddosierung von 750mg/d, so dass die Behandlung der Patienten den derzeitigen Empfehlungen und Möglichkeiten bei der SC-CIP entspricht (Gelbmann et al., 2008). Das Medikament wurde als Dauerbehandlung angesetzt, da es bei anderen chronisch cholestatischen Erkrankungen wie der PBC und der PSC die Progression der der Erkrankung zumindest verlangsamen kann. Im poststationären Verlauf wurde jedoch die UDCA-Behandlung zu unklaren Zeitpunkten wieder beendet, so dass zur durchschnittlichen Behandlungsdauer keine Aussagen gemacht werden können.

Die gewählte Dosierung von 750mg/d verteilt auf drei Einzeldosen entspricht laut der chinesischen Metaanalyse der Dosis, in den meisten Fällen verordnet wird, nämlich 10- 15mg/kg und Tag. Diese Arbeit hat jedoch auch gezeigt, dass obwohl UCDA als unterstützenden Therapie gilt, diese nur in 19 von 66 Fällen tatsächlich eingesetzt wurde (Lin et al., 2014). Obwohl keine durchschnittliche Behandlungsdauer angegeben werden kann, was unserer Studie zum Nachteil gereicht, sind unsere Patienten sicherlich konsequenter mit UDCA behandelt worden. Im Gegensatz zur PBC, ist der Effekt von UDCA auf die Erkrankungsprogression bei der PSC und der sekundär sklerosierenden Cholangitis nur begrenzt. Eine neue und möglicherweise wirkungsvollere Substanz ist das norUDCA, das bereits klinisch erprobt wird. Der Effekt des norUDCA liegt - mehr als beim UCDA - in einer Veränderung der Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit. Diese erfährt eine starke Anreicherung mit Bikarbonat. Die Galle ist, um auf Trauner zurückzukommen, weniger toxisch (Trauner et al., 2008). Auch wird von dem Problem berichtet, dass der Gallefluss durch UDCA so stark angeregt werden kann, dass es im Falle von Gallengangverschlüssen und biliären Infarzierungen – beispielsweise durch Casts – sogar zu einer Verschlechterung kommen kann, da Abszesse und Biliome gehäuft auftreten können. Desweiteren kann UDCA durch hohe Konzentrationen in Hepato- und Cholangiozyten hepatotoxisch wirken. Diese negativen Effekte sind beim neueren norUDCA offenbar nicht so stark ausgeprägt, so dass es sich möglicherweise um ein Therapeutikum handelt, das auch bei cholestatische Erkrankungen wie der SC-CIP wirksamer ist, als die ursprüngliche Substanz UDCA (Fickert et al., 2013). Auch was die Durchführung der Endotherapie angeht, war die Behandlung der in unserer Studie untersuchten Patienten vergleichsweise stringent, wie die Übersichtsarbeit von Lin und Kollegen verdeutlicht. Dort hat etwa die Hälfte der Patienten auch eine Endotherapie im Rahmen der ECR erhalten (Lin et al., 2014), wohingegen unsere Patienten alle eine diagnostische und therapeutische ERC erhielten.

In einigen Fällen wurde die therapeutische ERC bis zu siebenmal wiederholt, um den Galleabfluss wiederherzustellen oder Komplikationen beherrschen zu können. Aus anderen Untersuchungen ist bekannt, dass die oben genannten therapeutischen Möglichkeiten der ERC geeignet sind, um den Verlauf der SC-CIP abzumildern und die sonst rasche Progression zur biliären Zirrhose zu verzögern (Jaeger et al., 2006; Gleeson et al., 2008). Auch bei den Fällen unserer Studie war im Anschluss an die Endotherapie ein Rückgang der Cholestasewerte zu beobachten gewesen. Drei der hier untersuchten Patienten sind bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung einer Lebertransplantation zugeführt worden. Hierbei handelt es sich um die ultima ratio nach Ausschöpfen aller konventionellen und interventionellen Therapiemaßnahmen. Die Lebertransplantation ist die einzige kurative Behandlungsoption der fortgeschrittenen SC-CIP.

Obwohl die SC-CIP Patienten postoperativ im Vergleich mit anderen Indikationen eine erhöhte Mortalität aufweisen, sind die Ergebnisse und die Prognose im mittel- und längerfristigen Verlauf verglichen mit anderen Hepatopathien gut. Kirchner und Kollegen beziffern das 1-Jahres-Überleben der SC-CIP Patienten nach Lebertransplantation mit 64%. Die Mortalität in der frühen postoperativen Phase war hoch und geht vor allem zu Lasten der Komorbiditäten der SC-CIP Patienten. Nach fünf Jahren waren die überlebenden 64% noch immer bei guter Gesundheit und hatten eine hohe Lebensqualität (Kirchner et al., 2011). So dass bei einer Progression der SC-CIP und Zeichen einer Zirrhose die Transplantation als kurative Option zu erwägen ist.

