



**Technische Universität München**

**II. Medizinische Klinik**

**Klinikum rechts der Isar**

(Prof. Dr. Roland M. Schmid)

**Die Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) zur Beurteilung der  
Leberfunktion - Diagnostische Aussagekraft bei der primär sklerosierenden  
Cholangitis (PSC) und Einfluss biometrischer Parameter**

Matthias Kranzmayr

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. Wolfgang L. E. Huber

2. Prof. Dr. Roland M. Schmid

Die Dissertation wurde am 29.11.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und  
durch die Fakultät für Medizin am 17.07.2019 angenommen.

*In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet*

Teile dieser Arbeit wurden in Form eines Abstracts als Kongressbeitrag veröffentlicht:  
33rd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine  
19.-22. März 2013  
Brüssel, Belgien

Titel: *Indocyanine green plasma disappearance rate for assessment of liver function: re-evaluation of normal ranges and impact of biometric data*

Autoren: W Huber, M Kranzmayr, C Schultheiss, W Reindl, A Krug, B Saugel, U Mayr, RM Schmid

Veröffentlichung des Abstracts in: *Critical Care*, 2013; 17(Suppl 2): P178.

Veröffentlicht online am 19. März 2013.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	1
<b>2. Einleitung</b> .....	3
2.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen.....	3
2.1.1 Allgemeines .....	3
2.1.2 Extraintestinale Manifestationen (EIM).....	3
2.2 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC).....	4
2.2.1 Definition.....	4
2.2.2 Epidemiologie und Risikofaktoren .....	5
2.2.3 Pathogenese .....	5
2.2.4 Natürlicher Verlauf und Komplikationen .....	6
2.2.5 Therapie der PSC.....	6
2.2.6 Diagnostik der PSC .....	8
2.2.6.1 Allgemeine Diagnosekriterien.....	8
2.2.6.2 Symptome und klinisches Bild.....	8
2.2.6.3 Klinisch-chemische Laborparameter .....	9
2.2.6.4 Bildgebende Verfahren.....	10
2.2.6.5 Histologie .....	11
2.2.6.6 Zusammenfassung .....	12
2.3 Dynamische Leberfunktionstests.....	12
2.3.1 Allgemeines .....	12
2.3.2 Indocyaningrün .....	13
2.3.3 Aktueller Stand der Forschung.....	14
<b>3. Fragestellung</b> .....	16
<b>4. Material und Methoden</b> .....	17
4.1 Studiendesign .....	17
4.2 Datengewinnung und Vergleichsgruppen .....	17
4.3 Das LiMON-System von Pulsion Medical Systems München.....	18
4.3.1 Technischer Aufbau und Messprinzip .....	18
4.3.2 Messung der ICG-PDR.....	20
4.4 Laboruntersuchungen .....	21
4.5 Anamnestische Daten und Aktenstudium .....	22
4.6 Oberbauchsonographie.....	23
4.7 Statistische Methoden .....	23

<b>5. Ergebnisse</b> .....	25
5.1 Deskriptive Statistik .....	25
5.1.1 Vorbekannte Diagnosen der Studienpopulation.....	25
5.1.2 Biometrische Eigenschaften der Studienpopulation.....	27
5.1.3 Ergebnisse der ICG-PDR-Messung .....	28
5.1.4 Ergebnisse der Laboruntersuchungen .....	29
5.1.5 Sonographische Untersuchungen .....	31
5.2 Vergleichende Statistik.....	34
5.2.1 PSC-Diagnostik .....	34
5.2.1.1 ICG-PDR und PSC .....	34
5.2.1.2 Statische Laborparameter und PSC.....	35
5.2.1.3 Biometrischen Parameter und PSC .....	42
5.2.1.4 Sonographisch erhobene Parameter und PSC.....	45
5.2.1.5 Übersicht über die bisherigen Ergebnisse.....	47
5.2.1.6 Logistische Regression .....	48
5.2.2 Einfluss biometrischer Größen .....	49
5.2.2.1 ICG-PDR.....	49
5.2.2.2 Statische Laborparameter .....	55
5.2.3 ICG-PDR und OBS-Parameter – Beziehung zur Steatosis hepatis .....	57
5.2.4 Statische Laborparameter und OBS .....	60
5.2.5 Zusammenhänge zwischen ICG-PDR und statischen Laborparametern .....	63
5.2.6 Sonographisch erhobene Parameter und biometrische Daten .....	64
<b>6. Diskussion</b> .....	66
6.1 Übersicht über die vorliegende Arbeit.....	66
6.2 Diagnostik der PSC .....	67
6.2.1 ICG-PDR als diagnostische Methode zur Erkennung der PSC .....	67
6.2.2 Laborchemische Parameter bei der PSC.....	71
6.2.3 Sonographische Parameter.....	74
6.2.4 Biometrische Parameter bei der PSC .....	77
6.2.5 Zusammenfassende Beurteilung.....	78
6.3 Hohe Durchschnittswerte der ICG-PDR.....	79
6.4 Einflüsse biometrischer Größen .....	80
6.4.1 Einfluss biometrischer Größen auf die ICG-PDR.....	80
6.4.2 Biometrische Daten und statische Laborparameter .....	85
6.5 Steatosis hepatis.....	85

<b>7. Zusammenfassung</b> .....	88
<b>8. Literaturverzeichnis</b> .....	90
<b>9. Tabellenverzeichnis</b> .....	103
<b>10. Abbildungsverzeichnis</b> .....	104
<b>11. Formelverzeichnis</b> .....	106
<b>12. Danksagung</b> .....	107

# 1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AP	alkalische Phosphatase
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CHE	Cholinesterase
C <sub>ICG</sub>	Konzentration von ICG
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CU	Colitis ulcerosa
DHC	Ductus hepaticus communis
EIM	extraintestinale Manifestationen
ERC	endoskopisch retrograde Cholangiographie
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
et al.	et alii
etc.	et cetera
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
ggf.	gegebenenfalls
ICG	Indocyaningrün
ICG-PDR	indocyanine green plasma disappearance rate
ICU	Intensive Care Unit
IgG4	Immunglobulin G4
ind.	indeterminata
INR	International Normalized Ratio
kg	Kilogramm
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratmeter
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
ln	natürlicher Logarithmus
LTx	Lebertransplantation
m	männlich
MC	Morbus Crohn
MCL	Medioclavicularlinie
MEGX	Monoethylglycinylidid
MELD	Model of End Stage Liver Disease
mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRC	Magnetresonanz-Cholangiographie
MWU	Mann-Whitney-U
n	Anzahl
NAFLD	nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NASH	nicht-alkoholische Steatohepatitis

nm	Nanometer
Nor-UDCA	Nor-Ursodeoxycholsäure
OBS	Oberbauchsonographie
Pat.	Patient(en)
path.	pathologisch
PA-V <sub>max</sub>	maximale Pfortader-Flussgeschwindigkeit
PDR	plasma disappearance rate
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
r	Korrelationskoeffizient
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
s	Sekunde
S.	Seite
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SD	Standardabweichung
sog.	sogenannt
t <sub>1/2</sub>	Halbwertszeit
u.	und
u.a.	unter anderem
U/l	Units pro Liter
UDCA	Ursodeoxycholsäure
V.	Vena
V <sub>max</sub>	maximale Geschwindigkeit
vs.	versus
w	weiblich
weibl.	weiblich
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
γGT	Gamma-Glutamyltransferase

## **2. Einleitung**

### **2.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen**

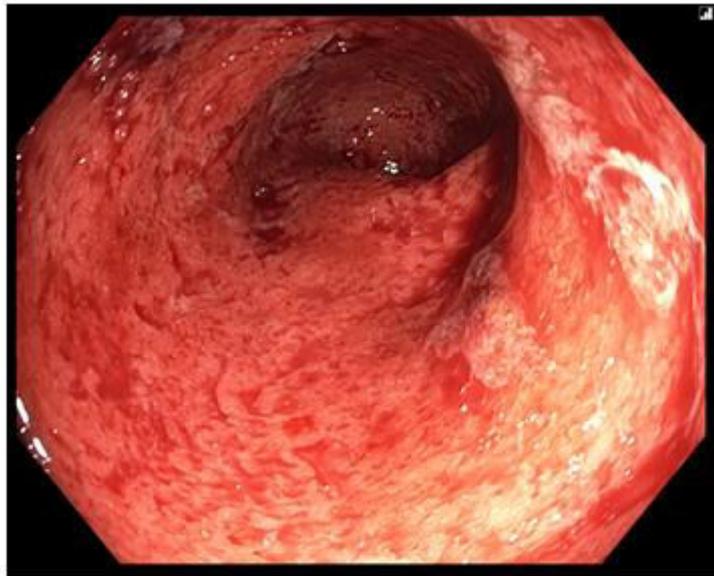
#### **2.1.1 Allgemeines**

Der Begriff chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) beinhaltet die beiden Entitäten Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU), welche durch eine immunvermittelte chronische Inflammation des Darmes gekennzeichnet sind (Abraham & Cho, 2009). Mischformen werden unter der Bezeichnung Colitis indeterminata zusammengefasst (Odze, 2015). Ätiologisch werden die CED auf ein komplexes Zusammenspiel von genetischer Disposition, Umwelteinflüssen und enteralem Mikrobiom zurückgeführt (Hanauer, 2006). Die Inzidenz zeigt eine steigende Dynamik, wobei für die CU ein Maximalwert von 24,3 pro 100.000 Personennjahre angegeben wurde (Burisch et al., 2013; Shivananda et al., 1996). Klinisch manifestieren sich die CED durch Diarrhöen mit und ohne Blutbeimengung, abdominelle Schmerzen und Gewichtsverlust. MC und CU weisen in ihrem Befallsmuster des Darmes (diskontinuierlich bzw. kontinuierlich) und der Ausbreitung über die intestinalen Wandschichten (transmural bzw. nicht-transmural) wichtige Unterschiede auf (Podolsky, 1991). Typisch für den Morbus Crohn ist das gehäufte Auftreten von Fisteln, Strikturen und intraabdominellen Abszessen. Mögliche Komplikationen bei der Colitis ulcerosa sind das toxische Megacolon und Blutungen (Baumgart & Sandborn, 2007). Bei beiden Unterarten besteht ein gegenüber der restlichen Bevölkerung erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome (E. R. Kim & Chang, 2014). Die Diagnosesicherung bei Verdacht auf eine CED besteht aus einer endoskopischen Untersuchung (Abb. 1) mit Histologiegewinnung. Ergänzende Befunde liefert ggf. eine radiologische Bildgebung (Shivananda et al., 1991; Vermeire et al., 2006). Die Therapie besteht je nach vorliegender Entität und Schweregrad aus einer Immunmodulation bzw. -suppression. Bei Komplikationen ist zudem häufig eine chirurgische Therapie notwendig (Carter et al., 2004; Talley et al., 2011).

#### **2.1.2 Extraintestinale Manifestationen (EIM)**

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen treten sehr häufig nicht auf den Darm begrenzt auf, sondern entwickeln einen systemischen Charakter mit Auftreten extraintestinaler inflammatorischer Manifestationen, welche letztendlich jedes Organsystem befallen können. Dabei können die EIM der eigentlichen CED auch zeitlich vorausgehen und in ihrer Stärke unabhängig von deren Krankheitsintensität bestehen. Nach einem Krankheitsverlauf von 30

Jahren ist bei 50% der Patienten mit dem Auftreten von mindestens einer EIM zu rechnen (Vavricka et al., 2015). Ihre Ätiologie ist nicht vollständig geklärt. Es wird jedoch von komplexen immunologischen Interaktionen ausgegangen, welche auch bei der Entstehung der intestinalen Grunderkrankung beteiligt sind. Häufig betroffene Organsysteme sind der Bewegungsapparat (periphere Arthritis, Spondylitis ankylosans, Osteoporose), die Haut (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum) und die Augen (Uveitis, Episkleritis) (Su et al., 2002). Eine weitere wichtige Gruppe stellen die hepatobiliären Manifestationen dar. Unter diesen ist die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) die häufigste und klinisch bedeutsamste (Rojas-Feria et al., 2013). Da sie in der hier vorliegenden Arbeit eine bedeutsame Rolle einnimmt, soll auf die PSC in den nachfolgenden Kapiteln detailliert eingegangen werden.



**Abb. 1: Endoskopisches Bild bei florider Colitis ulcerosa**  
Quelle: Endoskopie-Abteilung, Klinikum rechts der Isar

## **2.2 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)**

### **2.2.1 Definition**

Die primär sklerosierende Cholangitis ist eine chronisch verlaufende cholestatische Lebererkrankung, die durch anhaltende Entzündung, Zerstörung und Fibrose der intra- und extrahepatischen Gallenwege gekennzeichnet ist. In vielen Fällen verläuft die PSC progredient und führt im Endstadium zu Leberzirrhose, portaler Hypertension und Leberinsuffizienz (Lee &

Kaplan, 1995). Den einzigen effektiven Therapieansatz in fortgeschrittenen Stadien stellt derzeit eine Lebertransplantation dar (Schoning et al., 2015). Die Lebenserwartung ist im Vergleich zur Normalbevölkerung eingeschränkt (Takakura et al., 2017).

### **2.2.2 Epidemiologie und Risikofaktoren**

Die PSC zeigt eine geographische Variabilität mit gehäuftem Auftreten in Nordeuropa (Schrumpf & Boberg, 2001). Die Inzidenz beträgt bis zu 1,3 Fälle pro 100.000 Personenjahre und zeigt eine steigende Dynamik (Boberg et al., 1998; Boonstra et al., 2012; Molodecky et al., 2011). Die Prävalenz wurde in Schweden für 2005 mit bis zu 16,2 pro 100.000 Einwohner angegeben (Lindkvist et al., 2010). Das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen als das weibliche (bis 2:1) und das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 40 Jahren (Wiesner et al., 1989). Sehr häufig liegt zugleich eine CED in Form einer Colitis ulcerosa vor. Mit dem Morbus Crohn ist die PSC deutlich seltener vergesellschaftet. In populationsbezogenen skandinavischen Studien wurde für die PSC bei CED-Patienten eine Prävalenz von 2,3-7,6% ermittelt (Aitola et al., 1994; Heikius et al., 1997; Loftus et al., 1997). Häufig weist die mit der PSC gleichzeitig vorliegende chronisch entzündliche Darmerkrankung eine besondere Ausprägung auf. So wurde in einer Untersuchung an 71 PSC-Patienten mit gleichzeitig vorliegender CED das vermehrte Auftreten einer Backwash-Ileitis und einer Aussparung des Rektums beschrieben. Eine CU liegt bei der PSC meist als Pancolitis vor (Loftus et al., 2005). Allgemein wird davon ausgegangen, dass der PSC ein komplexes Muster aus genetischer Veranlagung und Umwelteinflüssen zugrunde liegt. (Horsley-Silva et al., 2016).

### **2.2.3 Pathogenese**

Ätiologie und Pathogenese der PSC sind bis heute nicht gut verstanden (Eaton et al., 2013). Es wird davon ausgegangen, dass es sich um eine multifaktoriell bedingte immunologisch vermittelte Erkrankung handelt, wobei einige typische Eigenschaften einer klassischen Autoimmunerkrankung fehlen (Abwesenheit spezifischer Autoantigene, fehlendes Ansprechen auf immunsuppressive Therapie). Eine häufig angeführte Theorie erklärt das Entstehen der PSC aus einem Zusammenspiel von genetischer Veranlagung, immunologischen Faktoren und zusätzlicher Schädigung der Gallenwege durch weitere Einflüsse wie biliäre Infektionen oder eine veränderte Zusammensetzung der Galle (Weismuller et al., 2008).

Wichtig ist die Abgrenzung zur sekundär sklerosierenden Cholangitis, die sich auf eine vorbestehende Pathologie des hepatobiliären Systems zurückführen lässt. Relevante Sonderformen

der PSC stellen die small-duct PSC (typische histologische Veränderungen bei unauffälliger Bildgebung), die IgG4-positive PSC (mit Überschneidungen zur autoimmunen Pankreatitis) und das Overlap-Syndrom mit der Autoimmunhepatitis dar (R. Chapman et al., 2010). Der häufig als klassisch beschriebene histologische Befund besteht aus einer progredienten Schädigung der kleinen, mittleren und großen Gallenwege, welche zu einer obliterierenden konzentrisch-periduktalen Fibrose führt (Zwiebelschalenfibrose). Es finden sich Infiltrate verschiedener Entzündungszellen mit Lymphozyten, Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten. Die betroffenen Gallengänge bilden im Verlauf Strikturen aus, gehen zugrunde und neigen in der Folge zu einer ungeordneten Proliferation. Im Endstadium resultiert aus diesen Vorgängen das Bild einer Leberzirrhose (Hirschfield et al., 2013).

#### **2.2.4 Natürlicher Verlauf und Komplikationen**

Im Verlauf der PSC kommt es regelhaft zum Auftreten von schweren Folgeerkrankungen und Komplikationen. Neben den Erscheinungen von zunehmender Leberinsuffizienz und portaler Hypertension bei Entwicklung einer biliären Zirrhose gilt es vor allem das deutlich erhöhte Risiko für das Entstehen von Malignomen zu beachten (Lutz et al., 2013). Besondere Bedeutung hat hierbei das cholangiozelluläre Karzinom (CCC), welches teils schon früh im Krankheitsverlauf auftritt und die Prognose drastisch verschlechtert (Tischendorf et al., 2006). Es wird zudem davon ausgegangen, dass das Vorliegen einer PSC einen unabhängigen Risikofaktor für das Entstehen eines kolorektalen Karzinoms darstellt. Das bei CU-Patienten ohnehin schon erhöhte Risiko für die Entwicklung dieses Tumors wird durch die gleichzeitig bestehende PSC dabei noch signifikant vergrößert (Jayaram et al., 2001). Als möglicher Mechanismus für diesen Zusammenhang wurde ein vermehrter Anfall von sekundären Gallensäuren im Darm erörtert (Lindstrom et al., 2012).

Neben den Tumoren gehören Komplikationen an den Gallenwegen (Choledocholithiasis, hochgradige, sog. dominante Strikturen), schwer beherrschbarer Juckreiz und die Entwicklung einer Osteoporose zu den relevanten Folgeerscheinungen der PSC (Talwalkar & Lindor, 2005).

#### **2.2.5 Therapie der PSC**

Eine effektive medikamentöse Therapie der PSC gestaltet sich bis heute aufgrund unvollständiger Kenntnisse über Pathogenese und Progression schwierig. Ansätze, die bei anderen cholestatisch verlaufenden Erkrankungen erfolgversprechend sind, erwiesen sich bei der PSC als

nicht ausreichend wirksam. Die am häufigsten diskutierte medikamentöse Therapie der PSC stellt die Gabe von Ursodeoxycholsäure (UDCA) dar (Cullen & Chapman, 2006).

In zwei früheren Arbeiten zur Behandlung mit UDCA konnte eine Tendenz zur Normalisierung pathologisch veränderter Laborparameter gezeigt werden. Eine signifikante Verbesserung in Bezug auf Endpunkte wie Lebertransplantation, Entwicklung eines Gallengangkarzinoms oder Tod war hingegen nicht zu beobachten (Lindor, 1997; Olsson et al., 2005). Dennoch wurde zwischenzeitlich die klinisch relevante Wirksamkeit des Medikaments hervorgehoben und dessen weitere Erprobung befürwortet (Cullen et al., 2008). Eine von Lindor et al. 2009 publizierte Studie ergab schließlich, dass hohe Dosen von UDCA mit einem verschlechterten Outcome und dem verstärktem Auftreten von unerwünschten Ereignissen im Vergleich zur Placebogruppe assoziiert waren (Lindor et al., 2009). Ebenso wurde bei Gabe von großen Mengen UDCA ein vermehrtes Auftreten von kolorektalen Karzinomen beobachtet (Eaton et al., 2011). Aus diesen Gründen wird der Einsatz von UDCA zur Therapie der PSC derzeit seitens europäischer Fachgesellschaften nicht als Standardtherapie empfohlen ("EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases," 2009).

Weitere medikamentöse Ansatzpunkte (wie etwa der Einsatz von klassischen Immunsuppressiva) erwiesen sich als nicht effektiv (Trauner et al., 2012). Anders stellt sich die Situation bei den Sonderformen der PSC wie dem Overlap-Syndrom mit der Autoimmunhepatitis oder der IgG4-positiven PSC dar, bei denen ein Therapieversuch mit immunsupprimierenden Medikamenten angezeigt ist (Culver & Chapman, 2011). Aufgrund der unbefriedigenden Situation in Bezug auf eine wirksame medikamentöse Therapie der PSC ist dieses Gebiet derzeit Gegenstand intensiver Forschung. Als Beispiele seien hierzu Ansatzpunkte wie die Erprobung eines UDCA-Derivats in Form von Nor-UDCA, der Einsatz von Antibiotika und die Entwicklung neuerer immunmodulatorischer Substanzen genannt (Lindor, 2011). Dies lässt auf eine verbesserte konservative Therapie der PSC in Zukunft hoffen.

Bei Auftreten von dominanten Stenosen ist eine endoskopisch-interventionelle Therapie mittels ERC angezeigt. Zur Verfügung stehen Methoden wie Ballondilatation mit und ohne Stenteinlage. Durch diese Behandlung wird das Outcome signifikant verbessert (Gotthardt et al., 2010; Stiehl et al., 1997).

Eine Lebertransplantation stellt derzeit die einzige kurative Therapie der PSC dar (Narumi et al., 1995). Dabei unterscheiden sich die Indikationen nicht wesentlich von denen bei anderen chronischen Lebererkrankungen. Sie umfassen unter anderem chronische Leberinsuffizienz sowie nicht beherrschbare Symptome eines erhöhten Pfortaderdrucks. Speziell bei der PSC können jedoch Komplikationen wie ein therapierefraktärer Juckreiz, wiederkehrende bakteri-

elle Cholangitiden und die Entwicklung eines cholangiozellulären Karzinoms eine LTx notwendig werden lassen (R. Chapman et al., 2010). Die Überlebenszeit nach Transplantation beträgt durchschnittlich 80-93,7% nach einem und 74-86,4% nach fünf Jahren (Brandsaeter et al., 2003; Graziadei et al., 1999).

Eine intensive Verlaufsbeobachtung bezüglich des Auftretens von Folgeerscheinungen und Komplikationen der PSC (insbesondere maligner Erkrankungen) erscheint obligat. Es bestehen hierzu Empfehlungen der Fachgesellschaften, welche die regelmäßige Durchführung von laborchemischen, sonographischen und endoskopischen Untersuchungen beinhalten ("EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases," 2009).

## **2.2.6 Diagnostik der PSC**

### **2.2.6.1 Allgemeine Diagnosekriterien**

Für die Diagnosestellung der PSC werden im Allgemeinen ein radiologischer Nachweis und der Ausschluss einer sekundär sklerosierenden Cholangitis mit spezifischer Ursache gefordert. Zudem können klinische und laborchemische Auffälligkeiten entscheidende Hinweise auf das Vorliegen der Erkrankung liefern. Für Sonderformen der PSC wie small-duct PSC und das Overlap-Syndrom zur Autoimmunhepatitis gelten zusätzliche Anforderungen für den Nachweis (Karlsen et al., 2017).

### **2.2.6.2 Symptome und klinisches Bild**

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist heute ein großer Teil der Patienten asymptomatisch und wird primär nur durch erhöhte Leberenzyme im Routinelabor auffällig (Kaplan et al., 2007). Eine schwedische Arbeitsgruppe beobachtete bei der Analyse von 305 PSC-Fällen eine mediane Latenz von 52 Monaten zwischen dem Auftreten pathologischer Laborwerte und der Manifestation von mit der Krankheit vereinbaren Symptomen (Broome et al., 1996). Erst im späteren Verlauf kann mit einer höheren Rate an symptomatischen Patienten gerechnet werden (Kingham et al., 2004).

Traten in der von Kaplan et al. 2007 publizierten Arbeit Symptome auf, handelte es sich in absteigender Häufigkeit um abdominelle Schmerzen (20,4%), Juckreiz (10,2%), Diarrhoe (8,2%), Ikterus (6,1%), Müdigkeit (6,1%) und Fieber (4,1%). Ein kleiner Teil der Patienten in dieser Untersuchung wurde erst durch Zeichen einer fortgeschrittenen Leberschädigung wie

Zirrhose und Aszites auffällig (Kaplan et al., 2007). Ältere Erhebungen ergaben teils deutlich größere Anteile initial symptomatischer Verlaufsformen (R. W. Chapman et al., 1980). Bei der klinischen Untersuchung sind gegebenenfalls unspezifische Befunde wie Hepatomegalie (in 43,6% der Fälle vorhanden) und/oder Splenomegalie (29,4%) zu erheben (Tischendorf et al., 2007).

### **2.2.6.3 Klinisch-chemische Laborparameter**

In der Literatur wird eine cholestatische Ausprägung der klassischen Laborparameter als typisches Kennzeichen der PSC dargestellt. Besondere Bedeutung wird dabei einer deutlichen Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) beigemessen (Silveira & Lindor, 2008). In der oben bereits angeführten, von Chapman 1980 veröffentlichten Studie wiesen 76% der untersuchten PSC-Patienten eine dreifach über die Norm erhöhte AP auf (R. W. Chapman et al., 1980). Eine im Normbereich liegende AP erlaubt jedoch nicht den Ausschluss einer PSC (Broome et al., 1996).

Trotz des cholestatischen Verlaufs der Krankheit ist die Bilirubin-Konzentration in etwa 60% der Fälle nicht pathologisch verändert. Die Serum-Aminotransferasen hingegen zeigen sich bei der PSC regelhaft über den zwei- bis dreifachen oberen Normwert erhöht (Silveira & Lindor, 2008). Bei Tischendorf et al. war bei 84% der untersuchten Patienten eine Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (ASAT) nachweisbar (Tischendorf et al., 2007). Es ist zu beachten, dass die zur Diagnose der PSC erhobenen Laborparameter trotz Vorliegens der Erkrankung nicht selten normwertig sind und im Krankheitsverlauf signifikante spontane Schwankungen zeigen können (Balasubramaniam et al., 1988).

Ausprägung und Dynamik einiger Laborparameter scheinen auch prognostische Aussagen zu erlauben. So geht das Absinken der AP unter das 1,5-fache der oberen Normgrenze mit einer Verbesserung der Prognose hinsichtlich hepatischer Komplikationen einher (Al Mamari et al., 2013). Eine länger als drei Monate anhaltende Erhöhung des Bilirubins erwies sich als Prädiktor für eine deutlich verkürzte Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten mit fehlendem bzw. nur passagerem Anstieg des Gesamtbilirubins (Tischendorf et al., 2007).

Autoantikörper treten bei der PSC zwar auf, verfügen aber über eine geringe Spezifität und wurden als Zeichen einer allgemeinen Dysregulation des Immunsystems gewertet (Hov et al., 2008).

#### **2.2.6.4 Bildgebende Verfahren**

Die nichtinvasive Oberbauchsonographie (OBS) besitzt nur eine geringe Sensitivität für die Erkennung einer vorliegenden PSC (R. Chapman et al., 2010). Dennoch stellt es in vielen diagnostischen Algorithmen das primär empfohlene bildgebende Verfahren bei klinischem Verdacht und auffälligen Laborparametern dar ("EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases," 2009). Regelmäßig kommt es zum Nachweis von fokalen Erweiterungen der Gallengänge und von Verdickungen deren Wand (Majoie et al., 1995). Weiterhin können unspezifische Zeichen von Störungen des hepatobiliären Systems erfasst werden. Hierzu zählen Cholelithiasis, Cholezystitis und eine im Vergleich zur Normalbevölkerung vergrößerte Gallenblase (Said et al., 2008; van de Meeberg et al., 1996). Standard- und Referenzmethode zur Diagnose einer PSC war lange Zeit die endoskopisch retrograde Cholangiographie (ERC). Bei erfahrenem Untersucher erreicht die Methode eine Sensitivität von 95% (LaRusso et al., 2006). Häufig erhobene Befunde sind multiple Strikturen und fokale Dilatationen der Gallenwege, die zum oftmals beschriebenen Bild des „Perlschnurmusters“ führen (siehe Abb. 2). Dabei weisen annähernd alle Patienten eine Beteiligung der intrahepatischen Gallenwege auf, wobei bei der Mehrheit sowohl die intra- als auch extrahepatischen Abschnitte betroffen sind (Charatcharoenwitthaya & Lindor, 2006). Einen großen Vorteil der ERC stellt die Möglichkeit einer gleichzeitigen Therapie (Behandlung dominanter Stenosen) und einer erweiterten Diagnostik (z.B. Bürstenzytologie oder Biopsieentnahme bei Verdacht auf cholangiozelluläres Karzinom) dar (Lutz et al., 2013).

Entscheidende Nachteile der Methode sind ihre relativ große Invasivität und die damit verbundene Häufigkeit von Komplikationen. So mussten laut einer Studie von Bangarulingam et al. über 10% der Patienten nach ERCP wegen einer Pankreatitis, Cholangitis, Perforation oder aufgrund von Blutungen behandelt werden. Besonders anfällig zeigten sich PSC-Patienten für das Auftreten einer bakteriellen Cholangitis nach ERCP im Vergleich zu Individuen, die sich aus anderen Gründen diesem Verfahren unterzogen hatten (Bangarulingam et al., 2009). Aus diesem Grund hat die Magnetresonanz-Cholangiographie (MRC) als nichtinvasives bildgebendes Verfahren, das zudem ohne Strahlenbelastung auskommt, in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. In den Leitlinien hat sie die ERCP als primäres diagnostisches Mittel zur Visualisierung der Gallenwege bei Verdacht auf PSC abgelöst (Kovac & Weber, 2016). Dabei ist ihre diagnostische Güte mit Sensitivität und Spezifität von 86% bzw. 94% nur geringfügig schlechter als die der ERC (Dave et al., 2010). Auch die verbesserte Kosteneffektivität spricht für den primären Einsatz der MRC (Talwalkar et al., 2004). Die ERC behält ihren Stellenwert in der Diagnostik bei primärem Verdacht auf das Vorliegen

interventionspflichtiger Stenosen und bei Fällen mit verringerter Aussagekraft der MRC (Lutz et al., 2013).



**Abb. 2: Typischer ERC-Befund bei PSC**  
Perlschnurartiges Bild mit Stenosen und dilatierten Abschnitten  
der Gallenwege  
Quelle: Endoskopie-Abteilung, Klinikum rechts der Isar

### **2.2.6.5 Histologie**

Bei Vorliegen eines für die PSC typischen Befundes in der Bildgebung liefert eine Leberbiopsie mit Histologiegewinnung in der Regel keine weiteren relevanten Informationen und stellt keine Routineuntersuchung zur primären Diagnosestellung mehr dar. Die oftmals als typisch beschriebene konzentrische zwiebelschalenartige Fibrose der Gallengänge mit Stenose und konsekutiver Obliteration findet sich nur in etwa 14% der Fälle (Burak et al., 2003; R. Chapman et al., 2010). Einen bleibenden Stellenwert besitzt die Biopsie jedoch in der Abgrenzung zu anderen Lebererkrankungen in unklaren Fällen sowie bei der Diagnose von small-duct PSC und Overlap-Syndromen zur Autoimmunhepatitis (W. R. Kim et al., 2000). Außerdem lässt sich anhand der Histologie eine Stadieneinteilung in vier Schweregrade (von beginnenden entzündlichen Veränderungen bis zur biliären Zirrhose) vornehmen (Ludwig et al., 1981).

### **2.2.6.6 Zusammenfassung**

Einfache Verfahren zum Nachweis einer PSC wie klinische Untersuchung und die Bestimmung von Laborparametern sind wenig sensitiv und auch im Verlauf nicht zuverlässig. Die relativ sensitive und spezifische Bildgebung ist einerseits in Form der ERC mit einer relativ hohen Rate an Komplikationen behaftet, andererseits stellt die Durchführung einer MRC einen nicht zu unterschätzenden Aufwand und Kostenfaktor dar. Es zeigt sich, dass weiterhin Bedarf nach schnell durchführbaren, sicheren und kostengünstigen Methoden zum Screening von Risikopatienten besteht und deren weitere Erforschung notwendig ist.

Einen möglichen Ansatzpunkt könnte hier die Evaluation von dynamischen Leberfunktionstests darstellen. Auf diese Untersuchungsverfahren, im Speziellen die bereits in vielen anderen Bereichen häufig eingesetzte Methode der ICG-PDR, soll im Folgenden detailliert eingegangen werden.

## **2.3 Dynamische Leberfunktionstests**

### **2.3.1 Allgemeines**

Bei Verdacht auf Erkrankungen des hepatobiliären Systems können neben den klassischen Laborparametern (statische Leberfunktionstests) auch sogenannte dynamische Leberfunktionstests zur erweiterten Diagnostik herangezogen werden. Die statischen Leberfunktionstests setzen sich aus den häufig routinemäßig bestimmten Werten von Transaminasen (ALAT, ASAT), Cholestaseparametern (AP,  $\gamma$ GT, Bilirubin) und Gerinnungsparametern (Quick, INR) zusammen. Sie erlauben Aussagen zur Synthese- und Exkretionsleistung der Leber, sowie über eine vorliegende Cholestase oder einen hepatozellulären Zelluntergang. Nachteile der statischen Leberfunktionstests sind die träge Reagibilität auf rasche Änderungen der momentanen Leberfunktion und der punktuelle Charakter der Messungen. Sie können daher nur eine beschränkte und indirekte Abbildung der aktuell bestehenden Leistungsfähigkeit der Leber liefern (Faybik & Hetz, 2006; Sakka, 2007).

Anders stellt sich die Situation bei den sogenannten dynamischen Leberfunktionstests dar. Diese beruhen auf der Bestimmung der hepatischen Metabolisierungs- bzw. Exkretionsrate einer dem Patienten applizierten Substanz und liefern ein direktes Abbild der momentan tatsächlich vorliegenden Leberfunktion (Gonnert et al., 2012). Für einige dieser Untersuchungsmethoden konnte eine Überlegenheit gegenüber den statischen Laborparametern in Bezug auf Diagnose und Prognose von Leberfunktionsstörungen nachgewiesen werden

(Kortgen et al., 2009; Oellerich & Armstrong, 2001; Ranek et al., 1976). Wichtige Vertreter der dynamischen Leberfunktionstests sind die Elimination von Koffein, Lidocain (MEGX-Test) und Galaktose (Jalan & Hayes, 1995). Eine in jüngerer Zeit häufig diskutierte Methode ist überdies der  $^{13}\text{C}$ -Methacetin-Atemtest (LiMAX) zur Bestimmung der aktuellen Leberfunktion. Es finden sich in der Literatur sowohl im leberchirurgischen als auch intensivmedizinischen Kontext Hinweise auf eine signifikante prognostische Aussagekraft dieses Tests (Jara et al., 2014; Kaffarnik et al., 2013). Derzeit am weitesten verbreitet ist allerdings die Bestimmung der Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) (Gupta et al., 2012). Sie nimmt in dieser Arbeit eine zentrale Rolle ein und soll deshalb im Folgenden näher beschrieben werden.

### **2.3.2 Indocyaningrün**

Bei der dynamischen Leberfunktionsbestimmung mittels Indocyaningrün (ICG) wird die hepatische Exkretionsrate dieser Indikatorsubstanz, welche nunmehr seit etwa 50 Jahren im klinischen Einsatz ist, gemessen (Hope-Ross et al., 1994). Bei ICG handelt es sich um einen wasserlöslichen, anionischen und inerten Farbstoff, der intravenös injiziert werden kann. Die Substanz ist fluoreszierend und absorbiert im infraroten Bereich. Nach Applikation bindet sie hauptsächlich an Albumin und  $\beta$ -Lipoproteine. ICG wird unverändert und nahezu ausschließlich hepatobiliär eliminiert. Es wird selektiv und ATP-unabhängig von Hepatozyten aufgenommen und dann von diesen später ATP-abhängig in die Galle ausgeschieden, wo es nach ca. acht Minuten nachweisbar wird. Es findet keine Metabolisierung statt und der Farbstoff unterliegt keinem enterohepatischen Kreislauf. Die Ausscheidungsrate von ICG ist abhängig von Leberblutfluss, zellulärer Funktion und biliärer Exkretion (Faybik et al., 2004; Sakka, 2007).

Die am häufigsten verwendeten Parameter zur Angabe der Eliminationsgeschwindigkeit von ICG sind die Indocyaningrün-Plasma-Verschwinderate (indocyanine green plasma disappearance rate, ICG-PDR), welche die prozentuale Abnahme der ICG-Konzentration im Blut pro Minute beschreibt (%/min) und die ICG-R15, die den nach 15 Minuten verbleibenden Anteil der initialen Plasmakonzentration (in Prozent) angibt. Eine Einschränkung der Leberfunktion wird durch erniedrigte Werte der ICG-PDR bzw. durch eine Erhöhung der R15 angezeigt. Weitere bestimmbare Größen sind Plasmahalbwertszeit und Blutclearance von ICG (Vos et al., 2014).

Der Goldstandard für die Messung der ICG-PDR besteht aus der Durchführung einer Serie

von Blutentnahmen mit photometrischer Messung der jeweiligen Konzentrationen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine nichtinvasive, pulsdensitometrische Methode, die sich von der Pulsoxymetrie ableitet und eine transkutane kontinuierliche Bestimmung der ICG-Plasmakonzentration erlaubt, für den klinischen Einsatz ausreichend genaue Werte liefert (Sakka et al., 2000). Der nach diesem Prinzip funktionierende und in dieser Arbeit thematisierte Messaufbau (LiMON, Pulsion Medical Systems München) wird im Kapitel Material und Methoden genauer beschrieben.

### 2.3.3 Aktueller Stand der Forschung

Die ICG-PDR wird derzeit vor allem im intensivmedizinischen Bereich als Mittel zur Abschätzung von Leberfunktion, hämodynamischer Situation und Prognose bei kritisch kranken Patienten eingesetzt. Dieser Verwendung liegen mehrere Studien zugrunde, von denen einige wichtige im Folgenden kurz umrissen werden sollen.

Von Inal et al. konnte 2009 gezeigt werden, dass die mittels LiMON bestimmte ICG-PDR einen aussagekräftigen Parameter zur Abschätzung der Prognose bei *septischen* Patienten auf Intensivstationen darstellt. Die überlebenden Patienten hatten dabei signifikant höhere Werte, während ein Ergebnis von unter 8%/min mit einem insgesamt sehr schlechten Outcome verbunden war. Der Einzelparameter ICG-PDR zeigte zudem eine dem APACHE II Score gleichwertige prognostische Aussagekraft (Inal et al., 2009).

Vergleichbare Ergebnisse hatte auch eine große retrospektive Studie von Sakka et al. unter Einschluss von 336 *kritisch kranken Patienten* erbracht. Auch hier war mittels ICG-PDR eine ebenso gute Vorhersage der Überlebensrate wie mit APACHE II und SAPS II möglich (Sakka et al., 2002). Schon zuvor waren für die invasive Messung der ICG-Clearance ähnliche prospektive Daten publiziert worden (Kimura et al., 2001). Hierbei wurde gezeigt, dass eine fehlende Tendenz zum Anstieg einer pathologisch erniedrigten Eliminationsrate mit einer eingeschränkten Prognose einhergeht. Klassische Laborparameter wie ALAT oder Bilirubin waren hier in ihrer diagnostischen Wertigkeit der ICG-Clearance unterlegen.

