

**Spektrum der primär sklerosierenden Cholangitis an den  
Universitätskliniken Bonn**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Theresa Charlotte Minkenberg**

aus Unna

2015

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. U. Spengler
2. Gutachter: PD Dr. med. S. Manekeller

Tag der Mündlichen Prüfung: 27.01.2015

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I , Allgemeine Innere Medizin –  
Gastroenterologie – Hepatologie – Nephrologie – Infektiologie – Endokrinologie und  
Diabetologie  
Direktor: Prof. Dr. med. C. P. Strassburg

Meinen Eltern



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	7
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>9</b>
1.1 Krankheitsbild der primär sklerosierenden Cholangitis.....	9
1.1.1 Epidemiologie.....	9
1.1.2 Ätiologie.....	9
1.1.3 Diagnostik.....	10
1.1.3.1 Klinisches Bild.....	11
1.1.3.2 Apparative Diagnostik.....	12
1.1.3.2.1 Ultraschall.....	13
1.1.3.2.2 Leberbiopsie.....	13
1.1.4 Verlauf der Erkrankung.....	13
1.1.4.1 Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen.....	14
1.1.4.2 AIH-PSC-Überlappungs-Syndrom.....	14
1.1.4.3 Cholangiozelluläres Karzinom.....	15
1.1.5 Therapie.....	15
1.1.5.1 Medikamentöse Therapie.....	15
1.1.5.2 Nicht medikamentöse Therapie.....	16
1.1.5.2.1 Endoskopische Therapie.....	16
1.1.5.2.2 Lebertransplantation.....	17
1.1.6 Prognose.....	20
1.2 Fragestellung der Arbeit.....	20
<b>2. Methoden.....</b>	<b>22</b>
2.1 Patientenerfassung.....	22
2.2 Erfasste Parameter.....	22
2.2.1 PSC-Patienten.....	22
2.2.2 Subgruppen der PSC-Patienten.....	25
2.2.3 Lebertransplantation.....	25
2.3 Statistische Analyse.....	26
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>27</b>
3.1 Beschreibung der Patienten.....	27
3.1.1 Geschlechterverteilung.....	27
3.1.2 Altersstruktur.....	27
3.1.3 Beobachtungszeit.....	30
3.1.4 Diagnostik.....	30
3.1.5 Lokalisation der PSC.....	31
3.1.6 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen.....	33
3.1.7 Diagnose-Zeitpunkt PSC und CED.....	34
3.1.8 AIH Überlappungssyndrom.....	35
3.1.9 Nebenerkrankungen.....	35
3.1.10 Zirrhosezeichen.....	36
3.1.11 Überlebensanalyse.....	40
3.1.12 Laborwerte.....	43
3.2 Subgruppen der PSC.....	44