Rund 88% der in unserer Studie untersuchten Patienten konnte in eine Verlaufsbeobachtung eingeschlossen werden. Der Nachuntersuchungszeitraum hat dabei mindestens 12 und im Median 35,5 Monate betragen. Die Metaanalyse von Lin und Kollegen beschreibt einen durchschnittlichen Nachuntersuchungszeitraum von 17,9 Monaten, konnte dafür aber rund 99% der Fälle nachverfolgen (Lin et al., 2014). Vergleicht man die Endpunkte beider Nachuntersuchungen, so bestehen Ähnlichkeiten in der Methodik, und in beiden Studien werden überlebende und verstorbene SC-CIP Patienten in ähnlicher Weise einander gegenübergestellt. Trotz des kürzeren Nachuntersuchungszeitraumes stehen bei Lin und Kollegen rund 39% Verstorbene ($n=34/87$) und bei unserer Untersuchung nur rund 32% ($n=16/50$). Betrachtet man die Untergruppen der Verstorbenen, so fallen weitere Diskrepanzen auf: Während bei Lin und Kollegen rund 91% ($n=31/34$) der Betroffenen an den Folgen der SC-CIP im Leberversagen verstorben sind, trifft dies nur für rund 25% ($n=4/16$) unserer verstorbenen SC-CIP Patienten zu, und die Mortalität geht zu 75% zulasten von Komorbiditäten. Bei der Betrachtung der Überlebenden ergibt sich ebenfalls ein abweichendes Bild: Der Anteil der Lebertransplantierten beträgt bei Lin nach 17,9 Monaten rund 23% ($n=20/87$), bei dieser Arbeit jedoch nur 6% ($n=3/50$) bei längerer Nachuntersuchung. Die Anzahl der Patienten mit Zeichen einer biliären Zirrhose bei Lin beträgt rund 38% ($n=33/87$) (Lin et al., 2014).

Der entsprechende Anteil unserer Fälle, definiert als negative klinische Verläufe, beträgt nur 20% (n=5/50). Dem stehen auch 18 als stabil und 8 sogar positiv beurteilte klinische Verläufe gegenüber. 52% der nachbeobachteten Patienten hatten also nach einem vergleichsweise langen Nachuntersuchungszeitraum keine klinischen Anzeichen einer Progression der SC-CIP oder einer biliären Zirrhose. Auch wenn man in Betracht zieht, dass die Endpunkte in der Metaanalyse schärfer definiert wurden, und dass unserer Nachuntersuchung zum Teil auf einer Protokollanamnese beruht, ist das bessere Outcome offenkundig. Wie dieser Unterschied zustande kommt, ist nicht klar. Wenn man nun direkte Vergleiche mit den Einzelarbeiten anstellt, in denen die Patienten ähnlich stringent endotherapiert wurden (Jaeger et al., 2006; Gelbmann et al., 2007), fällt auf, dass auch hier stabile und nur langsam progrediente Verläufe berichtet werden. Somit kann die konsequente und stringent interventionelle Therapie der Patienten als ein möglicher Faktor für das positive Outcome angesehen werden.

In der Arbeit von Gelbmann und Kollegen, deren Ergebnisse in der Metaanalyse von Lin nur teilweise berücksichtigt wurden, wird von 10 Fällen berichtet, die in der Nachuntersuchung nur langsam progredient waren und keine Zeichen einer biliären Zirrhose hatten. Ein Patient war nach klinischem, laborchemischem und endoskopischem Verlauf als positiv gebessert gewertet worden. Bei 25 Fällen im follow up entspricht das einer Quote von 44% stabilen und positiven Verläufen (n=11/25) bei ähnlich langer Nachuntersuchungszeit. Dieses Ergebnis weist wiederum eine Ähnlichkeit mit unseren Untersuchungen auf. Bei der Regensburger Gruppe wurden zudem alle Patienten standardmäßig mit 1000mg UDCA pro Tag behandelt, was eine weitere Parallele ist. So dass angenommen werden darf, dass die Kombination aus konsequenter Endotherapie und einer choleretischen Behandlung mit UCDA den Verlauf der SC-CIP günstig beeinflusst. Auch eine Fallbeschreibung von Katsinelos und Kollegen legt dies nahe (Katsinelos et al., 2008). Es ändert jedoch nichts daran, dass die SC-CIP eine chronisch progrediente Erkrankung ist, in deren Verlauf die meisten Patienten eine Zirrhose entwickeln. Die richtige Behandlung kann allenfalls Aufschub gewähren, die kurative Behandlung bleibt einzig eine Lebertransplantation. Der Schwerpunkt der Bemühungen muss künftig in der Prävention der SC-CIP liegen (Gelbmann et al., 2008).

Zudem wurden die klinischen Verläufe in Abhängigkeit des ERC Befundes sowie bei Vorliegen einer schweren Hyperbilirubinämie untersucht. Das Ziel war festzustellen, ob bestimmte Befunde Prädiktoren eines stabileren oder eines rasch progredienten Verlaufes der SC-CIP sein könnten. Zuerst wurde überprüft, ob bereits anhand der ERC-Befunde und der Schwere der dort vorliegenden Veränderungen eine solche Unterscheidung vorgenommen werden kann. Die Verläufe von Patienten mit nur einseitig betonten Pathologien in der ERC wurden mit den Verläufen derer verglichen, die ausgeprägte Veränderungen beider Gallenwegssysteme in der Cholangiographie hatten.

Der Vergleich dieser beiden Subgruppen in Bezug auf die klinische Verlaufsbeurteilung hat ergeben, dass die Patienten mit einseitig betontem und milderem Befund in der ERC öfter einen klinisch besseren Verlauf genommen hatten. Bei ausgeprägten, beidseitigen Pathologien in der ERC war nach der Statistik keine eindeutige Zuordnung zu einem besseren oder schlechteren klinischen Verlauf möglich. Die vier Patienten, die in Folge der SC-CIP an einer hepatischen Dekompensation verstorben sind konnten jedoch der Gruppe mit den ausgeprägten Veränderungen in der ERC zugerechnet werden.