Auch bei *nichtseptischen Intensivpatienten* stellt die ICG-PDR einen prognostischen Marker dar. So waren die perioperativ bestimmte Werte von ICG-PDR und R15 unabhängige Prädiktoren für die postoperative Verweildauer auf der ICU nach kardiochirurgischen Eingriffen (Sander et al., 2009; Weis et al., 2014).

Ein weiteres wichtiges Einsatzgebiet der ICG-PDR stellen Patienten mit *akut auf chronischem* Leberversagen dar. Hier dient das Verfahren vor allem der Abschätzung des Schweregrads,

des weiteren Verlaufs und der möglichen Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Bei Merle et al. stellte die ICG-PDR bei 25 Patienten mit akutem Leberversagen einen aussagekräftigen Prädiktor für das Outcome dar (Erholung der Leberfunktion, Lebertransplantation, Tod)(Merle et al., 2009). Die ICG-PDR war zudem in einer großen Studie der bedeutendste Prädiktor des Überlebens von Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Zipprich et al., 2010). Eine Integration der ICG-PDR mit dem MELD-Score (MELD-ICG) erbrachte eine gegenüber der alleinigen Beurteilung der MELD-Werte deutlich verbesserte prognostische Aussagekraft. Auch in weiteren Arbeiten wurden vergleichbare Modelle konstruiert und validiert (Feng et al., 2014; Yunhua et al., 2018).

Neben der internistischen und operativen Intensivmedizin spielt der Parameter ICG-PDR auch in der Leberchirurgie eine Rolle. Hier kann er zur Abschätzung des Risikos von postoperativem Organversagen nach Resektion dienen oder zur präoperativen Bestimmung des maximal tolerierbaren Resektionsausmaßes herangezogen werden (de Liguori Carino et al., 2009; Imamura et al., 2005). Von Ohwada et al. wurde empfohlen, bei einer ICG-PDR von unter 9% auf eine Leberteileresektion zu verzichten, da dies einen Prädiktor für einen komplizierten Verlauf mit erhöhter Gefahr eines postoperativen Leberversagens darstellt (Ohwada et al., 2006). Zudem kann nach erfolgter Transplantation der Zustand und die Leistungsfähigkeit des Spenderorgans überwacht werden und eine Prognose über die perioperative Mortalität gestellt werden (Levesque et al., 2009; Olmedilla et al., 2009).

### 3. Fragestellung

Die in den vorigen Kapiteln dargelegten Umstände zeigen, dass für die PSC derzeit keine ausreichend zuverlässige diagnostische Methode mit geringer Invasivität zur Verfügung steht. Eine frühe Diagnosestellung wäre aufgrund der geschilderten Konsequenzen jedoch äußerst wünschenswert. Eine Option könnten dabei dynamische Leberfunktionstests - darunter besonders die ICG-PDR - darstellen, die durch jüngere Erkenntnisse zunehmend an Bedeutung in der Klinik gewonnen haben.

Die *primäre Fragestellung* dieser Arbeit lässt sich also wie folgt formulieren:

**Kann der dynamische Leberfunktionstest der ICG-PDR eine zuverlässige diagnostische Aussage über das Vorliegen einer PSC (bei Risikopatienten mit Colitis ulcerosa) liefern?**

Die für diese Arbeit verwendeten Datenbanken konnten auch für die Analyse weiterer relevanter Fragestellungen herangezogen werden.

Diese *sekundären Fragestellungen* waren:

- Untersuchung von Zusammenhängen zwischen biometrischen Daten und ICG-PDR/statischen Laborparametern
- Untersuchung von Zusammenhängen zwischen sonographisch erhobenen Größen und ICG-PDR/statischen Laborparametern
- Häufigkeit und Verteilung pathologischer Werte von ICG-PDR und statischen Laborparametern
- Untersuchung von Zusammenhängen zwischen ICG-PDR und statischen Laborparametern

## 4. Material und Methoden

### 4.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit gibt die Ergebnisse der retrospektiven Auswertung einer prospektiv angelegten Datenbank wieder. Ab dem Jahr 2012 wurden Patienten der Ambulanz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen des Klinikums rechts der Isar systematisch bezüglich verschiedener klinisch relevanter Parameter erfasst. Neben der Erhebung einer ausführlichen Anamnese und der Bestimmung der klassischen Leberwerte im Labor wurde auch regelhaft eine Leberfunktionsmessung mittels LiMON durchgeführt (s.u.). Aus diesem Kollektiv wurden Patienten nach folgenden Einschlusskriterien ausgewählt, um die oben angeführten Fragestellungen zu untersuchen:

*Seit mindestens einem Jahr endoskopisch-bioptisch gesicherte Colitis ulcerosa bzw. indeterminata und/oder Vorliegen einer primär sklerosierenden Cholangitis.*

Um die Anzahl der PSC-Fälle für die Auswertung zu erhöhen, wurden auch Daten von PSC-Patienten ohne vorbekannte Colitis ulcerosa, bei welchen in der hepatologischen Ambulanz eine LiMON-Messung durchgeführt worden war, herangezogen. Nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten mit alleinigem Morbus Crohn aufgrund des geringeren Risikos an einer PSC zu erkranken. Zudem galten folgende weitere Ausschlusskriterien:

*Schwere hepatische Vorerkrankungen wie Hepatitis, Zirrhose oder Malignome, aktive extrahepatische maligne Erkrankungen und Schwangerschaft.*

Die Diagnose einer PSC galt als gesichert bei vorliegender charakteristischer Bildgebung mittels MRC bzw. ERC oder bei typischem histologischen Befund in der Leberbiopsie.

### 4.2 Datengewinnung und Vergleichsgruppen

In einem ersten Schritt erfolgte die Sichtung der Datenbank und Auswahl von geeigneten Patienten nach den oben genannten Kriterien. Dies erfasste LiMON-Messungen innerhalb eines Zeitraums von Januar 2012 bis Januar 2014. Es folgte eine primäre Auswertung von Leberwerten und ICG-PDR, welche während der gleichen Vorstellung in der Ambulanz erhoben worden waren. Zudem wurden noch fehlende anamnestische Daten über ein Aktenstudium gewonnen.

In einem zweiten Schritt wurden Patienten identifiziert, bei welchen zusätzlich zur primären Datenanalyse die Auswertung einer in möglichst geringem zeitlichen Abstand durchgeführten Oberbauchsonographie angestrebt werden sollte. Dies sollte der Erkennung von Hinweisen

auf eine zum Zeitpunkt der PDR-Messung nicht bekannte PSC und somit der korrekten Zuordnung zur entsprechenden Gruppe in der Auswertung (PSC/Nicht-PSC) dienen. Bei vorliegender höherwertiger Bildgebung (MRC/ERC) sollte diese vorrangig berücksichtigt werden. Durch die Auswertung der Ultraschallbefunde sollten überdies möglicherweise zusätzlich vorhandene relevante Lebererkrankungen erfasst werden.

Kriterien für eine gezielte Sichtung von OBS-Befunden waren:

*ICG-PDR mit einem Wert von  $< 20\%/min$  und/oder pathologische Ausprägung der bestimmten Laborparameter. Zudem wurden sonographische Untersuchungen der PSC-Patienten zur besseren Vergleichbarkeit ausgewertet.*

Im Allgemeinen galt folgender Algorithmus für die Zuordnung zu den Vergleichsgruppen:

#### Nicht-PSC

Patienten mit normaler ICG-PDR und normalen Laborparametern;

Patienten mit unauffälliger Bildgebung bei pathologischer ICG-PDR und/oder pathologischem Labor. Hierbei war die jeweilige höherwertige Bildgebung wie oben bereits erwähnt der ausschlaggebende Faktor (Sonographie  $<$  MRC  $<$  ERC).

#### PSC:

Patienten mit bereits vorbekannte PSC;

Patienten, bei welchen im Rahmen der Anlage der o.g. prospektiven Datenbank eine PSC neu diagnostiziert wurde (Veranlassung einer definitiven Diagnostik mittels Cholangiographie und/oder Histologie bei suspekter Symptomatik, Auffälligkeiten von Leberwerten, ICG-PDR, Oberbauchsonographie, etc.)

### **4.3 Das LiMON-System von Pulsion Medical Systems München**

#### **4.3.1 Technischer Aufbau und Messprinzip**

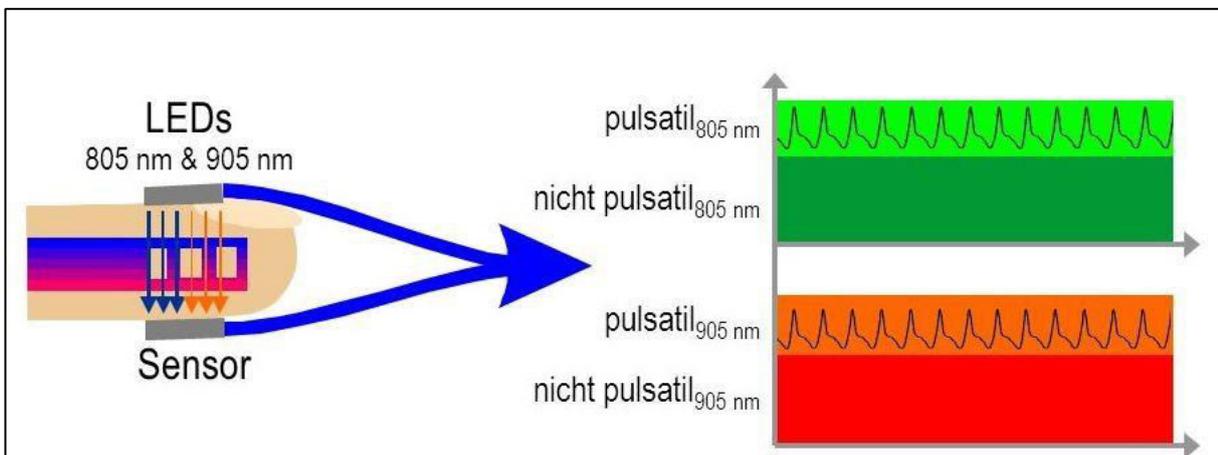
Die in dieser Studie ausgewerteten ICG-PDR-Messungen wurden mit dem System LiMON der Firma Pulsion Medical Systems in der gastroenterologischen Ambulanz des Klinikums rechts der Isar durchgeführt. Der Aufbau besteht hierbei aus dem eigentlichen Messgerät (LiMON-Modul, Abb. 3) mit entsprechender Software und einem Fingerclip, über welchen die aktuelle ICG-Konzentration im Blut mittels Pulsdensitometrie bestimmt werden kann. Hierfür wird die pulsatile und nicht-pulsatile Absorption von Licht bei zwei verschiedenen

Wellenlängen gemessen (805nm und 905nm, Abb. 4). Die aktuelle ICG-Konzentration ergibt sich aus der folgenden Formel:

$$C_{ICG} = \frac{\text{pulsatil}_{905nm} / \text{nichtpulsatil}_{905nm}}{\text{pulsatil}_{805nm} / \text{nichtpulsatil}_{805nm}} \quad (\text{Formel 1})$$



**Abb. 3: LIMON-Modul**  
Abdruck mit freundlicher Genehmigung durch Pulsion Medical Systems, München



**Abb. 4: Prinzip der pulsdensitometrischen Konzentrationsbestimmung von ICG**  
Abdruck mit freundlicher Genehmigung durch Pulsion Medical Systems, München

Nach Injektion eines ICG-Bolus stellt sich nach einem primären Konzentrationspeak und einer kurzen Rezirkulationsphase eine dritte Phase mit langsam abnehmender ICG-Konzentration ein, welche die hepatische Elimination repräsentiert und über einige Minuten aufgezeichnet wird (Abb. 5). Hieraus kann durch Rückwärtsextrapolation bis zum Zeitpunkt

der ICG-Injektion die (virtuelle) Ausgangskonzentration, die Halbwertszeit und hierüber schließlich die Eliminationsrate berechnet werden (De Gasperi et al., 2016; Vos et al., 2014). Die ICG-PDR ergibt sich demnach aus folgender Formel und beschreibt die prozentuale Abnahme der ICG-Konzentration pro Minute:

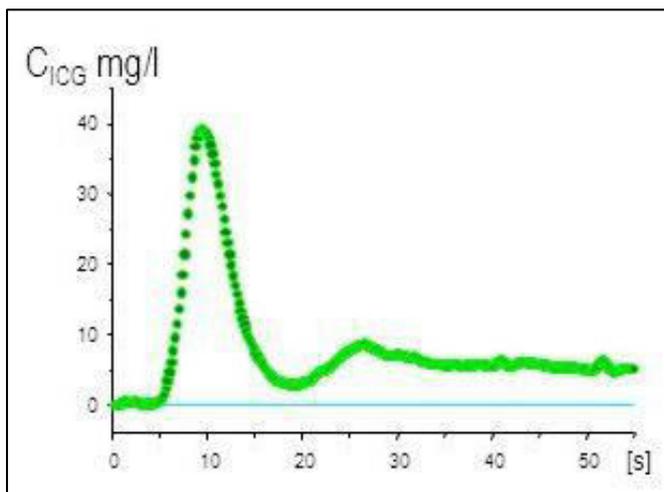
$$ICG-PDR = \ln 2 / t_{1/2} \times 100 \text{ (in \% / min)} \quad \text{Normbereich: } 18-25\% / \text{min} \quad \text{(Formel 2)}$$

In: natürlicher Logarithmus;  $t_{1/2}$ : Halbwertszeit von ICG

Ein weiterer Parameter, der sich aus den Messungen des LiMON-Systems berechnen lässt, ist die ICG-R15 (Retentionsrate von ICG nach 15 Minuten):

$$ICG-R15 = C_{ICG\ 15min} / C_{ICG\ 0min} \times 100 \text{ (in \%)} \quad \text{Normbereich: } 0-10\% \quad \text{(Formel 3)}$$

$C_{ICG\ 15min}$ : ICG-Konzentration nach 15min;  $C_{ICG\ 0min}$ : Ausgangskonzentration von ICG



**Abb. 5: Typischer Konzentrationsverlauf nach ICG-Injektion:**

Initialer Konzentrationspeak, Rezirkulationsphase und Phase der langsam abnehmenden Konzentration, in welcher die Berechnung der ICG-PDR erfolgt.

Abdruck mit freundlicher Genehmigung durch Pulsion Medical Systems München

#### 4.3.2 Messung der ICG-PDR

Vor Messung der ICG-PDR mittels LiMON wird der Patient auf einer Liege platziert und der Fingerclip des Messaufbaus so an einer Hand angebracht, dass dieser während des gesamten Messvorgangs erschütterungsfrei zu liegen kommt. Das Gerät wird gestartet und die zur ICG-Dosisberechnung erforderlichen Patientendaten wie Größe und Gewicht erfasst. Die errechnete

te Dosis ICG (0,25mg/kg KG) wird nach Auflösung des Farbstoffpulvers in eine handelsübliche Spritze aufgezogen. Am zum Fingerclip kontralateralen Arm wird ein periphervenöser Zugang geschaffen. Nach diesen Vorbereitungen wird abgewartet, bis das LiMON-System ein stabiles, pulssynchrones Signal über den Fingerclip ableitet. Zum Starten der Messung wird dann zügig der Farbstoff intravenös injiziert. Sofort darauf erfolgt eine Spülung des venösen Zugangs mit 10ml isotonischer Kochsalzlösung, um das Anfluten des ICG-Bolus in der Zirkulation zu beschleunigen.

Während des nun folgenden Messvorgangs, der etwa 5-8 Minuten dauert, wird der Patient angewiesen, weiterhin möglichst ruhig zu liegen, um eine Irritation des Fingerclips zu vermeiden. Nach Ablauf der Untersuchung werden die ermittelten Werte von ICG-PDR und R15 durch das LiMON-Gerät angezeigt. Die graphische Darstellung des Verlaufs der ICG-Blutkonzentration wird auf einem Ausdruck festgehalten. Der venöse Zugang wird abschließend entfernt und die Einstichstelle verbunden.

#### **4.4 Laboruntersuchungen**

Neben der Auswertung der LiMON-Messungen erfolgte auch eine Analyse der statischen Laborparameter. Die Blutentnahme war in den untersuchten Fällen stets direkt vor der Messung der ICG-PDR nach Anlage des periphervenösen Zugangs erfolgt. Laboruntersuchungen anderen Datums wurden nicht berücksichtigt. Es wurden folgende Marker miteinbezogen: Die Cholestase-Parameter Bilirubin, Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ GT) und alkalische Phosphatase (AP); Laborparameter die eine Schädigung des Leberparenchyms anzeigen: Alanin-Aminotransferase (ALAT bzw. GPT) und Aspartat-Aminotransferase (ASAT bzw. GOT); die Cholinesterase (CHE) zur Untersuchung der Syntheseleistung der Leber. Sämtliche ausgewerteten Laboruntersuchungen wurden im Zentrallabor des Klinikums Rechts der Isar als Routineanforderungen durchgeführt. Die hierfür gängigen Normbereiche sind in Tab. 1 angeführt.

**Tab. 1: Normwerte der ausgewerteten Laborparameter**  
(m: männlich; w: weiblich)

	Geschlecht	Normbereich	Einheit
AP	m	40-129	U/l
	w	35-104	U/l
Bilirubin		< 1,2	mg/dl
γGT	m	< 66	U/l
	w	< 39	U/l
ASAT	m	10-50	U/l
	w	10-35	U/l
ALAT	m	10-50	U/l
	w	10-35	U/l
CHE		5320-12920	U/l

Angaben des Zentrallabors des Klinikums rechts der Isar

#### 4.5 Anamnestische Daten und Aktenstudium

Zusätzlich zu den oben genannten Untersuchungen waren von den Patienten der gastroenterologischen Ambulanzen des Klinikums rechts der Isar verschiedene weitere Parameter erhoben worden. Hierzu zählen biometrische Daten wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Körpergröße und Body-Mass-Index (BMI). Der Zustand der Patienten zum Zeitpunkt der ICG-PDR-Messung bezüglich der vorliegenden chronisch entzündlichen Darmerkrankung konnte aus den Aufzeichnungen und Arztbriefen des jeweiligen Untersuchungstags ermittelt werden. Weitere Daten wurden durch ein Studium der Patientenakten aus den Archiven gewonnen. So konnte der Zeitpunkt der erstmaligen Manifestation sowie der ärztlichen Diagnose der CED bzw. einer eventuell vorliegenden PSC ermittelt werden. Zudem wurde in den Akten nach einer histologischen Bestätigung der Colitis ulcerosa und nach der endoskopisch bestimmten maximalen Ausdehnung der Erkrankung auf den Darm gesucht. Weitere Fragestellungen betrafen das Vorhandensein anderer Vorerkrankungen mit besonderer Beachtung von schweren hepatischen Grundleiden wie Karzinomen, Metastasen, Leberzirrhose und Hepatitis, die Ausschlusskriterien für die Studie darstellten. Zudem erfolgte eine Abschätzung des Schweregrads der Colitis ulcerosa (Symptomatik, Komplikationen, extraintestinale Manifestationen, Krankenhausaufenthalte, Operationen) und eine ausführliche Bestandsaufnahme aller zur Behandlung der CED bisher eingenommenen Arzneimittel. Abschließend wurde ein eventuell vorhandener Noxenabusus bezüglich Nikotin und Alkohol erfasst.

## 4.6 Oberbauchsonographie

Wie oben geschildert bestand die erste Phase der Auswertung aus einer Analyse von Laborparametern, ICG-PDR und anamnestischen Daten. Hieraus wurde eine Subgruppe von Patienten ermittelt, von welchen Befunde einer in möglichst geringem zeitlichen Abstand zur PDR-Messung durchgeführten Oberbauchsonographie ausgewertet werden sollten. Die Individuen dieser Gruppe erfüllten mindestens eines der folgenden Kriterien: Vorhandensein einer primär sklerosierenden Cholangitis, ein Wert der ICG-PDR unter 20%/min, pathologische Werte der Cholestaseparameter (AP,  $\gamma$ GT, Bilirubin), Transaminasen (ALAT, ASAT) oder der Cholinesterase. Hierbei wurden erniedrigte Werte von AP,  $\gamma$ GT, Bilirubin, ALAT und ASAT sowie erhöhte Werte der CHE nicht berücksichtigt.

Die Sonographien waren in der entsprechenden Abteilung des Klinikums Rechts der Isar durchgeführt worden. Es wurden folgende Parameter in der Oberbauchsonographie erfasst und für die Studie ausgewertet: Lebergröße in der Medioclavicularlinie (MCL), Weite des DHC, maximale Blutflussgeschwindigkeit in der Pfortader ( $PA-V_{max}$ ), Nachweis steatotischer Leberveränderungen und Vorliegen von Hinweisen auf eine PSC. In Tab. 2 sind gängige Normwerte für die Lebergröße in der MCL (Kratzer et al., 2003), die maximale Pfortader-Flussgeschwindigkeit (McNaughton & Abu-Yousef, 2011) und die Weite des DHC (Bowie, 2000) zusammengefasst.

**Tab. 2: Normbereiche für die sonographisch erhobenen Parameter**  
(nach Kratzer et al., 2003; McNaughton & Abu-Yousef, 2011; Bowie, 2000)

Lebergröße MCL	< 16cm
PA-Vmax	> 16cm/s
Weite des DHC	< 6-7mm

Bei Z.n. Cholezystektomie und in höherem Lebensalter sind höhere Werte für den DHC zu erwarten (Niederau et al., 1983)

## 4.7 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS Statistics Version 24.0 von IBM verwendet. In der deskriptive Statistik erfolgte die Darstellung der kontinuierlichen Variablen durch Angabe von Mittelwert/Median, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert. Die Verteilung kategorialer Variablen wurde in Prozent angegeben.

Die Korrelationsanalysen erfolgten mittels des Verfahrens nach Spearman-Rho. Zur Erstel-

lung der vergleichenden Statistik fanden Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test und der exakte Test nach Fisher Verwendung. Die Anforderungen für einen t-Test waren bei häufig kleinen Vergleichsgruppen in der Regel nicht gegeben. Zur Bestimmung der diagnostischen Güte verschiedener Parameter wurden ROC-Analysen durchgeführt. Zudem wurden Regressionsanalysen (linear und binär logistisch) erstellt. Das gewählte Signifikanzniveau für die statistischen Tests lag bei  $p=0,05$ . Tabellen und Grafiken entstanden unter Verwendung von SPSS und Microsoft Excel 2010.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Deskriptive Statistik

#### 5.1.1 Vorbekannte Diagnosen der Studienpopulation

Von den 99 in die Studie eingeschlossenen Patienten litten 90 (90,9%) an einer Colitis ulcerosa. Ein Patient (1,0%) war an einem Morbus Crohn erkrankt (bei zusätzlich vorliegender PSC). Bei sechs Patienten (6,1%) bestand die Diagnose einer Colitis indeterminata bzw. waren in der Krankengeschichte wechselnde Zuordnungen zu CU und MC erfolgt. Zwei Patienten (2,0%), die an einer PSC erkrankt waren, wiesen keine CED auf (Tab. 3).

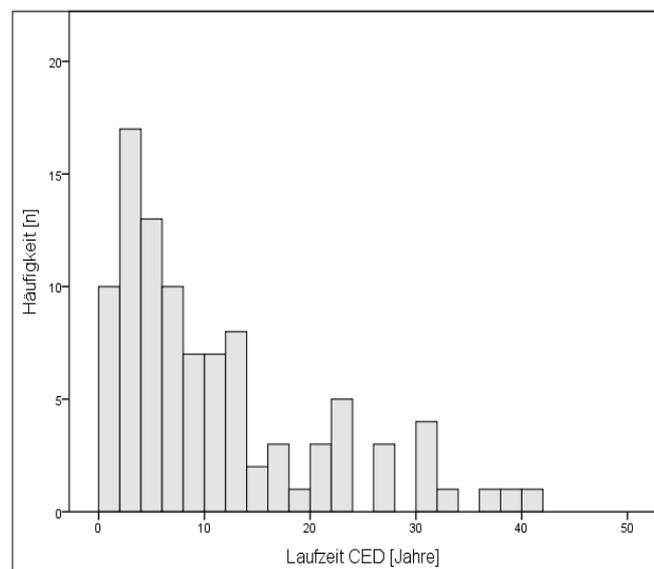
Die mittlere Zeit seit Diagnosestellung der CED bei Durchführung der ICG-PDR-Messung betrug 10,6 Jahre (SD 9,7 Jahre; Median 7,0 Jahre). Die minimale Laufzeit war ein Jahr, die maximale 40 Jahre (Tab. 4; Abb. 6).

**Tab. 3: Vorbekannte CED der Studienpopulation**

	Anzahl	Prozent
CU	90	90,9
Colitis ind.	6	6,1
MC	1	1,0
Keine CED	2	2,0

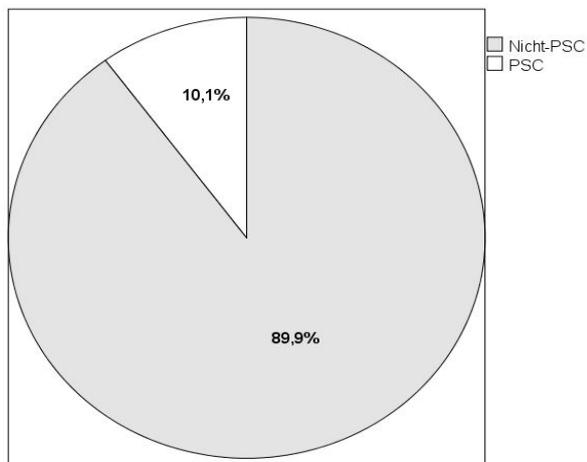
**Tab. 4: Laufzeit bei vorbekannter CED**

	Jahre
Mittelwert	10,6
Median	7,0
SD	9,7
Minimum	1
Maximum	40



**Abb. 6: Laufzeit bei vorbekannter CED**

Von den 99 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren zehn vorbekannt an einer PSC erkrankt (10,1%). Bei den übrigen 89 war bisher keine solche Diagnose gestellt worden (89,9%; Abb. 7).



**Abb. 7: Anteil von PSC-Patienten an der Studienpopulation**

**Tab. 5: Geschlechterverteilung der PSC-Patienten**

	Anzahl	Prozent
männlich	6	60,0
weiblich	4	40,0

**Tab. 6: CED bei vorbekannter PSC**

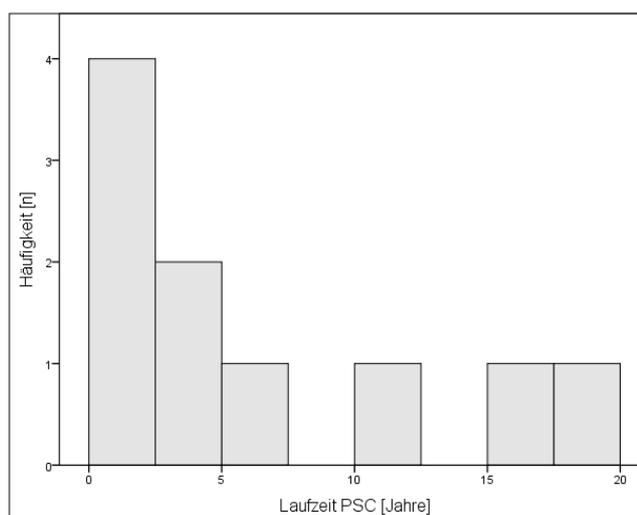
	Anzahl	Prozent
CU	7	70,0
MC	1	10,0
keine CED	2	20,0

Die Gruppe der PSC-Patienten setzte sich aus 6 Männern und 4 Frauen zusammen (Tab. 5). Hierbei waren 7 Patienten an einer Colitis ulcerosa und ein Patient an einem Morbus Crohn erkrankt. Bei zwei der eingeschlossenen Patienten war bei bekannter PSC bisher keine CED nachgewiesen worden (Tab. 6).

Die mittlere Zeit seit Diagnosestellung bei vorliegender PSC betrug zum Zeitpunkt der ICG-PDR-Messung 5,8 Jahre bei einem Median von 3,0 Jahren (Standardabweichung 6,3 Jahre; Minimum 1 Jahr; Maximum 18 Jahre; siehe auch Tab. 7 und Abb. 8).

**Tab. 7: Laufzeit bei vorbekannter PSC**

	Jahre
Mittelwert	5,8
Median	3,0
SD	6,3
Minimum	1
Maximum	18



**Abb. 8: Laufzeit bei vorbekannter PSC**

### 5.1.2 Biometrische Eigenschaften der Studienpopulation

Von den 99 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 58 männlich (58,6%) und 41 weiblich (41,4%). Das mittlere Alter bei der Messung der ICG-PDR betrug 42,3 Jahre (Median: 40 Jahre; Standardabweichung 15,5 Jahre). Der jüngste Patient war 17 Jahre, der älteste 73 Jahre alt. Der Mittelwert der Körpergröße lag bei 174,9cm (Median 174cm; Standardabweichung 9,9cm). Die minimale Körpergröße betrug 154cm, die maximale 196cm. Das mittlere Körpergewicht betrug 73,8kg (Median 72,0kg; Standardabweichung 16,0kg; Maximum 116kg; Minimum 41kg). Aus den vorigen beiden Parametern wurde der BMI errechnet. Hierbei betrug der Mittelwert 24,0kg/m<sup>2</sup> (Median 23,3kg/m<sup>2</sup>; Standardabweichung 4,4kg/m<sup>2</sup>; Maximum 39,1kg/m<sup>2</sup>; Minimum 16,0kg/m<sup>2</sup>).

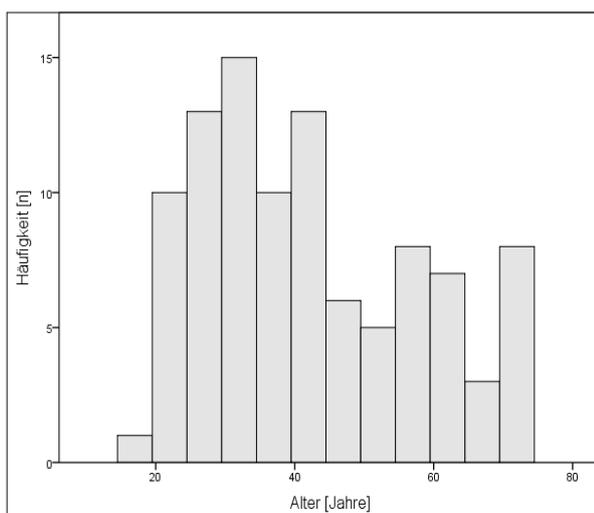
Die Verteilung der biometrischen Parameter ist in Tab. 8-9 und Abb. 9-12 dargestellt.

**Tab. 8: Geschlechterverteilung der Studienpopulation**

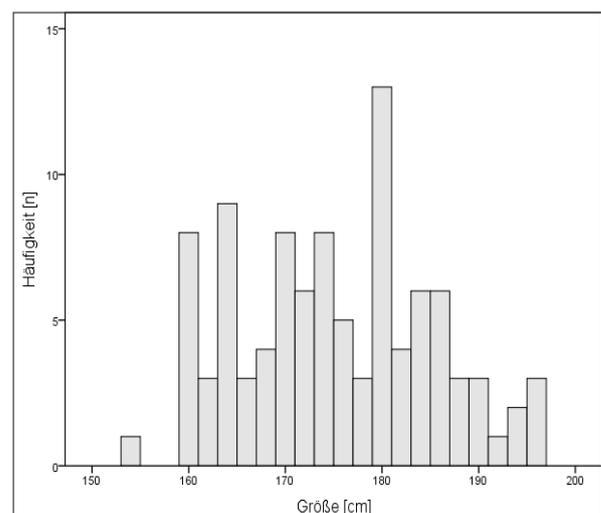
	Anzahl	Prozent
männlich	58	58,6
weiblich	41	41,4

**Tab. 9: Biometrische Parameter der Studienpopulation**

	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Mittelwert	42,3	174,9	73,8	24,0
Median	40,0	174,0	72,0	23,3
SD	15,5	9,9	16,0	4,4
Minimum	17	154	41	16,0
Maximum	73	196	116	39,1



**Abb. 9: Altersverteilung der Studienpopulation**



**Abb. 10: Verteilung der Körpergröße**

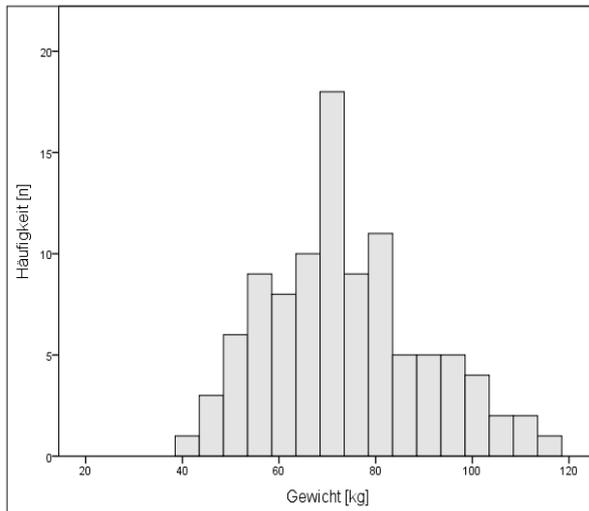


Abb. 11: Verteilung des Körpergewichts

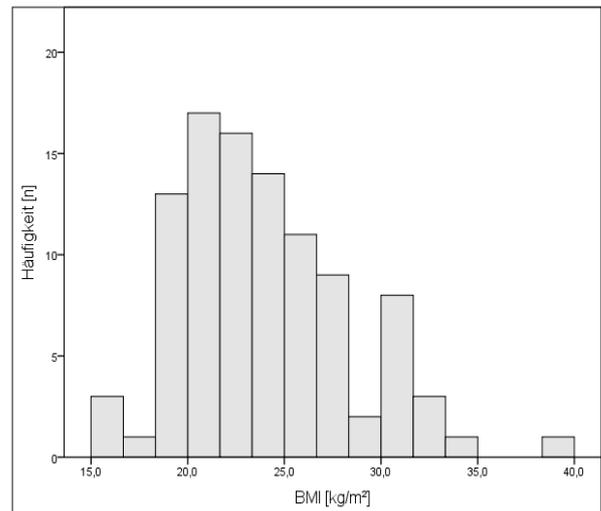


Abb. 12: Verteilung des BMI

### 5.1.3 Ergebnisse der ICG-PDR-Messung

Der Mittelwert aller 99 analysierten Messungen der ICG-PDR betrug 28,4%/min und lag somit über der von der Firma Pulsion angegebenen oberen Normgrenze von 25%/min. Der Median betrug 27,6%/min, die Standardabweichung 6,8%/min. Der minimale Wert war 13,8%/min, der maximale 44,0%/min.

Lediglich 26 von 99 Patienten wiesen PDR-Werte im Normbereich von 18-25%/min auf (26,2%). Sechs Patienten fielen mit ihrem Wert unter die untere Normgrenze von 18%/min (6,1%). Nur zwei Untersuchungen lagen im Bereich zwischen 18 und 20%/min. Die Mehrheit (n=67; 67,7%) wies Werte oberhalb der oberen Normgrenze auf.

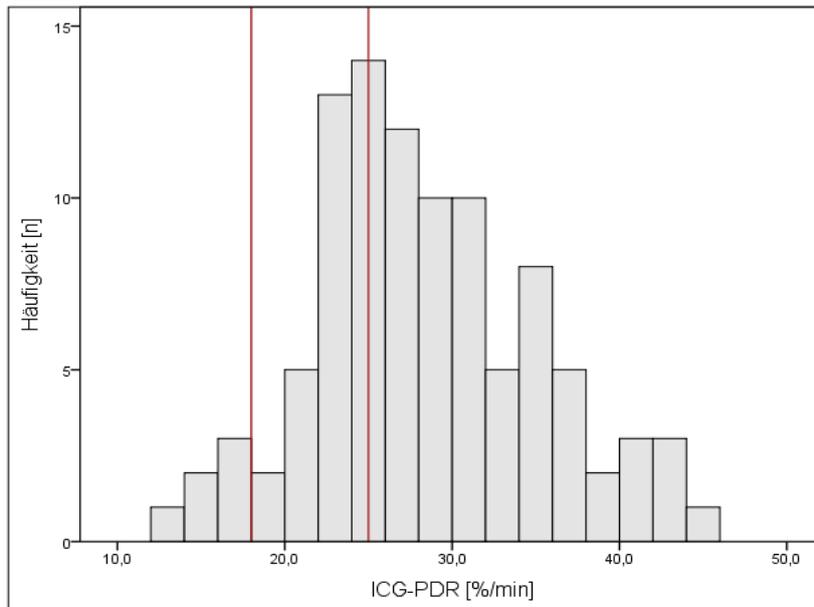
Die soeben genannten Ergebnisse sind zudem in Tab. 10-11 und Abb. 13 angeführt. In Letzterer ist der Normbereich von 18-25%/min mit roten Linien gekennzeichnet.

Tab. 10: Gesamtergebnis der ICG-PDR-Messung

	%/min
Mittelwert	28,4
Median	27,6
SD	6,8
Maximum	13,8
Minimum	44,0

Tab. 11: ICG-PDR nach Ergebnisbereichen

	Anzahl	Prozent
<18%/min	6	6,1
18-20%/min	2	2,0
20-25%/min	24	24,2
>25%/min	67	67,7



**Abb. 13: Gesamtergebnis der ICG-PDR** (rote Linien: Grenzen des Normbereichs: 18-25%/min)

#### 5.1.4 Ergebnisse der Laboruntersuchungen

Da bei einem Großteil der untersuchten Parameter für Männer und Frauen unterschiedliche Normbereiche Anwendung finden, wird die deskriptive Statistik für beide Geschlechter getrennt dargestellt. Die statistischen Kenngrößen sind Tab. 12 und Tab. 13 zu entnehmen. Die im Zentrallabor des Klinikums rechts der Isar gebräuchlichen Normwerte wurden bereits in Tab 1., Kapitel 4.4 angeführt.