3.2.1	Altersgruppen bei PSC-Diagnosestellung .....	44
3.2.2	Lokalisationstypen der PSC .....	47
3.2.3	Patienten mit und ohne chronisch entzündlicher Darmkrankheit.....	49
3.2.4	Patienten mit ohne PSC-AIH-Überlappungssyndrom .....	52
3.3	PSC-Patienten mit Lebertransplantation .....	54
3.3.1	Lebertransplantations-Listung .....	54
3.3.2	Alter bei Lebertransplantation.....	55
3.3.3	Demographische und klinische Angaben bei lebertransplantierten und nicht-transplantierten Patienten mit PSC.....	56
3.3.4	Demographische und klinische Angaben bei zur Lebertransplantation gelisteten und nicht gelisteten Patienten .....	60
3.3.5	Zeit von Erstdiagnose bis Listung.....	62
3.3.6	Wartezeit der Transplantationspatienten auf der Warteliste .....	63
3.3.7	Überlebenszeit nach Aufnahme auf die Warteliste zur Lebertransplantation .....	64
3.3.8	Vergleich von Wartezeit und Überleben bei Listung vor und nach Einführung des MELD-Scores als Allokationskriterium.....	65
3.3.8.1	Wartezeit auf der Transplantationsliste vor und nach Einführung des MELD-Scores als Allokationskriterium.....	65
3.3.8.2	Überlebenszeit nach Listung bei Listung vor und nach Einführung des MELD-Scores im Jahre 2006 .....	67
3.3.9	Laborwerte zum Zeitpunkt der Lebertransplantation bei Listung vor/nach 2006 .....	68
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>70</b>
4.1	Beschreibung der Patienten .....	70
4.1.1	Allgemeine Charakteristika der PSC-Patienten .....	70
4.1.2	Überleben.....	72
4.2	Subgruppen der PSC .....	73
4.2.1	Altersgruppen bei PSC-Erstdiagnose .....	73
4.2.2	Patienten mit und ohne CED .....	75
4.2.3	Patienten mit und ohne PSC-AIH-Überlappungssyndrom .....	76
4.3	PSC und Lebertransplantation .....	79
4.3.1	Allgemeine Charakteristika der transplantierten Patienten .....	79
4.3.2	Vergleich von Wartezeit und Überleben bei Listung vor und nach Einführung des MELD-Systems als Allokationsverfahren.....	80
4.4	Limitierungen der Studie.....	82
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>84</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>87</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>89</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>92</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>102</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AIH	Autoimmunhepatitis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMA	anti-mitochondrial antibody; Anti-Mitochondrialer Antikörper
ANA	Antinukleärer Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophiler cytoplasmatischer Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
ERC	endoskopisch retrograde Cholangiographie
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
gGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HE	hepatische Enzephalopathie
Ig	Immunglobulin
INR	International Normalized Ratio
LKM	liver/kidney microsomal antibody; Antikörper gegen Mikrosomen in Leber und Niere
LTX	Lebertransplantation
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MOF	Multiorganversagen
MRC	Magnetresonanz-Cholangiographie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
pANCA	peripherer Anti-Neutrophiler cytoplasmatischer Antikörper
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PTC	perkutane transhepatische Cholangiographie
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
SBP	spontan bakterielle Peritonitis
SLA/LP	anti soluble liver antigen; lösliches Leberantigen, Leber-Bauchspeicheldrüsen-Antigen

SMA	anti-Smooth Muscle Antibody; Antikörper gegen glatte Muskulatur
UDCA	Ursodesoxycholsäure
UKB	Universitätsklinikum Bonn



## **1. Einleitung**

### **1.1 Krankheitsbild der primär sklerosierenden Cholangitis**

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronisch cholestatische Lebererkrankung, die durch Entzündungen und fibrotische Prozesse an intra- und extrahepatischen Gallengängen charakterisiert ist. Die PSC ist eine progredient fortschreitende Erkrankung, aus der sich im Verlauf eine Leberzirrhose und Leberversagen entwickeln können (Maggs und Chapman, 2008).

Die Erkrankung ist häufig mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) assoziiert (Beuers et al., 2009).

Die Ätiologie der PSC ist weitgehend unbekannt, jedoch gibt es Hinweise für immunvermittelte und genetische Ursprünge (Karlsen et al., 2007). Die Therapie ist überwiegend symptomatisch, die einzige kurative Therapie stellt die Lebertransplantation (LTX) dar (Beuers et al., 2009).

#### **1.1.1 Epidemiologie**

Die PSC tritt am häufigsten bei Männern (70 %) im mittleren Alter (40 Jahre) auf, die an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (80 %) leiden. Seltener sind Frauen, Kinder oder ältere Menschen betroffen (Beuers et al., 2009). Die PSC ist eine relativ seltene Erkrankung. In fünf verschiedenen Ländern (Norwegen (Boberg et al., 1989), Spanien (Escorsell et al., 1994), Großbritannien (Kingham et al., 2004), USA (Bambha et al., 2003), Kanada (Kaplan et al., 2007)) wurden bereits Studien über die Prävalenz und Inzidenz von der PSC durchgeführt. Die Inzidenz reichte von 0,07-1,31 pro 100.000 Einwohner und die Prävalenz 0,22- 13,6 pro 100.000 Einwohner.

