

Risikofaktoranalyse für die Entwicklung von hepatobiliären Manifestationen bei Patienten mit Colitis Ulcerosa

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med. dent.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Songül Aydolmuş, geb. Kabuk

aus Wuppertal

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jonel Trebicka
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Steffen Manekeller

Tag der mündlichen Prüfung: 12.05.2026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Allgemeine Innere Medizin
Gastroenterologie / Hepatologie / Portale Hämodynamik

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	6
1.1	Einleitung	6
1.2	Material und Methoden	7
1.3	Ergebnisse	9
1.4	Diskussion	17
1.5	Zusammenfassung	20
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	21
2.	Veröffentlichung	26
3.	Erklärung zum Eigenanteil	27
4.	Danksagung	28

Abkürzungsverzeichnis

AIH	Autoimmune Hepatitis
ALT (=GPT)	Alanin-Aminotransferase (= Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
AST (=GOT)	Aspartat-Aminotransferase (= Glutamat-Oxalat-Transaminase)
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CI	Konfidenzintervall
DILI	Arzneimittelinduzierte Leberschäden
fCP	fäkalem Calprotectin
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HEV	Hepatitis E
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HSV	Herpes-simplex-Virus
LFT	Leberfunktionstest
MAYO	Mayo Score – Gastrointestinale Endoskopie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRI	Magnetresonanztomographie
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
PBC	Primäre biliäre Cholangitis
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis

SD	Standardabweichung
UC	Colitis ulcerosa
UCEIS	Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity
ULN	Oberer Grenzwert einer Standardnormalverteilung

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Colitis Ulcerosa (UC) ist eine Form der chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED), die zu einer Vielzahl von Symptomen führt, darunter Bauchschmerzen, Durchfall und rektale Blutungen. Eine Herausforderung bei der Behandlung von UC ist das Auftreten von extraintestinalen Manifestationen. Diese Manifestationen können eine Vielzahl von Organsystemen betreffen, einschließlich der Haut, der Gelenke und insbesondere der Leber. Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine der schwerwiegendsten hepatobiliären Komplikationen, die mit CED assoziiert sind und tritt häufig bei Patienten mit UC auf. Mehr als ein Drittel der Patienten mit CED zeigen extraintestinalen Manifestationen (Ott und Scholmerich, 2013), insbesondere hepatobiliäre Erkrankungen, wie der PSC. Die PSC ist nicht nur die häufigste hepatobiliäre Manifestation bei UC-Patienten (Fousekis et al., 2018; Smith und Loe, 1965; Yarur et al., 2014), sondern auch eine ernsthafte Komplikation, die zu Leberversagen und ein erhöhtes Risiko für kolorektalen Karzinoms und Cholangiokarzinoms führen kann (Fousekis et al., 2018; Losurdo et al., 2021; Navaneethan et al., 2012; Ngu et al., 2011; Zheng und Jiang, 2016). Selten sind CED assoziierte hepatobiliäre Erkrankungen wie z.B. Autoimmunhepatitis (AIH), primär biliäre Cholangitis, Cholestase und Steatose (Fousekis et al., 2018; Yarur et al., 2014). Häufig korrelieren CED mit veränderten Leberfunktionstests (LFTs), was auf eine Beteiligung der Leber im Rahmen dieser systematischen Erkrankung hinweist. Die Prävalenz von LFT-Anomalien bei CED-Patienten ist relativ hoch, wobei Studien eine Erhöhung der LFT-Werte bei 11-49 % der Patienten feststellen (Cappello et al., 2014; Mendes et al., 2007; Núñez et al., 2022; Ott und Scholmerich, 2013). Die Pathogenese hepatobiliärer Manifestationen ist komplex und kann sowohl immunvermittelte als auch arzneimittelinduzierte Ursachen haben (Björnsson et al., 2017; Cappello et al., 2014; Navaneethan und Shen, 2010). Die arzneimittelbedingte Hepatotoxizität (DILI) ist eine Ursache für veränderte LFTs (Cappello et al., 2014). DILI ist eine bekannte Nebenwirkung vieler Medikamente, die zur Behandlung von UC eingesetzt werden. Zu den konventionellen Therapien der UC-Patienten gehören Kortikoide und Aminosalicylate. Des Weiteren werden Immunsuppressiva wie Azathioprin eingesetzt. Monoklonale

Antikörper Vedolizumab kommen auch zum Einsatz (Li et al., 2022). Thiopurine, Biologika, Mesalazin, Zytostatika wie Methotrexat und der Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor Infliximab können potenziell hepatotoxisch wirken (Björnsson et al., 2022; Fousekis et al., 2018; Losurdo et al., 2021), was die Bedeutung eines sorgfältigen Screenings auf Leberfunktionsstörungen vor und während der Behandlung unterstreicht (Mendes et al., 2007). Die aktuelle Studie behandelt den Zusammenhang zwischen abnormalen LFTs und CED-Erkrankung. Es bietet eine umfassende Analyse der Risikofaktoren oder LFTs für die häufigsten hepatobiliären Manifestationen bei UC-Patienten und betont die Notwendigkeit einer individuellen Risikobewertung und angepassten Therapieplanung.

1.2 Material und Methoden

Diese retrospektive Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Bonn als pseudonymisierte Dokumentation zugestimmt (EK 254/14) und befolgt alle Prinzipien der Erklärung von Helsinki von 1975.

Die vorliegende Studie umfasst 263 UC-Patienten, die im Zeitraum von 2005 bis 2014 in der Gastroenterologischen Ambulanz an der Klinik für Innere Medizin I der Universität Bonn untersucht wurden. Dabei wurden Daten der klinischen, radiologischen, endoskopischen und histologischen Aufzeichnungen von drei Nachsorgezeitpunkten berücksichtigt. Die Erstaufnahme des Patienten ambulant und stationär, dann den Zeitraum des Maximums der Leberenzyme und schließlich die letzte Vorstellung des Patienten. Die Nachsorge der UC-Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten liefert wichtige Daten, die es ermöglichen, den Verlauf der Erkrankung und die Reaktion auf die Behandlung zu verfolgen. Ausgeschlossen aus der Studie wurden Patienten mit Zöliakie, unbestimmter Kolitis und Kolitis anderer Genese, sowie Patienten ohne Nachsorge, dass umfasst 81 Patienten (30,8 % der gesamten Kohorte). 182 Patienten mit UC (69,2 % der gesamten Kohorte) wurden für die Analyse einbezogen.