Der Vergleich der klinischen Verläufe von SC-CIP Patienten, bei denen Casts aus den Gallenwegen extrahiert wurden mit den Fällen, die nur Gangunregelmäßigkeiten, aber keine biliären Casts hatten ergab folgendes: Die Cast- negativen Patienten nahmen mehr als doppelt so oft die besseren klinischen Verläufe. Die Cast- positiven Patienten hatten ebenfalls mehr als doppelt so oft bessere Verläufe. Die Sensivität beträgt rund 65%, die Spezifität jedoch nur rund 33%, so dass hier kein Trend zu erkennen ist. Die Vorhersage eines Verlaufs ist anhand der Daten nicht möglich. Die Tatsache, dass sich die Patienten mit Casts in Gallenwegen in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden wird auch in anderen Arbeiten postuliert (Gelbmann et al., 2007; Ruummele et al., 2009) und so wäre für dieser Patienten häufiger ein ungünstiger Verlauf zu erwarten gewesen.

Eine Schweregradeinteilung der SC-CIP anhand der ERC- Befunde gibt es nach aktuellem Kenntnisstand noch nicht. Die künftigen Bemühungen sollten darauf abzielen, eine solche Einteilung für SC-CIP Patienten zu entwickeln, da sich hier Hinweise dafür ergeben haben, dass es unterschiedlich schwere Ausprägungen der SC-CIP gibt. Vor allem die weniger ausgeprägten ERC-Befunde scheinen für den weiteren klinischen Verlauf bedeutsam zu sein.

Desweiteren wurden die Patienten mit Bilirubinwerten von 6mg/dl oder mehr in einer Subgruppe zusammengefasst. Der klinische Verlauf in der durchgeführten Nachuntersuchung wurde mit dem der niedrigeren Bilirubinwerte verglichen. Bei Patienten mit einer mildereren Hyperbilirubinämie war keine Zuordnung möglich, es traten ebenso viele bessere wie schlechtere Verläufe auf. Entgegen der Erwartung haben alle untersuchten SC-CIP Fälle mit ausgeprägter Hyperbilirubinämie den besseren klinischen Verlauf in der Nachbeobachtung genommen. Die Sensivität beträgt nur rund 55%, die Spezifität 0%. Die Grenze des Bilirubin wurde mit 6mg/dl so gewählt, dass die schwere Hyperbilirubinämie im SOFA-Score einem Punktwert von 3 oder 4 und damit einer ausgeprägten hepatischen Dysfunktion entspricht. Untersuchungen haben gezeigt, dass gerade eine schwere hepatische Dysfunktion bei Intensivpatienten mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet ist (Vincent et al., 1996). Weshalb das nicht für die untersuchten Fälle zutrifft, ist nicht klar. Offenbar ist die ausgeprägte Hyperbilirubinämie kein Ausdruck einer schwerer verlaufenden SC-CIP.

5.5. Diskussion des Studiendesigns und der Ergebnisauswertung

Bei unserer Studie handelt es sich um eine retro- und prospektiv angelegte single center Studie. Die ersten 28 SC-CIP Fälle wurden retrospektiv gesammelt und stammen aus einem Zeitraum von 02/2005 bis 12/2009. Bis 11/2011 wurden 29 weitere prospektive Fälle diagnostiziert. Der Studiencharakter ist deskriptiv und analytisch mit dem Ziel, den klinischen Verlauf unserer Studienpatienten zu beschreiben. Anhand der vollständigen intensivmedizinischen Daten aller Patienten wurden Gemeinsamkeiten in Epidemiologie, klinischer, laborchemischer und bildgebender Diagnostik analysiert. Die Einschlusskriterien unserer Studie orientieren sich an den bereits oben genannten Diagnosekriterien der SC-CIP nach Benninger (Benninger et al., 2005). Die Verläufe und Behandlungsergebnisse wurden in einem follow up mit einer medianen Nachuntersuchungszeit von 35,5 Monaten evaluiert und mit den Ergebnissen anderer Arbeiten verglichen. Aufgrund der Tatsache, dass die SC-CIP zu den seltenen Komplikationen einer komplexen intensivmedizinischen Behandlung gehört, und die Fallzahlen eher gering sind, stützen sich die meisten im Vorfeld zitierten Studien auf ähnliche Fallsammlungen. Die Arbeiten sind in vielen Punkten sowohl mit der unsrigen, als auch untereinander vergleichbar. Ein solcher Vergleich wurde auch in der jüngst veröffentlichten Metaanalyse angestellt (Lin et al., 2014).

Die einzige prospektive Kohortenstudie zur SC-CIP wurde von Weig und Kollegen durchgeführt, die eine homogene Gruppe von Patienten mit einem Lungenversagen bei Influenzapneumonie untersuchen konnten (Weig et al., 2012).