#### **1.1.2 Ätiologie**

Die genaue Ätiologie der PSC ist bisher noch weitgehend ungeklärt. Es sind zahlreiche Hypothesen entwickelt worden, um die genaue Ätiopathologie der PSC zu verstehen (O'Mahony und Vierling, 2006). Diese besagen, dass immunpathogenetische

Ereignisse, möglicherweise ausgelöst oder verstärkt durch infektiöse Pathogene, bei genetisch prädisponierten Patienten zu entzündlichen und fibrotischen Veränderungen an den Gallengängen führen (Saarinen et al., 2000).

Bezüglich der immunvermittelten Ätiopathologie der PSC gibt es zwei verschiedene Hypothesen: Eine klassifiziert die PSC als eine Autoimmunerkrankung (Worthington et al., 2005) und die andere als eine immunvermittelte, entzündliche Erkrankung (Vierling et al., 2004). Für die Hypothese einer Autoimmunerkrankung sprechen die hohe Komorbidität mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und anderen Autoimmunerkrankungen (Saarinen et al., 2000), sowie die das Vorhandensein von Autoantikörpern (Angulo et al., 2000). Gegen die Hypothese einer Autoimmunerkrankung sprechen die männliche Dominanz unter den PSC-Patienten und die fehlende Spezifität der Autoantikörper für die PSC (Weismüller et al., 2008). Aufgrund dieser Einschränkungen gilt die PSC als atypische Autoimmunerkrankung (Worthington et al., 2005).

Die Hypothese einer PSC als immunvermittelte entzündliche Erkrankung geht davon aus, dass bakterielle oder virale Antigene, welche bei CED-Patienten durch die Darmmukosa in den portalvenösen Kreislauf gelangen, als Auslöser für eine Immunreaktion verantwortlich sind, die zur Ausbildung einer PSC führt (Weismüller et al., 2008). Diese Hypothese erklärt jedoch nicht die Ausbildung der PSC bei Patienten ohne CED.

Für die genetische Prädisposition der PSC spricht die erhöhte Prävalenz bei Verwandten ersten Grades (0,7 %), besonders bei Geschwistern (1,5 %) (Bergquist et al., 2005).

### **1.1.3 Diagnostik**

Eine PSC kann diagnostiziert werden, wenn eine Erhöhung der Cholestaseparameter ohne sonstigen erkennbaren Grund vorliegt und in der Endoskopischen Retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) spezifische Gallengangsveränderungen mit Strikturen und Dilatationen festgestellt werden und andere Ursachen für eine cholestatische Erkrankungen ausgeschlossen werden können (Beuers et al., 2009).

Ist die Bildgebung ohne krankheitsspezifischen Befund, aber Symptome, Laborwerte und Histologie stimmen mit denen der PSC überein, liegt eine „small-duct PSC“ vor.

Hierbei sind nur die mikroskopisch kleinen intrahepatischen Gallengänge befallen. Diese Krankheitsform hat eine günstigere Langzeitprognose, sie ist mit einer Prävalenz von ca. 5 % allerdings auch weitaus seltener als die übliche Form der „large-duct PSC“, bei der sich die Veränderungen der Gallengänge hauptsächlich in den mittleren und großen Gallenwegen befinden (Björnsson et al., 2008; Ngulo et al., 2002).

### **1.1.3.1 Klinisches Bild**

Typische klinische Symptome der PSC sind Schmerzen im rechten Oberbauch, Ikterus, Juckreiz, Fieber und Gewichtsverlust. Als Zeichen einer sich im Verlauf der Erkrankung entwickelten Leberzirrhose und portalen Hypertension zeigen sich Aszites, Ösophagusvarizen mit Blutungen und Splenomegalie (Beuers et al., 2009; Broomé et al., 1996). Eine gefürchtete Komplikation der PSC ist das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC).

Als Differentialdiagnosen der PSC kommen u.a. eine Choledocholithiasis, ein chirurgisches Trauma an den Gallengängen, intraarterielle Chemotherapie oder rezidivierende Pankreatitiden in Betracht (Abdalian und Heathcote, 2006).