Die präzise Definition und Klassifikation von Lebererkrankungen sind entscheidend für die Diagnose und Behandlung. Die Anwendung der Montreal-Klassifikation zur Definition der Krankheitsmerkmale ermöglicht eine standardisierte Bewertung des Krankheitsausmaß,

was für die Vergleichbarkeit der Daten entscheidend ist. Die Montreal-Klassifikation, die zur Bestimmung des Schweregrads der UC verwendet wird (Ott und Scholmerich, 2013; Satsangi et al., 2006) und die Kriterien für LFTs, einschließlich der Messung von Transaminasen wie ALT, AST, GGT und AP, sind wichtige Werkzeuge in der klinischen Praxis, die in unserer Studie analysiert wurden. Ein Anstieg dieser Enzyme kann auf eine Leberschädigung hinweisen, insbesondere, wenn ALT und AST mehr als das Doppelte der oberen Normgrenze (ULN) betragen. Die Diagnostik für Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), alkoholbedingter Lebererkrankung, primär biliäre Cholangitis (PBC), PSC und Autoimmune Hepatitis (AIH) umfassen eine Kombination aus Anamnese, bildgebenden Verfahren und histologischen Untersuchungen. NASH und alkoholbedingte Leberschädigungen sind zwei unterschiedliche Zustände, die durch bildgebende Verfahren oder histologische Untersuchungen identifiziert werden können, wobei der Alkoholkonsum ein differenzierender Faktor ist. PSC und PBC sind durch wiederholte Erhöhungen von GGT und/oder AP gekennzeichnet, wobei PBC zusätzlich durch das Vorhandensein von Antimitochondrialen Antikörpern (AMA) und antinukleären Antikörpern (ANA) identifiziert wird. AIH wird durch erhöhte Transaminasen, das Vorhandensein von Autoantikörpern und histologische Beweise ohne Anzeichen einer Virushepatitis charakterisiert.

Die statistische Analyse erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 27 und ermöglicht eine gründliche Untersuchung der Daten, wobei kontinuierliche Variablen als Mittelwerte und Standardabweichungen (SDs) und kategoriale Daten als Zahlen und Prozentsätze dargestellt werden. Der Mann-Whitney-U-Test und der Chi-Quadrat-Test sind dabei Standardverfahren zur Analyse dieser Daten. Darüber hinaus bietet das multivariate Cox-Regressionsmodell die Möglichkeit, die Beziehungen zwischen verschiedenen Kovarianten zu untersuchen und zu verstehen, wie sie möglicherweise miteinander interagieren. Es bietet einen tieferen Einblick in die Faktoren, die mit einer persistierenden Leberfunktionsstörung assoziiert sind. Diese Art der Analyse ermöglicht es, mehrere Variablen gleichzeitig zu berücksichtigen und deren individuellen und kombinierten Einfluss auf das Ergebnis zu bewerten. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt mit einem Signifikanzniveau von 5 %.

1.3 Ergebnisse

Für die Untersuchung der Prädiktoren und Risikofaktoren für erhöhte LFTs, erfolgte eine sorgfältige Analyse und Interpretation der gesammelten Daten. Die Tabelle 1 zeigt die demographischen und klinischen Charakteristika der untersuchten Patienten. Über einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 35 Monaten, wurden 114 (62,6 %) männliche und 68 (37,4 %) weibliche Patienten betrachtet, mit einem Durchschnittsalter von 50,2 Jahre, mit einer SD von 16,12 Jahren (Tab. 1). Unsere Studie ergab, dass 58 Patienten mit UC an einer hepatobiliäre Störung litten, während bei 124 UC-Patienten keine bekannte hepatobiliäre Störung festgestellt wurden. Ein wichtiger Indikator für die Gesundheit der Leber, ist die Häufigkeit erhöhter LFTs bei Patienten ohne bekannter hepatobiliären Erkrankungen. In unserer Kohorte war diese Prävalenz mit 86 (69,4 %) auffallend hoch. Die Definition einer Leberschädigung als Anstieg der LFT-Werte um mehr als das Doppelte der oberen Normgrenze (2xULN) ist ein klinisch relevanter Marker, der bei 27 (21,8 %) Patienten festgestellt wurde. UC-Patienten mit längerer Krankheitsdauer zeigen ein höheres Risiko für Leberkomplikationen. Insbesondere die signifikante höhere Rate an abnormalen LFTs und Leberschäden der Patienten mit bekannten hepatobiliären Erkrankungen, sowie die längere Dauer der UC sind von klinischer Bedeutung. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegt kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von hepatobiliären Störungen und dem Schweregrad der UC vor. Dies könnte darauf hindeuten, dass hepatobiliäre Komplikationen im Verlauf der UC-Entwicklung auftreten können und nicht notwendigerweise mit dem initialen Schweregrad der Erkrankungen zusammenhängen. In Tabelle 2 wird die Ätiologie der chronischen Lebererkrankungen dargestellt. PCS stellt die vorherrschende hepatobiliäre Manifestation bei 79,3 % der UC-Patienten mit chronischer Lebererkrankung in unserer Kohorte dar. Bei Patienten mit diagnostizierten chronischen Lebererkrankungen, leiden 55 % an einer Leberzirrhose, von denen 72 % auf PSC zurückzuführen sind (Tab. 2).

Tab. 1: Demografische und klinische Charakteristika der untersuchten Kohorte. Der Vergleich zwischen Personen mit bekannter Lebererkrankungen und solchen ohne Lebererkrankungen erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$. Statistisch signifikante Ergebnisse $p < 0,05$, sind in fettgedruckt dargestellt. Modifiziert nach Stratmann et al. (2024).