**Tab. 12: Gesamtergebnis der Laborwerte der männlichen Patienten** (Bilirubin in mg/dl; restliche Parameter in U/l)

	AP	Bilirubin	$\gamma$ GT	ASAT	ALAT	CHE
Mittelwert	80,0	0,52	58,1	30,0	31,9	7609,9
Median	66,5	0,5	27	26	28	7785,5
SD	53,9	0,24	166,2	14,8	22,6	2037,6
Minimum	35	0,2	11	13	9	1015
Maximum	412	1,4	1283	91	158	12940

**Tab. 13: Gesamtergebnis der Laborwerte der weiblichen Patienten** (Bilirubin in mg/dl; restliche Parameter in U/l)

	AP	Bilirubin	$\gamma$ GT	ASAT	ALAT	CHE
Mittelwert	74,5	0,42	32,1	24,2	23,8	6811,3
Median	64	0,3	17	22	17	6698
SD	60,6	0,3	66,0	7,2	14,9	1624,3
Minimum	34	0,2	5	14	7	4030
Maximum	430	1,2	412	51	74	10693

Die Häufigkeiten pathologischer Ergebnisse der einzelnen Laborparameter sind in Tab. 14 dargestellt. Von den 99 erhobenen Werten für die AP waren 8 über den oberen Grenzwert erhöht (8,1%), während 91 Patienten keine Erhöhung des AP-Wertes aufwiesen (91,9%). Bei lediglich 2 Patienten war der Bilirubinwert über die obere Norm erhöht (2,0%). Jeweils bei 13 Bestimmungen von Gamma-GT (13,4%) und ALAT (13,1%) zeigten sich erhöhte Werte (in zwei Fällen war die  $\gamma$ GT nicht bestimmt worden). Bei der ASAT waren 7 Werte über die Norm erhöht (7,1%). Erniedrigte Werte der Cholinesterase wurden bei 16 Messungen (16,5%) bestimmt (fehlende Werte in zwei Fällen). Somit war die CHE der am häufigsten pathologisch ausgefallene Laborwert, gefolgt von  $\gamma$ GT, ALAT, AP, ASAT und Bilirubin. Erniedrigte Werte von AP, Bilirubin,  $\gamma$ GT, ALAT und ASAT sowie erhöhte Werte der CHE wurden nicht als pathologisch gewertet.

**Tab. 14: Häufigkeit pathologischer Ergebnisse der einzelnen Laborparameter (Anzahl/Prozent)**

	AP	Bilirubin	$\gamma$ GT	ASAT	ALAT	CHE
männlich (n/%)	6/10,3	1/1,7	10/17,2	5/8,6	6/10,3	7/12,1
weiblich (n/%)	2/4,9	1/2,4	3/7,3	2/4,9	7/17,1	9/22,0
gesamt (n/%)	8/8,1	2/2,0	13/13,4	7/7,1	13/13,1	16/16,5

Anschließend wurde die jeweilige Anzahl von krankhaft veränderten Leberwerten bei den Studienpatienten analysiert (Tab. 15; Abb. 14). Ein Großteil der untersuchten Individuen (n=61; 61,6%) wies bei keinem der untersuchten Laborparameter pathologische Veränderungen auf. 28 Patienten (28,3%) zeigten abnormale Werte bei einem Parameter, drei bei zwei Parametern (3,0%). Weitere drei (3,0%) wiesen Auffälligkeiten bei drei Laborwerten auf. In vier Fällen (4,0%) ergaben sich bei vier untersuchten Parametern pathologische Ergebnisse.

**Tab. 15: Anzahl/prozentualer Anteil von Patienten mit 0-4 pathologisch veränderten Leberwerten (Gesamtpopulation)**

n (path. Laborparameter)	n (Pat. )	Prozent
0	61	61,6
1	28	28,3
2	3	3,0
3	3	3,0
4	4	4,0

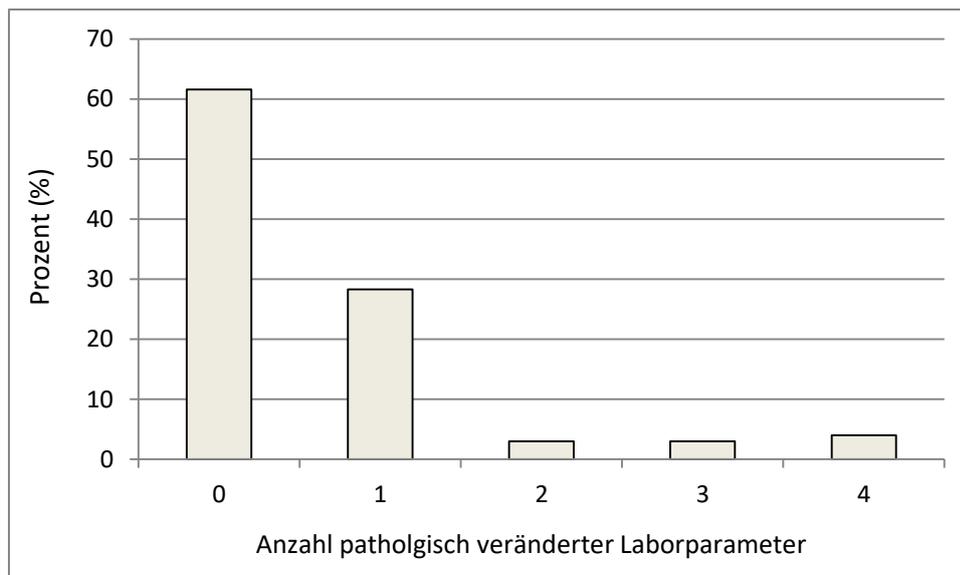


Abb. 14: Anteil von Patienten mit 0-4 pathologisch veränderten Laborparametern an der Gesamtpopulation

### 5.1.5 Sonographische Untersuchungen

Nach primärer Auswertung von ICG-PDR und Laborparametern bestand bei 49 der 99 untersuchten Fälle die Indikation zur Auswertung von Sonographiebefunden (49,5%).

Die spezifischen Gründe für die Mitbeurteilung eines eventuell vorhandenen OBS-Befundes sind in Tab. 16 wiedergegeben.

Tab. 16: Indikationen zur Sichtung von OBS-Befunden - gesamt (n=49)

	Anzahl	Prozent
PDR<20%/min	6	12,2
path. Labor	31	63,3
bekannte PSC	5	10,2
path. Labor u. PDR <20%/min	2	4,1
bekannte PSC u. path. Labor	5	10,2

Bei insgesamt 49 Patienten, die eine relevante Indikation zur Auswertung einer Sonographie aufwiesen, konnten von 34 (69,3%) entsprechende Untersuchungsbefunde gesichtet werden. Die spezifischen Gründe für die Sichtung der letztendlich eingeschlossenen OBS sind in Tab. 17 angeführt.

**Tab. 17: Gründe zur Sichtung der tatsächlich eingeschlossenen OBS-Befunde (n=34)**

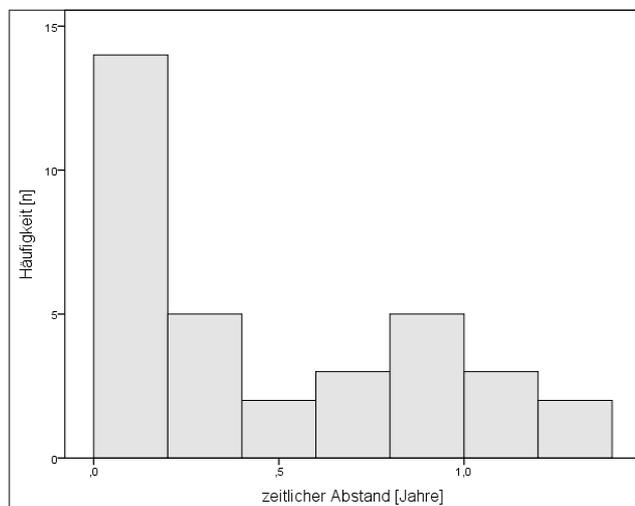
	Häufigkeit	Prozent
PDR<20%/min	4	11,8
path. Labor	20	58,8
bekannte PSC	4	11,8
path. Labor u. PDR <20%/min	1	2,9
bekannte PSC u. path. Labor	5	14,7

Es ist zu erkennen, dass bei neun von zehn PSC-Patienten sonographische Untersuchungen ausgewertet werden konnten. Von den acht Patienten mit einer ICG-PDR von unter 20%/min konnten fünf OBS in die Untersuchung mitaufgenommen werden.

Der zeitliche Abstand zwischen ICG-PDR und OBS betrug im Median 0,26 Jahre (Mittelwert 0,48 Jahre; SD 0,42 Jahre). Der minimale Abstand war 0 Jahre (OBS und PDR am selben Tag), der maximale 1,27 Jahre (Tab. 18; Abb. 15). Dabei wurden auch sonographische Untersuchungen ausgewählt, die zeitlich vor der PDR-Bestimmung lagen.

**Tab. 18: Zeitlicher Abstand OBS/ ICG-PDR**

	Jahre
Mittelwert	0,48
Median	0,26
SD	0,42
Minimum	0,0
Maximum	1,27



**Abb. 15: Zeitlicher Abstand OBS/ICG-PDR**

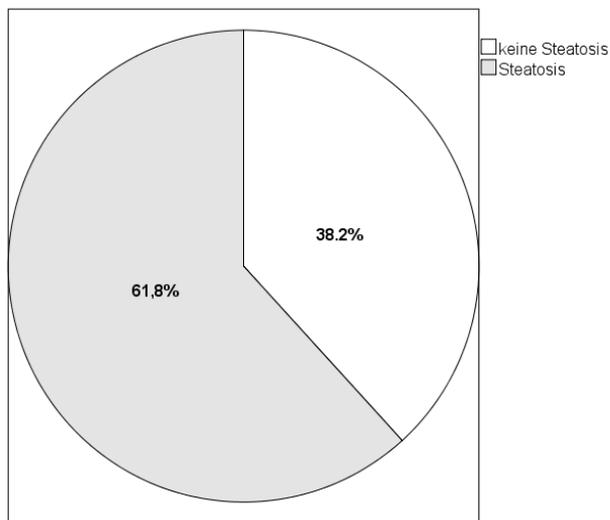
Die Ergebnisse der sonographisch erhobenen Parameter sind in Tab. 19 und den Abb. 16-19 dargestellt. In Abb. 17-19 sind die in Tab. 2 (Kap. 4.6) angegebenen Normwerte als rote Linien gekennzeichnet.

**Tab. 19: Ergebnisse der sonographisch erhobenen Parameter**

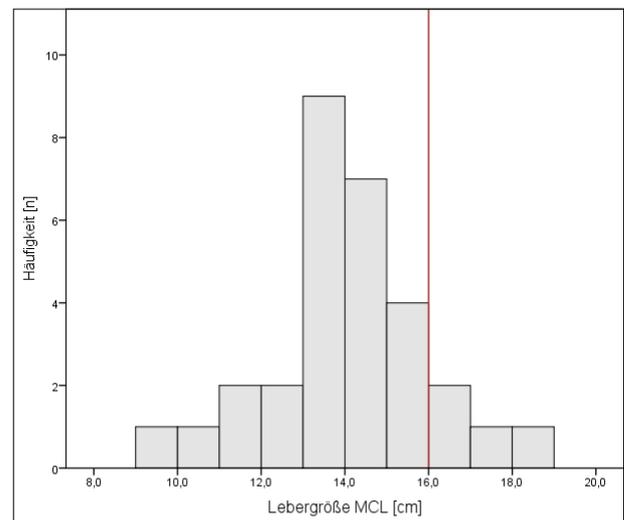
MCL: Medioclavicularlinie; PA-V<sub>max</sub>: maximale Pfortader-Flussgeschwindigkeit; DHC: Ductus hepaticus communis

	Lebergröße MCL (cm)	PA-V <sub>max</sub> (cm/s)	DHC (mm)
Mittelwert	13,9	20,0	4,6
Median	13,8	19,0	4,7
SD	2,0	6,5	1,0
Minimum	9,0	12	3
Maximum	18,4	44	7
Anzahl	30	33	34

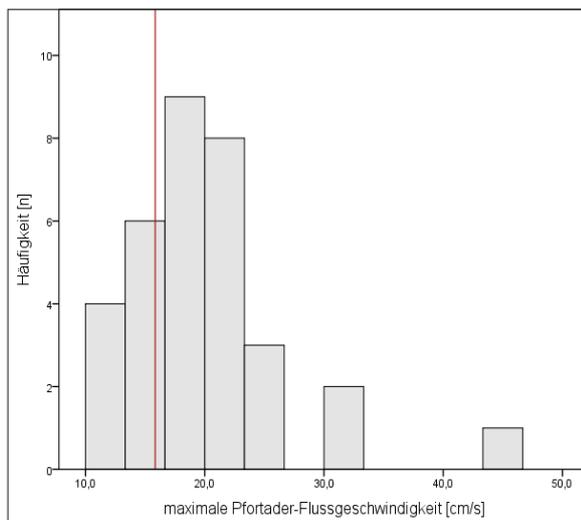
21 der sonographisch untersuchten Patienten (61,8%) wiesen eine Steatosis hepatis auf, während ein vergleichbarer Befund bei den übrigen Individuen nicht beschrieben worden war (n=13; 38,2%; Abb. 16).



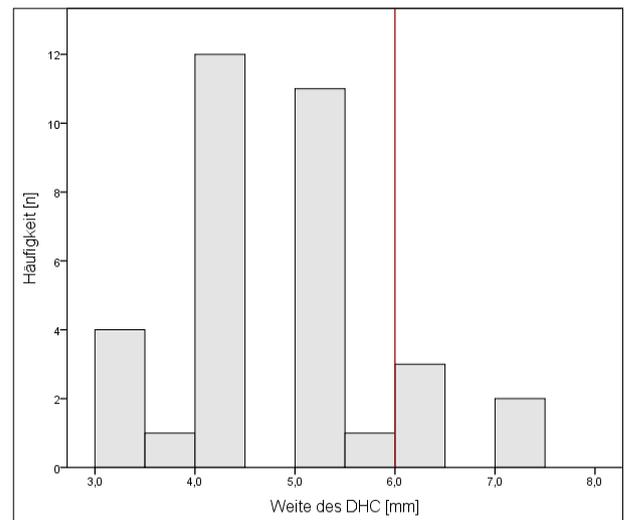
**Abb. 16: Häufigkeit von Steatosis hepatis in den OBS**



**Abb. 17: Ergebnis der Lebergröße (MCL); rote Linie: obere Normgrenze 16cm (nach Kratzer et al., 2003)**



**Abb. 18: Ergebnis der PA-V<sub>max</sub>; rote Linie: untere Normgrenze 16cm/s (nach McNaughton & Abu-Yousef, 2011)**



**Abb. 19: Ergebnis der Weite des DHC; rote Linie: obere Normgrenze 6mm (nach Bowie, 2000)**

Bei Patienten ohne vorbekannte PSC ergaben sich in den ausgewerteten OBS bei keinem weiteren Individuum spezifische Hinweise auf das Vorliegen dieser Erkrankung. Jedoch war dies auch bei den bereits bekannten PSC-Patienten in nur drei von neun Untersuchungen der Fall. In der Kontrollgruppe war zudem keine weitere Bildgebung mittels MRC oder ERC erfolgt oder pathologisch ausgefallen. Bis zum Abschluss der Erfassung für die prospektiv angelegte Datenbank (s.o.) war somit bei keinem weiteren Patienten die Diagnose einer PSC gestellt worden.

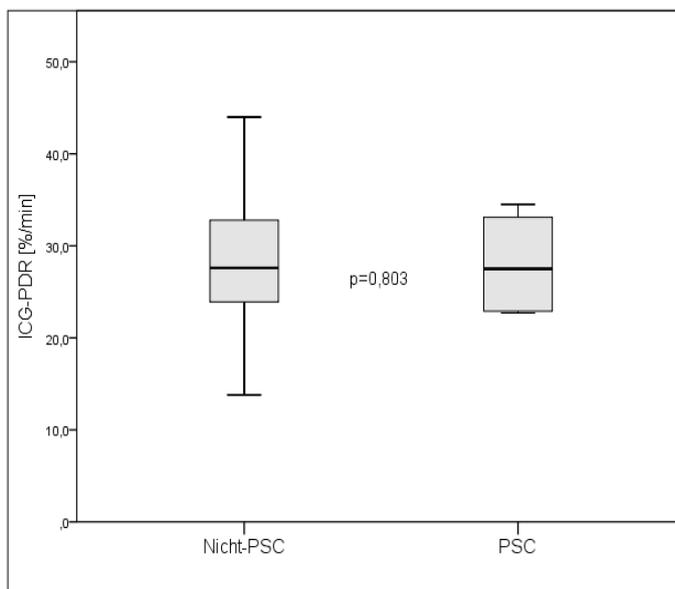
## 5.2 Vergleichende Statistik

### 5.2.1 PSC-Diagnostik

#### 5.2.1.1 ICG-PDR und PSC

Zur Beurteilung der diagnostischen Aussagekraft der ICG-PDR bezüglich des Vorliegens einer PSC wurden die erhobenen Werte von zehn Patienten mit gesicherter PSC mit denen von 89 CED-Patienten ohne diese Diagnose verglichen.

Der Mittelwert der PSC-Patienten für die ICG-PDR lag bei 27,9%/min (Median 27,5%/min), wobei dieser bei den Patienten ohne PSC 28,5%/min (Median 27,6%/min) betrug (Abb. 20). Die Kenngrößen der Verteilung sind in Tab. 20 angeführt.



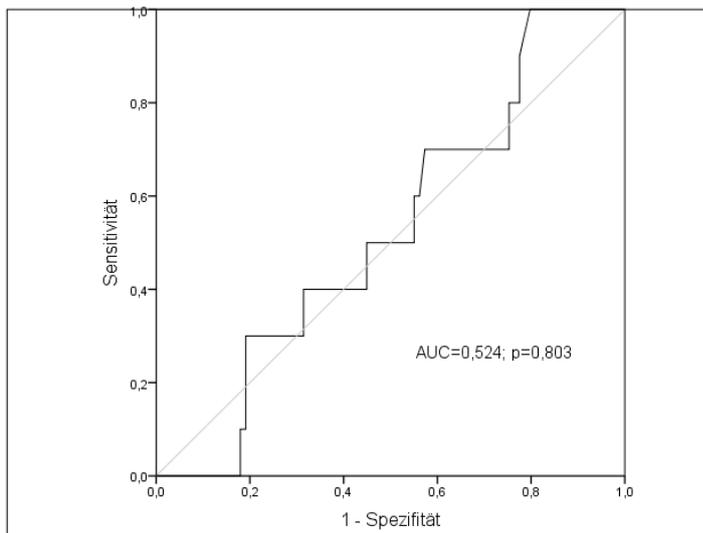
Tab. 20: ICG-PDR bei PSC/Nicht-PSC (%/min)

	Nicht-PSC	PSC
Mittelwert	28,5	27,9
Median	27,6	27,5
SD	7,0	4,7
Minimum	13,8	22,7
Maximum	44,0	34,5

Abb. 20: ICG-PDR bei PSC/Nicht-PSC

Im Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney-U: 423,5;  $p=0,803$ ).

Eine ROC-Analyse (Abb. 21) zur Vorhersagekraft der ICG-PDR für das Vorliegen einer PSC ergab eine AUC von 0,524 ( $p=0,803$ ). Es liegt somit keine signifikante Aussagekraft des Wertes der ICG-PDR bezüglich der PSC im untersuchten Patientenkollektiv vor.



**Abb. 21:** ROC-Analyse der ICG-PDR bzgl. PSC

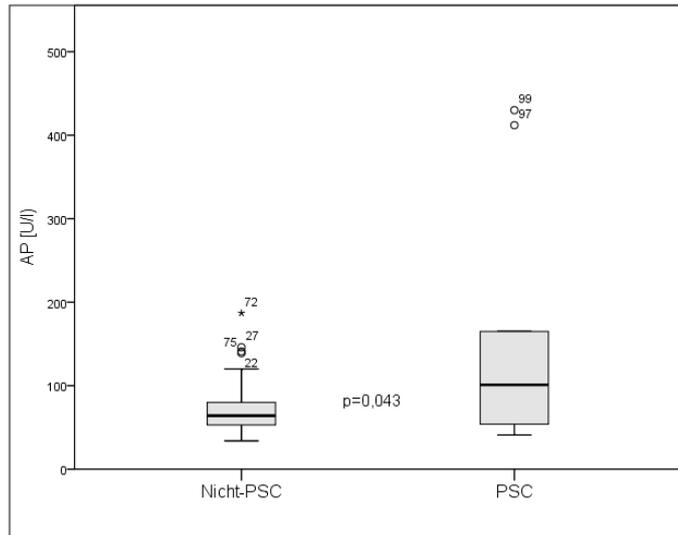
### **5.2.1.2 Statische Laborparameter und PSC**

Zunächst wurden die absoluten Werte von Cholestaseparametern (AP, Bilirubin,  $\gamma$ GT), Transaminasen (ALAT, ASAT) und Cholinesterase beider Gruppen verglichen. Die entsprechenden Kenngrößen der Verteilung sind Tab. 21-26 zu entnehmen.

Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zum Vergleich von Patienten mit und ohne PSC sind in Tab. 27 angeführt. Grafische Darstellungen liefern die Abbildungen 22-27.

**Tab. 21: AP bei PSC/Nicht-PSC (U/l)**

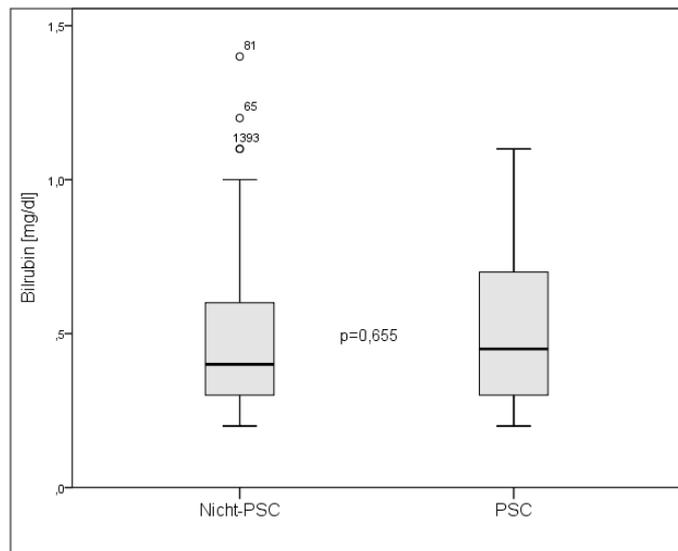
	Nicht-PSC	PSC
Mittelwert	69,2	153,5
Median	64	101
SD	25,7	145,7
Minimum	34	41
Maximum	187	430



**Abb. 22: AP bei PSC/Nicht-PSC**

**Tab. 22: Bilirubin bei PSC/Nicht-PSC (mg/dl)**

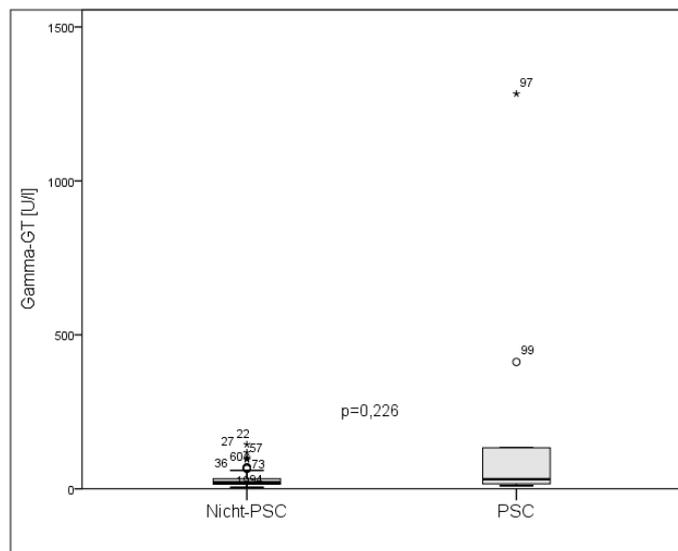
	Nicht-PSC	PSC
Mittelwert	0,47	0,51
Median	0,4	0,45
SD	0,3	0,3
Minimum	0,2	0,2
Maximum	1,4	1,1



**Abb. 23: Bilirubin bei PSC/Nicht-PSC**

**Tab. 23: γGT bei PSC/Nicht-PSC (U/l)**

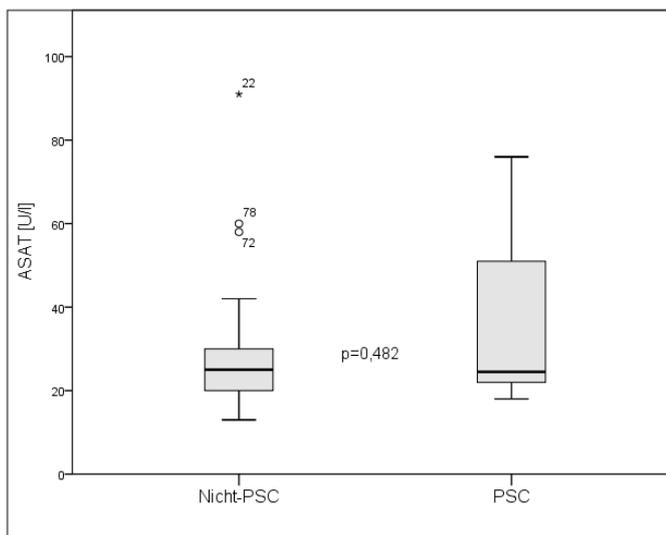
	Nicht-PSC	PSC
Mittelwert	29,9	202,3
Median	21	31
SD	25,4	399,1
Minimum	5	10
Maximum	144	1283



**Abb. 24: γGT bei PSC/Nicht-PSC**

**Tab. 24: ASAT bei PSC/Nicht-PSC (U/l)**

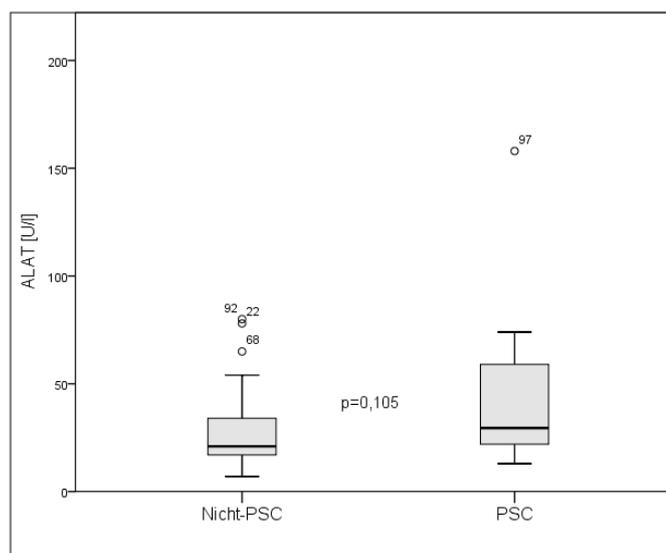
	Nicht-PSC	PSC
Mittelwert	26,7	35,9
Median	25	24,5
SD	10,8	21,7
Minimum	13	18
Maximum	91	76



**Abb. 25: ASAT bei PSC/Nicht-PSC**

**Tab. 25: ALAT bei PSC/Nicht-PSC (U/l)**

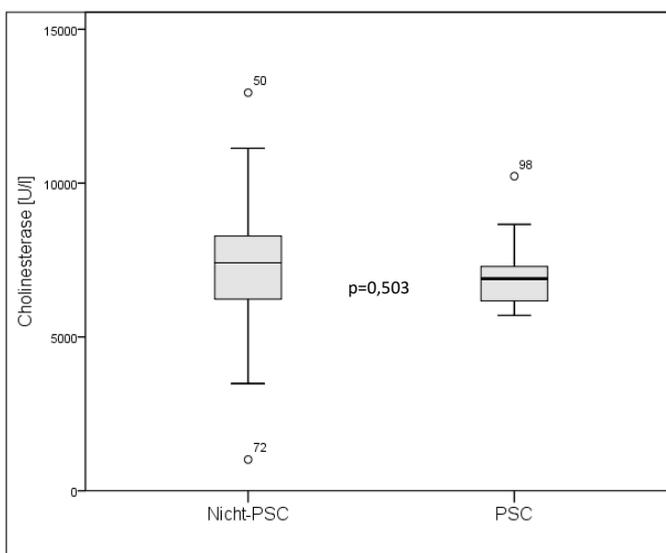
	Nicht-PSC	PSC
Mittelwert	26,4	47,7
Median	21	29,5
SD	14,4	44,0
Minimum	7	13
Maximum	80	158



**Abb. 26: ALAT bei PSC/Nicht-PSC**

**Tab. 26: CHE bei PSC/Nicht-PSC (U/l)**

	Nicht-PSC	PSC
Mittelwert	7306,5	7135,2
Median	7410	6893
SD	1972,1	1376,4
Minimum	1015	5698
Maximum	12940	10225



**Abb. 27: CHE bei PSC/Nicht-PSC**

**Tab. 27: Mann-Whitney-U-Test der statischen Laborparameter (PSC/Nicht-PSC)**

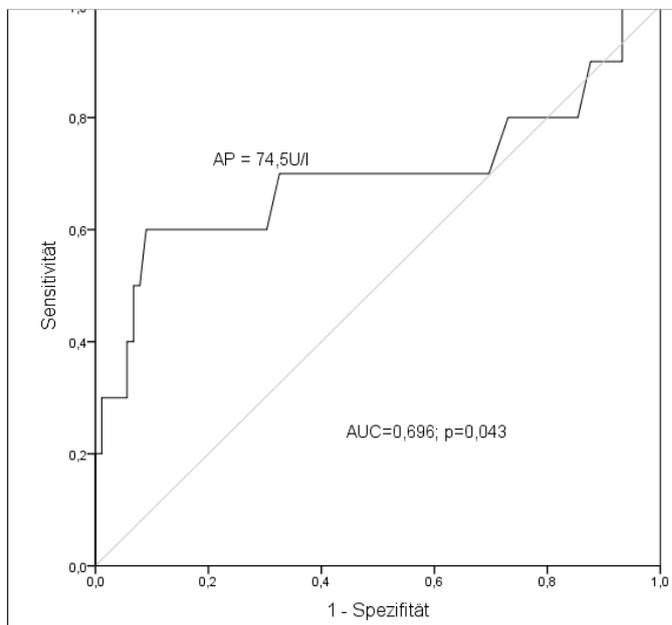
	MWU	p
AP	271,0	<b>0,043</b>
Bilirubin	407,0	0,655
$\gamma$ GT	333,0	0,226
ASAT	384,5	0,482
ALAT	305,0	0,105
CHE	378,5	0,503

Für fünf der sechs analysierten statischen Laborparameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Lediglich die AP wies bei Patienten mit PSC signifikant höhere Werte auf. Die Mittelwerte betragen für die PSC-Gruppe 153,5U/l (Median 101U/l) und 69,2U/l in der Kontrollgruppe (Median 64U/l). Mann-Whitney-U 271,0; p=0,043.

Somit sind höhere Wert der AP signifikant mit dem Vorliegen einer PSC assoziiert.

In einer ROC-Analyse ergab sich für die AP eine AUC von 0,696; p=0,043 (Abb. 28).

Für Werte der AP von über 74,5U/l ergibt sich eine Sensitivität von 70,0% bei einer Spezifität von 67,4%.



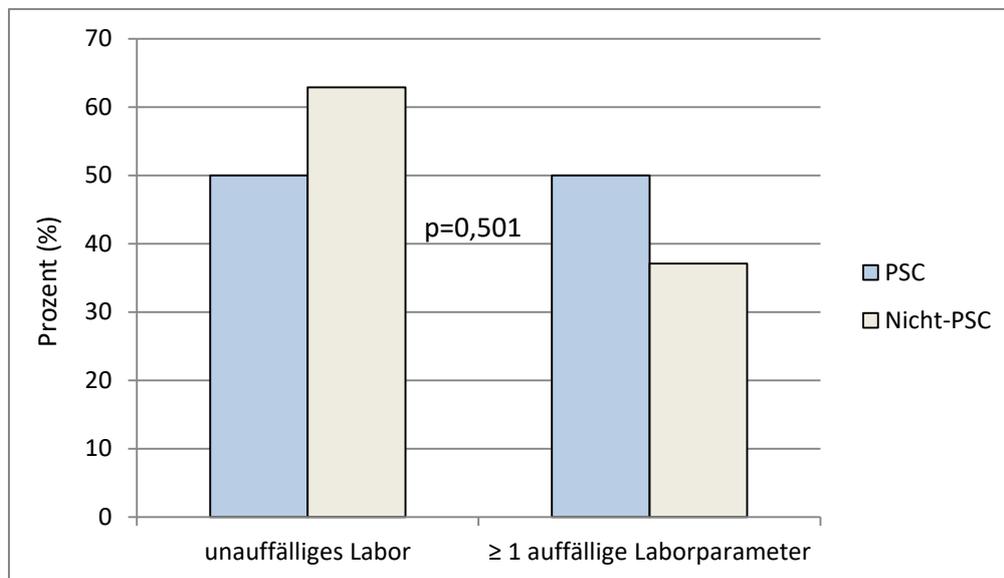
**Abb. 28: ROC-Analyse der AP bzgl. PSC**

Im Folgenden wurde ein Vergleich beider Gruppen bzgl. der jeweiligen Anzahl (0-4) der bei den Patienten pathologisch veränderten Laborparameter durchgeführt. Von zehn untersuchten PSC-Patienten wiesen fünf (50,0%) keine pathologisch veränderten Leberwerte auf. Bei den

Nicht-PSC-Patienten waren dies 56 (62,9%). In einem exakten Test nach Fisher ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,501$ ) zwischen beiden Gruppen für die Häufigkeit einer vollständig unauffälligen Ausprägung der bestimmten Laborparameter (Tab. 28; Abb. 29).

**Tab. 28: Häufigkeit unauffälliger Leberwerte bei PSC/Nicht-PSC (Anzahl/Prozent)**

	unauffälliges Labor	≥ 1 path. Leberwerte
Nicht-PSC (n/%)	56/62,9	33/37,1
PSC (n/%)	5/50,0	5/50,0



**Abb. 29: Häufigkeit von unauffälligen Laborergebnissen bei PSC/Nicht-PSC**

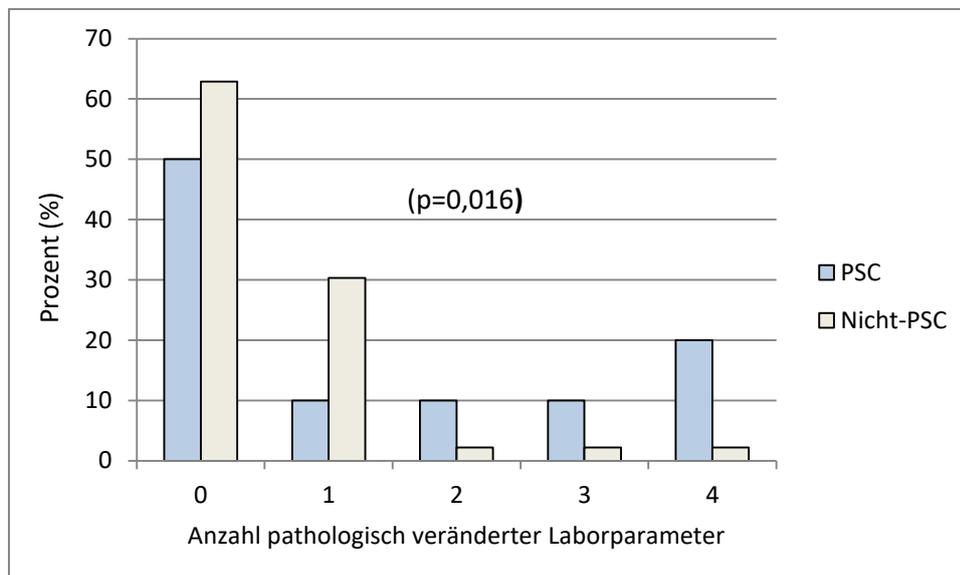
Eine genauere Differenzierung der Anzahl von pathologisch veränderten Laborwerten der Patienten in beiden Gruppen zeigen Tab. 29 und Abb. 30. Bei den PSC-Patienten wiesen wie oben bereits dargestellt fünf (50%) keine auffälligen Leberwerte in der Labordiagnostik auf. Je ein Patient dieser Gruppe kam auf einen, zwei oder drei pathologisch veränderte Parameter (je 10%). Bei zwei Personen mit PSC waren 4 der bestimmten Leberwerte abnormal (20%). In der Kontrollgruppe ohne PSC hatten 56 Individuen vollständig normale Werte (62,9%). Bei 27 Patienten war ein Parameter pathologisch verändert (30,3%). Bei je zwei weiteren waren zwei, drei und vier statische Leberfunktionsparameter auffällig (je 2,2%).

In einem Chi-Quadrat-Test bezüglich der Häufigkeitsverteilung von pathologischen Leberwerten zwischen beiden Gruppen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,016$ ). Dies würde bedeuten, dass mit der Diagnose einer PSC ein gehäuftes Auftreten

von abnormal veränderten Leberwerten zu erwarten ist. Allerdings traten bei der kleinen Stichprobe an PSC-Patienten in der Kreuztabelle mehrfach erwartete Werte unter 5 auf. Das Ergebnis des Tests ist daher nur eingeschränkt zu verwenden.

**Tab. 29: Anzahl/prozentualer Anteil von Patienten mit 0-4 pathologisch veränderten Leberwerten (PSC/Nicht-PSC)**

Anzahl auffälliger Leberwerte	0	1	2	3	4
Nicht-PSC (n/%)	56/62,9	27/30,3	2/2,2	2/2,2	2/2,2
PSC (n/%)	5/50,0	1/10,0	1/10,0	1/10,0	2/20,0



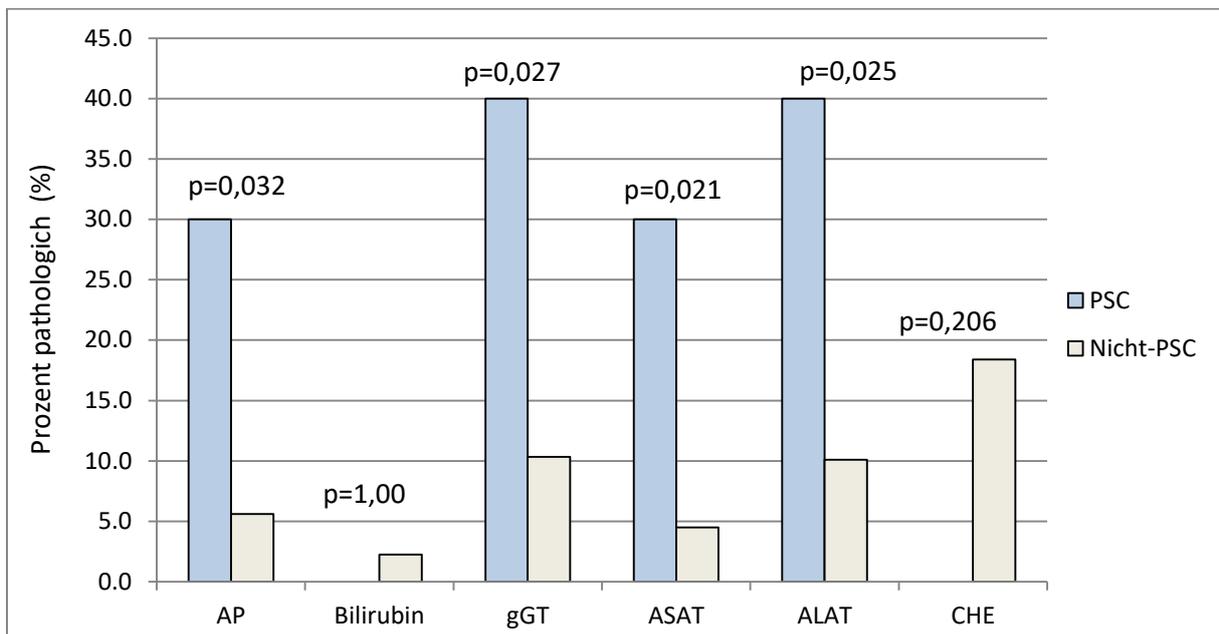
**Abb. 30: Prozentualer Anteil von Patienten mit 0-4 pathologisch veränderten Leberwerten (PSC/Nicht-PSC)**

Abschließend wurde die Häufigkeit pathologischer Ergebnisse der einzelnen untersuchten Laborparameter zwischen beiden Gruppen verglichen. Bei jeweils vier der PSC-Patienten waren Gamma-GT und ALAT erhöht (40%). AP und ASAT waren bei 3 Individuen auffällig (30%). Bei Bilirubin und Cholinesterase wiesen die PSC-Patienten allseits normale Werte auf. In der Kontrollgruppe war die AP bei 5 von 89 Patienten erhöht (5,6%). Die am häufigsten auffälligen Werte waren hier eine erniedrigte Cholinesterase (16 von 87 Patienten; 18,4%) sowie erhöhte Werte von Gamma-GT (10,3%) und ALAT (10,1%). Die ASAT war bei 4 Patienten erhöht (4,5%). Das Bilirubin war bei zwei Messungen oberhalb der oberen Normgrenze (2,2%). Die soeben beschriebenen Ergebnisse sind in Tab. 30 und Abb. 31 wiedergegeben.