Die Analyse der in dieser Arbeit erhobenen Daten stützt sich auf komplette Datensätze der im Median 45 Tage dauernden intensivmedizinischen Behandlung der SC-CIP – Patienten. Für die Analyse wurde in Anbetracht der Fülle der Daten und aus Gründen der Praktikabilität eine Auswahl relevanter klinischer und laborchemischer Parameter getroffen. Diese Auswahl wurde nicht willkürlich getroffen, so wurde beispielsweise Wert auf die Cholestasewerte gelegt, da es sich hier bekannterweise um einen entscheidenden Diagnose- und Verlaufsparemeter handelt (Gelbmann et al., 2008; Ruemmele et al., 2009). Außerdem wurden die Parameter des SOFA- Score ausgewählt, da es sich um ein verbreitetes und valides Instrument der Intensivmedizin handelt, das Krankheitschwere, Verlauf und therapeutische Maßnahmen gleichermaßen abzubilden vermag (Moreno et al., 1999). Hinzu kommt, dass die im SOFA-Score berücksichtigte Beatmung und Katecholaminbehandlung mit der Entstehung einer SC-CIP auch direkt in Zusammenhang gebracht wird. Aus diesem Grund haben auch Weig und Kollegen den SOFA- Score für ihre Arbeit genutzt. Eine multivariante Analyse, wie sie ebenfalls von Weig gewählt wurde, wäre zur Identifikation neuer Risikofaktoren der SC-CIP unserer Herangehensweise möglicherweise überlegen. Doch im Gegensatz zu uns konnten die Kollegen auf eine homogene Patientengruppe mit derselben Grunderkrankung und Therapie zurückgreifen (Weig et al., 2012).

Unsere Patienten sind hingegen in Bezug auf Grunderkrankung und Vorbehandlung heterogen, was die Auswertung in diesem Punkt erschwert. Die Gemeinsamkeiten in der Behandlung sind die Grundlage für die Vorauswahl der Parameter, die in unserer Studie analysiert und ausgewertet wurden.

6. Zusammenfassung

In der Arbeit konnte erneut gezeigt werden, dass die SC-CIP eine Erkrankung des kritisch kranken Intensivpatienten ist. Alle Patienten haben eine intensivmedizinische Komplexbehandlung erfahren und haben dabei ein Stadium der Multiorgan dysfunktion oder des Multiorganversagens durchlaufen in dessen Rahmen die SC-CIP manifest geworden ist. Kaum Zweifel bestehen an der bereits vorbeschriebenen multifaktoriellen Genese der SC-CIP die ihren Ursprung in der Multiorgan dysfunktion und einer damit einhergehenden transienten Ischämie der intrahepatischen Gallenwege haben dürfte. Die kritische Konstellation aus Schock, Vasopressortherapie und invasiver Langzeitbeatmung führt bekanntermaßen zu einer verminderten Durchblutung im Splanchnikusgebiet, und diese Ereignisse waren für alle untersuchten Patienten zutreffend. Außergewöhnlich ist die vergleichsweise hohe Fallzahl, der lange Nachuntersuchungszeitraum und das klinische Outcome der hier untersuchten SC-CIP-Fälle:

Die Zusammensetzung unserer Studienpatienten ist im Hinblick auf die zugrundeliegende Erkrankung in zweierlei Hinsicht bemerkenswert: Zum einen führt die Gruppe der Patienten mit einer stattgehabten intrazerebralen Blutung mit 47% das Patientenkollektiv an, zum anderen dominieren neben den Verbrennungsunfällen die schweren Haut und Weichteilinfektionen bei den septischen Patienten. Beide Gruppierungen scheinen für die Entstehung einer SC-CIP besonders empfänglich zu sein. Der große Anteil der neurologischen Patienten überrascht, da in keiner vorliegenden Untersuchung eine ähnliche Fallverteilung zu finden ist. Es wurden bereits neurovaskuläre Zusammenhänge beschrieben, die pathophysiologische Erklärungen für eine veränderte intestinale Perfusion liefern können. Ob hier ein Zusammenhang mit der SC-CIP und einer verminderten intrahepatischen Durchblutung hergestellt werden kann, gilt es weiter zu untersuchen.

Die Analyse der klinischen Daten der intensivmedizinischen Behandlung konnte den Schweregrad und den Verlauf der Therapie mit Hilfe des SOFA-Scores zeigen. Verglichen mit der einzigen größeren Übersichtsarbeit zur SC-CIP war die Vasopressortherapie unserer Patienten etwas intensiver und dafür die Beatmungszeit etwas kürzer als bei den Fällen, die von den Kollegen untersucht wurden (Lin et al., 2014). Entscheidend scheint jedoch, dass die initiale – am ehesten ischämische - Schädigung der Gallenwege, die dann am ehesten über fortlaufende Entzündungsprozesse zum Bild einer SC-CIP führt, bereits in den ersten Tagen der Intensivbehandlung geschieht. Das Ansteigen der Cholestasewerte, das zwischen dem vierten und siebten Tag beginnt markiert den Erkrankungsbeginn.