	Bekannte Lebererkrankungen	Keine bekannte Lebererkrankungen	Gesamtzahl	p (Bekannte Lebererkrankungen vs. keine bekannte Lebererkrankungen)
Gesamt	58 (%)	124 (%)	182 (%)	
Geschlecht				
- männlich	39 (67,24)	75 (60,48)	114 (62,6)	0,380
- weiblich	19 (32,76)	49 (39,52)	68 (37,4)	
Durchschnittsalter	48,86 Jahre (SD: 11,74)	50,9 Jahre (SD: 17,81)	50,2 Jahre (SD: 16,12)	0,361
Krankheitsdauer				< 0,001
- < 1 Jahr	4 (6,9)	26 (20,97)	30 (16,5)	
- 1–5 Jahre	6 (10,34)	27 (21,77)	33 (18,1)	
- > 5 Jahre	40 (68,97)	54 (43,55)	94 (51,6)	
- unbekannt	8 (13,79)	17 (13,71)	25 (13,7)	
Montreal-Klassifikation				0,764
- E1	0 (0)	11 (8,87)	11 (6,0)	
- E2	7 (12,07)	25 (20,16)	32 (17,6)	
- E3	27 (46,55)	46 (37,1)	73 (40,1)	
- Unbekannt	24 (41,38)	42 (33,87)	66 (36,3)	
Medikamentöse Therapie				
- Prednisolon	9 (15,52)	67 (54,03)	76 (41,8)	0,004
- Azathioprin	3 (5,17)	28 (22,58)	31 (17,0)	0,048
- Adalimumab	0 (0)	3 (2,42)	3 (1,6)	0,314
- Infliximab	0 (0)	2 (1,61)	2 (1,1)	0,381
- Budesonid	3 (5,17)	5 (4,03)	8 (4,4)	0,178
- Mesalazin	14 (24,14)	82 (66,13)	96 (52,7)	<0,001
Abnormale LFT	57 (98,28)	86 (69,35)	143 (78,6)	<0,001
Leberschädigung (>2 x ULN von ALT und AST)	41 (70,69)	27 (21,77)	68 (37,4)	<0,001

Tab. 2: Ätiologie der chronischen Lebererkrankungen. Modifiziert nach Stratmann et al. (2024).

	n = 58 (%)	Lebererkrankungen n = 26 (%)	Leberzirrhose n = 32 (%)
PSC	46 (79,3)	23 (88,5)	23 (71,9)
NASH	4 (6,9)	3 (11,5)	1 (3,1)
Virale Hepatitis	3 (5,2) (2 Hepatitis B, 1 Hepatitis C)	0 (0)	3 (9,4) (2 Hepatitis B, 1 Hepatitis C)
AIH	3 (5,2)	0 (0)	3 (9,4)
Alkoholbedingt	2 (3,4)	0 (0)	2 (6,3)

Die Differenzierung zwischen vorübergehenden und anhaltenden Anstiegen der LFT ist besonders aufschlussreich, da sie auf unterschiedliche pathophysiologische Prozesse hinweisen können (Tab. 4). Der anhaltende Anstieg der LFTs ist definiert als Anstieg während des gesamten Beobachtungszeitraum, der Rest wurde als vorübergehender Anstieg definiert. Die Mehrheit der Patienten in der Studie zeigt einen vorübergehenden Anstieg (59 Patienten; 68,6 %), was auf eine reversible Beeinträchtigung der Leberfunktion hindeutet. 27 Patienten (31,4 %) hingegen zeigen einen anhaltenden Anstieg, was auf eine fortlaufende Schädigung oder einer chronischen Erkrankung hinweist. In unserer Studie wurden Patienten ohne bekannte hepatobiliäre Erkrankungen untersucht, um die Einflussfaktoren auf LFT zu isolieren. Bei Patienten ohne bekannten hepatobiliären Störungen, gab es keine Beziehung zu abnormalen LFTs, Leberschädigung, normale LFTs, Geschlecht, Krankheitsdauer- und Ausmaß (Tab. 3).

Tab. 3: Analyse von Risikofaktoren und Prädiktoren für abnormale Leberfunktionstests (LFT) bei Patienten ohne bekannter Lebererkrankung. Zum Vergleich abnormaler LFT, Leberschädigung und normaler LFT, $s < 0,05$, wurde der ANOVA-Test verwendet. Modifiziert nach Stratmann et al. (2024).

	Abnormal LFT (Leberschädigung ausgeschlossen) ($n = 59$) (%)	Leberschaden ($>2 \times$ ULN von ALT und AST) ($n = 27$) (%)	Normale LFT ($n = 38$) (%)	p (abnormal LFT vs. Leberschaden vs. normale LFT)
Geschlecht				0,269
- Männlich	37 (62,71)	13 (48,15)	25 (65,79)	
- Weiblich	22 (37,29)	14 (51,85)	13 (34,21)	
Durchschnittsalter	54,17 Jahre (SD: 17,40)	49,04 Jahre (SD: 17,44)	47,11 Jahre (SD: 18,22)	0,199
Krankheitsdauer				0,314
- < 1 Jahre	10 (16,95)	6 (22,22)	10 (26,32)	
- 1–5 Jahre	15 (25,42)	2 (7,41)	10 (26,32)	
- > 5 Jahre	26 (44,07)	13 (48,15)	15 (39,47)	
- Unbekannt	8 (13,56)	6 (22,22)	3 (7,89)	
Montreal-Klassifikation				0,975
- E1	5 (8,47)	2 (7,41)	4 (10,53)	
- E2	10 (16,95)	5 (18,52)	10 (26,32)	
- E3	21 (35,59)	9 (33,33)	16 (42,11)	
- Unbekannt	23 (38,98)	11 (40,74)	8 (21,05)	
Medikamentöse Therapie				
- Prednisolon	35 (59,32)	6 (22,22)	26 (68,42)	0,685
- Azathioprin	17 (28,81)	3 (11,11)	8 (21,05)	0,163
- Adalimumab	0 (0)	0 (0)	3 (7,89)	0,066
- Infliximab	1 (1,69)	0 (0)	1 (2,63)	0,645
- Budesonid	2 (3,39)	1 (3,70)	2 (5,26)	0,913
- Mesalazin	43 (72,88)	10 (37,04)	29 (76,32)	0,943

Tab. 4: Analyse von Risikofaktoren und Prädiktoren für abnormale Leberfunktionsstörungen (LFT) mit vorübergehendem und anhaltendem Anstieg. Unter Verwendung der multivariablen Cox-Regression mit persistiertem Anstieg als Ergebnis, $p < 0,05$. Modifiziert nach Stratmann et al. (2024).