**Tab. 30: Häufigkeit pathologischer Ausprägungen der Leberwerte bei PSC/Nicht-PSC (Anzahl/Prozent)**  
 p: Ergebnis des exakten Tests nach Fisher

	Nicht-PSC (n/%)	PSC (n/%)	p
AP	5/5,6	3/30,0	<b>0,032</b>
Bilirubin	2/2,2	0/0,0	1,000
$\gamma$ GT	9/10,3	4/40,0	<b>0,027</b>
ASAT	4/4,5	3/30,0	<b>0,021</b>
ALAT	9/10,1	4/40,0	<b>0,025</b>
CHE	16/18,4	0/0,0	0,206

Für den statistischen Vergleich zwischen den beiden Gruppen wurde der exakte Test nach Fisher herangezogen. Hierbei ergab sich eine signifikant häufigere pathologische Ausprägung bei Patienten mit PSC von AP ( $p=0,032$ ), Gamma-GT ( $p=0,027$ ), ASAT ( $p=0,021$ ) und ALAT ( $p=0,025$ ). Für die Häufigkeit von abnormalen Werten von Cholinesterase ( $p=0,206$ ) und Bilirubin ( $p=1,00$ ) gab es keinen derartigen Unterschied (Tab. 30; Abb. 31).



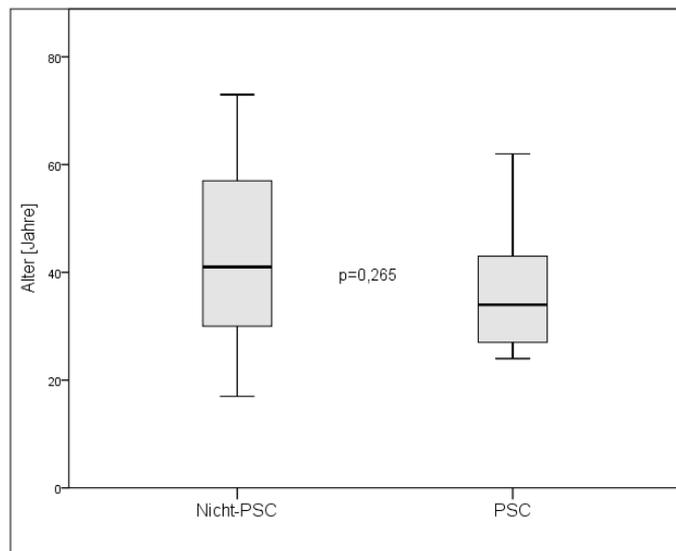
**Abb. 31: Häufigkeit pathologischer Ergebnisse der Leberwerte in % (PSC/Nicht-PSC)**  
 p: Ergebnis des exakten Tests nach Fisher

### 5.2.1.3 Biometrischen Parameter und PSC

Zwischen den beiden Studiengruppen wurden zudem Unterschiede in den erhobenen biometrischen Parametern Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und BMI untersucht. Hierbei ergaben sich die in Tab. 31-35 angeführten Verteilungen (Abb. 32-35). Die Ergebnisse des durchgeführten Mann-Whitney-U-Tests sind in Tab. 36 angeführt.

**Tab. 31: Alter bei PSC/Nicht-PSC (Jahre)**

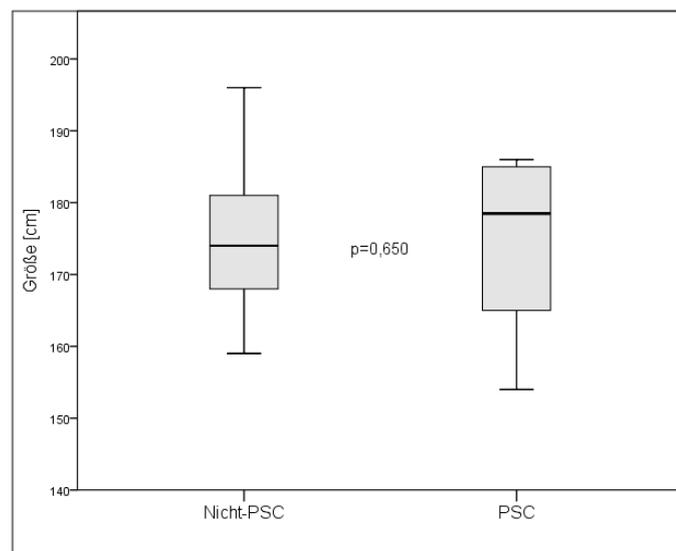
	Nicht-PSC	PSC
Mittelwert	43,0	36,9
Median	41	34
SD	15,7	12,1
Minimum	17	24
Maximum	73	62



**Abb. 32: Alter bei PSC/Nicht-PSC**

**Tab. 32: Körpergröße bei PSC/Nicht-PSC (cm)**

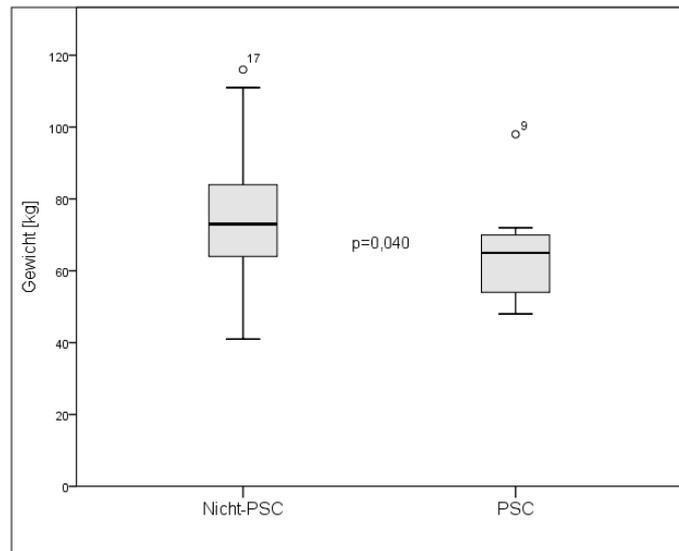
	Nicht-PSC	PSC
Mittelwert	174,9	175,1
Median	174	178,5
SD	9,8	11,0
Minimum	159	154
Maximum	196	186



**Abb. 33: Körpergröße bei PSC/Nicht-PSC**

**Tab. 33: Gewicht bei PSC/Nicht-PSC (kg)**

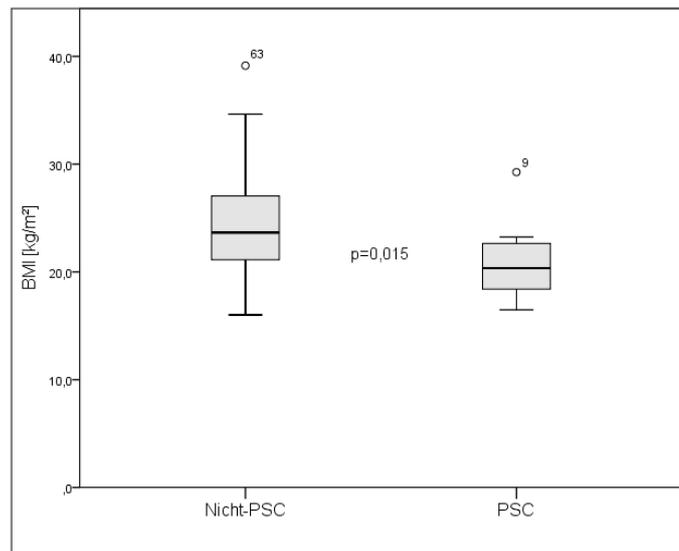
	Nicht-PSC	PSC
Mittelwert	74,8	64,9
Median	73	65
SD	16,0	14,5
Minimum	41	48
Maximum	116	98



**Abb. 34: Gewicht bei PSC/Nicht-PSC**

**Tab. 34: BMI bei PSC/Nicht-PSC (kg/m<sup>2</sup>)**

	Nicht-PSC	PSC
Mittelwert	24,4	21,0
Median	23,7	20,4
SD	4,4	3,5
Minimum	16,0	16,5
Maximum	39,1	29,3



**Abb. 35: BMI bei PSC/Nicht-PSC**

**Tab. 35: Geschlechterverteilung PSC/Nicht-PSC (Anzahl/Prozent)**

	männlich	weiblich
Nicht-PSC (n/%)	52/58,4	37/41,6
PSC (n/%)	6/60,0	4/40,0

Die Häufigkeitsverteilung der Geschlechter zwischen den beiden Gruppen war nahezu identisch. Im exakten Test nach Fisher ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=1,00$ ).

Tab. 36: Mann-Whitney-U-Test der biometrischen Parameter (PSC/Nicht-PSC)

	MWU	p
Alter	349,0	0,265
Größe	406,0	0,650
Gewicht	268,0	<b>0,040</b>
BMI	236,0	<b>0,015</b>

Bei Alter und Größe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen, während sich für Gewicht und BMI signifikant geringere Werte bei PSC-Patienten nachweisen ließen (Gewicht: Mann-Whitney-U 268,0;  $p=0,040$ ; Mittelwert/Median der PSC-Gruppe: 64,9/65,0kg; Nicht-PSC: 74,8/73,0kg; BMI: Mann-Whitney-U 236,0;  $p=0,015$ ; Mittelwert/Median der PSC-Gruppe: 21,0/20,4kg/m<sup>2</sup>; Nicht-PSC: 24,4/23,7kg/m<sup>2</sup>).

Ein kleineres Körpergewicht und ein niedriger BMI sind somit in der Studienpopulation signifikant mit dem Vorliegen einer PSC assoziiert.

In ROC-Analysen (Abb. 36-37) ergab sich für das Gewicht eine AUC von 0,699 ( $p=0,040$ ) und für den BMI eine AUC von 0,735 ( $p=0,015$ ). Für ein Gewicht von unter 70,5kg ergibt sich eine Sensitivität von 80% bei einer Spezifität von 57,3%. Beim BMI betragen bei Werten unter 21,5kg/m<sup>2</sup> Sensitivität und Spezifität 70,0% bzw. 70,8%.

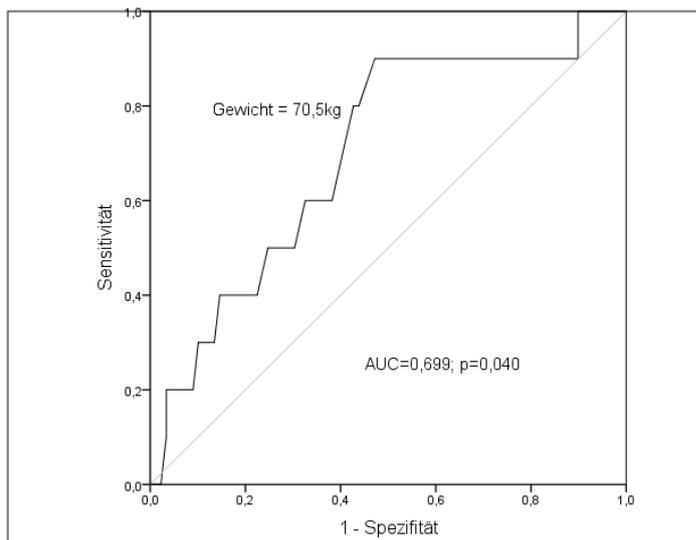
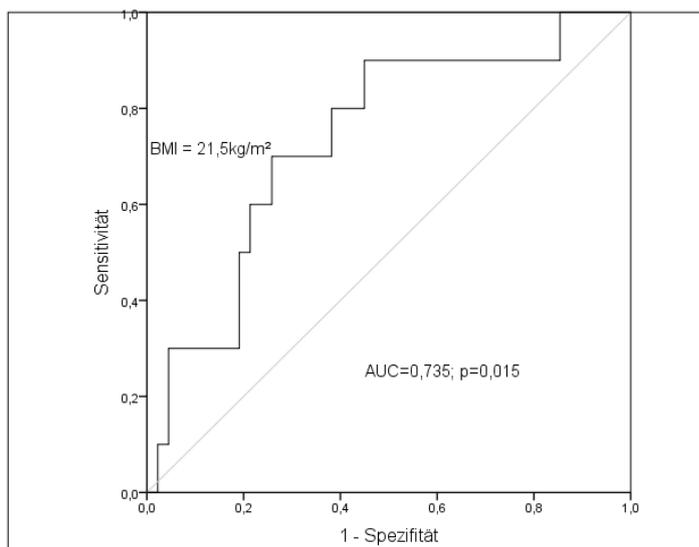


Abb. 36: ROC-Analyse des Gewichts bzgl. PSC



**Abb. 37: ROC-Analyse des BMI bzgl. PSC**

#### **5.2.1.4 Sonographisch erhobene Parameter und PSC**

In der Untergruppe der Patienten, bei denen eine sonographische Untersuchung ausgewertet werden konnte (n=34), erfolgte ein Vergleich der erhobenen Parameter zwischen Individuen mit und ohne PSC. Dabei konnten neun der zehn PSC-Patienten eingeschlossen werden. Untersucht wurden die Parameter Lebergröße in der Medioclavicularlinie, maximale Geschwindigkeit des Blutflusses in der Pfortader, die Weite des DHC und das Vorliegen einer Steatosis hepatis. Die entsprechenden Verteilungen zwischen den Gruppen sind in Tab. 37-40 wiedergegeben.

**Tab. 37: Lebergröße in der MCL bei PSC/Nicht-PSC (cm)**

	Nicht-PSC	PSC
Mittelwert	13,9	13,8
Median	14,2	13,4
SD	2,1	2,0
Minimum	9,0	10,0
Maximum	18,4	16,8

**Tab. 38: PA-V<sub>max</sub> bei PSC/Nicht-PSC (cm/s)**

	Nicht-PSC	PSC
Mittelwert	20,3	19,2
Median	19,9	18,0
SD	6,9	5,6
Minimum	12	13
Maximum	44	31

**Tab. 39: Weite des DHC bei PSC/Nicht-PSC (mm)**

	Nicht-PSC	PSC
Mittelwert	4,3	5,4
Median	4,0	5,0
SD	0,9	1,1
Minimum	3,0	4,0
Maximum	6,0	7,0

**Tab. 40: Steatosis hepatis bei PSC/Nicht-PSC (Anzahl/Prozent)**

	Steatosis	Keine Steatosis
Nicht-PSC (n/%)	16/64,0	9/36,0
PSC (n/%)	5/55,6	4/44,4

Ein exakter Test nach Fisher ergab keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von steatotischen Leberveränderungen zwischen beiden Gruppen ( $p=0,704$ ). Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die übrigen sonographisch erhobenen Parameter sind in Tab. 41 dargestellt.

**Tab. 41: Mann-Whitney-U-Test der OBS-Parameter (PSC/Nicht-PSC)**

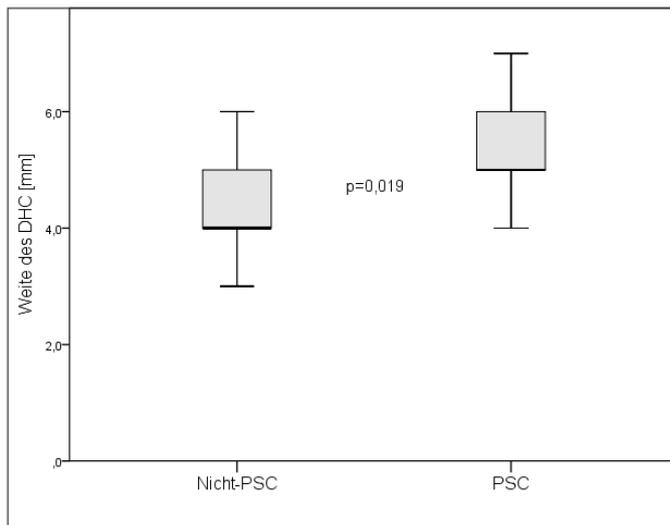
	MWU	p
Lebergröße MCL	87,5	0,756
PA-V <sub>max</sub>	94,5	0,592
DHC	53,0	<b>0,019</b>

Für die Parameter der Lebergröße (MCL) und des maximalen Pfortaderflusses fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne PSC.

Bei der sonographisch gemessenen Weite des DHC war ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisbar (Mann-Whitney-U 53,0;  $p=0,019$ ;  $n=34$ );

Mittelwert/Median der PSC-Gruppe: 5,4/5,0mm; Nicht-PSC: 4,3/4,0mm (Abb. 38).

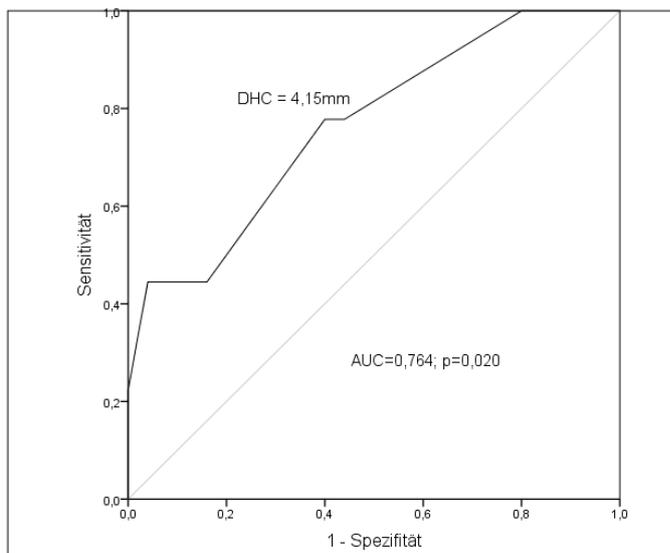
Ein größerer Durchmesser des DHC ist somit signifikant mit dem Vorliegen einer PSC assoziiert.



**Abb. 38: Weite des DHC bei PSC/Nicht-PSC**

Die ROC-Analyse liefert eine AUC von 0,764;  $p=0,020$  (Abb. 39).

Bei Werten von über 4,15mm ergibt sich eine Sensitivität von 77,8% bei einer Spezifität von 66,0%.



**Abb. 39: ROC-Analyse der DHC-Weite bzgl. PSC**

### 5.2.1.5 Übersicht über die bisherigen Ergebnisse

In den soeben dargelegten Analysen zur diagnostischen Aussagekraft verschiedener Parameter lässt sich feststellen, dass die ICG-PDR im untersuchten Kollektiv keine signifikanten Vorhersagen bezüglich des Vorliegens einer PSC liefert. Unter den ausgewerteten Laborparametern zeigten AP,  $\gamma$ GT, ASAT und ALAT bei der PSC häufiger pathologische Ausprä-

gungen als im Vergleichskollektiv. Allein bei der AP war auch ein signifikanter Unterschied in den absolut gemessenen Werten nachweisbar.

Ein Großteil der analysierten sonographisch erhobenen Parameter (Lebergröße in der MCL, maximaler Pfortaderfluss und Vorliegen einer Steatosis hepatis) ergab keine wegweisenden Befunde zur Diagnosestellung der PSC. Der Durchmesser des DHC war jedoch bei PSC-Patienten signifikant vergrößert. Beide Gruppen unterschieden sich nicht in den biometrischen Parametern Geschlecht, Alter und Größe. Anders war dies bei Körpergewicht und BMI, welche bei PSC-Patienten signifikant reduziert waren. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der ROC-Analysen der relevanten Parameter (sowie der ICG-PDR) zeigt Tab. 42.

**Tab. 42: ROC-Analysen der signifikanten Parametern und der ICG-PDR bzgl. PSC**

	AUC	p
AP	0,696	<b>0,043</b>
DHC	0,746	<b>0,020</b>
Gewicht	0,699	<b>0,040</b>
BMI	0,735	<b>0,015</b>
ICG-PDR	0,524	0,803

Es muss festgehalten werden, dass auch bei den statistisch signifikanten Prädiktoren für das Vorliegen einer PSC nur allenfalls mäßige diagnostische Gütekriterien erreicht werden konnten. Die maximale AUC betrug 0,764 für die Weite des DHC.

### **5.2.1.6 Logistische Regression**

Zur Evaluation der unabhängigen Vorhersagekraft von AP, BMI und Weite des DHC, welche im Mann-Whitney-U-Test zwischen Patienten mit und ohne PSC signifikante Unterschiede gezeigt hatten, wurde eine logistische Regressionsanalyse (Wald forward) durchgeführt. Hierbei konnte ein signifikantes Modell unter Einschluss von DHC und AP erstellt werden (Nagelkerkes R-Quadrat 0,450;  $p=0,002$ ). Von den Einzelparametern wies allein der Durchmesser des DHC ein Signifikanzniveau von unter 0,05 auf ( $p=0,035$ ). Die AP verfehlte diese Grenze knapp ( $p=0,088$ ). Dennoch wies das Gesamtmodell unter Hinzunahme der AP eine signifikant ( $p=0,031$ ) größere Aussagekraft als der alleinige Einschluss des DHC (Nagelkerkes-R-Quadrat 0,303) auf. Der BMI fand keinen Eingang in das beschriebene Modell und stellt demnach keinen von den übrigen Variablen unabhängigen Prädiktor für die PSC dar.

Es lässt sich folgende Regressionsgleichung ableiten:

$$\text{logit} = -8,161 + 1,202 \times \text{DHC} + 0,012 \times \text{AP} \quad (\text{Formel 4})$$

Im gewählten Modell stellt sich die Weite des DHC als der stärkste Einflussfaktor heraus:

Wald (*DHC*): 4,428; Wald (*AP*): 2,910

Odds-Ratio (*DHC*): 3,328; Odds-Ratio (*AP*): 1,012

## 5.2.2 Einfluss biometrischer Größen

### 5.2.2.1 ICG-PDR

Um bedeutsame Zusammenhänge zwischen den erhobenen biometrischen Parametern und der Ausprägung der ICG-PDR festzustellen, wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho durchgeführt (Tab. 43). Hierbei ergaben sich signifikante Zusammenhänge der ICG-PDR mit dem Alter ( $r = -0,488$ ;  $p < 0,001$ ), dem Gewicht ( $r = -0,243$ ;  $p = 0,015$ ) und dem BMI ( $r = -0,283$ ;  $p = 0,004$ ). Geschlecht ( $r = 0,193$ ;  $p = 0,055$ ) und Körpergröße ( $r = -0,009$ ;  $p = 0,929$ ) zeigten keine relevante Korrelation mit der ICG-PDR ( $r = -0,009$ ;  $p = 0,929$ ).

Dies veranschaulicht, dass hohe Werte der ICG-PDR statistisch signifikant mit jüngerem Alter sowie geringerem Körpergewicht und BMI einhergehen (Abb. 40-42).

Tab. 43: Korrelation nach Spearman-Rho zwischen ICG-PDR und biometrischen Parametern

	weibl. Geschlecht	Alter	Größe	Gewicht	BMI
r (PDR)	0,193	-0,488	-0,009	-0,243	-0,283
p	0,055	<b>&lt; 0,001</b>	0,933	<b>0,015</b>	<b>0,004</b>

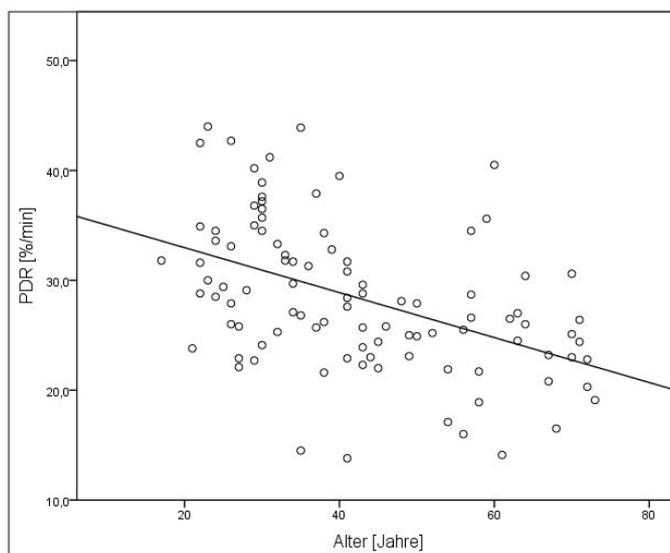
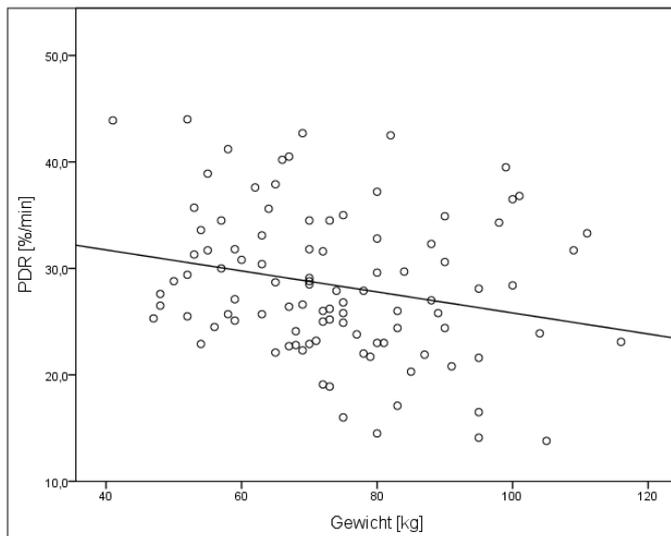
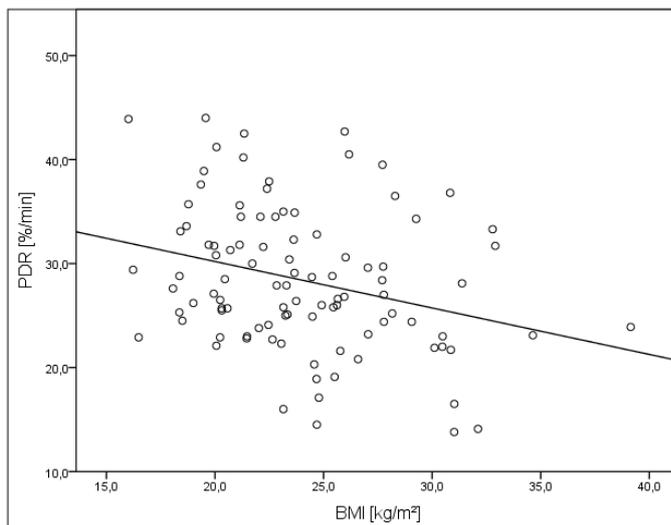


Abb. 40: Korrelation zwischen Alter und ICG-PDR ( $r = -0,488$ ;  $p < 0,001$ )



**Abb. 41: Korrelation zwischen Gewicht und ICG-PDR ( $r=-0,243$ ;  $p=0,015$ )**

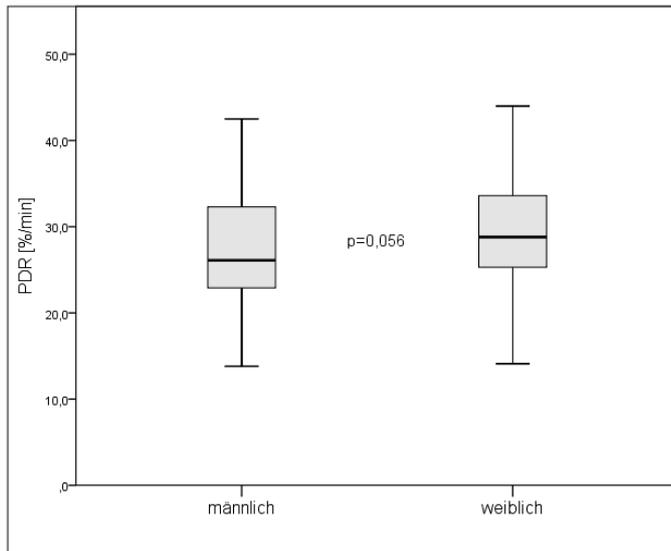


**Abb. 42: Korrelation zwischen BMI und ICG-PDR ( $r=-0,283$ ;  $p=0,004$ )**

Bei marginal nicht signifikanter Korrelation der ICG-PDR mit Tendenz zu höheren Werten bei Frauen wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Der Mittelwert der ICG-PDR bei Männern betrug 27,2%/min und 30,1%/min bei Frauen (Abb. 43)

Mann-Whitney-U: 919,5;  $p=0,056$

Somit besteht kein signifikanter Unterschied der ICG-PDR bei männlichen und weiblichen Patienten.



**Abb. 43: ICG-PDR nach Geschlecht**

Zur Evaluation der unabhängigen Vorhersagekraft der biometrischen Parameter wurde eine lineare Regression mit der Option „Rückwärts“ durchgeführt. Als unabhängige Größen wurden Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht geprüft. Als abhängige Variable wurde die ICG-PDR eingesetzt.

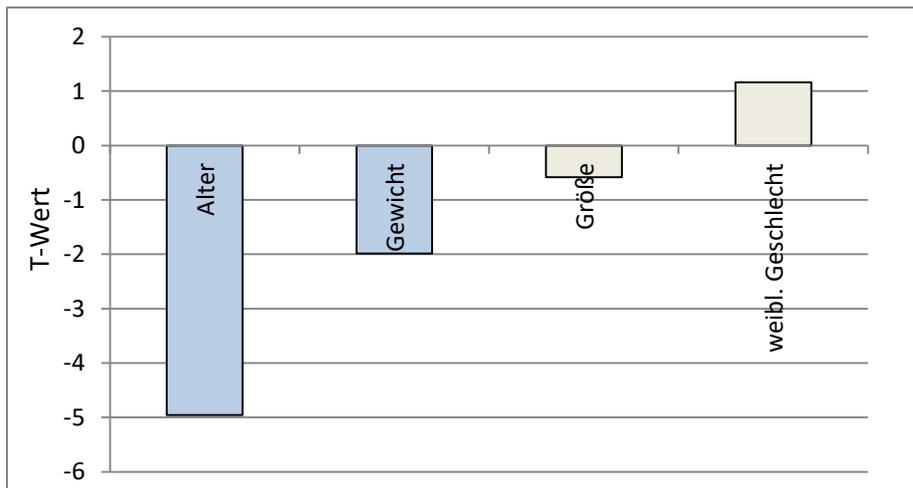
Hierbei ergab sich ein signifikantes Modell ( $p < 0,001$ ; korrigiertes R-Quadrat 0,231), in welches die Variablen Alter ( $p < 0,001$ ) und Gewicht ( $p = 0,0498$ ) als unabhängige Einflussgrößen der ICG-PDR eingingen. Die Parameter Geschlecht und Größe zeigten keine unabhängige Vorhersagekraft. Es ergibt sich unter Hinzunahme der Konstante die folgende Regressionsgleichung:

$$ICG-PDR = -0,195 \times \text{Alter (in Jahren)} - 0,075 \times \text{Gewicht (in kg)} + 42,2\%/min \quad (\text{Formel 5})$$

In Tab. 44 sind die T-Werte der in das Modell ein- und ausgeschlossenen Parameter und deren Signifikanz wiedergegeben (siehe auch Abb. 44)

**Tab. 44: T-Werte der biometrischen Parameter in der linearen Regression bzgl. ICG-PDR**

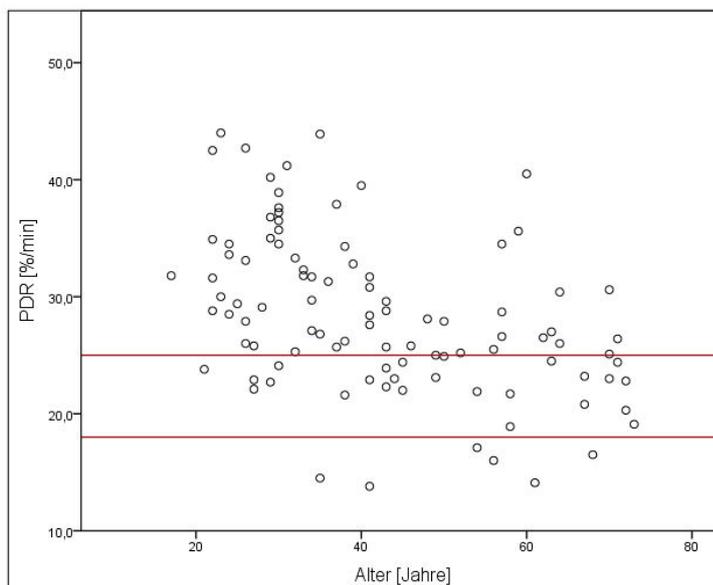
	T-Wert	p
Alter	-4,954	<b>&lt;0,001</b>
Gewicht	-1,987	<b>0,0498</b>
Größe	-0,585	0,560
weibl. Geschlecht	1,163	0,248



**Abb. 44: T-Werte in der linearen Regression** (blau: signifikant; grau: nicht signifikant)

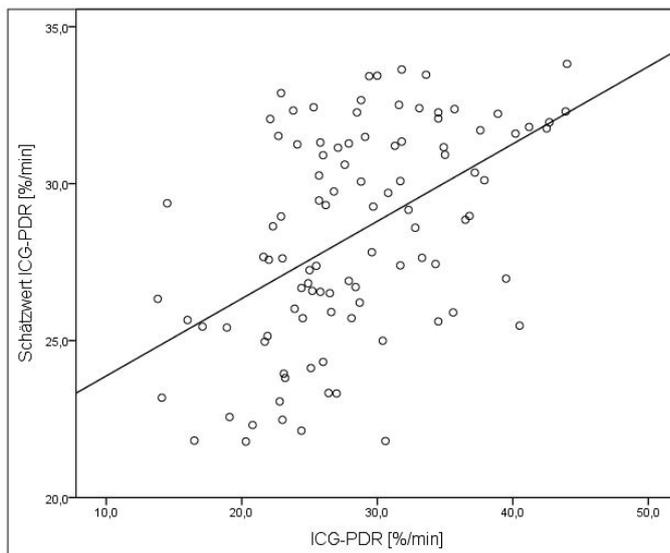
Es zeigt sich, dass unter den biometrischen Daten das Lebensalter die weitaus größte signifikante unabhängige Vorhersagekraft auf die Ausprägung der ICG-PDR hat.

Mit jedem Lebensjahr sinkt nach diesem Modell die ICG-PDR um 0,195%/min. Die Spannweite des vom Hersteller Pulsion angegebenen Grenzwerts (18-25%/min) von 7%/min wird somit von einem Durchschnittspatienten innerhalb von etwas mehr als 35 Lebensjahren einmal durchschritten (Abb. 45)



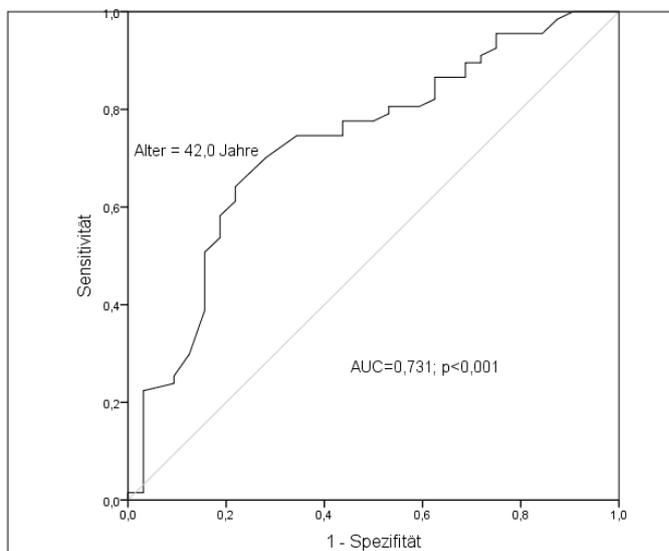
**Abb. 45: Altersverlauf der ICG-PDR und Normgrenzen** (rote Linien: Normbereich der ICG-PDR 18-25%/min)

Für die Patienten der Studie wurde nach der oben angegebenen Regressionsgleichung ein Schätzwert der ICG-PDR berechnet und mit dem tatsächlich gemessenen Wert zur Qualitätsbeurteilung des konstruierten Modells korreliert (Spearman-Rho; Abb. 46). Hierbei ergab sich ein Korrelationskoeffizient von 0,496 ( $p < 0,001$ ).



**Abb. 46: Korrelation von Schätzwert und tatsächlich gemessener ICG-PDR ( $r=0,496$ ;  $p < 0,001$ )**

Eine ROC-Analyse (Abb. 47) zur Vorhersagekraft des Alters für das Auftreten von ICG-PDR-Werten über der oberen Normgrenze von 25%/min ergab eine AUC von 0,731 ( $p < 0,001$ ). Bei einem Alter von weniger als 42 Jahren ergibt sich für die Vorhersage des Überschreitens der oberen Normgrenze eine Sensitivität von 70,1% bei einer Spezifität von 71,9%.