In Bezug auf die bildgebenden Untersuchungsverfahren konnten einige neue Aspekte erarbeitet werden. Die Abdomensonographie hatte bislang allenfalls einen Stellenwert in der Differenzialdiagnostik der SC-CIP, und konnte die Leberzirrhose als Endzustand der Erkrankung aufzeigen. Die modernen Sonographiegeräte, die in den hier untersuchten Fällen zum Einsatz gekommen sind waren in der Lage bei fortgeschrittenen Stadien der SC-CIP biliäre Casts in den zentralen Gallenwegen darzustellen. Es handelt sich um lamelläre, echoreiche Gebilde, die dann im Rahmen der ERC häufig als obstruierende Casts geborgen werden konnten. Auch die endosonographischen Untersuchungen die bei der Mehrzahl der Patienten der ERC vorausgestellt wurden, konnten die biliären Casts in gleicherweise darstellen. Die ERC hat neben dem Aufzeigen des Stadiums der SC-CIP und diverser Komplikationen auch Hinweise für das Vorhandensein unterschiedlicher Schweregrade liefern können, was ein neuer Aspekt in der Untersuchung der SC-CIP zu sein scheint. Eine grobe Einteilung der ERC-Befunde in ausgeprägte beidseitige Gallenwegsveränderungen und eher einseitig betonten SC-CIP-Fälle ist unabhängig vom Stadium der Erkrankung vorgenommen worden. Die Nachuntersuchung der Patienten hat wiederum gezeigt, dass diese Unterscheidung auch für den klinischen Verlauf einer SC-CIP und die Prognose bedeutsam sein könnte. Hier ist eine weitere und detailliertere Auswertung sicher sinnvoll und klinisch relevant.

Die Nachuntersuchung erfolgte über einen verhältnismäßig langen Zeitraum von 35,5 Monaten im Median. Verglichen mit den Fällen der oben genannten Übersichtsarbeit wurden die Endpunkte Leberzirrhose und Tod durch Leberversagen bei den hier untersuchten SC-CIP-Fällen seltener erreicht obwohl der Nachuntersuchungszeitraum fast doppelt so lange war. In der Analyse der Nachuntersuchung scheinen die Patienten mit einer mehr einseitigen Befundverteilung besser abzuschneiden. Die Diagnosestellung der SC-CIP war in den untersuchten Fällen nicht früher erfolgt als bei anderen Studien. Eine konsequente Endotherapie mit dem Ziel der Desobliteration der Gallenwege, eine ergänzende Behandlung mit UCDA, und die begleitende antibiotische Therapie von Cholangitisschüben ist offenbar in der Lage die schlechte Prognose der SC-CIP-Patienten zu verbessern. Zu ähnlichen Ergebnissen sind bereits andere Untersucher gekommen (Gelbmann et al., 2008.). Ob und wie lange eine biliär Zirrhose abgewendet werden kann, und ob es sich bei den genannten ERC- Befunden tatsächlich um prognostisch relevante Unterscheidungen handelt müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Klinische Parameter zur Erfassung des NACA- Score modifiziert nach Schlechtriemen et al., 2005, Tab. 2
- Tabelle 2: SOFA Punktwerte des respiratorischen Systems
- Tabelle 3: SOFA Punktwerte der Gerinnungssituation
- Tabelle 4: SOFA Punktwerte der Leberfunktion
- Tabelle 5: SOFA Punktwerte der Nierenfunktion
- Tabelle 6: SOFA Punktwerte der Funktion des zentralen Nervensystems
- Tabelle 7: SOFA Punktwerte des kardiovaskulären Systems
- Tabelle 8: Definition der klinischen Endpunkte der Nachuntersuchung
- Tabelle 9: Tabellarische Darstellung der geschlechterbezogenen Altersverteilung
- Tabelle 10: Übersicht über den SOFA- Score modifiziert nach Vincent et al.,1996, Table 3
- Tabelle 11: Sonographische Befunde bei der SC-CIP
- Tabelle 12: Cholangiographische Befunde bei der SC-CIP
- Tabelle 13: Gegenüberstellung klinischer Endpunkte und Schwere der ERC-Befunde
- Tabelle 14: Gegenüberstellung klinische Endpunkte und Castnachweis in der ERC
- Tabelle 15: Tabellarische Gegenüberstellung von Todesursachen und Hyperbilirubinämie bei SC-CIP- Patienten
- Tabelle 16: Klinische Endpunkte und Hyperbilirubinämie
- Tabelle 17: Übersicht der medikamentös-toxischen Cholangiopathien modifiziert nach Padda et al. Tbl.3
- Tabelle 18: Klassifikation der SSC modifiziert nach Ruemmele P. et al, secondary sclerosing cholangitis, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology 2009, Table 1
- Tabelle 19: Gegenüberstellung von Arbeiten zur SC-CIP mit den absoluten Zahlen der zur Aufnahme führenden Grunderkrankungen
- Tabelle 20: Vergleichbare Gegenüberstellung Tab. 2 aus Lin al., 2014