	Vorüber- gehender Anstieg (<i>n</i> = 59) (%)	Anhaltender Anstieg (<i>n</i> = 27) (%)	Normaler LFT (<i>n</i> = 38) (%)	<i>p</i> (persistierender Anstieg als Outcome)	Regressio- ns- koeffizient B	SD	Odds ratio	95% CI
Geschlecht								
- Männlich	33 (55,9)	17 (63)	25 (65,8)	0,2	−0,407	0,318	0,665	0,357, 1,241
- Weiblich	26 (44,1)	10 (37)	13 (34,2)					
Durchschnitts- Alter	51,14 Jahre (SD: 17,53)	55,7 Jahre (SD: 17,25)	47,11 Jahre (SD: 18,22)	0,46	0,006	0,009	1,006	0,989, 1,024
Krankheitsdauer								
- < 1 Jahr	11 (18,6)	5 (18,5)	10 (26,3)	0,46	−0,158	0,215	0,854	0,561, 1,301
- 1–5 Jahre	14 (23,7)	3 (11,1)	10 (26,3)					
- > 5 Jahre	28 (47,5)	11 (40,7)	15 (39,5)					
- Unbekannt	6 (10,2)	8 (29,6)	3 (7,9)					
Montreal-Klassifikation								
- E1	4 (6,8)	3 (11,1)	4 (10,5)	0,7	0,107	0,279	1,113	0,645, 1,921
- E2	12 (20,3)	3 (11,1)	10 (26,3)					
- E3	20 (33,9)	10 (37,0)	16 (42,1)					
- Unbekannt	23 (39,0)	11 (40,7)	8 (21,1)					
Medikamentöse Therapie								
- Prednisolon	30 (50,8)	11 (40,7)	26 (68,4)	0,037	−0,78	0,374	0,459	0,220, 0,954
- Azathioprin	18 (30,5)	2 (7,4)	8 (21,1)	0,029	0,763	0,349	2,145	1,083, 4,247
- Adalimumab	0 (0)	0 (0)	3 (7,9)	0,98	−14,7	609,9 2	0	0
- Infliximab	0 (0)	1 (3,7)	1 (2,6)	0,99	−13,11	772,5 4	0	0
- Budesonid	2 (3,4)	1 (3,7)	2 (5,3)	0,11	−1,273	0,786	0,280	0,060, 1,305
- Mesalazin	39 (66,1)	14 (51,9)	29 (76,3)	0,25	−0,465	0,407	0,628	0,283, 1,396

SD: Standardabweichung, CI: Konfidenzintervall

Die Analyse der klinischen Daten wie Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer und Ausmaß der Erkrankungen, sowie klinische Symptome wie z.B. Häufigkeit von Durchfall und Bauchschmerzen ergeben keinen nennenswerten Zusammenhang mit anhaltendem erhöhtem LFT-Werten (Tab. 5). Dies legt nahe, dass die LFT-Anstiege unabhängig von akuten Entzündungssymptomen der UC auftreten.

Tab. 5: Analyse auf klinische Symptome als Risikofaktoren für abnormale Leberfunktionstest. Mit multivariater Cox-Regression und persistierter Zunahme als Ergebnis $< p 0,05$. Modifiziert nach Stratmann et al. (2024).

	Regressionskoeffizient B	Standardabweichung	p	Odds ratio	95% Konfidenzintervall
Häufigkeit von Durchfall	0,024	0,025	0,335	1,024	0,975, 1,076
Bauchschmerzen	0,365	0,4	0,361	1,441	0,658, 3,158

Die medikamentöse Behandlung von UC-Patienten ohne bekannte hepatobiliären Erkrankungen mit Prednisolon, Azathioprin und Mesalazin war häufiger als bei Patienten mit einer bereits bekannten Erkrankung dieser Art (Tab. 1). Dies könnte auf eine vorsichtigeren Medikamentenverabreichung bei Patienten mit bekannten Lebererkrankung hinweisen oder darauf, dass die Patienten bereits andere Behandlungsformen erhalten. Interessanterweise zeigen unsere Ergebnisse, dass Prednisolon eine schützende Wirkung gegen einen anhaltenden Anstieg der LFT hat, während Azathioprin als Risikofaktor identifiziert wird (Tab. 4). Die Überwachung der Leberfunktion bei Patienten mit UC ist ein kritischer Aspekt des Managements dieser Erkrankung, da eine signifikante Anzahl von Patienten abnormale LFTs und hepatobiliäre Störungen aufweisen kann. Ein Screening auf Leberfunktionsstörungen ist daher unerlässlich, um frühzeitig potenzielle Komplikationen zu identifizieren und entsprechende Behandlungsstrategien zu entwickeln. Als Ergebnis unserer Analyse, kann der Einsatz eines von uns entwickelten