**Abb. 47: ROC-Analyse des Alters bzgl. ICG-PDR > 25%/min**

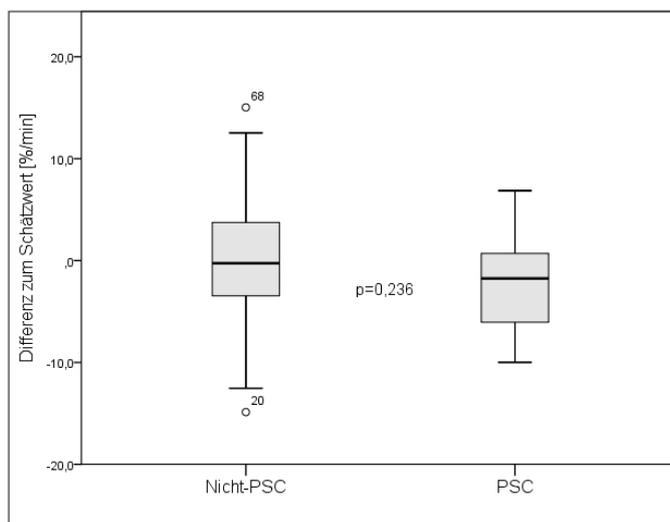
Wie soeben dargelegt zeigen biometrische Daten (allen voran das Alter) einen starken Zusammenhang mit den Ergebnissen der ICG-PDR. Es erscheint daher naheliegend, die in Kapitel 5.2.1.1 dargelegte Auswertung zur diagnostischen Aussagekraft der ICG-PDR bezüglich der PSC unter Beachtung dieses Umstands zu wiederholen.

Zunächst wurde hierfür aus der in der multiplen Regression abgeleiteten Formel durch Einsetzen der unabhängigen Variablen für jeden Patienten ein Schätzwert der ICG-PDR berechnet. Dieser wurde in einem zweiten Schritt vom tatsächlich gemessenen Wert subtrahiert: *Differenz zum Schätzwert = Gemessene ICG-PDR – Schätzwert der ICG-PDR* (Formel 6). Ein negativer Wert dieser Differenz weist darauf hin, dass in der tatsächlichen Messung niedrigere Werte als nach dem jeweiligen Modell erwartet festgestellt wurden. Bei positiven Werten verhält es sich umgekehrt. In Tab. 45 sind die Ergebnisse dieser Berechnungen für die jeweiligen Gruppen (PSC und Nicht-PSC) aufgeführt.

**Tab. 45: Differenz zum Schätzwert der ICG-PDR bei PSC/Nicht-PSC (%/min)**

	Nicht-PSC	PSC
Mittelwert	0,24	-2,22
Median	-0,26	-1,76
SD	5,96	5,16
Minimum	-14,88	-9,99
Maximum	15,03	6,86

Ein statistischer Vergleich der berechneten Differenzen zum Schätzwert wurde zwischen Patienten mit und ohne PSC mittels Mann-Whitney-U-Test vorgenommen. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen: Mann-Whitney-U: 343,0;  $p=0,236$  (Abb.48).



**Abb. 48: Differenz zum Schätzwert bei PSC/Nicht-PSC**

Auch in einer ROC-Analyse (Abb. 49) zeigte sich kein signifikanter Vorhersagewerte der berechneten Differenz zum Schätzwert für das Vorliegen einer PSC (AUC=0,615; p=0,236)

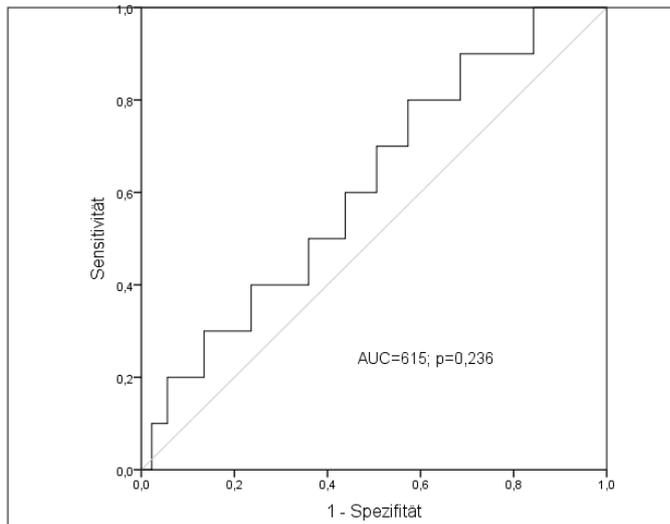


Abb. 49: ROC-Analyse der Differenz zum Schätzwert bzgl. PSC

### 5.2.2.2 Statische Laborparameter

Um zu überprüfen, ob bei den statischen Laborparametern (ähnlich wie bei der ICG-PDR) Zusammenhänge mit biometrischen Daten bestehen, wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho durchgeführt.

Hierbei zeigte lediglich die Gamma-GT eine signifikante Korrelation mit dem Alter der Patienten ( $r=0,279$ ;  $p=0,006$ ). Somit geht ein höheres Lebensalter mit höheren Werten der Gamma-GT einher. Alle übrigen Laborparameter zeigten keinen derartigen Zusammenhang. Die meisten der untersuchten Laborparameter zeigten eine signifikante Korrelation mit dem Geschlecht. Lediglich die AP wies hier keinen bedeutsamen Effekt auf. Für die übrigen Parameter waren signifikant niedrigere Werte bei Frauen typisch (entsprechend den für beide Geschlechter unterschiedlich festgesetzten Normwerten der Parameter): Bilirubin ( $r=-0,286$ ;  $p=0,004$ ), Gamma-GT ( $r=-0,329$ ;  $p=0,001$ ), ASAT ( $r=-0,218$ ;  $p=0,030$ ), ALAT ( $r=-0,283$ ;  $p=0,005$ ), CHE ( $r=-0,254$ ;  $p=0,012$ ).

Bei größerem Körpergewicht ergaben sich tendenziell höhere Werte von Gamma-GT ( $r=0,298$ ;  $p=0,003$ ), ASAT ( $r=0,283$ ;  $p=0,005$ ), ALAT ( $r=0,416$ ;  $p<0,001$ ) und CHE ( $r=0,295$ ;  $p=0,003$ ). Ebenso verhielt es sich mit dem BMI: Gamma-GT ( $r=0,270$ ;  $p=0,008$ ), ASAT ( $r=0,305$ ;  $p=0,002$ ), ALAT ( $r=0,442$ ;  $p<0,001$ ), CHE ( $r=0,343$ ;  $p=0,001$ ). AP und Bilirubin

zeigten keine signifikanten Zusammenhänge mit Körpergewicht oder BMI. Mit der Körpergröße zeigte als einziger Laborwert das Bilirubin eine relevante Korrelation ( $r=0,269$ ;  $p=0,007$ ). Ein Teil der soeben angeführten Ergebnisse ist in den Tabellen 46-49 dargestellt.

**Tab. 46: Korrelation nach Spearman-Rho zwischen Geschlecht und Laborparametern**

	AP	Bilirubin	$\gamma$ GT	ASAT	ALAT	CHE
r (weibl. Geschlecht)	-0,098	-0,286	-0,329	-0,218	-0,283	-0,254
p	0,335	<b>0,004</b>	<b>0,001</b>	<b>0,030</b>	<b>0,005</b>	<b>0,012</b>

**Tab. 47: Korrelation nach Spearman-Rho zwischen Gewicht und Laborparametern**

	AP	Bilirubin	$\gamma$ GT	ASAT	ALAT	CHE
r (Gewicht)	0,109	0,195	0,298	0,283	0,416	0,295
p	0,281	0,053	<b>0,003</b>	<b>0,005</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,003</b>

**Tab. 48: Korrelation nach Spearman-Rho zwischen BMI und Laborparametern**

	AP	Bilirubin	$\gamma$ GT	ASAT	ALAT	CHE
r (BMI)	0,130	0,064	0,270	0,305	0,442	0,343
p	0,198	0,530	<b>0,008</b>	<b>0,002</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>

**Tab. 49: Korrelation nach Spearman-Rho zwischen  $\gamma$ GT und biometrischen Parametern**

	Alter	weibl. Geschlecht	Größe	Gewicht	BMI
r ( $\gamma$ GT)	0,279	-0,329	0,160	0,298	0,270
p	<b>0,006</b>	<b>0,001</b>	0,118	<b>0,003</b>	<b>0,008</b>

Die Gamma-GT war der Laborparameter, der die meisten univariaten Korrelationen mit biometrischen Parametern zeigte. Zur Identifizierung von unabhängigen Prädiktoren wurde eine lineare Regression mit den unabhängigen Variablen Alter, Geschlecht, Größe und Körpergewicht durchgeführt. Wiederum wurde die Option „Rückwärts“ (siehe Kap. 5.2.2.1) gewählt. Es konnte keiner der gewählten Parameter als unabhängiger Einflussfaktor auf die Gamma-GT etabliert werden. In der Analyse erfolgte die schrittweise Elimination aller eingesetzten Variablen, wobei sich kein signifikantes Modell erstellen ließ. Auch unter der Option „Einschluss“ ergab sich kein signifikantes Modell ( $p=0,710$ )

### 5.2.3 ICG-PDR und OBS-Parameter – Beziehung zur Steatosis hepatis

Um bedeutsame Zusammenhänge der gemessenen Werte der ICG-PDR mit den sonographisch erhobenen Parametern zu ermitteln, wurde zunächst eine Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho durchgeführt (Tab. 50). In diese konnten insgesamt 34 Patienten eingeschlossen werden.

Es zeigte sich ein signifikanter gleichsinniger Zusammenhang der ICG-PDR mit der maximal gemessenen Flussgeschwindigkeit in der Pfortader ( $r=0,392$ ;  $p=0,024$ ).

Höhere Werte der Flussgeschwindigkeit gehen also signifikant gehäuft mit höheren Werten der ICG-PDR einher (Abb. 50). Zudem zeigte sich eine signifikante gegensinnige Korrelation der ICG-PDR mit dem Vorliegen einer Steatosis hepatis ( $r=-0,395$ ;  $p=0,021$ ). Dies weist auf niedrigere ICG-PDR-Werte bei Patienten mit steatotischen Leberveränderungen hin. Mit den übrigen Parametern der OBS waren keine bedeutsamen Zusammenhänge nachzuweisen.

Tab. 50: Korrelation nach Spearman-Rho zwischen ICG-PDR und OBS-Parametern

	Lebergr. MCL	PA- $V_{\max}$	DHC	Steatosis
r (ICG-PDR)	-0,024	0,392	0,067	-0,395
p	0,899	<b>0,024</b>	0,706	<b>0,021</b>

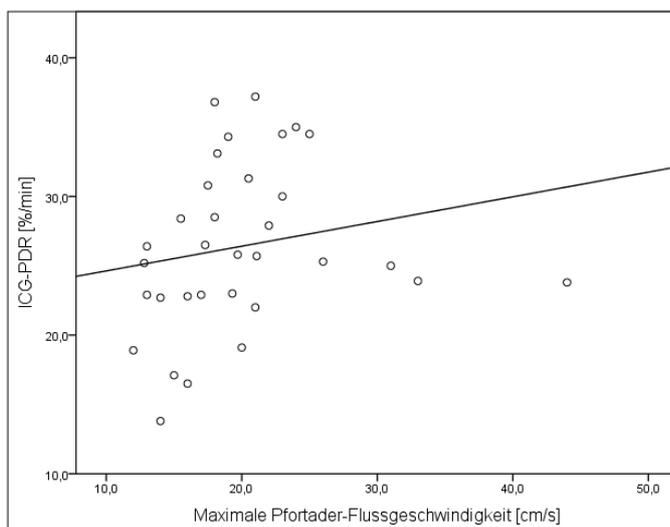
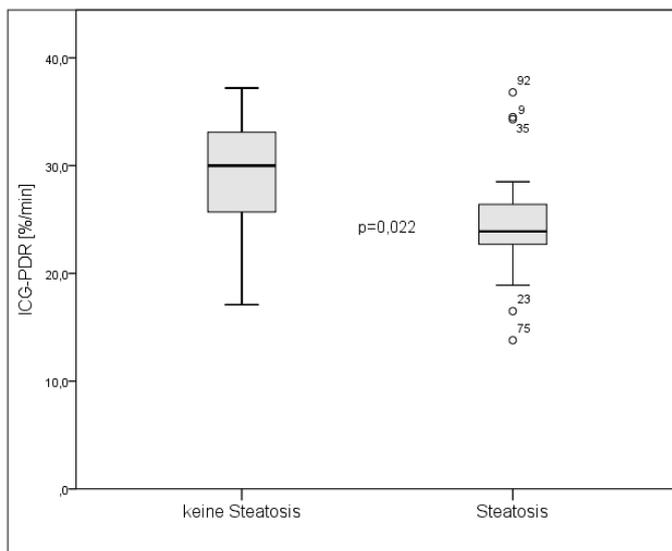


Abb. 50: Korrelation von PA- $V_{\max}$  und ICG-PDR

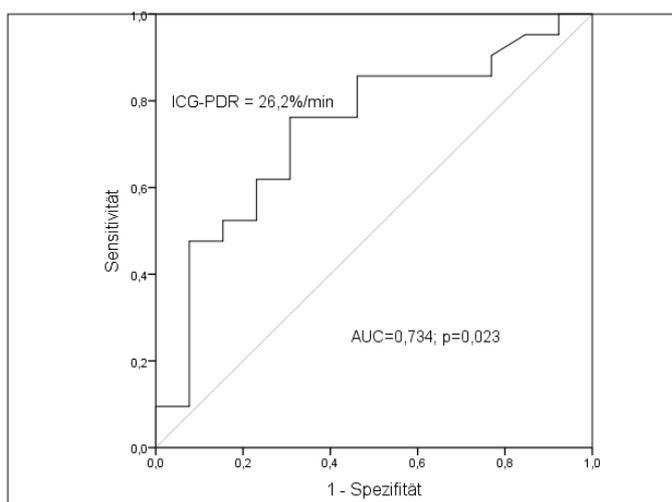
In einem Mann-Whitney-U-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Ausprägung der ICG-PDR bei Patienten mit und ohne Steatosis (Mann-Whitney-U: 72,5;  $n=34$ ;  $p=0,022$ ). Die Mittelwerte betragen hierbei 29,1%/min bei Patienten ohne steatotische Leberveränderungen (Median: 30,0%/min; SD: 5,5%/min) und 24,7%/min bei Steatosis hepatis (Median: 23,9%/min; SD: 5,7%/min). Siehe hierzu auch Abb. 51.



**Abb. 51: ICG-PDR bei Patienten mit und ohne Steatosis hepatis**

Eine ROC-Analyse zur Vorhersagekraft der erhobenen ICG-PDR-Werte bzgl. des Vorliegens einer sonographisch sichtbaren Steatose ergab eine AUC von 0,734;  $p=0,023$  (Abb. 52). In der untersuchten Population ist ein geringerer Wert der ICG-PDR somit ein signifikanter Prädiktor für eine vorliegende Fettlebererkrankung.

Bei Werten der ICG-PDR von unter 26,2%/min ergibt sich eine Sensitivität von 71,4% bei einer Spezifität von 69,2%.



**Abb. 52: ROC-Analyse der ICG-PDR bzgl. Steatosis hepatis**

Für die Steatosis hepatis zeigten sich noch weitere bedeutsame Zusammenhänge, welche an dieser Stelle kurz dargelegt werden sollen. Zwischen Patienten mit und ohne sonographisch erkennbare Fetteinlagerungen in der Leber ergab sich ein Unterschied in der maximalen

Pfortader-Flussgeschwindigkeit (Mann-Whitney-U: 63,0;  $p=0,013$ ; Abb. 53). Die Mittelwerte betragen hierbei 23,0cm/s bei Patienten ohne steatotische Leberveränderungen (Median: 21,1cm/s; SD: 7,5cm/s) und 18,0cm/s bei Steatosis hepatis (Median: 17,5cm/s; SD: 5,1cm/s).

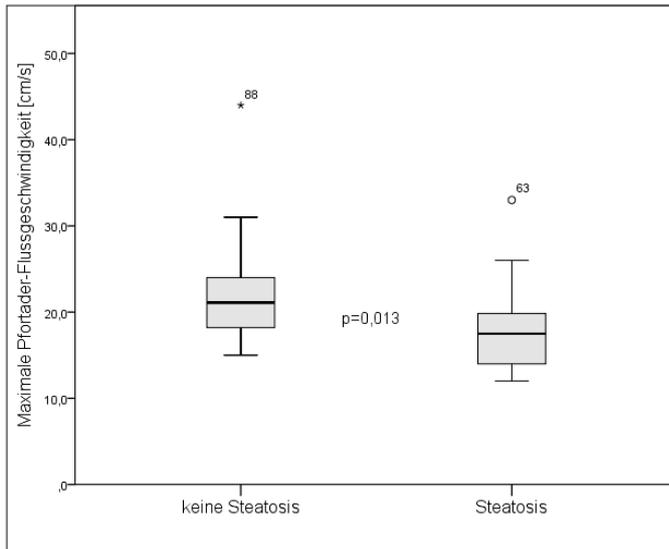


Abb. 53: PA- $V_{\max}$  bei Patienten mit und ohne Steatosis hepatis

In einer entsprechenden ROC-Analyse ergab sich eine AUC von 0,759;  $p=0,014$  (Abb. 54). Bei Werten von unter 20,3cm/s ergibt sich eine Sensitivität von 80,0% bei einer Spezifität von 69,2%.

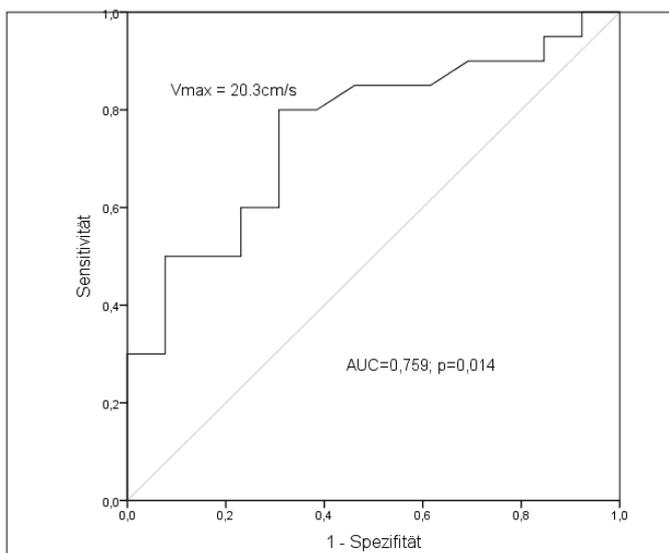


Abb. 54: ROC-Analyse der PA- $V_{\max}$  bzgl. Steatosis hepatis

Zudem wurde aus naheliegenden Gründen der Zusammenhang der Steatosis hepatis mit den biometrischen Größen Körpergewicht und BMI geprüft. Hierbei ergab sich ein knapp nicht

signifikanter Trend zu höherem Körpergewicht bei Patienten mit Steatosis (MWU: 83,0;  $p=0,060$ ). Für den BMI ergab sich ein signifikantes Ergebnis (MWU: 70,0;  $p=0,018$ ). Die Mittelwerte betragen bei Patienten ohne steatotische Leberveränderungen  $21,6\text{kg/m}^2$  (Median:  $21,7\text{kg/m}^2$ ; SD:  $1,7\text{kg/m}^2$ ) und  $25,5\text{kg/m}^2$  bei Steatosis hepatis (Median:  $24,9\text{kg/m}^2$ ; SD:  $5,3\text{kg/m}^2$ ). Siehe hierzu auch Abb. 55-56.

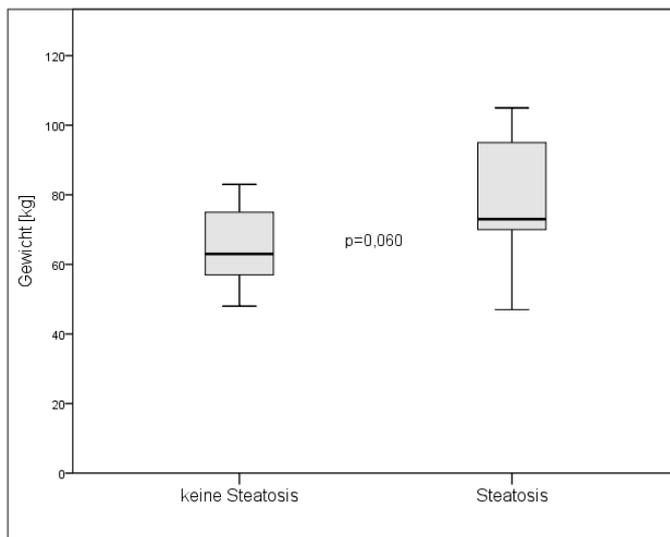


Abb. 55: Körpergewicht bei Patienten mit und ohne Steatosis hepatis

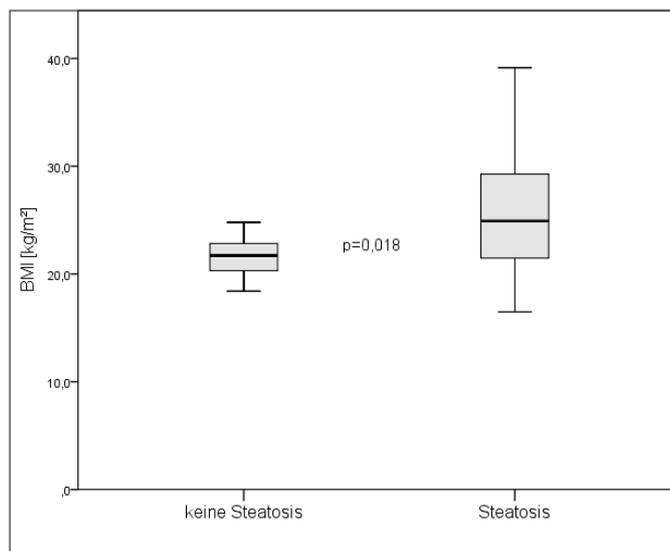


Abb. 56: BMI bei Patienten mit und ohne Steatosis hepatis

#### 5.2.4 Statische Laborparameter und OBS

In der Korrelation nach Spearman-Rho zwischen den im Labor und den sonographisch erhobenen Parametern zeigten AP und Gamma-GT keine signifikanten Zusammenhänge mit der Ultraschalldiagnostik.

Die übrigen Laborparameter wiesen signifikante gleichsinnige Korrelationen zum Vorliegen einer Steatosis hepatis (Tab. 51) auf: Bilirubin ( $r=0,511$ ;  $p=0,002$ ), ASAT ( $r=0,380$ ;  $p=0,027$ ), ALAT ( $r=0,531$ ;  $p=0,001$ ), CHE ( $r=0,447$ ;  $p=0,008$ ). Eine Steatosis hepatis ist somit signifikant mit höheren Werten von Bilirubin, ASAT, ALAT und Cholinesterase assoziiert.

**Tab. 51: Korrelation nach Spearman-Rho zwischen Steatosis hepatis und statischen Leberwerten**

	AP	Bilirubin	$\gamma$ GT	ASAT	ALAT	CHE
r (Steatosis)	0,167	0,511	0,00	0,380	0,531	0,447
p	0,346	<b>0,002</b>	1,00	<b>0,027</b>	<b>0,001</b>	<b>0,008</b>

In einem Mann-Whitney-U-Test zeigten sich signifikante Unterschiede für die Laborwerte Bilirubin, ASAT, ALAT und CHE bei Patienten mit und ohne steatotische Leberveränderungen (Tab. 56). Die statistischen Kenngrößen sind in den Tabellen 52-55 angeführt. Für AP und  $\gamma$ GT waren keine vergleichbaren Unterschiede nachzuweisen.

**Tab. 52: Bilirubin bei Steatosis/Nicht-Steatosis (mg/dl)**

	Nicht-Steatosis	Steatosis
Mittelwert	0,35	0,57
Median	0,3	0,5
SD	0,17	0,27
Minimum	0,2	0,3
Maximum	0,8	1,4

**Tab. 53: ASAT bei Steatosis/Nicht-Steatosis (U/l)**

	Nicht-Steatosis	Steatosis
Mittelwert	26,5	36,0
Median	23	30
SD	13,5	19,6
Minimum	13,0	14,0
Maximum	60	91

**Tab. 54: ALAT bei Steatosis/Nicht-Steatosis (U/l)**

	Nicht-Steatosis	Steatosis
Mittelwert	23,5	47,0
Median	19	38
SD	13,0	31,90
Minimum	9	18,0
Maximum	55	158

**Tab. 55: CHE bei Steatosis/Nicht-Steatosis (U/l)**

	Nicht-Steatosis	Steatosis
Mittelwert	6036,5	7799,3
Median	5843	7590
SD	1900,1	1622,5
Minimum	3486	4085
Maximum	10225	11134

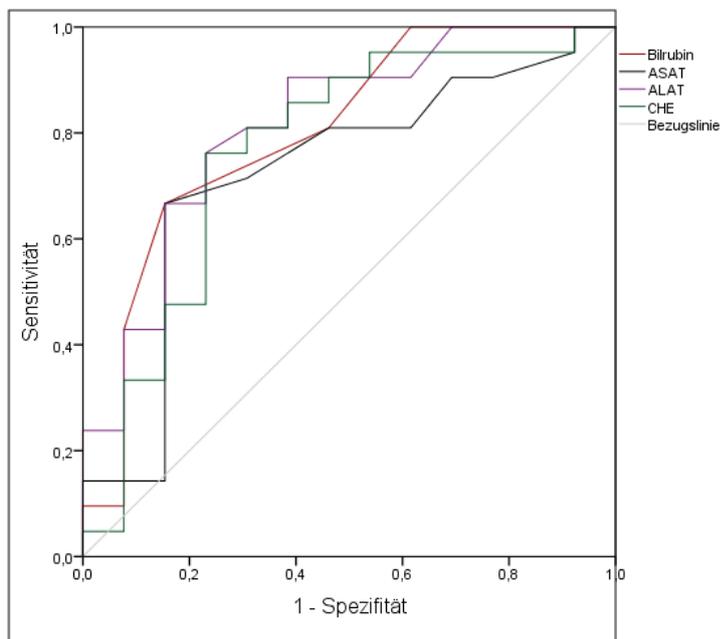
**Tab. 56: Mann-Whitney-U-Tests der Laborparameter (Steatosis/Nicht-Steatosis)**

	MWU	p
Bilirubin	54,5	<b>0,003</b>
ASAT	75,0	<b>0,029</b>
ALAT	50,5	<b>0,002</b>
CHE	64,0	<b>0,009</b>

In den ROC-Analysen ergaben sich für Bilirubin, ASAT, ALAT und CHE signifikante Ergebnisse bezüglich der Vorhersagekraft einer Steatosis hepatis (Tab. 57 und Abb. 57).

**Tab. 57: ROC-Analysen für die Leberwerte bzgl. Steatosis hepatis**

	AUC	p
Bilirubin	0,800	<b>0,004</b>
ASAT	0,725	<b>0,029</b>
ALAT	0,815	<b>0,002</b>
CHE	0,766	<b>0,008</b>



**Abb. 57: ROC-Analyse der Leberwerte bzgl. Steatosis hepatis**

### 5.2.5 Zusammenhänge zwischen ICG-PDR und statischen Laborparametern

In einer Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho (Tab.58) war kein signifikanter Zusammenhang zwischen den erhobenen Werten der ICG-PDR und den Cholestaseparametern AP, Bilirubin und Gamma-GT nachzuweisen. Dagegen zeigten die übrigen Laborparameter signifikante gegensinnige Korrelationen mit der ICG-PDR. Allerdings wiesen auch diese Parameter eher schwach ausgeprägte Zusammenhänge mit der ICG-PDR auf (Abb. 58-60).

Tab. 58: Korrelation nach Spearman-Rho zwischen ICG-PDR und statischen Laborparametern

	AP	Bilirubin	$\gamma$ GT	ASAT	ALAT	CHE
r (PDR)	-0,034	-0,117	-0,188	-0,313	-0,260	-0,214
p	0,736	0,248	0,065	<b>0,002</b>	<b>0,009</b>	<b>0,035</b>

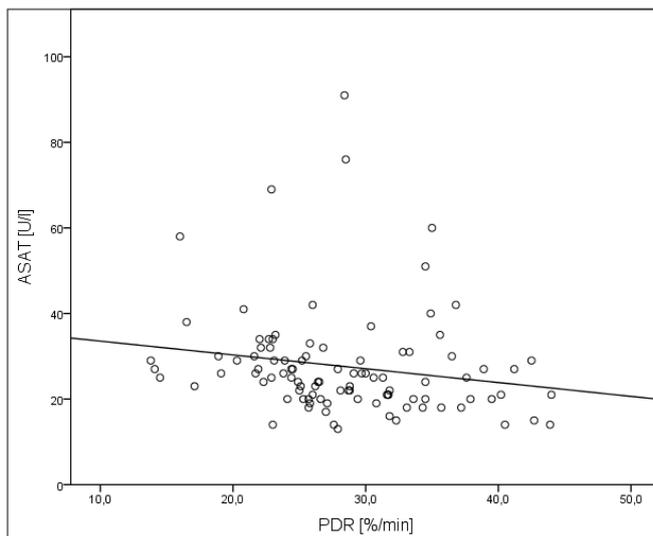


Abb. 58: Korrelation von ICG-PDR und ASAT ( $r=-0,313$ ;  $p=0,002$ )

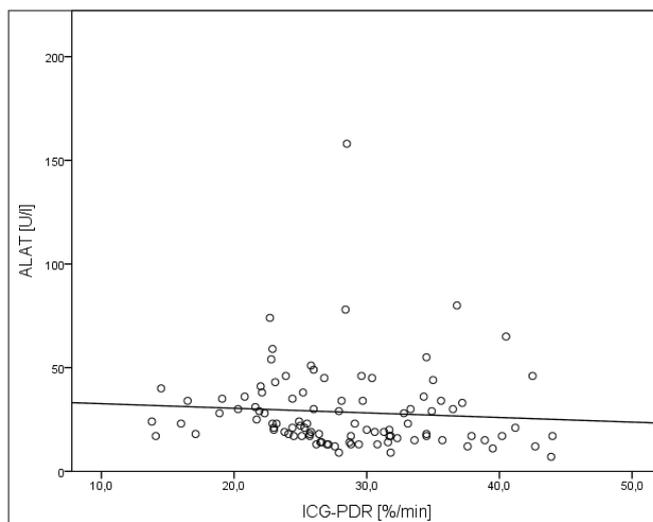


Abb. 59: Korrelation von ICG-PDR und ALAT ( $r=-0,260$ ;  $p=0,009$ )

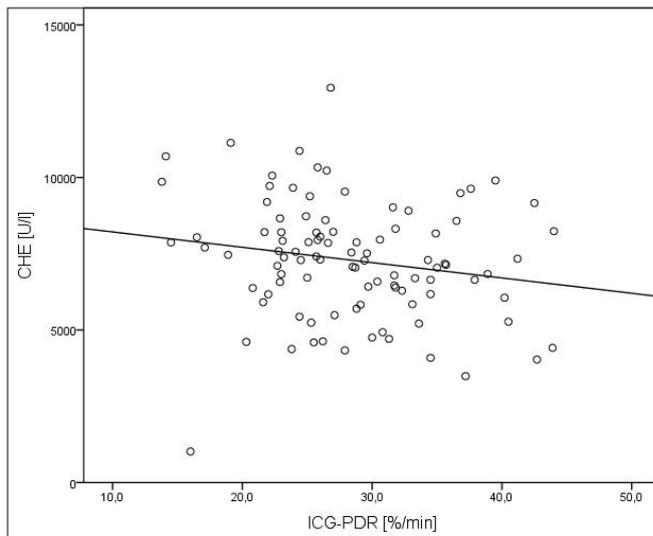


Abb. 60: Korrelation von ICG-PDR und CHE (-0,214;  $p=0,035$ )

### 5.2.6 Sonographisch erhobene Parameter und biometrische Daten

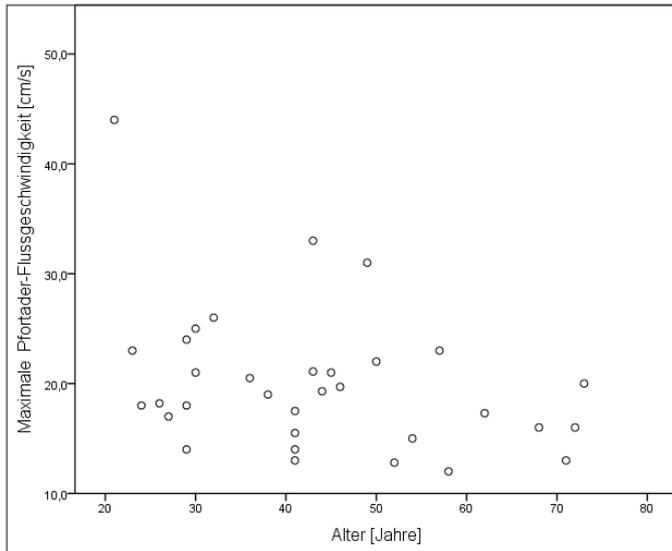
Abschließend wurden für diese Arbeit wichtige sonographische Parameter (Weite des DHC und maximale Pfortader-Flussgeschwindigkeit) auf Zusammenhänge mit biometrischen Parametern untersucht. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho sind in Tab. 59-60 dargestellt. Es konnten hier keine statistisch signifikanten Zusammenhänge eruiert werden. Die maximale Pfortader-Flussgeschwindigkeit zeigte einen knapp nicht signifikanten Trend zur Abnahme in höherem Lebensalter ( $r=-0,306$ ;  $p=0,083$ ; Abb. 61). Auf die Beziehung zwischen Körpergewicht/BMI und der Steatosis hepatis wurde bereits in Abschnitt 5.2.3 eingegangen.

Tab. 59: Korrelation zwischen  $PA-V_{max}$  und biometrischen Parametern

	weibl. Geschlecht	Alter	Größe	Gewicht	BMI
$r (PA-V_{max})$	0,163	-0,306	-0,128	-0,07	-0,144
$p$	0,365	0,083	0,479	0,699	0,529

Tab. 60: Korrelation zwischen Weite des DHC und biometrischen Parametern

	weibl. Geschlecht	Alter	Größe	Gewicht	BMI
$r (DHC)$	-0,216	-0,041	0,263	-0,039	-0,092
$p$	0,219	0,819	0,133	0,825	0,606



**Abb. 61:** Trend zu niedrigeren Werten der PA- $V_{\max}$  in höherem Alter ( $r=-0,306$ ;  $p=0,083$ )

## 6. Diskussion

### 6.1 Übersicht über die vorliegende Arbeit

Die PSC stellt bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine ernst zu nehmende und komplikationsreiche Begleiterkrankung dar. Bisher stehen nur unzureichend aussagekräftige diagnostische Methoden für die Früherkennung zur Verfügung. Konventionelle statische Laborwerte wie Transaminasen und Cholestaseparameter sind hierfür nicht zufriedenstellend geeignet. Einen neuen Ansatzpunkt könnten hier dynamische Leberfunktionstests darstellen, die bereits in anderen klinischen Zusammenhängen mit guten Erfolgen eingesetzt werden.

In der vorliegenden Studie wurde die Eignung des dynamischen Leberfunktionstests der Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) der Firma Pulsion Medical Systems München (LiMON) zur Diagnosestellung einer PSC untersucht. Hierfür wurde eine retrospektive Analyse einer prospektiv angelegten Datenbank aus den gastroenterologischen Ambulanzen des Klinikums rechts der Isar durchgeführt. Es wurden Daten von 99 Patienten mit Colitis ulcerosa und/oder PSC ausgewertet (davon zehn mit vorbekannter PSC). Neben der ICG-PDR wurden zum gleichen Zeitpunkt bestimmte Laborparameter für die Leberdiagnostik erfasst. Zudem war es durch ein umfangreiches Aktenstudium möglich, eine detaillierte Anamnese bzgl. Krankheitsverlauf, Begleiterkrankungen, Medikamenteneinnahme und aktueller Symptomatik zu erstellen. Bei Patienten mit nach den vorgegebenen Grenzwerten erniedrigter ICG-PDR, pathologischen Laborwerten und vorbekannter PSC wurde gezielt nach Befunden von Oberbauchsonographien gesucht. Diese konnten bei 34 von 49 hierfür vorgesehenen Patienten miteinbezogen werden.

Für die Auswertung erfolgte ein statistischer Vergleich zwischen Patienten mit und ohne PSC bezüglich der Ergebnisse von ICG-PDR, Laborwerten, sonographisch erhobenen Parametern und biometrischen Eigenschaften. Überdies war es in dieser Arbeit möglich, Zusammenhänge der ICG-PDR mit biometrischen Daten außerhalb eines intensivmedizinischen Settings zu untersuchen. So konnten diese an stabilen Patienten ohne Überlagerung durch Effekte akuter schwerer Erkrankungen analysiert werden.

## 6.2 Diagnostik der PSC

### 6.2.1 ICG-PDR als diagnostische Methode zur Erkennung der PSC

Die Mittelwerte der ICG-PDR bei Patienten mit und ohne vorbekannte PSC zeigten keinen signifikanten Unterschied (PSC: 27,9%/min; Nicht-PSC: 28,5%/min;  $p=0,803$ ). Bei keinem der PSC-Patienten waren pathologische Werte der ICG-PDR ( $<18\%/min$ ) aufgetreten. Der minimale Wert lag hier bei 22,7%/min, während die Hälfte dieser Gruppe Werte über der oberen Normgrenze erreichte ( $>25\%/min$ ).

Die Methode der ICG-PDR-Messung mittels LiMON scheint somit keinen wesentlichen Beitrag zur (frühen) Diagnosestellung der PSC leisten zu können. Im Folgenden soll diese Erkenntnis mit der bestehenden Literatur in Kontext gestellt und erörtert werden. Zunächst wird hierzu genauer auf Möglichkeiten und Grenzen der Leberfunktionsdiagnostik mittels Indocyaningrün eingegangen. Anschließend sollen mögliche Limitationen der hier vorliegenden Studie umrissen werden.

Eine mögliche Erklärung der fehlenden Aussagekraft der ICG-PDR bezüglich des Vorliegens einer PSC mag in der angewandten Methode selbst begründet liegen, die eine mehr oder weniger stark ausgeprägte hepatische Dysfunktion bei diesem Patientengut nicht zu detektieren vermag. Ein Grund hierfür könnte die Verabreichung einer relativ geringen Menge an ICG sein, wie sie bei der LiMON-Untersuchung derzeit standardmäßig verwendet wird (0,25mg/kgKG). Es wurde bereits früh darauf hingewiesen, dass bei Einsatz von solch niedrigen Dosierungen primär der hepatische Blutfluss (und nicht hepatozelluläre Funktionsstörungen oder eine Einschränkung der biliären Exkretion) abgebildet werden (Probst et al., 1970). Dies könnte eine mögliche Ursache für die fehlende Sensitivität bei der PSC darstellen, bei der sich in Anbetracht der Pathophysiologie zumindest in frühen Stadien keine reduzierte hepatische Perfusion finden lassen dürfte.