Charakteristisch für die PSC ist ein deutlicher Anstieg des Laborparameters Alkalische Phosphatase (AP) (Björnsson et al., 2008; Chapman et al., 1980; Tischendorf et al., 2007). Ein fehlender AP-Anstieg schließt eine PSC allerdings nicht aus. Desweiteren sind ein erhöhter Serumaminotransferasespiegel (2 bis 3fach höher als der Normwert) typisch. Der Serumbilirubinspiegel ist bei Diagnosestellung bei den meisten Patienten im Normbereich. Erhöhte Spiegel von Serum-Immunglobulin Gamma (IgG 1,5 fach erhöht im Gegensatz zur Norm) bei 61 % der Patienten konnten bei einer norwegischen Studie beobachtet werden (Boberg et al., 1996).

Eine Vielzahl von Autoantikörpern konnte bei PSC-Patienten nachgewiesen werden, wobei die Spezifität gering ist und die Häufigkeit bei verschiedenen Studien stark variiert. Der am häufigsten mit der PSC in Verbindung gebrachte Autoantikörper ist der periphere Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper (pANCA) mit einer Prävalenz von 26-94 % (Hoy et al., 2008).

### 1.1.3.2 Apparative Diagnostik

Die Cholangiographie gilt als der Goldstandard zur Diagnose einer PSC (Chapman et al., 1980). Ein charakteristisches Cholangiogramm der PSC zeigt diffuse multifokale Strikturen, die abwechselnd ringförmig, schmal und normal bis leicht dilatiert sind. Diese Veränderungen verleihen den Gallengängen ein „perlschnurartiges“ Aussehen (MacCarty et al., 1983).

Die PSC kann sowohl intra- als auch extrahepatische Gallenwege betreffen. Bei der Mehrheit der Patienten (ca. 70 %) liegt sowohl eine intra- als auch eine extrahepatische Manifestation vor, bei bis zu 25 % liegt eine rein intrahepatische und bei weniger als 5 % eine rein extrahepatische Beteiligung vor (Tischendorf et al., 1980).

Die Diagnosestellung erfolgt per endoskopisch retrograder Cholangiographie (ERC) bzw. ERCP oder Magnetresonanztomographie (MRC) bzw. MRCP.

Die ERCP spielt eine wichtige Rolle in der PSC-Diagnostik. Sie galt jahrelang als Goldstandard (MacCarty et al., 1983). Allerdings ist sie in den letzten Jahren zunehmend in die Kritik gekommen, da sie als invasiver Eingriff mit potentiell schwerwiegenden Komplikationen, wie Pankreatitis, bakterieller Cholangitis, Perforation und Blutungen, assoziiert ist. Laut einer amerikanischen Studie kam es bei 10 % der PSC-Patienten, bei denen eine ERCP durchgeführt wurde zu einem Krankenhausaufenthalt aufgrund der genannten Komplikationen (Bangarulingam et al., 2008).

Aufgrund der geringeren Komplikationsrate wird heutzutage als Diagnostik der Wahl die MRCP durchgeführt. Dies ist ein nicht-invasives Verfahren, bei dem der Patient keiner Strahlenbelastung ausgesetzt ist.

Dennoch ist die diagnostische Genauigkeit von ERC und MRC vergleichbar: die Sensitivität der ERC beträgt 89 %, die der MRC 80 % und die Spezifität der ERC 87 %, die der MRC 80 % (Berstad et al., 2006).

Trotz der genannten Vorteile der MRCP behält die ERCP einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik und Therapie bei PSC beispielsweise bei der Frühdiagnose von Cholangiozellulären Karzinomen, sowie als therapeutische Option wie z.B. der Ballondilatation bei dominanten Strikturen (Bangarulingam et al., 2009).

#### **1.1.3.2.1 Ultraschall**

Verdichtungen der Gallenwegswände und Gallengangsdilatationen sind typische sonographische PSC-Veränderungen (Chapman et al., 2010). Da minimale Veränderungen an den Gallengängen aber meist nicht sonographisch darstellbar sind und somit in vielen Fällen der transabdominelle Ultraschall bei PSC-Patienten unauffällig ist, gilt die Sonographie als ungenügende Methode zur PSC-Diagnostik. Es können allerdings Gallenblasenabnormalitäten, wie Wandverdickungen, Gallenblasenvergrößerung, Gallensteine, eine Cholezystitis und Läsionen bei bis zu 41 % der PSC-Patienten nachgewiesen werden, die sich einer Ultraschalluntersuchung unterziehen (Said et al., 2008).