spezialisierten Screening-Algorithmus für jeden Patienten mit diagnostizierter UC dabei helfen, die Überwachung zu standardisieren und sicherzustellen, dass alle relevanten Faktoren berücksichtigt werden. Der von Mazza et al. entwickelte Algorithmus für Patienten mit CED und abnormalen LFTs ist ein Beispiel für einen solchen Ansatz (Mazza et al., 2021), der auf die spezifischen Bedürfnisse dieser Patientengruppe zugeschnitten ist. Basierend auf der Analyse unserer Daten empfehlen wir regelmäßige Untersuchungen, idealerweise alle 12 Monate, um den Zustand der Leberfunktion bei Patienten mit unauffälliger Erstbeurteilung zu überwachen. Sollten sich abnormale LFTs zeigen, ist es wichtig, zwischen hepatozellulären und Cholestase Mustern zu unterscheiden, um die zugrunde liegenden Ursachen effektiv anzugehen, wie der Hepatotoxizität. Bildgebende Verfahren spielen eine wichtige Rolle im Diagnoseprozess, da sie zusätzliche Informationen über den Zustand der Leber liefern können, die über das hinausgehen, was durch LFTs allein erfasst werden kann. Wenn diagnostische Verfahren keine eindeutigen Ergebnisse zur Lebererkrankung liefern, kann eine Leberbiopsie notwendig sein, um eine definitive Diagnose zu stellen. Wie in Abbildung 1 dargestellt, ermöglicht ein Algorithmus eine umfassende Bewertung der Lebergesundheit und trägt dazu bei, individuelle Behandlungspläne für Patienten mit UC zu erstellen, die auf ihre spezifischen Bedürfnisse und Umstände zugeschnitten sind.

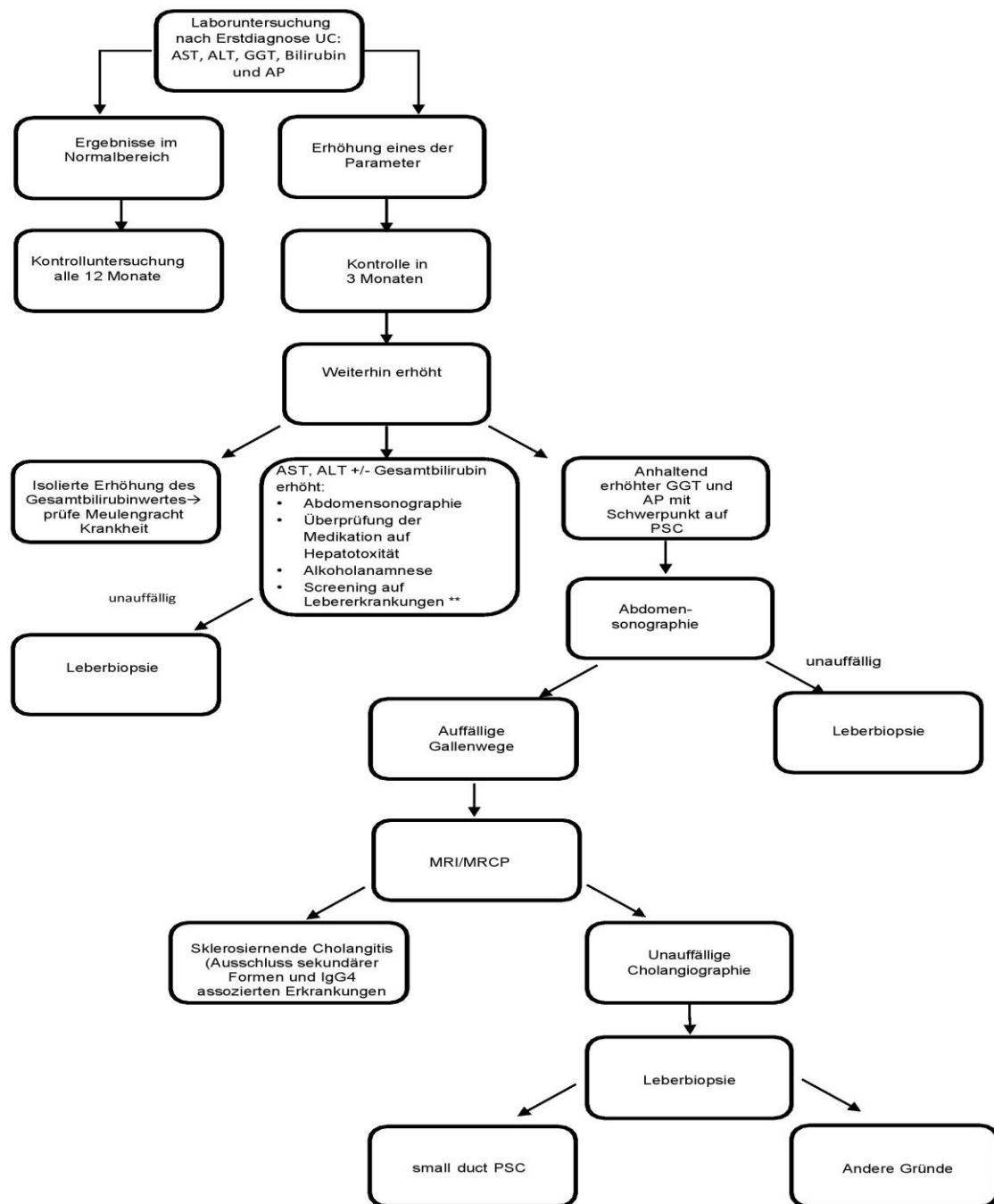


Abb. 1: Algorithmus zu dem Screening von Lebererkrankungen nach der Erstdiagnose Colitis Ulcerosa. Modifiziert nach Stratmann et al. (2024).