Ganz allgemein wurde von Probst et al. darauf hingewiesen, dass die ICG-Clearance bei niedrigen verabreichten Mengen an Farbstoff für die Detektion von leicht ausgeprägten Lebererkrankungen nicht aussagekräftig ist. Demnach liefert unter solchen Umständen erst eine Injektion von mindestens 5mg/kgKG Farbstoff einen sensitiven Index der Leberfunktion (Leevy et al., 1967; Probst et al., 1970). In Kongruenz hierzu stehen Ergebnisse von Herold et al. aus dem Jahr 2001, wonach bereits in sehr frühen Stadien einer durch chronische Virushepatitis bedingten Leberfibrose Auffälligkeiten bei metabolischen Leberfunktionstests (Aminopyrin-Atemtest, Galaktoseelimination) auftraten, eine mit 0,5mg/kgKG durchgeführte ICG-PDR-Messung hingegen keine signifikante Differenz zum Ergebnis gesunder Probanden zeigte (Herold et al., 2001). Andererseits konnte bei der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung

auch mit geringen Mengen an verabreichtem ICG schon in frühen Stadien eine bedeutsame Erhöhung der R15 festgestellt werden, möglicherweise auch weil es bei dieser Erkrankung bereits früh zu Einschränkungen der hepatischen Perfusion kommt (Shigefuku et al., 2016).

Einen potentiellen Ansatz könnte in Zusammenschau der oben angeführten Befunde also eventuell eine Erhöhung der ICG-Dosis darstellen, um leichter ausgeprägte und nicht primär den Leberblutfluss betreffende Störungen zu erkennen. Ob die Applikation eines Vielfachen der derzeit gebräuchlichen Farbstoffmenge medizinisch unbedenklich ist, müsste zuvor geprüft werden. In den oben bereits angeführten älteren Arbeiten wurde jedoch nicht von gehäuften unerwünschten Wirkungen bei Dosierungen bis 10mg/kgKG berichtet (Probst et al., 1970). Zu Bedenken bleibt jedoch, dass bei den ohnehin schon hohen Kosten der Indikatortsubstanz die Wirtschaftlichkeit des Verfahrens eingeschränkt werden könnte.

Ein weiterer interessanter Ansatz liegt in den pharmakokinetischen Eigenschaften von Indocyaningrün begründet. Hier wurde ein biphasisches Modell aus zwei Kompartimenten für die Elimination aus dem Blut beschrieben (Meijer et al., 1988). Die Verschwinderate von ICG aus dem Plasma setzt sich demnach aus zwei Teilkomponenten zusammen, wobei die erste eine deutlich kürzere Halbwertszeit als die zweite aufweist (3-4min vs. 67-88min) und der Aufnahme des Farbstoffs aus dem Blut durch die Hepatozyten entspricht (De Gasperi et al., 2016). Die zweite, langsame Phase der Elimination von ICG wurde mit der biliären Exkretionsleistung in Zusammenhang gebracht (Meijer et al., 1988). Es wurde daher vorgeschlagen, bei Untersuchungen, die sich speziell mit dieser Fragestellung befassen, die ICG-Elimination über einen relativ langen Zeitverlauf auszuwerten (Wynne et al., 1990). Die Messdauer des LiMON-Systems über nur wenige Minuten dürfte diesem nicht gerecht werden. Sie könnte daher ein weiterer Grund für dessen Insensitivität bezüglich der PSC sein. Abhilfe könnte hier unter Umständen ein modifizierter Messalgorithmus mit längerer Messdauer und verstärkter Berücksichtigung der zweiten Eliminationsphase schaffen, was jedoch sehr wahrscheinlich mit einem nicht unerheblichen technischen und zeitlichen Aufwand verbunden wäre. Nichtsdestoweniger wäre eine Wiederholung der in dieser Studie durchgeführten Messungen mit höherer ICG-Dosis (s.o.) und verlängerter Untersuchungsdauer mit entsprechend modifizierten Algorithmen des LiMON-Systems durchaus interessant.

Dass die Erfassung einer Cholestase über ICG prinzipiell möglich und plausibel ist, konnte in mehreren Publikationen gezeigt werden. In einer Arbeit von Nanashima et al., in welcher vor Leberteileresektionen eine Bestimmung der ICG-Clearance durchgeführt wurde, waren bei Probanden mit obstruktivem Ikterus überdurchschnittlich hohe Retentionswerte von ICG zu messen, während andere Leberfunktionsparameter weniger gravierende Befunde zeigten. Als

mögliche Ursache hierfür wurde eine durch Cholestase bedingte Schädigung der Hepatozyten diskutiert (Nanashima et al., 2004). In experimentellen Studien wurde zudem eine Interaktion von ICG mit den Transportproteinen, über welche auch Bilirubin aus dem Blut in die Leberzelle gelangt, beschrieben und deren Downregulation bei Patienten mit PSC nachgewiesen (Cui et al., 2001; de Graaf et al., 2011; Oswald et al., 2001).

Es scheint jedoch auch Konstellationen zu geben, bei denen trotz anderweitig objektivierbarer schwerer hepatischer Funktionseinschränkung keine wesentliche Reduktion der Indocyaningrün-Verschwinderate gemessen werden kann. Stehr et al. führten ICG-PDR-Messungen an Schweinen durch, die durch Endotoxininfusion einem hyperdynamen sepsisähnlichen Zustand ausgesetzt wurden. Trotz messbar reduzierter biliärer Exkretion von ICG war die PDR nicht signifikant reduziert. Als mögliche Ursache hierfür wurde die erhaltene Aufnahme des Farbstoffs in die Hepatozyten bei inflammatorisch bedingter Beeinträchtigung des energieabhängigen Transports in die Galle diskutiert. So könne es zu einer Akkumulation in der Leber mit erhaltener Plasma-Verschwinderate kommen (Stehr et al., 2005). Einen weiteren Grund könnten eine gesteigerte hepatische Perfusion und deren prinzipiell starker Einfluss bei der ICG-PDR-Messung darstellen. Ob ähnliche Vorgänge bei der PSC eine valide Messung der ICG-PDR behindern, ließe sich wohl jedoch nur über invasive und technisch aufwändige Untersuchungsmethoden genauer bestimmen und bleibt Spekulation.

In jedem Fall gilt es anzumerken, dass durch die LiMON-Methode keine Differenzierung möglich ist, inwieweit eine erniedrigte ICG-PDR durch reduzierten hepatischen Blutfluss, eingeschränkten transhepatozellulären Transport oder verminderte biliäre Exkretion zustande kommt (Sakka, 2017). Letztendlich ist das Ergebnis der Messung zumindest in der Theorie von einer Kombination dieser drei Einflussgrößen abhängig. Denkbar wäre somit auch die Kompensation einer herabgesetzten biliären Extraktionsrate von ICG durch eine über die Norm gesteigerte hepatische Perfusion oder einen erhöhten Uptake des Farbstoffs durch die Leberzellen. So könnte trotz tatsächlich vorhandener Leberfunktionsstörung bei der PSC ein normwertiges Ergebnis der ICG-PDR zustande kommen. Die Folge wäre eine falsch-negative Schlussfolgerung in der diagnostischen Beurteilung. In Abwesenheit genauerer und ggf. invasiver Untersuchungen können diese Überlegungen zunächst nicht abschließend geprüft werden.

Überdies muss offen bleiben, inwieweit in frühen Stadien oder bei milden Verläufen der PSC überhaupt signifikante Veränderungen der Leberfunktion vorliegen, welche durch dynamische Tests erkannt werden können. Bei Abwesenheit von dominanten Strikturen der Gallenwege könnte eine funktionell bedeutsame und somit messbare Cholestase fehlen oder nur passager

vorhanden sein. Vergleichbare Befunde ergaben sich auch für die statischen Laborparameter (s.u.). Eine erst in späten Phasen der Erkrankung auftretende signifikante Reduktion der ICG-PDR würde für die initiale Diagnosestellung keinen bedeutsamen Zusatznutzen liefern. Von einem schwankendem oder initial blanden Krankheitsverlauf wären jedoch mutmaßlich alle funktionellen Tests betroffen. Die frühe Diagnosestellung einer PSC bliebe somit weiterhin deutlich erschwert.

Die Gültigkeit der oben dargelegten und hier erörterten Ergebnisse muss auch aufgrund des Designs der vorliegenden Studie kritisch hinterfragt werden. Einen wesentlichen Punkt stellt hierbei die relativ geringe Zahl an PSC-Patienten, die in die Auswertung miteingeschlossen werden konnten, dar. Dies liegt wohl hauptsächlich an der insgesamt niedrigen Prävalenz der Erkrankung, weshalb auch in einem universitären Zentrum nur auf einen recht kleinen Pool an möglichen Studienpatienten zurückgegriffen werden kann. Aus diesem Grund fallen eventuelle Fehlmessungen und durch unbekannte Einflussfaktoren veränderte Werte der ICG-PDR stark ins Gewicht und könnten eine tatsächlich vorhandene signifikante Verschlechterung bei der PSC verschleiern. Eine mögliche Abhilfe wäre hier die Rekrutierung eines größeren Patientenkollektivs, zum Beispiel über einen multizentrischen Ansatz.

Eine weitere Ursache für die vergleichsweise hohen Werte der ICG-PDR bei PSC-Patienten mag an der Tatsache liegen, dass gehäuft Individuen mit kurzer Krankheitsdauer ohne bereits eingetretene schwere hepatische Dysfunktion in der Studie vertreten waren. Jedoch sollte die ICG-PDR gerade auch auf ihre Eignung in der Frühdiagnostik der PSC überprüft werden. So müsste eine ausreichende Sensitivität auch bei beginnenden und leicht ausgeprägten Leberfunktionsstörungen für den späteren Einsatz in der Praxis gefordert werden.

Zu erwähnen ist überdies, dass einige der untersuchten PSC-Patienten zum Zeitpunkt der PDR-Bestimmung unter einer spezifischen Therapie mittels Ursodeoxycholsäure standen. Es wäre daher denkbar, dass die Werte dieser Patienten hierdurch verbessert und ein sonst vorhandener Unterschied zur Gruppe der Lebergesunden aufgehoben worden sein könnte. Zumindest für statische Laborparameter wurde eine Tendenz zur Reduktion erhöhter Werte unter Therapie mit UDCA beobachtet (Lindor et al., 2009).

Zudem müsste untersucht werden, inwieweit die Heterogenität der PSC-Gruppe Einfluss auf das Ergebnis der ICG-PDR hat. Es wäre möglich, dass verschiedene Subtypen der PSC (mit und ohne CED, small-duct PSC, IgG4-positive PSC) signifikant unterschiedliche Werte erzielen würden. Für die Überprüfung einer solchen These wären aber wiederum deutlich größere Patientenzahlen notwendig.

Auch zur Studienplanung müssen kritische Anmerkungen gemacht werden. Der retrospektive Ansatz der Auswertung bringt trotz prospektiv angelegter Datenbank gewisse Einschränkungen mit sich. So konnten für die gezielten Fragestellungen bezüglich der PSC nicht von allen Patienten die gewünschten anamnestischen Daten und Untersuchungsergebnisse erhalten werden. Im Speziellen galt dies für die Oberbauchsonographie, welche nur bei einer Minderheit der Fälle und mit zum Teil nicht unerheblichem zeitlichen Abstand zur LiMON-Messung ausgewertet werden konnte. In einer prospektiven Untersuchung könnte von allen eingeschlossenen Probanden die gleiche Basis- und Follow-up-Diagnostik mit einheitlicher Fragestellung und ggf. Verblindung der Untersucher erhalten werden. Zudem würde durch die Anwendung eines Goldstandards (z.B. Cholangiographie bei allen eingeschlossenen Patienten) die Trennschärfe der Zuordnung zu den Vergleichsgruppen (PSC vs. Nicht-PSC) verbessert. Bei der allgemein geringen Sensitivität von statischen Laborparametern und Ultraschall (s.u.) könnten Individuen, bei denen eine unerkannte PSC vorlag, in der Auswertung fälschlicherweise der Kontrollpopulation zugeordnet und das Ergebnis hierdurch verfälscht worden sein. Auffällig ist nämlich, dass bei keinem der eingeschlossenen lebergesunden Patienten bei der Erstellung der prospektiven Datenbank der Verdacht auf eine bisher nicht vorbekannte PSC gestellt worden war. Die Forderung einer spezifischeren Diagnostik wie MRC, ERC und Histologie bringt jedoch einen vergrößerten technischen Aufwand und eine teils erhebliche Invasivität mit sich.

### **6.2.2 Laborchemische Parameter bei der PSC**

Zur Beurteilung der diagnostischen Aussagekraft der statischen Leberfunktionsparameter wurden die erhobenen Werte von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, Gamma-GT, Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase und Cholinesterase zwischen den zehn Patienten mit PSC und der übrigen Studienpopulation verglichen. Hierbei fiel auf, dass bei der Hälfte aller PSC-Patienten bei keinem dieser Parameter pathologisch veränderte Werte nachweisbar waren. Es ergab sich hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe, wobei in dieser tendenziell noch mehr Patienten ein unauffälliges Labor aufwiesen.

Eine Differenzierung bezüglich der Anzahl von pathologisch veränderten Leberwerten ergab in einem Chi-Quadrat-Test ein signifikant gehäuftes Auftreten von veränderten Laborparametern bei der PSC. Allerdings waren die Voraussetzungen für diesen Test nicht vollständig erfüllt, sodass dieses Ergebnis nur eingeschränkt verwertet werden kann. Bezüglich der einzelnen Laborparameter wurden bei Patienten mit PSC signifikant häufiger pathologische Werte

von AP, Gamma-GT, ASAT und ALAT gemessen, wobei auch hier die Mehrheit unauffällige Ergebnisse erzielte. Für das Bilirubin und die Cholinesterase ergaben sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen. Auffällig ist, dass bei diesen keiner der PSC-Patienten pathologische Ausprägungen zeigte. Bei Betrachtung der absolut gemessenen Werte der statischen Laborparameter wiesen die beiden Gruppen allein bei der alkalischen Phosphatase einen signifikanten Unterschied auf. In der ROC-Analyse ergab sich eine AUC von 0,696. Der Cut-off-Wert mit den besten Werten für Sensitivität und Spezifität lag bei 74,5U/l und damit innerhalb des gängigen Normbereiches. In der im Ergebnisteil angeführten logistischen Regressionsanalyse bezüglich der PSC konnte das erstellte Modell durch Aufnahme der AP signifikant verbessert werden. Jedoch wurde die statistische Signifikanz als unabhängiger Einflussfaktor (am ehesten aufgrund der geringen Anzahl der hierfür eingeschlossenen Patienten) knapp verfehlt.

Auch in der Literatur wird der AP bei der PSC die größte Bedeutung unter den biochemischen Tests beigemessen (R. Chapman et al., 2010). In einer 1980 veröffentlichten Studie war der Wert bei 76% der untersuchten PSC-Patienten über das Dreifache der oberen Norm erhöht und bei insgesamt 97% abnormal (R. W. Chapman et al., 1980). In einer Untersuchung von Broomé et al. an 305 Patienten war die AP bei 91,5% pathologisch (Broome et al., 1996). Vergleichbar große Häufigkeiten wurden in der hier vorliegenden Studie aber nicht annähernd erreicht. Zudem wiesen nur zwei PSC-Patienten Werte auf, die deutlich oberhalb der oberen Normgrenze lagen. Bei den übrigen acht wurde eine nur moderat erhöhte bzw. normale AP bestimmt. Auch für andere Leberwerte beschrieben Chapman und Broomé eine deutlich häufigere pathologische Ausprägung bei der PSC. So war dies für das Bilirubin bei 83% bzw. 40% der Patienten bei Diagnosestellung der Fall. Für die Transaminasen sind ähnliche Befunde publiziert worden. Bei Tischendorf et al. war bei 84% der untersuchten 273 PSC-Patienten eine Erhöhung der ASAT nachzuweisen (Tischendorf et al., 2007).

Es gilt anzumerken, dass bei einem Großteil der eben zitierten Arbeiten die Ausprägung der Leberwerte bei Diagnosestellung der PSC bestimmt wurde, während diese Studie die Parameter teils nach längerem Krankheitsverlauf und unter medikamentöser Behandlung wiedergibt. Aus verschiedenen Gründen sind im initialen Krankheitsstadium unter Umständen stärker veränderte Werte zu erwarten. Teilweise wird das Vorliegen der PSC durch temporär deutlich erhöhte Leberparameter erst festgestellt. Im Krankheitsverlauf können dann aber bei den biochemischen Markern starke spontane Schwankungen mit Tendenz zur Normalisierung auftreten (Balasubramaniam et al., 1988). Eine im Verlauf initiierte medikamentöse Behandlung kann starken Einfluss auf die Ausprägung der Laborparameter ausüben. So konnten Chazouil-

lères et al. eine signifikante Reduktion von AP,  $\gamma$ GT und ALAT unter der Gabe von Ursodeoxycholsäure nachweisen (Chazouilleres et al., 1990). Für die AP konnte dies auch in mehreren weiteren Publikationen gezeigt werden (Beuers et al., 1992; Mitchell et al., 2001). Möglicherweise sind die vergleichsweise schwach ausgeprägten Laborveränderungen der PSC-Patienten in dieser Studie auf eine spezifische medikamentöse Therapie oder spontane Schwankungen im zeitlichen Verlauf zurückzuführen. Mindestens drei von ihnen standen zum Zeitpunkt der ICG-PDR-Messung unter einer Dauertherapie mit UDCA.

Bei den oben besprochenen Studien fällt zudem auf, dass zwischen dem Auftreten erster mit der PSC vereinbarer Laborveränderungen und der eigentlichen Diagnosestellung (und somit Einschluss in die jeweilige Studie) eine relativ große durchschnittliche Zeitspanne liegt (Broomé: 52 Monate, Tischendorf: 46 Monate) (Broome et al., 1996; Tischendorf et al., 2007). Dies mag auch am Alter dieser Untersuchungen liegen, die Analysen von Daten aus den 80er und 90er Jahren des letzten Jahrhunderts darstellen. Eine damals noch später als heute und in fortgeschrittenen Krankheitsstadien gestellte Diagnose der PSC könnte daher auch eine Ursache für die stark veränderten Laborwerte in diesen Untersuchungen sein. In einem modernen universitären Zentrum wie dem Klinikum rechts der Isar ist gerade in einer Ambulanz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen zu erwarten, dass bei eng angebundenen Risikopatienten schon in früheren Stadien (bei geringer ausgeprägten Laborveränderungen oder anderen klinischen Anzeichen) eine PSC vermutet und schließlich diagnostisch gesichert wird. Auch das bei Tischendorf und Chapman häufiger erhöhte Bilirubin dürfte Zeichen einer fortgeschrittenen PSC sein. So lagen in diesen Arbeiten bereits regelhaft dominante Stenosen der Gallenwege oder zirrhotische Leberveränderungen vor (R. W. Chapman et al., 1980; Tischendorf et al., 2007). Auch in einer weiteren Untersuchung konnten erhöhte Werte des Bilirubins mit einem ausgeprägten Befall der Gallengänge, einer schlechteren Prognose und gehäuften Komplikationen in Zusammenhang gebracht werden (Haseeb et al., 2016). Vergleichbar schwer beeinträchtigte Patienten waren in der hier vorliegenden Arbeit nicht vertreten.

Schließlich muss wiederum die geringe Zahl der eingeschlossenen PSC-Patienten angesprochen werden. Ein überzufällig großer Anteil an Individuen ohne schwer ausgeprägte Laborveränderungen könnte zu der beschriebenen Diskrepanz zu den älteren Studien beigetragen haben. Überdies wären bei einer größeren Patientenzahl stabilere Ergebnisse mit reduziertem Einfluss von extremen Werten zu erwarten. Gerade bei den Laborwerten mit signifikantem Unterschied zwischen Patienten mit und ohne PSC mögen aber gerade auch „Ausreißer“ entscheidend für das Zustandekommen dieser Resultate gewesen sein.

Dennoch lässt sich zusammenfassend sagen, dass unter den betrachteten Leberwerten die AP (trotz der im Vergleich zur Literatur weniger stark ausgeprägten Veränderungen) noch die größte Bedeutung bei der PSC zu haben scheint. Sie war der einzige Parameter, der sowohl in der Häufigkeit als auch in der Ausprägung der absolut gemessenen Werte einen signifikanten Unterschied zwischen Individuen mit und ohne PSC zeigte. Interessant ist dabei, dass sich in der ROC-Analyse der AP bezüglich des Vorliegens einer PSC ein optimaler Cut-off-Wert ergibt, der innerhalb des gängigen Normbereiches liegt (74,5U/l). Dies mag bedeuten, dass auch formal nicht pathologische Werte der AP im oberen Normbereich oder eine ansteigende Dynamik bei Risikopatienten auf das Vorliegen einer PSC hinweisen könnten. Ähnliches gilt möglicherweise auch für  $\gamma$ GT und Transaminasen, sodass bei CED-Patienten evtl. auch bei marginal erhöhten Ausprägungen dieser Leberwerte im jeweiligen klinischen Kontext an eine PSC gedacht und eine weitergehende Abklärung eingeleitet werden müsste.

Letztendlich muss jedoch festgehalten werden, dass gerade in der Frühdiagnostik die statischen Leberfunktionsparameter keine sehr zuverlässige Aussagekraft zu besitzen scheinen. Sie lassen einerseits auch bei Vorliegen normaler Werte keinen sicheren Ausschluss zu und sind andererseits im Krankheitsverlauf einer stark variierenden Dynamik unterworfen. Ausgeprägte Veränderungen der Leberwerte scheinen vor allem bei schwerem Befall und in späteren Stadien aufzutreten. Für eine Diagnosestellung in einer frühen Phase der Erkrankung und bei leichten Verläufen scheinen sie aus diesen Gründen nicht zufriedenstellend geeignet zu sein.

### **6.2.3 Sonographische Parameter**

Bei 34 Fällen konnten Befunde von Oberbauchsonographien gesichtet und ausgewertet werden. Darunter befanden sich neun PSC-Patienten. Im Vergleich zeigten sich zwischen Individuen mit und ohne PSC keine signifikanten Unterschiede in Lebergröße (Medioclavicularlinie), maximaler Blutflussgeschwindigkeit der V. portae und dem Auftreten von steatotischen Leberveränderungen. Der einzige Messwert, der eine statistisch bedeutsame Differenz aufwies, war die Weite des DHC mit größerem Durchmesser bei PSC-Patienten. Diese konnte in einer logistischen Regression zudem als unabhängiger Prädiktor für das Vorliegen einer PSC etabliert werden.

In der Literatur finden sich zum sonographisch bestimmten Durchmesser der extrahepatischen Gallenwege bei der PSC relativ wenige Informationen. In einer von Majoie et al. 1995 publizierten Studie wurden 23 PSC-Patienten einer OBS und anschließend einer diagnostischen

ERC unterzogen. Bei sieben Probanden wurde eine Dilatation der extrahepatischen Gallenwege auf über 8mm beschrieben (Majoie et al., 1995). Eine Erweiterung der extrahepatischen Gallengänge kann also mit einer PSC assoziiert sein. Jedoch wird dieses Kriterium nur in der Minderheit aller Fälle erfüllt. In der hier vorliegenden Arbeit erreichte kein Patient vergleichbar hohe Werte.

Häufig wird für den DHC in der Klinik ein oberer Grenzwert von 6-7mm angegeben. Bei Z.n. Cholezystektomie und in höherem Alter werden auch höhere Werte als normal angesehen (Bowie, 2000; Niederau et al., 1983). Lediglich bei zwei PSC-Patienten wurde eine Weite des DHC von 7mm bestimmt, während bei den übrigen diese bei maximal 6mm und häufig darunter lag. Dennoch bestand ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe. Dies könnte bedeuten, dass unter Umständen auch hochnormale, formal noch nicht pathologischen Durchmesser des DHC (oder im Verlauf zunehmenden Werte) bei Risikopatienten den Verdacht auf eine PSC erwecken sollten. Für eine definitive Aussage hierzu wäre es jedoch notwendig, eine größere Studienpopulation mit gesicherter PSC zu untersuchen und andere Einflussfaktoren wie das Alter oder eine zurückliegende Cholezystektomie systematisch miteinzubeziehen. Zudem müsste genauer erfasst werden, ob bei den untersuchten PSC-Patienten bereits therapeutische Eingriffe mittels ERC durchgeführt worden waren, welche das oben angeführte Ergebnis beeinflusst haben könnten. Kritisch angemerkt werden muss ebenfalls, dass in der Nicht-PSC-Gruppe auch Individuen mit pathologisch veränderten Leberwerten (u.a. Cholesta-separameter) vertreten waren. Für eine bessere Beurteilbarkeit der diagnostischen Aussagekraft der Weite des DHC für die PSC müsste ein Vergleich mit vollständig Lebergesunden gefordert werden. Nicht zuletzt muss die Frage gestellt werden, inwieweit die sonographische Bestimmung der DHC-Weite innerhalb der recht kleinen Spanne der hier vorliegenden Messergebnisse (3-7mm) im klinischen Alltag und im Vergleich zwischen verschiedenen Untersuchern praktikabel ist.

Von Majoie et al. wurde darauf hingewiesen, dass der typische sonographische Befund der PSC an den extrahepatischen Gallenwegen durch eine abnormale Wandverdickung dargestellt wird, welche bei 17 von 23 Patienten nachweisbar war. In der Cholangiographie zeigten diese Individuen zudem korrespondierende Stenosen (Majoie et al., 1995). Auch von anderen Autoren war dieses Phänomen bereits früher beschrieben worden (Carroll & Oppenheimer, 1982; Vrla et al., 1986).

Im Gegensatz hierzu war in der hier vorliegenden Arbeit bei keinem der gesichteten OBS-Befunde (weder bei Patienten mit noch ohne PSC) eine Verbreiterung der Wände der extrahepatischen Gallenwege explizit erwähnt worden. Diese Diskrepanz lässt sich in der Retrospek-

tive nicht zweifelsfrei erklären. Möglicherweise wäre hier eine gezielte Fragestellung in der Anforderung der Untersuchung notwendig, um im klinischen Routinebetrieb den Fokus des Untersuchers verstärkt auf die ohnehin zeitweise schwierig darzustellende Struktur des DHC zu lenken. Andererseits könnten überzufällig häufig Individuen ohne schwere fokale Veränderungen der extrahepatischen Gallenwege vertreten gewesen sein.

Das klassische cholangiographische Bild einer intrahepatischen Manifestation der PSC besteht aus einer diskontinuierlichen Verteilung von Stenosierungen und milden Dilatationen der Gallengänge im Wechsel mit normalen Segmenten, sodass ein perlschnurartiges Muster entsteht (MacCarty et al., 1983). Majoie et al. konnten bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten auch sonographisch ein vergleichbares Bild mit diskontinuierlich dilatierten intrahepatischen Gallenwegen nachweisen. Bei sechs Patienten war jedoch trotz in der ERCP darstellbaren ausgeprägten intrahepatischen Befalls kein auffälliger Befund in der Sonographie zu erheben (Majoie et al., 1995).

Bei den neun mittels Ultraschall untersuchten PSC-Patienten der hier vorliegenden Studie wurden typische diskontinuierliche Veränderungen nur bei drei Individuen in den sonographischen Befunden ausdrücklich erwähnt. Eine mögliche Erklärung für diese geringe Häufigkeit mag sein, dass bei bereits vorbekannter PSC in der Verlaufssonographie nicht mehr gezielt auf dieses spezifische Charakteristikum eingegangen worden ist. Überdies könnten gehäuft PSC-Patienten mit gering ausgeprägter intrahepatischer Beteiligung vertreten gewesen sein, wohingegen der Anteil an Patienten in späteren Krankheitsstadien mit weiter fortgeschrittenen, sonographisch detektierbaren Veränderungen in den zitierten Studien größer gewesen sein mag.

In der Zusammenschau lässt sich festhalten, dass die Sonographie durchaus Hinweise auf das Vorliegen einer PSC liefern kann und in vielen Fällen wertvolle Dienste für die Verlaufsbeurteilung leistet. Die in der Literatur beschriebene Verdickung der Wände der extrahepatischen Gallengänge verdient hier wohl die größte Beachtung. Ein Ausschluss der Erkrankung ist mittels Ultraschall aber keineswegs möglich. Bei begründetem klinischen Verdacht ist deshalb in jedem Fall die Durchführung einer Cholangiographie angezeigt.

#### 6.2.4 Biometrische Parameter bei der PSC

Bezüglich der Ausprägung von Alter, Körpergröße und Geschlecht ergaben sich keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Aus der Literatur ist ein gehäuftes Auftreten der PSC beim männlichen Geschlecht (mit bis zu zweifach erhöhtem Risiko im Vergleich zu Frauen) zu entnehmen (Molodecky et al., 2011). Der geringe Überhang von männlichen Patienten in der hier untersuchten Stichprobe kann bei kleiner Fallzahl in dieser Hinsicht nicht sinnvoll gewertet werden. Für die Colitis ulcerosa ist hingegen eine gleichmäßige Verteilung zwischen beiden Geschlechtern beschrieben (Adams & Bornemann, 2013). Bei einer größer angelegten Studie wäre hiernach also ggf. bei der PSC ein signifikant höherer Männeranteil im Vergleich zur Kontrollgruppe zu erwarten gewesen.

Von größerer Relevanz erscheint jedoch der statistisch bedeutsame Unterschied von Körpergewicht und BMI zwischen Individuen mit und ohne PSC. Beide wiesen im Vergleich zu CU-Patienten ohne PSC signifikant niedrigere Werte auf. In der logistischen Regression konnte (wohl auch bei der niedrigen für die Berechnung eingeschlossenen Patientenzahl) der BMI nicht als unabhängiger Prädiktor für das Vorliegen einer PSC etabliert werden.

Bei Chapman et al. war ein Gewichtsverlust mit einem Anteil von 79% der 29 untersuchten PSC-Patienten das häufigste genannte Symptom bei Diagnosestellung (R. W. Chapman et al., 1980). In anderen großen Erhebungen, die bereits in vorigen Kapiteln Erwähnung fanden, wird jedoch auf den Verlauf des Körpergewichts nicht näher eingegangen. Als wichtige Symptome der PSC werden hier vor allem Ikterus, Juckreiz, rechtsseitiger Oberbauchschmerz und Zeichen einer möglicherweise bereits vorliegenden portalen Hypertension genannt (Broome et al., 1996; Tischendorf et al., 2007). Dabei wären aber Körpergewicht und BMI bei Risikopatienten für die Entwicklung einer PSC auch über einen langen Verlauf sehr einfach zu bestimmende Parameter. Einen Nachteil stellt jedoch die geringe Spezifität dar. Ein Gewichtsverlust kann durch viele klinische Konstellationen hervorgerufen werden, nicht zuletzt durch eine begleitende chronisch entzündliche Darmerkrankung und deren Komplikationen (z.B. Malignome). Von Stabroth-Akil et al. wurde gezeigt, dass ein niedriger BMI bei der CU mit einer im Vergleich zu normal- und übergewichtigen Patienten erhöhten Krankheitsaktivität und einem ausgedehnterem Befall (Pancolitis) assoziiert ist (Stabroth-Akil et al., 2015). Beim Morbus Crohn war dieses Verhältnis entgegengesetzt beschrieben worden (Peyrin-Biroulet et al., 2007).

Letztendlich gilt, dass jede unklare Gewichtsabnahme einer weitergehenden Abklärung bedarf. Im richtigen klinischen Kontext könnte so bei Risikopatienten gegebenenfalls auch die Diagnosestellung einer PSC vorangebracht werden. Weitere Untersuchungen wären wün-

senswert, um Aufschluss darüber zu gewinnen, inwieweit ein Gewichtsverlust bei der PSC tatsächlich unabhängig von einer zugrundeliegenden CED auftritt.

### **6.2.5 Zusammenfassende Beurteilung**

Das in dieser Arbeit untersuchte Verfahren der ICG-PDR mittels LiMON zeigte keine diagnostische Aussagekraft bezüglich des Vorliegens einer PSC in einer Risikogruppe von CU-Patienten. Interessant wäre jedoch die Durchführung von Messreihen an einer größeren Population mit erhöhter Dosis und verlängerter Untersuchungsdauer. Von den übrigen ausgewerteten Parametern wies die AP unter allen Laborparametern in Einklang mit der gängigen Literatur die größten Unterschiede zur Kontrollgruppe auf. Zudem waren bei PSC-Patienten im Verhältnis größere Durchmesser des DHC und geringere Werte von Körpergewicht und BMI festzustellen. In einer logistischen Regressionsanalyse konnte unter Einschluss von AP und Weite des DHC ein signifikantes Vorhersagemodell für das Vorliegen einer PSC erstellt werden. Hierbei verfehlte die AP das Signifikanzniveau als unabhängiger Prädiktor jedoch knapp. Zu beachten ist, dass in die Berechnungen nur eine geringe Patientenzahl eingeschlossen werden konnte (n=34). Bei einer deutlich größeren Fallzahl wären unter Umständen signifikante Ergebnisse für die AP und möglicherweise auch den BMI zu erwarten.

Es bleibt abschließend festzuhalten, dass es in Anbetracht der in den vorhergehenden Kapiteln angeführten Einschränkungen nach wie vor weder einen zufriedenstellenden Einzelparameter noch ein ausreichend zuverlässiges Modell zur frühen, einfachen und nichtinvasiven Erfassung einer PSC zu geben scheint. Vor allem die Laborparameter scheinen erst in späteren Stadien der Erkrankung und bei schweren Verläufen eine verlässliche Aussagekraft zu besitzen. Umso wichtiger erscheint es, bei der langfristigen Betreuung von Risikopatienten auf dynamische Veränderungen der oben genannten klinischen Parameter und das klinische Gesamtbild genau zu achten. Bei begründetem Verdacht sollte dann eine definitive Abklärung mittels MRC, ERC oder Leberbiopsie erfolgen.

### 6.3 Hohe Durchschnittswerte der ICG-PDR

Ein bemerkenswertes Ergebnis dieser Arbeit war der sehr hohe für die ICG-PDR ermittelte Durchschnittswert. Dieser betrug 28,4%/min und lag somit oberhalb des von Pulsion angegebenen Normbereichs von 18-25%/min. Lediglich acht der gemessenen Werte lagen unterhalb der unteren Normgrenze. Rund zwei Drittel der Patienten erzielten eine PDR über 25%/min bei einem Maximalwert von 44,0%/min.

Wie im Ergebnisteil bereits dargestellt zeigt die ICG-PDR eine ausgeprägte sinkende Dynamik mit steigendem Patientenalter, worauf im folgenden Kapitel noch detailliert eingegangen werden soll. Aufgrund der Rekrutierung der Studienpopulation vornehmlich aus einer Ambulanz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen liegt ein für internistische Patienten relativ geringes Durchschnittsalter von 42,3 Jahren vor. Dies könnte für die unerwartet hohen Werte der ICG-PDR in dieser Studie maßgeblich mitverantwortlich sein. Den zweiten unabhängigen biometrischen Einflussfaktor, der invers mit der ICG-PDR zusammenhängt, stellt das Körpergewicht dar. Bei den untersuchten CED-Patienten könnte ein (auch krankheitsbedingt) geringeres Körpergewicht im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung partiell für die guten Ergebnisse der ICG-PDR verantwortlich sein (medianer BMI: 23,3/m<sup>2</sup>). Dies mag in einem bei diesen Individuen selteneren Vorliegen von steatotischen Leberveränderungen begründet sein, welche einen negativen Einfluss auf die ICG-Elimination zu haben scheinen (s.u.). Das in der Subgruppe der Sonographie-Patienten relativ häufige Vorliegen einer Steatosis hepatis dürfte auf einen Selektions-Bias zurückzuführen sein.

Auch in einigen weiteren Arbeiten wurde die bisher vorgeschlagene obere Normgrenze teils deutlich überschritten. So führten Eryilmaz et al. perioperative ICG-PDR-Messungen bei elektiven Cholezystektomien durch. Bei einem Durchschnittsalter von ca. 50 Jahren wurde ein mittlerer Wert von rund 26%/min ermittelt (Eryilmaz et al., 2012). Ähnliche Ergebnisse zeigte auch eine Studie von Ibis et al. in welcher eine präoperative PDR-Bestimmung vor Leberteilresektionen durchgeführt wurde (mittleres Alter 45 Jahre, mediane ICG-PDR 26%/min). Der maximale hierbei gemessene Wert für die ICG-PDR betrug 48,9%/min (Ibis et al., 2017). Gemeinsam ist diesen Arbeiten, dass wie auch in der hier vorliegenden Dissertation vornehmlich Patienten ohne wesentliche Einschränkungen der globalen Leberfunktion untersucht wurden (mit Ausnahme der PSC-Patienten in dieser Studie). So galt das Vorliegen einer Leberzirrhose oder einer eingeschränkten Syntheseleistung (Koagulopathie) als Ausschlusskriterium. Ebenso wurden keine kritisch kranken, instabilen oder beatmeten Patienten untersucht. Im Gegensatz hierzu stehen mehrere Arbeiten, die nach Angaben des Herstellers zur Validierung der LiMON-Methode herangezogen wurden. Hier werden ausschließlich Untersuchun-

gen an schwer kranken Intensivpatienten, Leberzirrhotikern und Patienten vor Lebertransplantation angeführt (Faybik et al., 2004; Purcell et al., 2006; Sakka et al., 2004). Dies legt nahe, dass auch bei der Entwicklung der Normgrenzen für die mittels LiMON bestimmte ICG-PDR ein intensivmedizinisches Setting als Orientierung diene, wo in der Tat meist entsprechend niedrige Werte gemessen werden. Somit ist davon auszugehen, dass der übliche Normbereich vor allem bei Schwerkranken eine aussagekräftige Bewertung der Ergebnisse der ICG-PDR-Messung ermöglicht. Bei Patienten mit stabilem Gesundheitszustand sind offenbar im Durchschnitt deutlich höhere Ergebnisse für die ICG-PDR zu erwarten, wobei der bisher gültige untere Cut-off-Wert nur sehr selten unterschritten wird. Es erscheint daher angebracht, für solche klinische Situationen eine Reevaluation und ggf. Anhebung der Grenzwerte anzuregen, um so eine bessere Einordnung der inter- und intraindividuell verschiedenen Messergebnisse zu ermöglichen. Vor allem bei jüngeren, nicht kritisch kranken Patienten könnte bereits eine ICG-PDR von über 18%/min auf eine relevante Einschränkung der hepatischen Funktion hinweisen, wenn sie signifikant unter einem für das jeweilige Vergleichskollektiv zu erwartenden Wert läge. Dies wäre für die frühe Erkennung von beginnenden oder leichter ausgeprägten Leberfunktionsstörungen möglicherweise entscheidend (Anhebung der Sensitivität). Auch in der hier vorliegenden Studie zur Detektion der PSC bei Patienten mit CU wäre es von Vorteil gewesen, bereits bei formal noch guten Werten der ICG-PDR eine definitive Diagnostik (z.B. Cholangiographie) zur sicheren Zuordnung zu den Vergleichsgruppen zur Verfügung zu haben. Ganz allgemein lässt sich abschließend annehmen, dass die Normwerte aller Methoden, die primär in der Intensivmedizin zum Einsatz kommen und hierfür validiert sind, bei einer Anwendung an nicht kritisch kranken Patienten neu evaluiert werden müssen.