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Normales Cholangiogramm in Röntgendurchleuchtung
http://dasgastroenterologieportal.de/ercp_250_250.gif Stand 07.02.2015
- Abbildung 2: Kürettage und Cast-Extraktion mit dem Dormia-Körbchen Klinikum Garmisch-Partenkirchen 2011
- Abbildung 3: Ballondilatation im Rahmen einer ERC Klinikum Garmisch-Partenkirchen 2011
- Abbildung 4: Endoskopisch platzierter Stent in der Duodenalpapille mit zuvor extrahiertem Cast bei einer SC-CIP Klinikum Garmisch-Partenkirchen 2011
- Abbildung 5: Graphische Darstellung der geschlechtsbezogenen Altersverteilung
- Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen der SC-CIP Patienten
- Abbildung 7: Verteilungsmuster der intrazerebralen Blutungen
- Abbildung 8: Detaildarstellung der SC-CIP Patienten mit der Aufnahmediagnose Sepsis
- Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung des NACA-Score bei Aufnahme (n=46/57)
- Abbildung 10: Gesamtaufenthaltsdauer der SC-CIP Patienten auf der Intensivstation
- Abbildung 11: Anzahl Patienten pro Behandlungstag auf der Intensivstation (d= 1-50)
- Abbildung 12: Verteilung der SOFA- Scores am Aufnahmetag (n=53)
- Abbildung 13: Verlauf der SOFA- Summenwerte während des Intensivaufenthaltes, d = 1-50
- Abbildung 14: Graphische Darstellung des Verlaufes der Werte des SOFA-Scores in Bezug auf die Kreislaufsituation während der Intensivtherapie, d= 1-50 (n=53)
- Abbildung 15: Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung des SOFA- Scores in Bezug auf die respiratorische Situation während der Intensivtherapie
- Abbildung 16: Grafische Darstellung des Verlaufes der GGT während der Intensivtherapie mit Median und 5%-Quantil, d = 1-50 (n=53)
- Abbildung 17: Verlauf der GGT während der Intensivtherapie mit Darstellung des 95% Quantils, d = 1-50 (n=53)
- Abbildung 18: Graphische Darstellung der AP mit Median, sowie des 5%- und 95%- Quantil im Verlauf, d =1-50 (n= 53)
- Abbildung 19: Graphische Darstellung des Gesamtbilirubins anhand des Median im Verlauf, d =1-50 (n= 53)
- Abbildung 20: Graphische Darstellung des Gesamtbilirubins im Verlauf mit Median, 5%- und 95%- Quantil, d = 1-50 (n= 53)
- Abbildung 21: Graphische Darstellung der GPT mit Median, 5%- und 95%- Quantil im Verlauf, d = 1-50 (n=53)
- Abbildung 22: Graphische Darstellung der GOT mit Median, 5%- und 95%- Quantil im Verlauf, d = 1-50 (n=53)

- Abbildung 23: Sonographische Darstellung eines DHC mit vermehrt echogenem Inhalt bei einer SC-CIP
- Abbildung 24: Sonographische Darstellung eines DHC mit lamellenartigem echogenem Inhalt bei einer SC-CIP
- Abbildung 25: Sonographische Zeichen einer intrahepatischen Cholestase bei einer SC-CIP
- Abbildung 26: Sonographische Zeichen einer dekompensierten Leberzirrhose bei einer SC-CIP, BGU- Murnau 2011
- Abbildung 27: EUS mit Darstellung eines biliären Casts in den zentralen Gallenwegen
- Abbildung 28: ERC mit Extraktion eines biliären Casts aus der Duodenalpapille
- Abbildung 29: Biliärer Cast nach endoskopischer Bergung
- Abbildung 30: Histologische Aufarbeitung eines biliären Casts
- Abbildung 31: Häufigkeitsverteilung der Cholangiographiebefunde, (n=57)
- Abbildung 32: Häufigkeitsverteilung der pathologischen Cholangiographiebefunde
- Abbildung 33: Durchschnittlicher Zeitpunkt der Erstdiagnose SC-CIP in Abhängigkeit der Grunderkrankung (n=57)
- Abbildung 34: Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Lokalisation pathologischer Cholangiographiebefunde
- Abbildung 35: SC- CIP mit eitriger Cholangitis und biliärem Cast in der Duodenalpapille
- Abbildung 36: Klinische Endpunkte bis 11/2012 (n=50)
- Abbildung 37: Todesursachen der bis 11/2012 verstorbenen SC-CIP Patienten (n=16/50)
- Abbildung 38: Schematische Darstellung der funktionellen Leberarchitektur, <http://www.leber-ratgeber.de/uploads/pics/leberzellen.jpg>, Stand 07.02.2015
- Abbildung 39: Schematische Abbildung der Anatomie der intra- und extrahepatischen Gallenwege <http://www.fallsammlung-radiologie.de/images/faelle/gallenblasenkarzinom/01.jpg>, Stand: 07.02.2015
- Abbildung 40: Schematische Darstellung der arteriellen Versorgung der Gallenwege, Deneltre et al., 2008
- Abbildung 41: Störungen des enterohepatischen Kreislaufs aus Halilbasic et al., 2013
- Abbildung 42: Cholangiographischer Verlauf einer ischämischen Cholangiopathie nach einer komplikativen Lebertransplantation aus Deneltre et al., 2008
- Abbildung 43: Verlauf der Cholestasewerte bei SC-CIP Patienten aus Kulaksiz et al., 2008
Fig.1 Course of mean laboratory parameters
- Abbildung 44: DHC mit impaktiertem Cast bei einem SC-CIP Patienten mit Begleitpankreatitis BGU- Murnau 2010
- Abbildung 45: Abbildung eines geborgenen biliären Casts mit Maßstab Klinikum Garmisch-Partenkirchen 2011