1.4 Diskussion

Die LFTs spielen eine entscheidende Rolle bei der Überwachung der Lebergesundheit von Patienten mit CED und sind erhöht aufgrund einer Leberfunktionsstörung. Die Analyse von LFTs ist ein wesentlicher Bestandteil, um den Zustand der Leber und mögliche Schädigungen zu bewerten. In unsere Studie definieren wir abnorme LFTs als Anstieg der Transaminasen, des Gesamtbilirubins, des GGT oder der AP. Die Prävalenz von erhöhtem LFTs in unserer Studie, deutet auf eine signifikante Diskrepanz im Vergleich zu früheren Forschungsergebnissen hin (69,4 % vs., 11-49 %; Tab. 1) (Heikius et al., 1997; Mendes et al., 2007; Riegler et al., 1998). Bei der Analyse von Schrumpf et al. (1988) liegen Ergebnisse von 3-15 % vor. Die hohe Rate von 69,4 % der Patienten mit erhöhtem Werten zu irgendeinem Zeitpunkt, während der Nachbeobachtungszeit könnte auf die Notwendigkeit hinweisen, die klinischen Richtlinien für die Überwachung und Behandlung von Patienten, ohne bekannte hepatobiliäre Erkrankungen zu überdenken. Die Spezialisierung der Bonner Gastroenterologie könnte zu einer höheren Entdeckungsrate beigetragen haben. Darüber hinaus ist die Inkonsistenz in der Definition von abnormalen LFTs und den Diagnosemethoden zwischen verschiedenen Studien ein kritischer Punkt, der die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert. Auch in anderen Studien sind erhöhte LFT bei Patienten mit CED bekannt (Heikius et al., 1997; Mendes et al., 2007; Riegler et al., 1998). Die Häufigkeit abnormaler LFTs bei Patienten mit UC kann in diesen Studien variieren, was teilweise auf unterschiedliche Kriterien zurückzuführen ist, die zur Definition einer abnormalen LFT herangezogen werden. Die erhöhte LFT-Werte können auf eine Vielzahl von Lebererkrankungen hinweisen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, AIH, PSC und DILI. In unserer Kohorte zeigt sich eine hohe Prävalenz abnormaler LFTs bei Patienten mit UC. Bei 98,3 % der Patienten mit UC liegen hepatobiliäre Störungen vor und 70,7 % mit einer Leberschädigung. Erhöhte LFT-Werte zeigen 69,4 % der Patienten ohne bestehende hepatobiliäre Störung und 21,8 % mit Leberschäden (Tab. 1). Dies deutet darauf hin, dass UC selbst ein Risikofaktor für Leberfunktionsstörungen sein könnte, möglicherweise aufgrund einer systemischen Entzündung, die mit dieser Erkrankung einhergeht. Die regelmäßige Überwachung der LFTs bei Patienten mit UC ist daher von entscheidender Bedeutung, um frühzeitig Anzeichen einer Leberbeteiligung zu erkennen und entsprechend therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Leberkomplikationen,

insbesondere, wenn eine hepatobiliäre Störung bekannt ist. Die Prävalenz von erhöhtem LFTs in unserer Studie unterstreicht die Notwendigkeit regelmäßiger Tests, um potenzielle Leberschäden frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Unsere Daten deuten darauf hin, dass Patienten mit bekannter hepatobiliären Störungen länger an UC leiden als ohne (Tab. 1). Die Studie von Riegler et al. (1998) unterstreicht die Bedeutung der Lebergesundheit bei CED-Patienten und weist auf die Notwendigkeit hin, die Leberfunktion regelmäßig zu überwachen. Die Studie besagt, dass diffuse Leberschäden ohne Lebererkrankungen in der Anamnese bei Patienten mit CED vorkommen. Der Zusammenhang zwischen Dauer der CED, dem Aktivitätsindex der Erkrankung und der Behandlung mit Steroiden und Mesalazin mit Leberschäden zeigt, dass eine langfristige Entzündung und bestimmte Behandlungsformen das Risiko für Leberprobleme erhöhen können. Zwischen der Studie von Riegler et al. und unseren Ergebnissen liegen Unterschiede in der Variabilität der Datensätze und Methodologie. Die Abwesenheit einer Korrelation zwischen abnormalen LFTs bei Patienten ohne hepatobiliäre Störung und der Dauer der Erkrankung oder spezifischen medikamentösen Behandlungen in unserer Studie (Tab. 3) kann auf mehrere Faktoren zurückzuführen sein. Einerseits können die fehlenden Informationen in unseren Datensätzen zu einer Verzerrung geführt haben, andererseits könnten die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden von Riegler et al. zu abweichenden Ergebnissen beigetragen haben. Die Berücksichtigung von nur Laborparametern in unserer Analyse könnte ebenfalls eine Rolle spielen, da dies möglicherweise nicht alle Aspekte der Lebergesundheit erfasst. In unserer Kohorte zeigt sich eine signifikante Rate an vorübergehenden und anhaltenden Erhöhungen der LFTs, was auf eine beachtliche Prävalenz von Leberanomalien hinweist (Tab. 4). Die Studien von Studie Broomé et al. (1994) und Cappello et al. (2013) bieten interessante Vergleichsdaten. 62,9 % der Patienten in der Studie von Cappello et al. erfahren innerhalb von 3 Monaten eine Normalisierung der LFT-Werte. Die längere Nachbeobachtungszeit von 35 Monaten in unserer Studie könnte zu einer höheren Detektionsrate von normalisierten Fällen führen, was die Bedeutung einer langfristigen Überwachung unterstreicht.

Unsere Ergebnisse bieten Einblicke zwischen verschiedenen Medikamenten und deren Einfluss auf die LFTs bei CED-Patienten. Thiopurine, Methotrexat und Infliximab werden

mit DILI assoziiert (Bastida et al., 2005; Björnsson et al., 2022; Mazza et al., 2021; Tran-Minh et al., 2017). Steroide werden bei CED-Behandlungen verwendet (Yacob und Mari, 2019). Wir identifizierten Azathioprin als Risikofaktor für anhaltend erhöhte LFTs (Tab. 4). Dies hebt die Notwendigkeit einer sorgfältigen Überwachung und möglicherweise einer Dosisanpassung oder eines Medikamentenwechsels hervor. Die schützende Rolle von Prednisolon (Tab. 4), könnte auf seine entzündungshemmende Eigenschaft zurückzuführen sein, die die Immunreaktion modulieren und somit potenziell leberschädigend Prozesse abschwächt. Weiterhin besteht die Möglichkeit das Prednisolon teilweise eine unbehandelte Autoimmunhepatitis widerspiegelt. Dies könnte darauf hinweisen, dass einige Patienten mit CED auch eine zugrunde liegende Autoimmunerkrankung haben könnten, die durch Standard CED-Therapien nicht vollständig adressiert wird. Außerdem besteht eine Verbindung zwischen der Verwendung von Steroiden und der Reaktivierung von HBV oder der Entwicklung einer Steatohepatitis (Yacob und Mari, 2019). Weiterhin untersuchten wir klinische Symptome wie Durchfall und Bauchschmerzen und deren Zusammenhang mit LFTs. In unseren Ergebnissen besteht kein Zusammenhang zwischen diesen klinischen Symptomen und den LFT-Werten (Tab. 5). Dies könnte darauf hinweisen, dass diese klinischen Parameter nicht ausreichend genug sind, um die Krankheitsaktivität bei UC-Patienten zu beurteilen. Die Subjektivität der klinischen Parameter kann zu Diskrepanzen führen, was die Notwendigkeit unterstreicht, objektivere Maßnahmen wie endoskopische Scores wie MAYO Score, UCEIS oder der Biomarker wie fäkales Calprotectin (fCP) zu verwenden (Lin et al., 2014; Mao et al., 2012; Roseth et al., 2004; Schoepfer et al., 2009; Schroeder et al., 1987; Travis et al., 2012). Bedauerlicherweise fehlten diese Daten in unsere Kohorte, was eine umfassendere Bewertung des Aktivitätsindex ermöglichen könnte.