## **6.4 Einflüsse biometrischer Größen**

### **6.4.1 Einfluss biometrischer Größen auf die ICG-PDR**

Von den erhobenen biometrischen Daten, welche der ICG-PDR der jeweiligen Patienten gegenübergestellt wurden, zeigte das Alter die stärksten Zusammenhänge. Vor BMI und Körpergewicht war es der Faktor mit der größten signifikanten (negativen) Korrelation. Auch in der linearen Regressionsanalyse blieb im dargestellten Modell das Alter der weitaus bedeutendste Einflussfaktor. Es zeigt sich hier eine Abnahme der ICG-PDR um 0,195%/min pro Lebensjahr. Dies bedeutet, dass die Spannweite des von der Herstellerfirma Pulsion angegebenen Grenzwertes von 7%/min (18-25%/min) innerhalb von etwas mehr als 35 Lebensjahren einmal durchschritten wird. Eine solche altersabhängige Dynamik wird in der Bewertung des

Leberfunktionstests LiMON bisher nicht berücksichtigt.

Die Abhängigkeit der Leberfunktion und somit auch der Ergebnisse von dynamischen Leberfunktionstests vom Lebensalter wurde bereits in mehreren Arbeiten dargelegt. So konnten Cieslak et al. 2016 bei 203 Probanden (18-79 Jahre) mit gesundem Leberparenchym einen signifikant geringeren  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin-uptake bei betagteren Patienten nachweisen ( $r=0,244$ ;  $p<0,001$ ). Diese szintigraphische Methode dient als globaler Test für die Aufnahmeleistung der Leber bzw. einzelner Lebersegmente und kann als prognostischer Marker vor großen leberchirurgischen Eingriffen herangezogen werden. In derselben Arbeit wurde auch eine Gruppe von Patienten mit HCC und Leberzirrhose Child A untersucht, bei welchen sich kein vergleichbares signifikantes Ergebnis einstellte. Es zeigte sich jedoch auch bei diesen Patienten ein nicht-signifikanter Trend zur Abnahme der Leberfunktion in höherem Alter (Cieslak et al., 2016). In einer 1986 veröffentlichten Arbeit wurde eine altersabhängige Einschränkung der Leberfunktion beschrieben, welche mittels drei verschiedener dynamischer Leberfunktionstests detektiert werden konnte (Elimination von Galaktose, Demethylierung von Aminopyrinen, Koffein-Clearance) (Schnegg & Lauterburg, 1986).

Auch für die Indikatorsubstanz Indocyaningrün gibt es in der Literatur Hinweise für eine Abnahme der Eliminationsgeschwindigkeit in höherem Lebensalter. Wynne et al. untersuchten 1989 eine Population von 65 gesunden Probanden, welche zwischen 24 und 91 Jahre alt waren. Es erfolgte eine intravenöse Applikation von  $0,5\text{mg/kgKG}$  Indocyaningrün, wonach in zweiminütigen Abständen die ICG-Konzentration spektrophotometrisch aus sequentiellen Blutentnahmen gemessen wurde. Zudem erfolgte eine sonographische Volumenbestimmung des Leberparenchyms. Als Hauptbefund zeigte sich eine signifikante negative Korrelation der Indocyaningrün-Clearance mit dem Alter (Wynne et al., 1989). Eine direkte Vergleichbarkeit mit der hier vorliegenden Arbeit scheint jedoch aufgrund der deutlichen Unterschiede in Studiendesign und Patientenkollektiv nicht gegeben. Von den Autoren wurde angenommen, dass bei der gewählten ICG-Dosis ausschließlich die Leberperfusion limitierend auf die ICG-Verschwinderate wirkt (siehe auch Kap. 6.2.1 dieser Arbeit). Eine im Alter abnehmende ICG-PDR sei somit auf einen abnehmenden Leberblutfluss zurückzuführen, welcher umgekehrt anhand von geeigneten Formeln aus der gemessenen ICG-Clearance errechnet werden kann. Entsprechend ergab sich als Ergebnis der genannten Studie eine signifikante Reduktion des Leberblutflusses (absolut und auf das Körpergewicht bezogen) von 53% bzw. 47% und der Leberperfusion (Leberblutfluss pro Volumeneinheit Lebergewebe) von 20%. Außerdem wurde eine Abnahme des sonographisch erhobenen und auf das Körpergewicht bezogenen Lebervolumens um 41% beschrieben. In einer zweiten Publikation von Wynne et al. von 1990 wur-

de die Annahme bekräftigt, dass vornehmlich der im Alter reduzierte hepatische Blutfluss für eine Abnahme der ICG-PDR verantwortlich sei. Durch eine invasive Untersuchung mittels Kanülierung der Lebervenen und der Aorta auf Höhe des Truncus coeliacus wurde drei Minuten nach ICG-Applikation simultan die arterielle und venöse Konzentration gemessen und daraus die hepatische Extraktionsrate für ICG errechnet. Diese lag relativ konstant um 78% und zeigte keine signifikante Korrelation mit dem Lebensalter der Probanden. Hieraus wurde wiederum auf die entscheidende Bedeutung der Abnahme der Leberperfusion im Verlauf des Lebens geschlossen. Einschränkend muss erwähnt werden, dass in diese Studie lediglich 9 Fälle eingeschlossen waren. Dennoch zeigte sich auch hier eine erniedrigte ICG-Clearance bei betagteren Patienten ( $r = -0,710$ ;  $p < 0,05$ ) (Wynne et al., 1990).

Des Weiteren existieren zahlreiche Arbeiten, die generell eine Verringerung der hepatischen Perfusion in höherem Lebensalter nahelegen. In einer Übersichtsarbeit kamen Le Couteur und McLean zu der Schlussfolgerung, dass hierfür vornehmlich ein reduzierter Blutfluss im Splanchnikusgebiet mit konsekutiv erniedrigter Perfusion der Vena portae verantwortlich sei. Der Anteil der arteriellen Leberperfusion am HZV sei im Alter ebenso konstant wie die hämodynamischen Eigenschaften des portalvenösen Systems (Le Couteur & McLean, 1998). Ein weiterer Aspekt wurde hier wiederum von McLean et al. beigetragen. In elektronenmikroskopischen Untersuchungen an menschlichem Lebergewebe konnte mit steigendem Alter eine Zunahme der Endotheldicke der Lebersinusoide sowie eine Abnahme ihrer Fenestratio- nen beschrieben werden (McLean et al., 2003). Dies könnte auf eine mögliche Beeinträchti- gung der hepatischen Mikrozirkulation und eine Abnahme des Stoffaustausches zwischen Blut und Hepatozyten im höheren Lebensalter hindeuten.

Interessant für die vorliegende Arbeit ist überdies eine Studie von Zoli et al. Hierbei wurde an 60 lebergesunden Probanden eine dopplersonographische Untersuchung des Pfortaderflusses durchgeführt. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme sowohl der Flussgeschwindigkeit in der Vena portae als auch des portalen Blutflusses mit steigendem Alter (Zoli et al., 1989). Auch in der hier vorliegenden Untersuchung wurde bei 33 Patienten die maximale Pfortader- Flussgeschwindigkeit bestimmt, wobei sich in der Korrelationsanalyse eine nicht-signifikante Tendenz zu deren Abnahme in höherem Alter erkennen ließ ( $r = -0,306$ ;  $p = 0,083$ ). Die man- gelnde Signifikanz mag an der geringeren Fallzahl liegen. Zudem waren nicht nur leberge- sunde Patienten untersucht worden. Als weiteres Ergebnis konnte eine signifikante gleichsin- nige Korrelation zwischen maximaler Pfortader-Flussgeschwindigkeit und ICG-PDR nach- gewiesen werden ( $r = 0,392$ ;  $p = 0,024$ ). Dies stellt in dieser Arbeit den möglicherweise bedeut- samen Zusammenhang zwischen Leberperfusion und Indocyaningrün-Verschwinderate her.

Neben der Reduktion des hepatischen Blutflusses sind in der Literatur zahlreiche andere strukturelle und funktionelle Veränderungen an der Leber in höherem Lebensalter beschrieben worden. Die bereits bei Wynne et al. (Wynne et al., 1989) erwähnte Abnahme des Lebervolumens wurde auch in weiteren Arbeiten aufgezeigt (Schmucker, 2005). Zudem sind histologische und zelluläre Veränderung in der alternden Leber beschrieben worden. Besonders hervorgehoben wird hierbei die intrazelluläre Akkumulation von Lipofuszin, welche mit oxidativem Stress und einer Störung des Abbaus beschädigter und denaturierter Proteine assoziiert wird (Tajiri & Shimizu, 2013).

Abschließend wurde zumindest tierexperimentell auch eine Abnahme der biliären Funktion beschrieben. Im Vergleich zwischen Lebern von jungen und älteren Ratten konnte eine Reduktion des Galleflusses um bis zu 60% gemessen werden. Dies wurde von den Autoren am ehesten auf eine Einschränkung von energieabhängigen Transportprozessen und der mikrotubulären Funktion zurückgeführt (Handler et al., 1994)

In Zusammenschau der in dieser Arbeit erhobenen Daten und der oben dargelegten Literaturangaben erscheint eine bedeutsame Abnahme der mittels LiMON-System gemessenen ICG-PDR mit steigendem Alter als sehr plausibel. Als bedeutsamster ursächlicher Faktor ist (vor allem bei niedrigen eingesetzten ICG-Dosierungen) ein in späteren Lebensphasen reduzierter hepatischer Blutfluss anzunehmen. Für diese altersbedingte Reduktion der Leberperfusion finden sich wie oben aufgezeigt zahlreiche Hinweise in der einschlägigen Literatur. Es ist anzunehmen, dass die übrigen Veränderungen der Leber, solange sie sich in physiologischen Bereichen bewegen, einen wesentlich geringeren Einfluss auf die Abnahme der ICG-PDR ausüben.

Nicht zuletzt gilt es anzumerken, dass das maximale Alter in der hier vorliegenden Arbeit bei 73 Jahren lag. Es lässt sich in Anbetracht der oben genannten Ergebnisse und zitierten Studien begründet spekulieren, dass bei einer Untersuchung von noch betagteren Patienten mit einer noch deutlicher ausgeprägten Reduktion der ICG-Elimination zu rechnen wäre.

Als Konsequenz der hier angeführten Ergebnisse ergibt sich in erster Linie, dass ein fixierter Normbereich der ICG-PDR für alle Altersgruppen, wie er derzeit von Pulsion für das LiMON-System angegeben wird, kritisch hinterfragt werden muss. Vielmehr erscheint es naheliegend, altersadaptierte Normwerte zu entwickeln, um eine bessere Einordnung der Testergebnisse in den jeweiligen klinischen Kontext zu ermöglichen. So könnte beispielsweise bei jüngeren Patienten trotz eines Wertes der ICG-PDR über 18%/min bereits eine signifikante Einschränkung der Leberfunktion vorliegen, welche einer eingehenden Abklärung bedarf.

Andererseits wären unter Umständen bei geriatrischen Patienten auch niedrigere Werte zu tolerieren. Die Altersabhängigkeit der ICG-PDR könnte außerdem einen wesentlichen Faktor für den sehr hohen Durchschnittswert der ICG-PDR in dieser Arbeit darstellen (siehe Kap. 6.3).

Diese Überlegungen bedürfen noch einer genaueren Validierung insbesondere bei kritisch kranken Patienten, bei welchen das LiMON-System derzeit häufig eingesetzt wird. Vor allem bei schweren Leberfunktionseinschränkungen (fortgeschrittener Leberzirrhose, Multiorganversagen) dürfte das Alter als Einflussfaktor an Bedeutung verlieren. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung oder gar Lebergesunden muss bei der Bewertung der ermittelten ICG-PDR das Alter jedoch auf jeden Fall miteinbezogen werden. Als mögliches Beispiel wäre hier ein entsprechend modifizierter Einsatz in der Leberchirurgie zu nennen. Unter Umständen könnte so der in verschiedenen Studien bereits gezeigte Vorhersagewert der ICG-PDR für das Outcome nach Leberresektionen noch verbessert werden (Haegeler et al., 2016; Tralhao et al., 2012).

Auch für die Bewertung der diagnostischen Aussagekraft der ICG-PDR bezüglich des Vorliegens einer PSC könnte die Altersabhängigkeit der Methode von Bedeutung sein. Hierfür wurde eine alters- und gewichtsadaptierte Auswertung zwischen Patienten mit und ohne PSC durchgeführt, in welcher jedoch weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden konnte. Abschließend wäre es bezüglich der Studienplanung wünschenswert gewesen, gerade bei Individuen mit für ihr Alter auffällig niedrigen Ergebnissen der ICG-PDR eine definitive Diagnosesicherung bezüglich der PSC (z.B. mittels Cholangiographie) zur Verfügung zu haben. Eine falsche Zuordnung zu der jeweiligen Vergleichsgruppe bei bisher klinisch und laborchemisch unauffälligen Patienten könnte das Studienergebnis möglicherweise verzerrt haben.

Unter den übrigen untersuchten biometrischen Parametern zeigten Gewicht und BMI eine signifikante gegensinnige Korrelation mit der ICG-PDR, wobei das Gewicht auch in einer linearen Regressionsanalyse als unabhängiger Einflussfaktor bestehen blieb. Ein wichtiger Teilaspekt für die Erklärung dieses Zusammenhangs mag im gehäuftem Auftreten von Fettlebererkrankungen bei übergewichtigen Individuen begründet sein (Milic et al., 2014). Auch in der hier vorliegenden Studie wiesen Patienten mit einer Steatosis hepatis signifikant höhere Werte des BMI und eine knapp nicht signifikante Tendenz zu höherem Körpergewicht auf als Lebergesunde. Auf den bedeutsamen Zusammenhang zwischen Fettlebererkrankungen und der ICG-PDR, welcher sich wiederum über eine pathologisch herabgesetzte Leberperfusion erklären lässt, soll in Kapitel 6.5 noch detailliert eingegangen werden.

#### **6.4.2 Biometrische Daten und statische Laborparameter**

Von den untersuchten Laborparametern zeigte die Gamma-GT die meisten bedeutsamen Zusammenhänge mit den erhobenen biometrischen Daten. Sie wies eine signifikante gleichgerichtete Korrelation mit Alter, Körpergewicht und BMI auf. Zudem waren bei Männern höhere Werte der  $\gamma$ GT zu messen. In einer multiplen Regression konnte jedoch keine der eingeschlossenen Variablen als signifikanter Prädiktor der  $\gamma$ GT bestätigt werden.

Der Zusammenhang zwischen biometrischen Daten und der Höhe der Gamma-GT ist in der Literatur gut belegt. So zeigten sich in großen Populationen ähnliche Ergebnisse wie in der hier dargelegten Studie mit höheren Werten beim männlichen Geschlecht, bei älteren Personen und bei höherem BMI (Arnesen et al., 1986; Schiele et al., 1977). Für den BMI und partiell für das Alter (nur beim weiblichen Geschlecht) ergaben sich bei Arnesen et al. auch in der multiplen Regression signifikante Ergebnisse. Deutlichen Einfluss hatten erwartungsgemäß ein regelmäßiger Alkoholkonsum und die Einnahme oraler Kontrazeptiva.

Die fehlende Signifikanz für die biometrischen Parameter in der hier durchgeführten multiplen Regression mag an der vergleichsweise kleinen Fallzahl und dem Einschluss auch nicht-lebergesunder Patienten liegen. Nicht explizit berücksichtigte Einflussfaktoren wie Noxenabusus und Medikamenteneinnahme könnten das Ergebnis der statistischen Analyse beeinflusst haben.

#### **6.5 Steatosis hepatis**

Bei 21 der 34 Patienten, bei denen der Befund einer Oberbauchsonographie ausgewertet werden konnte, waren steatotische Veränderungen des Leberparenchyms nachweisbar (61,8%). Zwischen Individuen mit und ohne PSC bestand hier kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit. Für die ICG-PDR wurden jedoch bei Patienten mit sonographischen Hinweisen auf eine Fettlebererkrankung signifikant niedrigere Werte gemessen als bei solchen mit unauffälligem Ultraschallbefund (AUC=0,734). Unter den bestimmten statischen Laborparametern zeigten bei der Steatosis hepatis die Transaminasen (ALAT/ASAT), das Bilirubin und die Cholinesterase eine bedeutsame Erhöhung.

Bereits 1986 stellten Nomura et al. Zusammenhänge zwischen laborchemisch erhobenen Leberwerten und dem Vorliegen einer Steatosis her. In einer Untersuchung von 48 Patienten mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) waren ALAT, Bilirubin und Cholinesterase gehäuft über die oberen Normgrenzen erhöht. Die bei NAFLD erhöhten Werte der CHE wurden von den Autoren am ehesten auf einen veränderten Energie- und Fettstoffwechsel der

Leber bei verstärktem Anfall von Lipiden zurückgeführt (Nomura et al., 1986). Die größte Bedeutung unter den hier angeführten Laborparametern wird in der Literatur jedoch den Transaminasen (ALAT/ASAT) beigemessen, welche bei der NAFLD und deren komplikativem Verlauf (nichtalkoholische Steatohepatitis, NASH) über das zwei- bis vierfache der oberen Normgrenzen ansteigen können (Fracanzani et al., 2008; Neuman et al., 2014). Bei milderen Verläufen und in Abwesenheit einer fortgeschrittenen Erkrankung ist laut diesen Studien aber auch mit normalen oder nur gering erhöhten Transaminasen zu rechnen. So könnte dies auch der Fall in der hier vorliegenden Arbeit sein, in der nur selten starke Anstiege der statischen Leberfunktionsparameter gemessen wurden und schwere Lebererkrankungen ein Ausschlusskriterium darstellten.

Dass überhaupt ein so großer Teil der ausgewerteten Sonographien Zeichen von steatotischen Veränderungen aufwies, liegt partiell sicher darin begründet, dass gezielt Untersuchungen von CED-Patienten mit auffälligen Laborwerten und vorbekannten hepatischen Pathologien ausgewertet wurden (Selektionsbias). Zudem könnten die Untersucher bei vorbekannt erhöhten Leberwerten vermehrt zur Diagnosestellung einer Fettlebererkrankung geneigt haben (Untersucher-Bias). Dies mag die oben angeführten Zusammenhänge mit den statischen Laborparametern künstlich verstärkt haben. Eine verblindete Untersuchung aller Studienpatienten ohne vorherige Selektion wäre hier zur genaueren Klärung angezeigt.

Ein direkter Vergleich dieser Arbeit mit den meisten Studien zur NAFLD ist durch die Tatsache erschwert, dass bei diesen in der Regel eine histologische Diagnosesicherung bzw. Stadieneinteilung erfolgt war und keine Probanden mit regelmäßigem Alkoholkonsum zugelassen waren. Diese Kriterien waren in der hier vorliegenden Arbeit nicht erfüllt.

Bezüglich der unterschiedlichen Ausprägung der ICG-PDR bei Patienten mit und ohne steatotische Leberveränderungen soll hier die bereits in Kap. 6.2.1 erwähnte Studie von Shigefuku et al. herangezogen werden. Bei der NAFLD zeigte sich bereits in frühen Stadien der Erkrankung ein stetiger und signifikanter Anstieg der ICG-R15, welche mit der ICG-PDR invers korreliert. Parallel hierzu war (früher als bei Patienten mit durch eine chronische Hepatitis bedingte Fibrose) bereits zu Krankheitsbeginn ein deutlicher Abfall des (mittels Xenon-CT bestimmten) portalvenösen Blutflusses zu verzeichnen (Shigefuku et al., 2016).

Auch in den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit konnte eine bei der Steatosis hepatis signifikant niedrigere maximale Pfortader-Flussgeschwindigkeit festgestellt werden. Erneut zeigt sich hier der bereits zuvor mehrfach angesprochene enge Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der ICG-PDR und der hepatischen Perfusion. In einer neueren Veröffentlichung von Danin et al. war korrespondierend zu den oben angeführten Ergebnissen ebenfalls eine

starke Abnahme der ICG-PDR mit fortschreitenden Stadien einer Fettlebererkrankung bei bariatrischen Patienten nachweisbar. Eine Durchblutungsanalyse der Leber war hier jedoch nicht durchgeführt worden (Danin et al., 2018).

Eine direkte Vergleichbarkeit ist wie bereits erwähnt bei fehlender exakter Diagnostik und Stadieneinteilung bezüglich der Steatosis hepatis in der hier vorliegenden Studie nicht gegeben. Es lässt sich jedoch in Zusammenschau der in dieser Diskussion angeführten Ergebnisse begründet spekulieren, dass die Methode der ICG-PDR in ihrer aktuellen Form wenig sensitiv auf das Vorliegen von cholestatischen Lebererkrankungen (z.B. PSC) ist, sich jedoch für Diagnostik und Verlaufsbeobachtung von Zuständen mit (auch beginnend) herabgesetzter Durchblutung des Organparenchyms (z.B. NAFLD) gut eignen könnte. Bei schweren Störungen der Leberperfusion mit portaler Hypertension ist dies für die ICG-R15 bereits gut etabliert (Lisotti et al., 2014).

Abschließend soll hier kurz auf eine kürzlich publizierte Studie von Mayr et al. hingewiesen werden. Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose konnte nach großvolumiger Aszites-Parazentese eine signifikante Verbesserung der ICG-PDR erreicht werden. Dies wurde auf eine verbesserte Splanchnikusperfusion bei Reduktion des intraabdominellen Drucks zurückgeführt. Die statischen Laborparameter der Leberfunktion Bilirubin und INR zeigten hingegen keine nennenswerte Dynamik (Mayr et al., 2018).

Die signifikante negative Korrelation der ICG-PDR mit den statischen Laborparametern ASAT, ALAT und Cholinesterase könnte möglicherweise auf einen gemeinsamen Zusammenhang mit steatotischen Leberveränderungen zurückzuführen sein. Die einfache Annahme einer Kausalität ist aber nicht zulässig. Weitere Untersuchungen müssten hier unter Berücksichtigung anderer möglicher Wechselwirkungen Klarheit schaffen. Zudem sind die Zusammenhänge zwischen der ICG-PDR und den drei genannten Leberwerten nur schwach ausgeprägt ( $r < 0,50$ ). Dies bedeutet jedoch wiederum, dass der Parameter ICG-PDR zusätzlichen Informationsgehalt bietet, welcher bei gewissen Fragestellungen über den der biochemischen Laborwerte hinausgehen könnte.

## 7. Zusammenfassung

Die primär sklerosierende Cholangitis stellt eine schwerwiegende und bedeutsame extraintestinale Manifestation von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dar, wobei sie auch von diesen unabhängig auftreten kann. Sie ist mit einer eingeschränkten Prognose und der Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung der Patienten verbunden. Bisher konnte keine eindeutig wirksame medikamentöse Therapie etabliert werden. Auch die Diagnosestellung dieser entzündlichen, cholestatisch verlaufenden Erkrankung gelingt mit den verfügbaren konventionellen diagnostischen Verfahren bisher oft nur verzögert. Ziel dieser Arbeit war es daher, den dynamischen Leberfunktionstest der Indocyaningrün-Verschwinderate (ICG-PDR) bezüglich seiner Aussagekraft auf das Vorliegen einer PSC zu überprüfen.

Hierfür wurde eine retrospektive Analyse einer prospektiv angelegten Datenbank durchgeführt. Bei 99 Patienten mit vorbekannter PSC (n=10) und/oder Colitis ulcerosa war eine ICG-PDR-Messung sowie eine Bestimmung der üblichen laborchemischen Leberfunktionsparameter (AP, Bilirubin,  $\gamma$ GT, ALAT, ASAT, Cholinesterase) erfolgt. Zudem standen weitere Informationen zu biometrischen Eigenschaften der Studienpopulation und der bisherigen Krankheitsgeschichte für die Auswertung zur Verfügung. Bei Individuen mit vorbekannter PSC, erniedrigtem Ergebnis der ICG-PDR und pathologischen Laborparametern wurde zusätzlich (falls vorhanden) die Einbeziehung von Sonographiebefunden angestrebt. Dies konnte bei 34 der hierfür vorgesehenen 49 Patienten erreicht werden.

In der vergleichenden Statistik konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Durchschnittswerten der ICG-PDR von Patienten mit und ohne PSC festgestellt werden. In der ROC-Analyse ergaben sich ebenso wenig aussagekräftige Ergebnisse. Es muss also angenommen werden, dass mittels ICG-PDR-Messung keine sinnvolle Aussage bezüglich des Vorliegens einer PSC gemacht werden kann. Ein möglicher Grund hierfür ist die methodenbedingte Einschränkung mit fehlender Sensitivität auf cholestatisch verlaufende und milde ausgeprägte Leberkrankungen. Zudem könnten studienbedingte Fehlerquellen das Ergebnis beeinflusst haben. Interessant wäre eine Abwandlung der Testmethode mit längerer Untersuchungsdauer und ggf. Erhöhung der ICG-Dosis.

Unter den konventionellen Laborparametern zeigte die AP mit bei der PSC signifikant erhöhten Werten und einer gehäuft pathologischen Ausprägung die größte Relevanz. Auch ALAT, ASAT und  $\gamma$ GT waren zu einem höheren Anteil pathologisch verändert als in der Vergleichsgruppe. Einschränkend sollte hier angemerkt werden, dass bei der Hälfte der PSC-Patienten alle untersuchten Parameter im Normbereich lagen. In Zusammenschau mit der Literatur ist davon auszugehen, dass auch die statischen Laborparametern keine zuverlässige Frühdiagnos-

tik der PSC ermöglichen. Erst in späteren Stadien der Erkrankung sind deutlich veränderte Werte regelhaft zu erwarten. Interessant ist zudem der signifikante Unterschied bei BMI/Körpergewicht und sonographisch bestimmter Weite des DHC zwischen Individuen mit und ohne PSC. Über die Bedeutung dieser Befunde müssten größere Studien mit gezielterer Fragestellung Auskunft geben. Letztendlich bleibt die frühe Diagnosestellung der PSC zum aktuellen Zeitpunkt schwierig. Es ergibt sich die Notwendigkeit, bei Risikopatienten alle potentiell hilfreichen Parameter über den zeitlichen Verlauf zu beobachten. Bei begründetem Verdacht ist die Durchführung einer definitiven Diagnostik (Cholangiographie bzw. Biopsie) derzeit in jeden Fall angezeigt.

Bei Mitbetrachtung von biometrischen Daten zeigte sich eine deutliche altersabhängige Reduktion der ICG-PDR. In der Regressionsanalyse ergibt sich eine jährliche Abnahme von 0,195%/min. Dies bedeutet, dass der vom Hersteller angegebene Normbereich in etwas mehr als 35 Lebensjahren einmal durchschritten wird. Als Hauptfaktor für diese Dynamik lässt sich aus der Literatur ein im Alter reduzierter hepatischer Blutfluss entnehmen. Eine in jungen Jahren noch stark ausgeprägte Elimination des Farbstoffs mag auch ein wesentlicher Grund für den unerwartet hohen Durchschnittswert der ICG-PDR in dieser Arbeit sein, welcher deutlich über der oberen Normgrenze lag (28,4%/min). Dies legt nahe, dass für die sinnvolle und vollständige Interpretation von LiMON-Messungen die Etablierung eines altersadaptierten Normbereichs notwendig sein könnte. Zudem bedürfen diagnostische Methoden, die im intensivmedizinischen Setting validiert wurden, für die Anwendung an nicht kritisch Kranken unter Umständen einer eingehenden Reevaluierung.

In weiteren Auswertungen konnte gezeigt werden, dass die ICG-PDR bei Patienten mit steatotischen Leberveränderungen signifikant im Vergleich zu Patienten mit unauffälligem Leberparenchym vermindert war. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass Veränderungen, die mit einem verminderten hepatischen Blutflusses einhergehen, bereits früh mittels LiMON erkannt werden könnten. Weitere Untersuchungen an ausgewählten Leberpathologien wären hierzu interessant.

Abschließend soll auf die signifikante, aber schwach ausgeprägte negative Korrelation zwischen ICG-PDR und einigen Leberwerten (ALAT, ASAT, CHE) eingegangen werden. Dies legt nahe, dass es eine gewisse Überschneidung zwischen diesen Parametern gibt. Jedoch scheint die ICG-PDR im geeigneten klinischen Kontext einen bedeutsamen von den statischen Laborwerten unabhängigen Informationsgehalt zu besitzen.

## 8. Literaturverzeichnis

- Abraham, C., & Cho, J. H. (2009). Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, *361*(21), 2066-2078. doi:10.1056/NEJMra0804647
- Adams, S. M., & Bornemann, P. H. (2013). Ulcerative colitis. *Am Fam Physician*, *87*(10), 699-705.
- Aitola, P., Karvonen, A. L., & Matikainen, M. (1994). Prevalence of hepatobiliary dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Ann Chir Gynaecol*, *83*(4), 275-278.
- Al Mamari, S., Djordjevic, J., Halliday, J. S., & Chapman, R. W. (2013). Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*, *58*(2), 329-334. doi:10.1016/j.jhep.2012.10.013
- Arnesen, E., Huseby, N. E., Brenn, T., & Try, K. (1986). The Tromso Heart Study: distribution of, and determinants for, gamma-glutamyltransferase in a free-living population. *Scand J Clin Lab Invest*, *46*(1), 63-70. doi:10.3109/00365518609086483
- Balasubramaniam, K., Wiesner, R. H., & LaRusso, N. F. (1988). Primary sclerosing cholangitis with normal serum alkaline phosphatase activity. *Gastroenterology*, *95*(5), 1395-1398.
- Bangarulingam, S. Y., Gossard, A. A., Petersen, B. T., Ott, B. J., & Lindor, K. D. (2009). Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*, *104*(4), 855-860. doi:10.1038/ajg.2008.161
- Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2007). Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*, *369*(9573), 1641-1657. doi:10.1016/s0140-6736(07)60751-x
- Beuers, U., Spengler, U., Kruis, W., Aydemir, U., Wiebecke, B., Heldwein, W., Weinzierl, M., Pape, G. R., Sauerbruch, T., & Paumgartner, G. (1992). Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology*, *16*(3), 707-714.
- Boberg, K. M., Aadland, E., Jahnsen, J., Raknerud, N., Stiris, M., & Bell, H. (1998). Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol*, *33*(1), 99-103.
- Boonstra, K., Beuers, U., & Ponsioen, C. Y. (2012). Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol*, *56*(5), 1181-1188. doi:10.1016/j.jhep.2011.10.025
- Bowie, J. D. (2000). What is the upper limit of normal for the common bile duct on ultrasound: how much do you want it to be? *Am J Gastroenterol*, *95*(4), 897-900. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.01925.x

- Brandsaeter, B., Friman, S., Broome, U., Isoniemi, H., Olausson, M., Backman, L., Hansen, B., Schrupf, E., Oksanen, A., Ericzon, B. G., Hockerstedt, K., Makisalo, H., Kirkegaard, P., & Bjoro, K. (2003). Outcome following liver transplantation for primary sclerosing cholangitis in the Nordic countries. *Scand J Gastroenterol*, *38*(11), 1176-1183.
- Broome, U., Olsson, R., Loof, L., Bodemar, G., Hultcrantz, R., Danielsson, A., Prytz, H., Sandberg-Gertzen, H., Wallerstedt, S., & Lindberg, G. (1996). Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*, *38*(4), 610-615.
- Burak, K. W., Angulo, P., & Lindor, K. D. (2003). Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol*, *98*(5), 1155-1158. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07401.x
- Burisch, J., Jess, T., Martinato, M., & Lakatos, P. L. (2013). The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*, *7*(4), 322-337. doi:10.1016/j.crohns.2013.01.010
- Carroll, B. A., & Oppenheimer, D. A. (1982). Sclerosing cholangitis: sonographic demonstration of bile duct wall thickening. *AJR Am J Roentgenol*, *139*(5), 1016-1018. doi:10.2214/ajr.139.5.1016
- Carter, M. J., Lobo, A. J., & Travis, S. P. (2004). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, *53 Suppl 5*, V1-16. doi:10.1136/gut.2004.043372
- Chapman, R., Fevery, J., Kalloo, A., Nagorney, D. M., Boberg, K. M., Shneider, B., & Gores, G. J. (2010). Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*, *51*(2), 660-678. doi:10.1002/hep.23294
- Chapman, R. W., Arborgh, B. A., Rhodes, J. M., Summerfield, J. A., Dick, R., Scheuer, P. J., & Sherlock, S. (1980). Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut*, *21*(10), 870-877.
- Charatcharoenwitthaya, P., & Lindor, K. D. (2006). Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep*, *8*(1), 75-82.
- Chazouilleres, O., Poupon, R., Capron, J. P., Metman, E. H., Dhumeaux, D., Amouretti, M., Couzigou, P., Labayle, D., & Trinchet, J. C. (1990). Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*, *11*(1), 120-123.
- Cieslak, K. P., Baur, O., Verheij, J., Bennink, R. J., & van Gulik, T. M. (2016). Liver function declines with increased age. *HPB (Oxford)*, *18*(8), 691-696. doi:10.1016/j.hpb.2016.05.011
- Cui, Y., Konig, J., Leier, I., Buchholz, U., & Keppler, D. (2001). Hepatic uptake of bilirubin and its conjugates by the human organic anion transporter SLC21A6. *J Biol Chem*, *276*(13), 9626-9630. doi:10.1074/jbc.M004968200
- Cullen, S. N., & Chapman, R. W. (2006). The medical management of primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis*, *26*(1), 52-61. doi:10.1055/s-2006-933563
- Cullen, S. N., Rust, C., Fleming, K., Edwards, C., Beuers, U., & Chapman, R. W. (2008). High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. *J Hepatol*, *48*(5), 792-800. doi:10.1016/j.jhep.2007.12.023

- Culver, E. L., & Chapman, R. W. (2011). Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms - IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 33(12), 1273-1291. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04658.x
- Danin, P. E., Anty, R., Patouraux, S., Raucoules-Aime, M., Gugenheim, J., Tran, A., Gual, P., & Iannelli, A. (2018). Non-invasive Evaluation of NAFLD with Indocyanine Green Clearance Test: a Preliminary Study in Morbidly Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Obes Surg*, 28(3), 735-742. doi:10.1007/s11695-017-2914-0
- Dave, M., Elmunzer, B. J., Dwamena, B. A., & Higgins, P. D. (2010). Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology*, 256(2), 387-396. doi:10.1148/radiol.10091953
- De Gasperi, A., Mazza, E., & Prosperi, M. (2016). Indocyanine green kinetics to assess liver function: Ready for a clinical dynamic assessment in major liver surgery? *World J Hepatol*, 8(7), 355-367. doi:10.4254/wjh.v8.i7.355
- de Graaf, W., Hausler, S., Heger, M., van Ginhoven, T. M., van Cappellen, G., Bennink, R. J., Kullak-Ublick, G. A., Hesselmann, R., van Gulik, T. M., & Stieger, B. (2011). Transporters involved in the hepatic uptake of (99m)Tc-mebrofenin and indocyanine green. *J Hepatol*, 54(4), 738-745. doi:10.1016/j.jhep.2010.07.047
- de Liguori Carino, N., O'Reilly, D. A., Dajani, K., Ghaneh, P., Poston, G. J., & Wu, A. V. (2009). Perioperative use of the LiMON method of indocyanine green elimination measurement for the prediction and early detection of post-hepatectomy liver failure. *Eur J Surg Oncol*, 35(9), 957-962. doi:10.1016/j.ejso.2009.02.003
- EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. (2009). *J Hepatol*, 51(2), 237-267. doi:10.1016/j.jhep.2009.04.009
- Eaton, J. E., Silveira, M. G., Pardi, D. S., Sinakos, E., Kowdley, K. V., Luketic, V. A., Harrison, M. E., McCashland, T., Befelder, A. S., Harnois, D., Jorgensen, R., Petz, J., & Lindor, K. D. (2011). High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*, 106(9), 1638-1645. doi:10.1038/ajg.2011.156
- Eaton, J. E., Talwalkar, J. A., Lazaridis, K. N., Gores, G. J., & Lindor, K. D. (2013). Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology*, 145(3), 521-536. doi:10.1053/j.gastro.2013.06.052
- Eryilmaz, H. B., Memis, D., Sezer, A., & Inal, M. T. (2012). The effects of different insufflation pressures on liver functions assessed with LiMON on patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *ScientificWorldJournal*, 2012, 172575. doi:10.1100/2012/172575
- Faybik, P., & Hetz, H. (2006). Plasma disappearance rate of indocyanine green in liver dysfunction. *Transplant Proc*, 38(3), 801-802. doi:10.1016/j.transproceed.2006.01.049

- Faybik, P., Krenn, C. G., Baker, A., Lahner, D., Berlakovich, G., Steltzer, H., & Hetz, H. (2004). Comparison of invasive and noninvasive measurement of plasma disappearance rate of indocyanine green in patients undergoing liver transplantation: a prospective investigator-blinded study. *Liver Transpl*, *10*(8), 1060-1064. doi:10.1002/lt.20205
- Feng, H. L., Li, Q., Wang, L., Yuan, G. Y., & Cao, W. K. (2014). Indocyanine green clearance test combined with MELD score in predicting the short-term prognosis of patients with acute liver failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, *13*(3), 271-275.
- Fracanzani, A. L., Valenti, L., Bugianesi, E., Andreoletti, M., Colli, A., Vanni, E., Bertelli, C., Fatta, E., Bignamini, D., Marchesini, G., & Fargion, S. (2008). Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology*, *48*(3), 792-798. doi:10.1002/hep.22429
- Gonnert, F., Bauer, M., & Kortgen, A. (2012). [Current aspects of diagnostics of hepatic dysfunction in critically ill]. *Dtsch Med Wochenschr*, *137*(43), 2212-2216. doi:10.1055/s-0032-1327192
- Gotthardt, D. N., Rudolph, G., Kloters-Plachky, P., Kulaksiz, H., & Stiehl, A. (2010). Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. *Gastrointest Endosc*, *71*(3), 527-534. doi:10.1016/j.gie.2009.10.041
- Graziadei, I. W., Wiesner, R. H., Marotta, P. J., Porayko, M. K., Hay, J. E., Charlton, M. R., Poterucha, J. J., Rosen, C. B., Gores, G. J., LaRusso, N. F., & Krom, R. A. (1999). Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*, *30*(5), 1121-1127. doi:10.1002/hep.510300501
- Gupta, S., Chawla, Y., Kaur, J., Saxena, R., Duseja, A., Dhiman, R. K., & Choudhary, N. S. (2012). Indocyanine green clearance test (using spectrophotometry) and its correlation with model for end stage liver disease (MELD) score in Indian patients with cirrhosis of liver. *Trop Gastroenterol*, *33*(2), 129-134.
- Haegle, S., Reiter, S., Wanek, D., Offensperger, F., Pereyra, D., Stremitzer, S., Fleischmann, E., Brostjan, C., Gruenberger, R., & Starlinger, P. (2016). Perioperative Non-Invasive Indocyanine Green-Clearance Testing to Predict Postoperative Outcome after Liver Resection. *PLoS One*, *11*(11), e0165481. doi:10.1371/journal.pone.0165481
- Hanauer, S. B. (2006). Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis*, *12 Suppl 1*, S3-9.
- Handler, J. A., Genell, C. A., & Goldstein, R. S. (1994). Hepatobiliary function in senescent male Sprague-Dawley rats. *Hepatology*, *19*(6), 1496-1503.
- Haseeb, A., Siddiqui, A., Taylor, L. J., Cox, K., & Adler, D. G. (2016). Elevated Serum Bilirubin Level Correlates With the Development of Cholangiocarcinoma, Subsequent Liver Transplantation, and Death in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *J Clin Gastroenterol*, *50*(5), 431-435. doi:10.1097/mcg.0000000000000502