#### **1.1.3.2.2 Leberbiopsie**

Eine Leberbiopsie kann zwar eine PSC-Diagnose unterstützen, sie ist allerdings zu unspezifisch, um als alleinige Diagnostik der PSC herangezogen zu werden.

Eine retrospektiven amerikanischen Studie mit 138 PSC-Patienten hat festgestellt, dass die Leberbiopsie nur selten zusätzliche diagnostische Informationen hervorbringt (Burak et al., 2003). Lediglich zur Diagnose einer small-duct PSC oder zum Identifizieren eines Überlappungssyndroms von Autoimmunhepatitis (AIH) und PSC scheint die Leberbiopsie wegweisend zu sein (Chapman et al., 2010).

#### **1.1.4 Verlauf der Erkrankung**

Der Krankheitsverlauf der PSC ist sehr variabel. Die Krankheit verläuft progredient und meistens schubweise. Die Patienten beklagen im Verlauf der Erkrankung eine zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustands und eine Zunahme der Symptome. Bei PSC-Patienten besteht zudem ein erhöhtes Risiko an einem Cholangiozellulärem Karzinom (CCC) zu erkranken (Tischendorf et al., 2007).

Die PSC zeigt eine starke Assoziation mit Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen. In westlichen Ländern liegt die Prävalenz bei 60- 80% (Broomé et al., 1996; Chapman et al., 1980). In einigen Fällen kann ein Überlappungssyndrom von PSC und AIH (AIH-Overlap-Syndrom) diagnostiziert werden.

#### **1.1.4.1 Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen**

Die PSC tritt besonders häufig im Zusammenhang mit CED auf. Bei der Mehrheit dieser Patienten liegt eine Colitis Ulcerosa vor (80 %), bei ungefähr 10 % ein Morbus Crohn und bei weiteren 10 % eine nicht klassifizierbare entzündliche Darmerkrankung (Loftus et al., 2005).

In den meisten Fällen entwickelt sich zuerst die CED und dann die PSC, die CED kann jedoch auch erst im Laufe der PSC-Erkrankung diagnostiziert werden oder beide Erkrankungen werden gleichzeitig entdeckt (Saich und Chapman, 2008).

Da die CED bei PSC-Patienten häufig mild bis asymptomatisch verläuft, wird eine routinemäßige Koloskopie bei Patienten mit diagnostizierter PSC empfohlen (Beuers et al., 2009).

Besonders Patienten mit PSC und Colitis Ulcerosa haben ein erhöhtes Risiko ein Kolo- rektales Karzinom zu entwickeln (Kornfeld et al., 1997). Diese Patientengruppe sollte daher speziell überwacht werden, z.B. durch jährliche Koloskopien und Biopsien (Broomé und Bergquist, 2006).

#### **1.1.4.2 AIH-PSC-Überlappungs-Syndrom**

Das AIH-Überlappungssyndrom (AIH-Overlap-Syndrom) ist eine immunvermittelte Lebererkrankung, die vor allem Kinder und jüngere Patienten (Median: 27 Jahre) betrifft. Sie zeichnet sich durch das gleichzeitige Auftreten von histologischen Befunden, die eine AIH charakterisieren, sowie einem Cholangiogramm, welches einer PSC entspricht, aus. Sowohl bei der AIH als auch beim AIH-Overlap-Syndrom lassen sich erhöhte Leberenzyme, Hypergammaglobulinämie, spezifische Autoantikörper (ANA, SMA) und eine Hepatitis mit vorwiegend lymphozytoplasmatischem Infiltrat bei einer Leberbiopsie nachweisen (Al-Chalabi et al., 2008).