Literaturverzeichnis

- ARDS Definition Task Force, Ranieri V. M., Rubenfeld G. D, Thompson B. T., Ferguson N. D., Caldwell E., Fan E., Camporota L., Slutsky A.S.
Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition
JAMA 2012; 307: 2526-2533
- Abdalian R., Heathcote E. J.
Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes.
Hepatology. 2006; 44: 1063-1074
- Benninger J., Grobholz R., Oeztuerk Y., Antoni C. H., Hahn E.G., Singer M.V., Strauss R.
Sclerosing cholangitis following severe trauma: description of a remarkable disease entity with emphasis on possible pathophysiologic mechanisms
World J Gastroenterol 2005; 11: 4199-4205
- Baron T. H.
Endoscopic mangagement of biliary disorders
Surg Clin N Am 2014; 94: 395-411
- Björnsson E. S., Kilander A. F., Olsson R.G.
Bile duct bacterial isolates in primary sclerosing cholangitis and certain other forms of cholestasis - a study of bile cultures from ERCP
Hepatogastroenterology 2000; 47:1504-1508
- Byrne M. F., Chong H. I., O'Donovan D., Sheehan K. M., Leaderb M. B. , Kay E., McCormack A., Broe P., Murray F. E.
Idiopathic cholangiopathy in a biliary cast syndrome necessitating liver transplantation following head trauma
Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 415–417
- Deltenre P., Valla D. C.
Ischemic Cholangiopathy
Semin Liver Dis 2008; 28: 235-246
- 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: 688–693
- Esposito I., Kubisova A., Stiehl A., Kulaksiz H., Schirmacher P.
Secondary sclerosing cholangitis after intensive care unit treatment: clues to the histopathological differential diagnosis
Virchows Arch 2008; 453: 339–345

- Fickert P., Pollheimer M. J., Silbert D., Moustafa T., Halilbasic E., Krones E., Durchschein F., Thüringer A., Zollner G., Denk H., Trauner M.
Differential effects of norUDCA and UDCA in obstructive cholestasis in mice
J Hepatol 2013; 58: 1201–1208
- Friedrich-Rust M., Ong M. F., Martens S., Sarrazin C., Bojunga J., Zeuzem S., Herrmann E.
Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis
Gastroenterology 2008;134: 960-74
- Gelbmann C. M., Schölmerich J.
Sekundär sklerosierende Cholangitis bei Intensivpatienten
Gastroenterologe 2008; 3: 45-50
- Gelbmann C. M., Rümmele P., Wimmer M., Hofstädter F., Göhlmann B., Endlicher E., Kullmann F., Langgartner J., Schölmerich J.
Ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients
Am J Gastroenterol 2007; 102: 1221–1229
- Grau T., Bonet A., Rubio M., Mateo D., Farré M., Acosta J. A., Blesa A., Montejo J. C., de Lorenzo A. G., Mesejo A. and Working Group on Nutrition and Metabolism of the Spanish Society of Critical Care
Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients
Crit Care 2007; 11: doi: 10.1186/cc5670
- Gleeson F. C., Czaja A. J., Baron T. H.
Successful endoscopic management of biliary cast syndrome in nonliver transplant patients
J Clin Gastroenterol 2008; 42: 752-755
- Halilbasic E., Claudel T., Trauner M.
Bile acid transporters and regulatory nuclear receptors in the liver and beyond
J Hepatol 2013; 58: 155-168
- Jaeger C., Mayer G., Henrich R., Gossner L., Rabenstein T., May A., Guenter E., Ell C.
Secondary sclerosing cholangitis after long-term treatment in an intensive care unit: clinical presentation ,endoscopic findings, treatment, and follow-up
Endoscopy 2006; 38: 730–734
- Kirchner G. I., Scherer M. N., Obed A., Rümmele P., Wiest R., Froh M., Loss M., Schlitt H.J., Schölmerich J., Gelbmann C.M.
Outcome of patients with ischemic- like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis after liver transplantation
Scand J Gastroenterol 2011; 46: 471–478
- Kosters A., Karpen S.J.
The role of inflammation in cholestasis – clinical and basic aspects
Semin Liver Dis 2010; 30: 186–194

Krejci V., Hildebrand L.B., Sigurdsson G.H.

Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis.

Crit Care Med 2006; 34: 1456-1463.

Kulaksiz H., Heuberger D., Engler S., Stiehl A.

Poor outcome in progressive sclerosing cholangitis after septic shock

Endoscopy 2008; 40: 214-218

Kanjwal K., Karabin B., Kanjwal Y., Grubb B. P.

Autonomic dysfunction presenting as postural tachycardia syndrome following traumatic brain injury

Cardiol J 2010; 17: 482-487

Katsinelos P., Kountouras J., Chatzimavroudis G., Zavos C., Pilpilidis I., Paroutoglou G.

Combined endoscopic and ursodeoxycholic acid treatment of biliary cast syndrome in a non-transplant patient

World J Gastroenterol 2008; 14: 5223-5225

Lin T., Qu K., Xu X., Tian M., Gao J., Zhang C., Di Y., Zhang Y., Liu C.

Sclerosing cholangitis in critically ill patients: an important and easily ignored problem based on a German experience

Front Med 2014; 8: 118-126

Lee W. M.

Drug-induced hepatotoxicity

N Engl J Med 2003; 349: 474-485

Li M. K., Crawford J. M.

The Pathology of Cholestasis

Semin Liver Dis 2004; 24: 21-42

Malbrain M. L. N. G., Chiumello D., Pelosi P., Bihari D., Innes R., Ranieri M., Del Turco M., Wilmer A., Brienza N., Malcangi V., Cohen J., Japiassu A., De Keulenaer B. L., Daelemans R., Jacquet L., Laterre P. F., Frank G., de Souza P., Cesana B., Gattinoni L.

Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: A multiple-center epidemiological study

Crit Care Med 2005; 33: 315-322

Moreno R., Vincent J. -L., Matos R., De Mendonça A., Cantraine F., Thijs L., Takala J., Sprung C., Antonelli M., Bruining H., Willatts S. on behalf of the working group on sepsis related problems of the ESICM

The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/ failure in intensive care.