- Heikius, B., Niemela, S., Lehtola, J., Karttunen, T., & Lahde, S. (1997). Hepatobiliary and coexisting pancreatic duct abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 32(2), 153-161.
- Herold, C., Heinz, R., Niedobitek, G., Schneider, T., Hahn, E. G., & Schuppan, D. (2001). Quantitative testing of liver function in relation to fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C. *Liver*, 21(4), 260-265.
- Hirschfield, G. M., Karlsen, T. H., Lindor, K. D., & Adams, D. H. (2013). Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*, 382(9904), 1587-1599. doi:10.1016/s0140-6736(13)60096-3
- Hope-Ross, M., Yannuzzi, L. A., Gragoudas, E. S., Guyer, D. R., Slakter, J. S., Sorenson, J. A., Krupsky, S., Orlock, D. A., & Puliafito, C. A. (1994). Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology*, 101(3), 529-533.
- Horsley-Silva, J. L., Carey, E. J., & Lindor, K. D. (2016). Advances in primary sclerosing cholangitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 1(1), 68-77. doi:10.1016/s2468-1253(16)30010-3
- Hov, J. R., Boberg, K. M., & Karlsen, T. H. (2008). Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*, 14(24), 3781-3791.
- Ibis, C., Albayrak, D., Sahiner, T., Soytaş, Y., Gurtekin, B., & Sivrikoz, N. (2017). Value of Preoperative Indocyanine Green Clearance Test for Predicting Post-Hepatectomy Liver Failure in Noncirrhotic Patients. *Med Sci Monit*, 23, 4973-4980.
- Imamura, H., Sano, K., Sugawara, Y., Kokudo, N., & Makuuchi, M. (2005). Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 12(1), 16-22. doi:10.1007/s00534-004-0965-9
- Inal, M. T., Memis, D., Kargi, M., & Sut, N. (2009). Prognostic value of indocyanine green elimination assessed with LiMON in septic patients. *J Crit Care*, 24(3), 329-334. doi:10.1016/j.jcrc.2008.11.012
- Jalan, R., & Hayes, P. C. (1995). Review article: quantitative tests of liver function. *Aliment Pharmacol Ther*, 9(3), 263-270.
- Jara, M., Bednarsch, J., Lock, J. F., Malinowski, M., Schulz, A., Seehofer, D., & Stockmann, M. (2014). [Enhancing safety in liver surgery using a new diagnostic tool for evaluation of actual liver function capacity - The LiMAX test]. *Dtsch Med Wochenschr*, 139(8), 387-391. doi:10.1055/s-0033-1360061
- Jayaram, H., Satsangi, J., & Chapman, R. W. (2001). Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? *Gut*, 48(3), 430-434.
- Kaffarnik, M. F., Lock, J. F., Vetter, H., Ahmadi, N., Lojewski, C., Malinowski, M., Neuhaus, P., & Stockmann, M. (2013). Early diagnosis of sepsis-related hepatic dysfunction and its prognostic impact on survival: a prospective study with the LiMAX test. *Crit Care*, 17(5), R259. doi:10.1186/cc13089

- Kaplan, G. G., Laupland, K. B., Butzner, D., Urbanski, S. J., & Lee, S. S. (2007). The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. *Am J Gastroenterol*, *102*(5), 1042-1049. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01103.x
- Karlsen, T. H., Folseraas, T., Thorburn, D., & Vesterhus, M. (2017). Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol*, *67*(6), 1298-1323. doi:10.1016/j.jhep.2017.07.022
- Kim, E. R., & Chang, D. K. (2014). Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World J Gastroenterol*, *20*(29), 9872-9881. doi:10.3748/wjg.v20.i29.9872
- Kim, W. R., Ludwig, J., & Lindor, K. D. (2000). Variant forms of cholestatic diseases involving small bile ducts in adults. *Am J Gastroenterol*, *95*(5), 1130-1138. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.01999.x
- Kimura, S., Yoshioka, T., Shibuya, M., Sakano, T., Tanaka, R., & Matsuyama, S. (2001). Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med*, *29*(6), 1159-1163.
- Kingham, J. G., Kochar, N., & Gravenor, M. B. (2004). Incidence, clinical patterns, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in South Wales, United Kingdom. *Gastroenterology*, *126*(7), 1929-1930.
- Kortgen, A., Paxian, M., Werth, M., Recknagel, P., Rauchfuss, F., Lupp, A., Krenn, C. G., Muller, D., Claus, R. A., Reinhart, K., Settmacher, U., & Bauer, M. (2009). Prospective assessment of hepatic function and mechanisms of dysfunction in the critically ill. *Shock*, *32*(4), 358-365. doi:10.1097/SHK.0b013e31819d8204
- Kovac, J. D., & Weber, M. A. (2016). Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis: an Update on MR Imaging Findings with Recent Developments. *J Gastrointest Liver Dis*, *25*(4), 517-524. doi:10.15403/jgld.2014.1121.254.vac
- Kratzer, W., Fritz, V., Mason, R. A., Haenle, M. M., & Kaechele, V. (2003). Factors affecting liver size: a sonographic survey of 2080 subjects. *J Ultrasound Med*, *22*(11), 1155-1161.
- LaRusso, N. F., Shneider, B. L., Black, D., Gores, G. J., James, S. P., Doo, E., & Hoofnagle, J. H. (2006). Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology*, *44*(3), 746-764. doi:10.1002/hep.21337
- Le Couteur, D. G., & McLean, A. J. (1998). The aging liver. Drug clearance and an oxygen diffusion barrier hypothesis. *Clin Pharmacokinet*, *34*(5), 359-373. doi:10.2165/00003088-199834050-00003
- Lee, Y. M., & Kaplan, M. M. (1995). Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med*, *332*(14), 924-933. doi:10.1056/nejm199504063321406
- Leevy, C. M., Smith, F., Longueville, J., Paumgartner, G., & Howard, M. M. (1967). Indocyanine green clearance as a test for hepatic function. Evaluation by dichromatic ear densitometry. *Jama*, *200*(3), 236-240.

- Levesque, E., Saliba, F., Benhamida, S., Ichai, P., Azoulay, D., Adam, R., Castaing, D., & Samuel, D. (2009). Plasma disappearance rate of indocyanine green: a tool to evaluate early graft outcome after liver transplantation. *Liver Transpl*, *15*(10), 1358-1364. doi:10.1002/lt.21805
- Lindkvist, B., Benito de Valle, M., Gullberg, B., & Bjornsson, E. (2010). Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. *Hepatology*, *52*(2), 571-577. doi:10.1002/hep.23678
- Lindor, K. D. (1997). Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med*, *336*(10), 691-695. doi:10.1056/nejm199703063361003
- Lindor, K. D. (2011). New treatment strategies for primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis*, *29*(1), 113-116. doi:10.1159/000324145
- Lindor, K. D., Kowdley, K. V., Luketic, V. A., Harrison, M. E., McCashland, T., Befeler, A. S., Harnois, D., Jorgensen, R., Petz, J., Keach, J., Mooney, J., Sargeant, C., Bernard, T., King, D., Miceli, E., Schmoll, J., Hoskin, T., Thapa, P., & Enders, F. (2009). High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*, *50*(3), 808-814. doi:10.1002/hep.23082
- Lindstrom, L., Boberg, K. M., Wikman, O., Friis-Liby, I., Hultcrantz, R., Prytz, H., Sandberg-Gertzen, H., Sangfelt, P., Rydning, A., Folvik, G., Gangsoy-Kristiansen, M., Danielsson, A., & Bergquist, A. (2012). High dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis does not prevent colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther*, *35*(4), 451-457. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04966.x
- Lisotti, A., Azzaroli, F., Buonfiglioli, F., Montagnani, M., Cecinato, P., Turco, L., Calvanese, C., Simoni, P., Guardigli, M., Arena, R., Cuchetti, A., Colecchia, A., Festi, D., Golfieri, R., & Mazzella, G. (2014). Indocyanine green retention test as a noninvasive marker of portal hypertension and esophageal varices in compensated liver cirrhosis. *Hepatology*, *59*(2), 643-650. doi:10.1002/hep.26700
- Loftus, E. V., Jr., Harewood, G. C., Loftus, C. G., Tremaine, W. J., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., Jewell, D. A., & Sandborn, W. J. (2005). PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut*, *54*(1), 91-96. doi:10.1136/gut.2004.046615
- Loftus, E. V., Jr., Sandborn, W. J., Lindor, K. D., & Larusso, N. F. (1997). Interactions between chronic liver disease and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, *3*(4), 288-302.
- Ludwig, J., Barham, S. S., LaRusso, N. F., Elveback, L. R., Wiesner, R. H., & McCall, J. T. (1981). Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hepatology*, *1*(6), 632-640.
- Lutz, H., Trautwein, C., & Tischendorf, J. W. (2013). Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, *110*(51-52), 867-874. doi:10.3238/arztebl.2013.0867

- MacCarty, R. L., LaRusso, N. F., Wiesner, R. H., & Ludwig, J. (1983). Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography. *Radiology*, *149*(1), 39-44. doi:10.1148/radiology.149.1.6412283
- Majoie, C. B., Smits, N. J., Phoa, S. S., Reeders, J. W., & Jansen, P. L. (1995). Primary sclerosing cholangitis: sonographic findings. *Abdom Imaging*, *20*(2), 109-112; discussion 113.
- Mayr, U., Fahrenkrog-Petersen, L., Batres-Baires, G., Herner, A., Rasch, S., Schmid, R. M., Huber, W., & Lahmer, T. (2018). Large-volume paracentesis effects plasma disappearance rate of indo-cyanine green in critically ill patients with decompensated liver cirrhosis and intraabdominal hypertension. *Ann Intensive Care*, *8*(1), 78. doi:10.1186/s13613-018-0422-6
- McLean, A. J., Cogger, V. C., Chong, G. C., Warren, A., Markus, A. M., Dahlstrom, J. E., & Le Couteur, D. G. (2003). Age-related pseudocapillarization of the human liver. *J Pathol*, *200*(1), 112-117. doi:10.1002/path.1328
- McNaughton, D. A., & Abu-Yousef, M. M. (2011). Doppler US of the liver made simple. *Radiographics*, *31*(1), 161-188. doi:10.1148/rg.311105093
- Meijer, D. K., Weert, B., & Vermeer, G. A. (1988). Pharmacokinetics of biliary excretion in man. VI. Indocyanine green. *Eur J Clin Pharmacol*, *35*(3), 295-303.
- Merle, U., Sieg, O., Stremmel, W., Encke, J., & Eisenbach, C. (2009). Sensitivity and specificity of plasma disappearance rate of indocyanine green as a prognostic indicator in acute liver failure. *BMC Gastroenterol*, *9*, 91. doi:10.1186/1471-230x-9-91
- Milic, S., Lulic, D., & Stimac, D. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol*, *20*(28), 9330-9337. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9330
- Mitchell, S. A., Bansi, D. S., Hunt, N., Von Bergmann, K., Fleming, K. A., & Chapman, R. W. (2001). A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*, *121*(4), 900-907.
- Molodecky, N. A., Kareemi, H., Parab, R., Barkema, H. W., Quan, H., Myers, R. P., & Kaplan, G. G. (2011). Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, *53*(5), 1590-1599. doi:10.1002/hep.24247
- Nanashima, A., Yamaguchi, H., Shibasaki, S., Morino, S., Ide, N., Takeshita, H., . . . Ogawa, Y. (2004). Relationship between indocyanine green test and technetium-99m galactosyl serum albumin scintigraphy in patients scheduled for hepatectomy: Clinical evaluation and patient outcome. *Hepatol Res*, *28*(4), 184-190. doi:10.1016/j.hepres.2003.11.010
- Narumi, S., Roberts, J. P., Emond, J. C., Lake, J., & Ascher, N. L. (1995). Liver transplantation for sclerosing cholangitis. *Hepatology*, *22*(2), 451-457.
- Neuman, M. G., Cohen, L. B., & Nanau, R. M. (2014). Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*, *28*(11), 607-618.

- Niederrau, C., Muller, J., Sonnenberg, A., Scholten, T., Erckenbrecht, J., Fritsch, W. P., Bruster, T., & Strohmeyer, G. (1983). Extrahepatic bile ducts in healthy subjects, in patients with cholelithiasis, and in postcholecystectomy patients: a prospective ultrasonic study. *J Clin Ultrasound*, *11*(1), 23-27.
- Nomura, F., Ohnishi, K., Koen, H., Hiyama, Y., Nakayama, T., Itoh, Y., Shirai, K., Saitoh, Y., & Okuda, K. (1986). Serum cholinesterase in patients with fatty liver. *J Clin Gastroenterol*, *8*(5), 599-602.
- Odze, R. D. (2015). A contemporary and critical appraisal of 'indeterminate colitis'. *Mod Pathol*, *28 Suppl 1*, S30-46. doi:10.1038/modpathol.2014.131
- Oellerich, M., & Armstrong, V. W. (2001). The MEGX test: a tool for the real-time assessment of hepatic function. *Ther Drug Monit*, *23*(2), 81-92.
- Ohwada, S., Kawate, S., Hamada, K., Yamada, T., Sunose, Y., Tsutsumi, H., Tago, K., & Okabe, T. (2006). Perioperative real-time monitoring of indocyanine green clearance by pulse spectrophotometry predicts remnant liver functional reserve in resection of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*, *93*(3), 339-346. doi:10.1002/bjs.5258
- Olmedilla, L., Perez-Pena, J. M., Ripoll, C., Garutti, I., de Diego, R., Salcedo, M., Jimenez, C., & Banares, R. (2009). Early noninvasive measurement of the indocyanine green plasma disappearance rate accurately predicts early graft dysfunction and mortality after deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl*, *15*(10), 1247-1253. doi:10.1002/lt.21841
- Olsson, R., Boberg, K. M., de Muckadell, O. S., Lindgren, S., Hulcrantz, R., Folvik, G., Bell, H., Gangsoy-Kristiansen, M., Matre, J., Rydning, A., Wikman, O., Danielsson, A., Sandberg-Gertzen, H., Ung, K. A., Eriksson, A., Loof, L., Prytz, H., Marschall, H. U., & Broome, U. (2005). High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology*, *129*(5), 1464-1472. doi:10.1053/j.gastro.2005.08.017
- Oswald, M., Kullak-Ublick, G. A., Paumgartner, G., & Beuers, U. (2001). Expression of hepatic transporters OATP-C and MRP2 in primary sclerosing cholangitis. *Liver*, *21*(4), 247-253.
- Peyrin-Biroulet, L., Chamaillard, M., Gonzalez, F., Beclin, E., Decourcelle, C., Antunes, L., Gay, J., Neut, C., Colombel, J. F., & Desreumaux, P. (2007). Mesenteric fat in Crohn's disease: a pathogenetic hallmark or an innocent bystander? *Gut*, *56*(4), 577-583. doi:10.1136/gut.2005.082925
- Podolsky, D. K. (1991). Inflammatory bowel disease (1). *N Engl J Med*, *325*(13), 928-937. doi:10.1056/nejm199109263251306
- Probst, P., Paumgartner, G., Caucig, H., Frohlich, H., & Grabner, G. (1970). Studies on clearance and placental transfer of indocyanine green during labor. *Clin Chim Acta*, *29*(1), 157-160.

- Purcell, R., Kruger, P., & Jones, M. (2006). Indocyanine green elimination: a comparison of the LiMON and serial blood sampling methods. *ANZ J Surg*, 76(1-2), 75-77. doi:10.1111/j.1445-2197.2006.03643.x
- Ranek, L., Andreasen, P. B., & Tygstrup, N. (1976). Galactose elimination capacity as a prognostic index in patients with fulminant liver failure. *Gut*, 17(12), 959-964.
- Rojas-Feria, M., Castro, M., Suarez, E., Ampuero, J., & Romero-Gomez, M. (2013). Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol*, 19(42), 7327-7340. doi:10.3748/wjg.v19.i42.7327
- Said, K., Glaumann, H., & Bergquist, A. (2008). Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*, 48(4), 598-605. doi:10.1016/j.jhep.2007.11.019
- Sakka, S. G. (2007). Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care*, 13(2), 207-214. doi:10.1097/MCC.0b013e328012b268
- Sakka, S. G. (2017). Assessment of liver perfusion and function by indocyanine green in the perioperative setting and in critically ill patients. *J Clin Monit Comput*. doi:10.1007/s10877-017-0073-4
- Sakka, S. G., Koeck, H., & Meier-Hellmann, A. (2004). Measurement of indocyanine green plasma disappearance rate by two different dosages. *Intensive Care Med*, 30(3), 506-509. doi:10.1007/s00134-003-2091-6
- Sakka, S. G., Reinhart, K., & Meier-Hellmann, A. (2000). Comparison of invasive and noninvasive measurements of indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients with mechanical ventilation and stable hemodynamics. *Intensive Care Med*, 26(10), 1553-1556.
- Sakka, S. G., Reinhart, K., & Meier-Hellmann, A. (2002). Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest*, 122(5), 1715-1720.
- Sander, M., Spies, C. D., Berger, K., Schroder, T., Grubitzsch, H., Wernecke, K. D., & von Heymann, C. (2009). Perioperative indocyanine green clearance is predictive for prolonged intensive care unit stay after coronary artery bypass grafting--an observational study. *Crit Care*, 13(5), R149. doi:10.1186/cc8045
- Schiele, F., Guilmin, A. M., Detienne, H., & Siest, G. (1977). Gamma-glutamyltransferase activity in plasma: statistical distributions, individual variations, and reference intervals. *Clin Chem*, 23(6), 1023-1028.
- Schmucker, D. L. (2005). Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? *Exp Gerontol*, 40(8-9), 650-659. doi:10.1016/j.exger.2005.06.009
- Schnegg, M., & Lauterburg, B. H. (1986). Quantitative liver function in the elderly assessed by galactose elimination capacity, aminopyrine demethylation and caffeine clearance. *J Hepatol*, 3(2), 164-171.

- Schoning, W., Schmeding, M., Ulmer, F., Andert, A., & Neumann, U. (2015). Liver Transplantation for Patients with Cholestatic Liver Diseases. *Viszeralmedizin*, 31(3), 194-198.  
doi:10.1159/000431017
- Schrumpf, E., & Boberg, K. M. (2001). Epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 15(4), 553-562. doi:10.1053/bega.2001.0204
- Shigefuku, R., Takahashi, H., Nakano, H., Watanabe, T., Matsunaga, K., Matsumoto, N., Kato, M., Morita, R., Michikawa, Y., Tamura, T., Hiraishi, T., Hattori, N., Noguchi, Y., Nakahara, K., Ikeda, H., Ishii, T., Okuse, C., Sase, S., Itoh, F., & Suzuki, M. (2016). Correlations of Hepatic Hemodynamics, Liver Function, and Fibrosis Markers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Comparison with Chronic Hepatitis Related to Hepatitis C Virus. *Int J Mol Sci*, 17(9).  
doi:10.3390/ijms17091545
- Shivananda, S., Hordijk, M. L., Ten Kate, F. J., Probert, C. S., & Mayberry, J. F. (1991). Differential diagnosis of inflammatory bowel disease. A comparison of various diagnostic classifications. *Scand J Gastroenterol*, 26(2), 167-173.
- Shivananda, S., Lennard-Jones, J., Logan, R., Fear, N., Price, A., Carpenter, L., & van Blankenstein, M. (1996). Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*, 39(5), 690-697.
- Silveira, M. G., & Lindor, K. D. (2008). Clinical features and management of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*, 14(21), 3338-3349.
- Stabroth-Akil, D., Leifeld, L., Pfutzer, R., Morgenstern, J., & Kruis, W. (2015). The effect of body weight on the severity and clinical course of ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis*, 30(2), 237-242. doi:10.1007/s00384-014-2051-3
- Stehr, A., Ploner, F., Traeger, K., Theisen, M., Zuelke, C., Radermacher, P., & Matejovic, M. (2005). Plasma disappearance of indocyanine green: a marker for excretory liver function? *Intensive Care Med*, 31(12), 1719-1722. doi:10.1007/s00134-005-2826-7
- Stiehl, A., Rudolph, G., Sauer, P., Benz, C., Stremmel, W., Walker, S., & Theilmann, L. (1997). Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study. *J Hepatol*, 26(3), 560-566.
- Su, C. G., Judge, T. A., & Lichtenstein, G. R. (2002). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 31(1), 307-327.
- Tajiri, K., & Shimizu, Y. (2013). Liver physiology and liver diseases in the elderly. *World J Gastroenterol*, 19(46), 8459-8467. doi:10.3748/wjg.v19.i46.8459
- Takakura, W. R., Tabibian, J. H., & Bowlus, C. L. (2017). The evolution of natural history of primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol*, 33(2), 71-77.  
doi:10.1097/mog.0000000000000333

- Talley, N. J., Abreu, M. T., Achkar, J. P., Bernstein, C. N., Dubinsky, M. C., Hanauer, S. B., Kane, S. V., Sandborn, W. J., Ullman, T. A., & Moayyedi, P. (2011). An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, *106 Suppl 1*, S2-25; quiz S26. doi:10.1038/ajg.2011.58
- Talwalkar, J. A., Angulo, P., Johnson, C. D., Petersen, B. T., & Lindor, K. D. (2004). Cost-minimization analysis of MRC versus ERCP for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*, *40*(1), 39-45. doi:10.1002/hep.20287
- Talwalkar, J. A., & Lindor, K. D. (2005). Primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis*, *11*(1), 62-72.
- Tischendorf, J. J., Hecker, H., Kruger, M., Manns, M. P., & Meier, P. N. (2007). Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol*, *102*(1), 107-114. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00872.x
- Tischendorf, J. J., Meier, P. N., Strassburg, C. P., Klempnauer, J., Hecker, H., Manns, M. P., & Kruger, M. (2006). Characterization and clinical course of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol*, *41*(10), 1227-1234. doi:10.1080/00365520600633495
- Tralhao, J. G., Hoti, E., Oliveiros, B., Botelho, M. F., & Sousa, F. C. (2012). Study of perioperative liver function by dynamic monitoring of ICG-clearance. *Hepatogastroenterology*, *59*(116), 1179-1183. doi:10.5754/hge09726
- Trauner, M., Halilbasic, E., Baghdasaryan, A., Moustafa, T., Krones, E., Fickert, P., Hofer, H., & Penner, E. (2012). Primary sclerosing cholangitis: new approaches to diagnosis, surveillance and treatment. *Dig Dis*, *30 Suppl 1*, 39-47. doi:10.1159/000341123
- van de Meeberg, P. C., Portincasa, P., Wolfhagen, F. H., van Erpecum, K. J., & VanBerge-Henegouwen, G. P. (1996). Increased gall bladder volume in primary sclerosing cholangitis. *Gut*, *39*(4), 594-599.
- Vavricka, S. R., Schoepfer, A., Scharl, M., Lakatos, P. L., Navarini, A., & Rogler, G. (2015). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*, *21*(8), 1982-1992. doi:10.1097/mib.0000000000000392
- Vermeire, S., Van Assche, G., & Rutgeerts, P. (2006). Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*, *55*(3), 426-431. doi:10.1136/gut.2005.069476
- Vos, J. J., Wietasch, J. K., Absalom, A. R., Hendriks, H. G., & Scheeren, T. W. (2014). Green light for liver function monitoring using indocyanine green? An overview of current clinical applications. *Anaesthesia*, *69*(12), 1364-1376. doi:10.1111/anae.12755
- Vrla, R. F., Gore, R. M., Schachter, H., & Craig, R. M. (1986). Ultrasound demonstration of bile duct thickening in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol*, *8*(2), 213-215.

- Weis, F., Kilger, E., Beiras-Fernandez, A., Hinske, C. L., Nassau, K., Adnan, L., Vicol, C., Kur, F., & Mohnle, P. (2014). Indocyanine green clearance as an outcome prediction tool in cardiac surgery: a prospective study. *J Crit Care*, *29*(2), 224-229. doi:10.1016/j.jcrc.2013.10.023
- Weismuller, T. J., Wedemeyer, J., Kubicka, S., Strassburg, C. P., & Manns, M. P. (2008). The challenges in primary sclerosing cholangitis--aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. *J Hepatol*, *48 Suppl 1*, S38-57. doi:10.1016/j.jhep.2008.01.020
- Wiesner, R. H., Grambsch, P. M., Dickson, E. R., Ludwig, J., MacCarty, R. L., Hunter, E. B., Fleming, T. R., Fisher, L. D., Beaver, S. J., & LaRusso, N. F. (1989). Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology*, *10*(4), 430-436.
- Wynne, H. A., Cope, L. H., Mutch, E., Rawlins, M. D., Woodhouse, K. W., & James, O. F. (1989). The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology*, *9*(2), 297-301.
- Wynne, H. A., Goudevenos, J., Rawlins, M. D., James, O. F., Adams, P. C., & Woodhouse, K. W. (1990). Hepatic drug clearance: the effect of age using indocyanine green as a model compound. *Br J Clin Pharmacol*, *30*(4), 634-637.
- Yunhua, T., Weiqiang, J., Maogen, C., Sai, Y., Zhiheng, Z., Dongping, W., Zhiyong, G., & Xiaoshun, H. (2018). The combination of indocyanine green clearance test and model for end-stage liver disease score predicts early graft outcome after liver transplantation. *J Clin Monit Comput*, *32*(3), 471-479. doi:10.1007/s10877-017-0051-x
- Zipprich, A., Kuss, O., Rogowski, S., Kleber, G., Lotterer, E., Seufferlein, T., Fleig, W. E., & Dollinger, M. M. (2010). Incorporating indocyanin green clearance into the Model for End Stage Liver Disease (MELD-ICG) improves prognostic accuracy in intermediate to advanced cirrhosis. *Gut*, *59*(7), 963-968. doi:10.1136/gut.2010.208595
- Zoli, M., Iervese, T., Abbati, S., Bianchi, G. P., Marchesini, G., & Pisi, E. (1989). Portal blood velocity and flow in aging man. *Gerontology*, *35*(2-3), 61-65. doi:10.1159/000213000

## 9. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Normwerte der ausgewerteten Laborparameter .....	22
Tab. 2: Normbereiche für die sonographisch erhobenen Parameter .....	23
Tab. 3: Vorbekannte CED der Studienpopulation .....	25
Tab. 4: Laufzeit bei vorbekannter CED .....	25
Tab. 5: Geschlechterverteilung der PSC-Patienten .....	26
Tab. 6: CED bei vorbekannter PSC.....	26
Tab. 7: Laufzeit bei vorbekannter PSC.....	26
Tab. 8: Geschlechterverteilung der Studienpopulation .....	27
Tab. 9: Biometrische Parameter der Studienpopulation .....	27
Tab. 10: Gesamtergebnis der ICG-PDR-Messung .....	28
Tab. 11: ICG-PDR nach Ergebnisbereichen.....	28
Tab. 12: Gesamtergebnis der Laborwerte der männlichen Patienten .....	29
Tab. 13: Gesamtergebnis der Laborwerte der weiblichen Patienten .....	29
Tab. 14: Häufigkeit pathologischer Ergebnisse der einzelnen Laborparameter .....	30
Tab. 15: Anzahl/prozentualer Anteil von Patienten mit 0-4 pathologisch veränderten Leberwerten (Gesamtpopulation) .....	30
Tab. 16: Indikationen zur Sichtung von OBS-Befunden - gesamt.....	31
Tab. 17: Gründe zur Sichtung der tatsächlich eingeschlossenen OBS-Befunde.....	32
Tab. 18: Zeitlicher Abstand OBS/ ICG-PDR .....	32
Tab. 19: Ergebnisse der sonographisch erhobenen Parameter .....	33
Tab. 20: ICG-PDR bei PSC/Nicht-PSC .....	34
Tab. 21: AP bei PSC/Nicht-PSC .....	36
Tab. 22: Bilirubin bei PSC/Nicht-PSC .....	36
Tab. 23: $\gamma$ GT bei PSC/Nicht-PSC.....	36
Tab. 24: ASAT bei PSC/Nicht-PSC .....	37
Tab. 25: ALAT bei PSC/Nicht-PSC.....	37
Tab. 26: CHE bei PSC/Nicht-PSC .....	37
Tab. 27: Mann-Whitney-U-Test der statischen Laborparameter (PSC/Nicht-PSC) .....	38
Tab. 28: Häufigkeit unauffälliger Leberwerte bei PSC/Nicht-PSC .....	39
Tab. 29: Anzahl/prozentualer Anteil von Pat. mit 0-4 pathologisch veränderten Leberwerten (PSC/Nicht-PSC) .....	40
Tab. 30: Häufigkeit pathologischer Ausprägungen der Leberwerte bei PSC/Nicht-PSC .....	41
Tab. 31: Alter bei PSC/Nicht-PSC.....	42
Tab. 32: Körpergröße bei PSC/Nicht-PSC .....	42
Tab. 33: Gewicht bei PSC/Nicht-PSC .....	43
Tab. 34: BMI bei PSC/Nicht-PSC .....	43
Tab. 35: Geschlechterverteilung PSC/Nicht-PSC .....	43
Tab. 36: Mann-Whitney-U-Test der biometrischen Parameter (PSC/Nicht-PSC) .....	44
Tab. 37: Lebergröße in der MCL bei PSC/Nicht-PSC.....	45
Tab. 38: PA- $V_{\max}$ bei PSC/Nicht-PSC.....	46
Tab. 39: Weite des DHC bei PSC/Nicht-PSC.....	46
Tab. 40: Steatosis hepatis bei PSC/Nicht-PSC .....	46
Tab. 41: Mann-Whitney-U-Test der OBS-Parameter (PSC/Nicht-PSC).....	46

Tab. 42: ROC-Analysen der signifikanten Parametern und der ICG-PDR bzgl. PSC.....	48
Tab. 43: Korrelation nach Spearman-Rho zwischen ICG-PDR und biometrischen Parametern.....	49
Tab. 44: T-Werte der biometrischen Parameter in der linearen Regression bzgl. ICG-PDR .....	51
Tab. 45: Differenz zum Schätzwert der ICG-PDR bei PSC/Nicht-PSC.....	54
Tab. 46: Korrelation nach Spearman-Rho zwischen Geschlecht und Laborparametern .....	56
Tab. 47: Korrelation nach Spearman-Rho zwischen Gewicht und Laborparametern.....	56
Tab. 48: Korrelation nach Spearman-Rho zwischen BMI und Laborparametern.....	56
Tab. 49: Korrelation nach Spearman-Rho zwischen $\gamma$ GT und biometrischen Parametern .....	56
Tab. 50: Korrelation nach Spearman-Rho zwischen ICG-PDR und OBS-Parametern .....	57
Tab. 51: Korrelation nach Spearman-Rho zwischen Steatosis hepatis und statischen Leberwerten ...	61
Tab. 52: Bilirubin bei Steatosis/Nicht-Steatosis .....	61
Tab. 53: ASAT bei Steatosis/Nicht-Steatosis .....	61
Tab. 54: ALAT bei Steatosis/Nicht-Steatosis.....	61
Tab. 55: CHE bei Steatosis/Nicht-Steatosis .....	61
Tab. 56: Mann-Whitney-U-Tests der Laborparameter (Steatosis/Nicht-Steatosis).....	62
Tab. 57: ROC-Analysen für die Leberwerte bzgl. Steatosis hepatis.....	62
Tab. 58: Korrelation nach Spearman-Rho zwischen ICG-PDR und statischen Laborparametern .....	63
Tab. 59: Korrelation zwischen $PA-V_{max}$ und biometrischen Parametern.....	64
Tab. 60: Korrelation zwischen Weite des DHC und biometrischen Parametern.....	64

## 10. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Endoskopisches Bild bei florider Colitis ulcerosa.....	4
Abb. 2: Typischer ERC-Befund bei PSC .....	11
Abb. 3: LiMON-Modul .....	19
Abb. 4: Prinzip der pulsdensitometrischen Konzentrationsbestimmung von ICG .....	19
Abb. 5: Typischer Konzentrationsverlauf nach ICG-Injektion.....	20
Abb. 6: Laufzeit bei vorbekannter CED.....	25
Abb. 7: Anteil von PSC-Patienten an der Studienpopulation .....	26
Abb. 8: Laufzeit bei vorbekannter PSC.....	26
Abb. 9: Altersverteilung der Studienpopulation .....	27
Abb. 10: Verteilung der Körpergröße.....	27
Abb. 11: Verteilung des Körpergewichts.....	28
Abb. 12: Verteilung des BMI.....	28
Abb. 13: Gesamtergebnis der ICG-PDR .....	29
Abb. 14: Anteil von Patienten mit 0-4 pathologisch veränderten Laborparametern an der Gesamtpopulation.....	31
Abb. 15: Zeitlicher Abstand OBS/ICG-PDR .....	32
Abb. 16: Häufigkeit von Steatosis hepatis in den OBS .....	33
Abb. 17: Ergebnis der Lebergröße (MCL) .....	33
Abb. 18: Ergebnis der $PA-V_{max}$ .....	33
Abb. 19: Ergebnis der Weite des DHC .....	33
Abb. 20: ICG-PDR bei PSC/Nicht-PSC.....	34
Abb. 21: ROC-Analyse der ICG-PDR bzgl. PSC.....	35

Abb. 22: AP bei PSC/Nicht-PSC.....	36
Abb. 23: Bilirubin bei PSC/Nicht-PSC.....	36
Abb. 24: $\gamma$ GT bei PSC/Nicht-PSC.....	36
Abb. 25: ASAT bei PSC/Nicht-PSC.....	37
Abb. 26: ALAT bei PSC/Nicht-PSC.....	37
Abb. 27: CHE bei PSC/Nicht-PSC.....	37
Abb. 28: ROC-Analyse der AP bzgl. PSC.....	38
Abb. 29: Häufigkeit von unauffälligen Laborergebnissen bei PSC/Nicht-PSC.....	39
Abb. 30: Prozentualer Anteil von Patienten mit 0-4 pathologisch veränderten Leberwerten (PSC/Nicht-PSC).....	40
Abb. 31: Häufigkeit pathologischer Ergebnisse der Leberwerte in % (PSC/Nicht-PSC)....	41
Abb. 32: Alter bei PSC/Nicht-PSC.....	42
Abb. 33: Körpergröße bei PSC/Nicht-PSC.....	42
Abb. 34: Gewicht bei PSC/Nicht-PSC.....	43
Abb. 35: BMI bei PSC/Nicht-PSC.....	43
Abb. 36: ROC-Analyse des Gewichts bzgl. PSC.....	44
Abb. 37: ROC-Analyse des BMI bzgl. PSC.....	45
Abb. 38: Weite des DHC bei PSC/Nicht-PSC.....	47
Abb. 39: ROC-Analyse der DHC-Weite bzgl. PSC.....	47
Abb. 40: Korrelation zwischen Alter und ICG-PDR.....	49
Abb. 41: Korrelation zwischen Gewicht und ICG-PDR.....	50
Abb. 42: Korrelation zwischen BMI und ICG-PDR.....	50
Abb. 43: ICG-PDR nach Geschlecht.....	51
Abb. 44: T-Werte in der linearen Regression.....	52
Abb. 45: Altersverlauf der ICG-PDR und Normgrenzen.....	52
Abb. 46: Korrelation von Schätzwert und tatsächlich gemessener ICG-PDR.....	53
Abb. 47: ROC-Analyse des Alters bzgl. ICG-PDR > 25%/min.....	53
Abb. 48: Differenz zum Schätzwert bei PSC/Nicht-PSC.....	54
Abb. 49: ROC-Analyse der Differenz zum Schätzwert bzgl. PSC.....	55
Abb. 50: Korrelation von PA- $V_{\max}$ und ICG-PDR.....	57
Abb. 51: ICG-PDR bei Patienten mit und ohne Steatosis hepatis.....	58
Abb. 52: ROC-Analyse der ICG-PDR bzgl. Steatosis hepatis.....	58
Abb. 53: PA- $V_{\max}$ bei Patienten mit und ohne Steatosis hepatis.....	59
Abb. 54: ROC-Analyse der PA- $V_{\max}$ bzgl. Steatosis hepatis.....	59
Abb. 55: Körpergewicht bei Patienten mit und ohne Steatosis hepatis.....	60
Abb. 56: BMI bei Patienten mit und ohne Steatosis hepatis.....	60
Abb. 57: ROC-Analyse der Leberwerte bzgl. Steatosis hepatis.....	62
Abb. 58: Korrelation von ICG-PDR und ASAT.....	63
Abb. 59: Korrelation von ICG-PDR und ALAT.....	63
Abb. 60: Korrelation von ICG-PDR und CHE.....	64
Abb. 61: Trend zu niedrigeren Werten der PA- $V_{\max}$ in höherem Alter.....	65

## 11. Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung der ICG-Konzentration aus pulsdensitometrischen Messgrößen.....	19
Formel.2: Berechnung der ICG-PDR durch das LiMON-System.....	20
Formel 3: Berechnung der R15 durch das LiMON-System.....	20
Formel 4: Regressionsgleichung der logistischen Regression von AP und DHC bzgl. PSC.....	49
Formel 5: Regressionsgleichung der linearen Regression von Alter und Gewicht bzgl. ICG-PDR.....	51
Formel 6: Berechnung der Differenz zwischen Schätzwert und tatsächlichem Wert der ICG-PDR.....	54

## 12. Danksagung

Danken möchte ich zunächst dem Direktor der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Roland M. Schmid für die Möglichkeit der Durchführung meiner Arbeit an einer Abteilung mit so hervorragender wissenschaftlicher Infrastruktur.

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Wolfgang Huber für die freundliche Überlassung des Themas und die geduldige und stets hervorragende Betreuung. Seine erfrischende Art und seine Begeisterung für die wissenschaftliche Arbeit haben ganz entscheidend zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen.

Mein weiterer aufrichtiger Dank gilt den Ärzten der gastroenterologischen Ambulanzen des Klinikums rechts der Isar für ihre stets freundliche Art und die Beantwortung meiner Fragen bezüglich wissenschaftlicher und medizinischer Sachverhalte. Namentlich erwähnt seien hier Dr. med. Caroline Schultheiß, Prof. Dr. med. Anne Krug, PD Dr. med. Wolfgang Reindl und Dr. med. Ulrich Mayr. Dank gilt hier auch dem nichtärztlichen Personal für die stets freundliche Aufnahme und den unkomplizierten Zugang zu den Archiven.

Zuletzt möchte ich allen Menschen danken, die mich auf meinem bisherigen Weg begleitet haben. Allen voran gilt dieser Dank meinen Eltern, die mich jederzeit bedingungslos unterstützen haben und ohne die mein Medizinstudium nicht möglich gewesen wäre.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Freundin Julia, die auch in den schwierigen Phasen der Fertigstellung dieser Dissertation stets verständnisvoll an meiner Seite stand.