Eine große Fallstudie aus England von Gregorio et al. (2001) berichtet über 27 Kinder mit AIH-Overlap-Syndrom aus einem Patientengut von insgesamt 55 Kindern mit klinischen, biochemischen und histologischen Zeichen einer AIH. Die Studie verlief prospektiv über 16 Jahre. Sie fand heraus, dass Patienten mit AIH-Overlap-Syndrom häufiger an CED und histologisch sichtbaren biliären Veränderungen leiden als Patienten, die nur an einer AIH erkrankt sind.

Die Prävalenz des AIH-Overlap-Syndroms variiert je nach Studie sehr stark aufgrund von unterschiedlichen Diagnoseverfahren. In einer norwegischen Studie lag die Prävalenz des AIH-Overlaps beispielsweise bei 2 % wohingegen sie bei einer niederländischen Studie bei 8 % lag (Boberg et al., 1996; van Buuren et al., 2003).

Einer britischen Studie zur Folge haben Patienten mit AIH-Overlap-Syndrom eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten mit AIH oder anderen Overlap-Erkrankungen (Al-Chalabi et al., 2008).

#### **1.1.4.3 Cholangiozelluläres Karzinom**

Etwa 14 % der Patienten entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung ein hepatobiliäres Malignom (Tischendorf et al., 2007). Neben Gallenblasenkarzinomen und Hepatozellulären Karzinomen sind besonders die Cholangiozellulären Karzinome (CCC) von entscheidender Bedeutung in Bezug auf die PSC. Sie treten bei etwa 8-13 % der Betroffenen auf (Brommé et al., (1996); Tischendorf et al., 2007). Momentan gibt es noch keinen zuverlässigen biochemischen Marker oder Bildgebung, die sich zur CCC-Früherkennung bei PSC-Patienten eignet. Ein ERCP mit Bürstenzytologie kann bei klinischem Verdacht zur Diagnosefindung durchgeführt werden (Beuers et al., 2009).

#### **1.1.5 Therapie**

Da es bisher keine kausale Therapie der PSC außer einer Lebertransplantation gibt, konzentriert sich die Behandlung auf krankheitsspezifische Symptome und Komplikationen.

##### **1.1.5.1 Medikamentöse Therapie**

Ursodesoxycholsäure (UDCA) ist eine synthetisch hergestellte humane Dihydroxygallensäure, die die Cholesterinsättigung der Galle senkt und die Gallensäureausschüttung fördert. Sie wurde jahrelang für die Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen verwendet. UDCA gilt als effektive Therapie in der Behandlung der Primär Biliären Zirrhose (PBC) (Poupon et al., 1991). Der Einsatz von UDCA bei der Therapie einer PSC wurde vielfach untersucht und diskutiert.

Es konnte gezeigt werden, dass eine niedrig-dosierte UDCA-Therapie mit 13-15 mg/kg Körpergewicht pro Tag über 1 Jahr eine Verbesserung der Serumleberwerte und der histopathologischen Befunde bewirkt (Beuers et al., 1992).

einer UDCA-Dosis von 20-25 mg/kg/Tag zeigten eine signifikante Verbesserung des histologischen Grads der Leberfibrose und der Cholangiographie-Befunde der PSC, sowie biochemische Verbesserungen (Mitchell et al., 2001) mit. Über eine Verbesserung der Symptome gibt es jedoch keine Angaben.

Zudem zeigte eine amerikanische Studie an 150 PSC-Patienten über 3 Jahre, dass eine Therapie mit hochdosierter UDCA (25-30 mg/kg/Tag) sogar schädlich sein kann (Lindor et al., 2009). Die Patienten entwickelten unter hochdosierter UDCA-Therapie häufiger Varizen, starben oder wurden Kandidaten für eine Lebertransplantation im Gegensatz zur Vergleichsgruppe, die ein Placebo erhalten hat.

Aufgrund der limitierten Datenlage lässt sich momentan noch keine präzise Empfehlung für den generellen Gebrauch von UDCA zur Therapie der PSC zu machen.