Results of a prospective, multicenter study

Intensive Care Med 1999; 25: 686-696

- Minne L., Abu-Hanna A., de Jonge E.
Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review
Crit Care 2008;12: R161. doi: 10.1186/cc7160. Epub 2008 Dec 17.
- Muench E., Horn P., Bauhuf C., Roth H., Philipps M., Hermann P., Quintel M., Schmiedek P., Vajkoczy P.
Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage
Crit Care Med 2007; 35: 1844-1851
- Nakanuma Y., Tsuneyama K., Harada K.
Pathology and pathogenesis of intrahepatic bile duct loss
J Hepatobiliary Pancreat Surg 2001; 8: 303–315
- Nakanuma Y.
Tutorial Review for Understanding of Cholangiopathy
International Journal of Hepatology
Int J Hepatol. 2012;2012:547840. doi: 10.1155/2012/547840.
<http://dx.doi.org/10.1155/2012/547840>
- Padda M.S., Sanchez M., Akhtar A. J., Boyer J. L.
Drug-Induced Cholestasis
Hepatology 2011; 53: 1377-1387
- Pfau P. R., Kochman M. L., Lewis J. D., Long W. B., Lucey M. R., Olthoff K., Shaked A., Ginsberg G. G.
Endoscopic management of postoperative biliary complications in orthotopic liver transplantation
Gastrointest Endosc 2000; 52: 55-63
- Putensen C., Wrigge H., Hering R.
The effects of mechanical ventilation on the gut and abdomen
Curr Opin Crit Care 2006; 12: 160–165
- Poupon R.
Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action
Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012; 36: 3-12
- Probst C., Zelle B., Panzica M., Lohse R., Sitarro N. A., Krettek C., Pape H. C
Clinical re-examination 10 or more years after polytrauma: is there a gender related difference?
J Trauma 2010;68 :706-711
- Qin Y. S., Li Q. Y., Yang F. C., Zheng S. S.
Risk factors and incidence of acute pyogenic cholangitis
Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2012; 11: 650-654

- Ruemmele P., Hofstaedter F., Gelbmann C. M.
Secondary sclerosing cholangitis
Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009; 6: 287-295
- Reinelt H., Radermacher P., Kiefer P., Fischer G., Wachter U., Vogt J., Georgieff M.
Impact of exogenous beta-adrenergic receptor stimulation on hepatosplanchnic oxygen kinetics and metabolic activity in septic shock
Crit Care Med 1999; 27: 325-331
- Rösch T., Meining A., Frühmorgen S., Zillinger C., Schusdziarra V., Hellerhoff K., Classen M., Helmberger H.
A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures.
Gastrointest Endosc. 2002; 55: 870-876
- Rao V., Klepstad P., Losvik O. K., Solheim O.
Confusion with cerebral perfusion pressure in a literature review of current guidelines and survey of clinical practise
Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2013; 21: 78
- Scheppach W., Druge G., Wittenberg G., Mueller J. G., Gassel A. M., Gassel H. J., Richter F.
Sclerosing cholangitis and liver cirrhosis after extrabiliary infections: report on three cases
Crit Care Med 2001; 29: 438-441
- Schwilden E. D.
Anatomie und Physiologie im Splanchnikusgebiet
Gefässchirurgie 2006; 11: 148–158
- Sykora M., Diedler J., Poli S., Rizos T., Turcani P., Veltkamp R., Steiner T.
Autonomic shift and increased susceptibility to infections after acute intracerebral hemorrhage
Stroke 2011; 42: 1218-1223
- Schlechtriemen T., Burghofer K., Lackner Chr. K., Altemeyer K. H.
Validierung des NACA-Score anhand objektiver Parameter
Notfall Rettungsmed 2005; 8: 96–108
- Trauner M., Fickert P., Wagner M.
MDR3(ABCB4) Defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes
Semin Liver Dis 2007; 27: 77–98
- Tyagi I., Puri A. S., Sakhuja P., Majumdar K., Lunia M., Gondal R.
Co-occurrence of cytomegalovirus-induced vanishing bile duct syndrome with papillary stenosis in HIV infection.
Hepatol Res 2013; 43: 311-314

- Tung B.Y., Kimmey M.B.
Biliary complications of orthotopic liver transplantation
Dig Dis 1999; 17: 133-144
- Teasdale G., Jennett B.
Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale
Lancet 1974; 2: 81-84
- Trauner M., Fickert P., Halilbasic E., Moustafa T.
Lessons from the toxic bile concept for the pathogenesis and treatment of cholestatic liver diseases
Wien Med Wochenschr 2008; 158: 542–548
- Voigtländer T., Negm A. A., Strassburg C. P., Lehner F., Manns M. P., Lankisch T. O.
Biliary cast syndrome post–liver transplantation: risk factors and outcome
Liver Int 2013; 33: 1287–1292
- Vincent J. –L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C. K., Suter P. M., Thijs L. G.
The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/ failure
Intensive Care Med 1996; 22: 707-710
- Waldram R., Williams R., Calne R. Y.
Bile composition and bile cast formation after transplantation of the liver in man
Transplantation 1975; 19: 382-387
- Weig T., Schubert M. I., Gruener N., Dolch M. E., Frey L., Miller J., Johnson T., Irlbeck M.
Abdominal obesity and prolonged prone positioning increase risk of developing sclerosing cholangitis in critically ill patients with influenza A-associated ARDS
Eur J Med Res. 2012 Dec 22;17:30. doi: 10.1186/2047-783X-17-30