In unseren Daten leiden 58 Patienten an einer hepatobiliären Störung. 23 von 46 Patienten zeigen eine PSC-assoziierte Leberzirrhose. PSC ist die häufigste hepatobiliäre Manifestation, insbesondere im Vergleich zu anderen Erkrankungen wie Steatose, AIH und PBC die in geringer Anzahl vorkommen (Fousekis et al. 2018; Yarur et al., 2014). In anderen Studien entwickeln 4-7 % der Patienten mit UC eine PSC (Broomé et al., 2006; Rojas-Feria et al., 2013). Die hohe Prävalenz von PSC-assoziierten in unserer Kohorte unterstreicht die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnose und Behandlung, um das

Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Die geringe Anzahl von Fällen mit nicht alkoholischen Steatohepatitis, AIH, PCB zeigen (Tab. 2), dass die Erkrankungen in unserer Kohorte eine untergeordnete Rolle spielen. Die Spezialisierung der Bonner Gastroenterologie könnte zu einer höheren Detektionsrate von PSC führen, was die Diskrepanz zu früheren Studien erklärt, die ein breiteres Patientenspektrum einschlossen. Die retrospektive Natur und die Spezialisierung der Bonner Gastroenterologie, kann zu einer Selektionsbias führen. Die Überrepräsentation von hepatobiliären Erkrankungen und das Fehlen von Daten, müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Die Entdeckung von LFT bei CED-Patienten ohne offensichtliche Ursache, weist auf die Notwendigkeit hin, routinemäßig Screenings für hepatobiliäre Anomalien durchzuführen. Wir empfehlen regelmäßige Laboruntersuchungen von ALT, AST, GGT, AP und Bilirubin alle 3-6 Monate, sowie ergänzende bildgebende Verfahren wie Ultraschall und MRT. Unsere Ergebnisse dienen als Referenz und sollen eine Grundlage für zukünftige prospektive Studien bieten. Die Entwicklung eines AIH-Scores zur Bewertung des Ansprechens auf die Therapie könnte ein nützliches Instrument sein, um die Behandlungen dieser Patienten zu optimieren und personalisierte Behandlungspläne zu erstellen. Es ist entscheidend das potenzielle Risiken und Vorteile dieser Medikamente abzuwägen und die LFTs sorgfältig zu überwachen, um frühzeitige Anzeichen von Leberschäden zu erkennen.

1.5 Zusammenfassung

Insgesamt weist unsere Studie darauf hin, dass hepatische Manifestationen bei Patienten mit Colitis Ulcerosa häufig auftreten und von klinischer Bedeutung sind. Erhöhte Leberfunktionswerte wurden bei einem großen Anteil der Patienten ohne bekannte hepatobiliären Vorerkrankungen beobachtet, wobei die Mehrheit einen vorübergehenden Anstieg zeigte, während bei einem Teil der Patienten persistierend erhöhte Werte vorlagen. Die Therapie mit Thiopurinen stellte einen Risikofaktor für persistierend erhöhte Leberwerte dar, wohingegen Kortikosteroide mit einem protektiven Effekt assoziiert waren. Strukturelle Erkrankungen, wie der Primären sklerosierenden Cholangitis, stellen eine bedeutsame Komplikation dar, die mit einem komplexerem Krankheitsverlauf

einhergehen. Nach unseren Ergebnissen hatten Patienten die länger an Colitis Ulcerosa litten, häufiger eine hepatobiliäre Störung. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer regelmäßigen Kontrolle der Leberfunktionswerte im klinischen Management von Patienten mit Colitis ulcerosa, insbesondere bei längerer Krankheitsdauer und unter immunsuppressiver Therapie. Wir empfehlen die Implementierung eines Screening-Algorithmus für Colitis Ulcerosa Patienten direkt nach der Erstdiagnose. Dies hebt die Notwendigkeit einer sorgfältigeren Überwachung und einer Anpassung der Behandlungsstrategien hervor. So kann man frühzeitige Anzeichen von Leber- und Gallenwegserkrankungen erkennen. Wir hoffen, dass unsere Empfehlungen und Hypothesen weitere Forschung in diesem Bereich anregen und letztendlich zu einer verbesserten Patientenversorgung führen. Die Forschung in diesem Bereich ist entscheidend, da Sie Potenzial hat, die Früherkennung und Behandlung von Komplikationen zu verbessern, die mit Colitis Ulcerosa verbunden sind. Durch die Identifizierung der Risikofaktoren und die Entwicklung einer gezielten Screening-Methode, können Ärzte besser auf die Bedürfnisse ihrer Patienten eingehen und die Wahrscheinlichkeit von schwerwiegenden Komplikationen verringern. Es ist wichtig, dass zukünftig

ig Studien weiterhin die Mechanismen untersuchen, die zu Leberfunktionsstörungen bei Patienten mit Chronisch-entzündliche Darmerkrankung führen, um gezielte Behandlungsstrategien entwickeln zu können, die sowohl die Darm- als auch die Lebergesundheit adressieren.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Bastida G, Nos P, Aguas M, Beltrán B, Rubín Á, Dasí F et al. Incidence, risk factors and clinical course of thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:775–782

Björnsson ES, Gu J, Kleiner DE, Chalasani N, Hayashi PH, Hoofnagle JH. Azathioprine and 6-Mercaptopurine-induced liver injury. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51:63–69

Björnsson HK, Gudbjornsson B, Björnsson ES. Infliximab-induced liver injury: clinical phenotypes, autoimmunity and the role of corticosteroid treatment. *J Hepatol* 2022; 76:86–92

Broomé U, Glaumann H, Hellers G, Nilsson B, Sörstad J, Hultcrantz, R. Liver disease in ulcerative colitis: an epidemiological and follow up study in the county of Stockholm. *Gut* 1994; 35:84–89

Broomé U and Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006; 26:031–41

Cappello M, Randazzo C, Bravatà I, Licata A, Peralta S, Craxi A et al. Liver function test abnormalities in patients with inflammatory bowel diseases: a hospital-based survey. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2014; 7:CGast.S13125

Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK. Hepatobiliary manifestations and complications in inflammatory bowel disease: a review. *Gastroenterol Res* 2018; 11:83–94

Heikius B, Niemelä S, Lehtola J, Karttunen T, Lähde S. Hepatobiliary and coexisting pancreatic duct abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:153–161

Li ACW, Dong C, Tay ST, Ananthakrishnan A, Ma KSK. Vedolizumab for acute gastrointestinal graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2022; 13:1025350

Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20:1407–1415

Losurdo G, Brescia IV, Lillo C, Mezzapesa M, Barone M, Principi M et al. Liver involvement in inflammatory bowel disease: what should the clinician know? *World J Hepatol* 2021; 13:1534–1551

Mao R, Xiao Y, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:1894–1899

Mazza S, Soro S, Verga MC, Elvo B, Ferretti F, Cereatti F et al. Liver-side of inflammatory bowel diseases: hepatobiliary and drug-induced disorders. *World J Hepatol* 2021; 13:1828–1849

Mendes FD, Levy C, Enders FB, Loftus EV, Angulo P, Lindor KD. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:344–350

Navaneethan U and Shen B . Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:1598–1619

Navaneethan U, Venkatesh PGK, Lashner BA, Shen B, Kiran R. The impact of ulcerative colitis on the long-term outcome of patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:1045–1053

Ngu JH, Gearry RB, Wright AJ, Stedman CAM. Inflammatory bowel disease is associated with poor outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:1092–1097

Núñez FP, Quera R, Bay C, Castro F, Mezzano G. Drug-induced liver injury used in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2022; 16:1168–1176

Ott C and Scholmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10:585–59

Riegler G, D'Incà R, Sturniolo GC, Corrao G, Del Vecchio BC, Di Leo V et al. Hepatobiliary alterations in patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:93–98

Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, Ampuero J, Romero-Gómez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol* 2013; 19:7327–7340

Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39:1017–1020

Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55:749–753

Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1851–1858

Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-Aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1987; 317:1625–1629.

Schrumpf E, Fausa O, Elgjo K, Kolmannskog F. Hepatobiliary complications of inflammatory bowel disease. *Semin Liver Dis* 1988; 8:201–209

Schramm CS 2017. Practice guideline autoimmune liver diseases. AWMF. Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-0271_S2k_Autoimmune_Lebererkrankungen_2017-11.pdf

Smith MP and Loe RH. Sclerosing cholangitis. Review of recent case reports and associated diseases and four new cases. *Am J Surg* 1965; 110:519–526

Stratmann K, Aydolmus S, Gu W, Heling D, Spengler U, Terjung B, Strassburg CP, Vollenberg R, Blumenstein I, Trebicka J. Hepatobiliary manifestations in patients with ulcerative colitis: a retrospective analysis. *Front. Med* 2024; 10:1273797

Tran-Minh ML, Sousa P, Maillet M, Allez M, Gornet JM. Hepatic complications induced by immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World J Hepatol* 2017; 9:613

Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS). *Gut* 2012; 61:535–542

Yaccob A and Mari A. Practical clinical approach to the evaluation of hepatobiliary disorders in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterol* 2019, 10:309–315

Yarur AJ, Czul F and Levy C. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20:1655–1667

Zheng HH and Jiang XL. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 16 observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28:383–39

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Stratmann K, Aydolmus S, Gu W, Heling D, Spengler U, Terjung B, Strassburg CP, Vollenberg R, Blumenstein I and Trebicka J. Hepatobiliary manifestations in patients with ulcerative colitis: a retrospective analysis. Front. Med 2024; 10:1273797

<https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1273797>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Das Datenmaterial der vorliegende Publikationsdissertation wurde von der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn bereitgestellt. Die Arbeit entstand unter der fachlichen Betreuung von Prof. Dr. med. Jonel Trebicka und in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Katharina Stratmann-Vollrath von der Goethe Universität Frankfurt. Die wissenschaftliche Planung und Interpretation der Arbeit erfolgten unter der Anleitung von Prof. Dr. med. Jonel Trebicka. Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde eigenständig von mir zusammengestellt. Die statistische Auswertung und Interpretation wurden gemeinsam mit Dr. med. Katharina Stratmann-Vollrath durchgeführt.

Bei der Erstellung der Publikationsdissertation verwendete ich ChatGPT, um die sprachliche Qualität und Lesbarkeit zu optimieren. Nach der Verwendung dieses Tools habe ich die entsprechenden Passagen überprüft und bearbeitet und übernehme die volle Verantwortung für den Inhalt der veröffentlichten Dissertationsschrift.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt an Herrn Prof. Dr. med. Jonel Trebicka für die hervorragende Betreuung während der gesamten Promotionszeit.

Der gesamten Arbeitsgruppe danke ich herzlich für die angenehmen Zusammenarbeit und der gegenseitigen Unterstützung.

Mein Dank gilt außerdem meiner Familie die mich während meines Studiums und der Promotion stets unterstütz und ermutigt hat.

Der größte Dank gebührt meinen Mann, der mir in jeder Phase dieser Zeit immer zur Seite stand, mich unermüdlich unterstützt und mir Rückhalt gegeben hat.