Als vielversprechende Alternative zu UDCA wird momentan NorUDCA klinisch getestet (Lutz und Tischendorf, 2011). Andere Medikamente, wie z.B. Corticosteroide und andere Immunsuppressiva (Pred-nisolon, Azathioprin, Methotrexat) zeigen keinen hinreichenden Effekt in Bezug auf den Krankheitsverlauf und das Überleben mit PSC, es sei denn es liegen Anzeichen eines Overlap-Syndroms vor (Beuers et al., 2009).

#### **1.1.5.2 Nicht medikamentöse Therapie**

Als nicht-medikamentöse Therapie der PSC kommen die endoskopische Therapie und die Lebertransplantation in Betracht.

##### **1.1.5.2.1 Endoskopische Therapie**

Die endoskopische Therapie mittels ERCP besteht im Wesentlichen aus der Ballondilatation von biliären Stenosen mit Sphinkterotomie oder Stentimplantation in die Gallenwege (Talwalkar und Lindor, 2005). Sie bewirkt einen verbesserten Gallefluss und zeigt bei 60-90 % der Patienten einen klinischen Erfolg (Meier und Manns, 2001).

Besonders wichtig ist die endoskopische Therapie bei der Behandlung von dominanten Strikturen, die im Verlauf der PSC bei 45-58 % der Patienten entstehen (Okolicsanyi et



al., 1996; Stiehl et al., 2002; Tischendorf et al., 2007). Eine dominante Striktur ist definiert als eine Stenose mit einem Durchmesser von kleiner bzw. gleich 1,5mm im Ductus hepaticus communis oder von kleiner bzw. gleich 1mm im Ductus hepaticus (dexter oder sinister) (Bjornsson et al., 2004). Sie behindern den Gallefluss, führen zu verstärktem Gallenrückstau, einer massiven Verschlechterung der Leberfunktion und sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Tischendorf und Schirin-Sokhan, 2009). Sie können einen Hinweis auf das Vorhandensein eines CCC geben (Chapman et al., 2010).

Die endoskopische Therapie dient hauptsächlich der Symptomlinderung und stellt daher eine palliative Maßnahme dar.

Die Therapie der PSC dient der Linderung von allgemeinen und spezifischen Symptome. Sie soll die Entstehung von Komplikationen verhindern oder hinauszögern.

#### **1.1.5.2.2 Lebertransplantation**

Die Lebertransplantation stellt die einzige kurative Therapie der PSC im fortgeschrittenen Stadium dar (Beuers et al., 2009).

PSC ist eine der Hauptindikationen für eine LTX und zählt zu denen mit der besten Überlebensrate (Brandsaeter et al., 2003; Roberts et al., 2004). Laut einer skandinavischen Studie beträgt die 1-,3- und 5-Jahres-Überlebensrate 82 %, 77 % und 75 % (Brandsaeter et al., 2003).

Die Methoden der Wahl zur biliären Rekonstruktion nach Lebertransplantation sind die Resektion der extrahepatischen Gallengänge und die Roux-en-Y Choledochojejunostomie (Welsh und Wigmore, 2004).

Bis 2006 wurde zur Organvergabe das sogenannte T-System der Medical Urgency Criteria (MUC) verwendet, welches sich an einer Beschreibung der Lebererkrankungen nach den Child-Turcotte-Pugh-Kriterien orientierte (Strassburg et al., 2004).

Der Child-Turcotte-Pugh Score wurde mithilfe der Kriterien Serumbilirubin, Serumalbumin, INR bzw. Quick, Aszites in der Sonographie und hepatische Enzephalopathie errechnet. Die Patienten wurden anhand von der Wartezeit und verschiedenen Dringlichkeitsstufen eingeteilt.

Eine amerikanische Studie fand allerdings heraus, dass die Wartezeit keine Korrelation mit der Mortalität des Transplantationskandidaten hat (Freeman und Edwards, 2000). Daher wurde am 16.12.2006 in Deutschland ein neues Listungsverfahren eingeführt, das Model for Endstage Liver Disease (MELD). Dieses Modell bevorzugt die kränksten Patienten. Ursprünglich wurde das MELD-Modell entwickelt, um das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension bei der Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) nach prognostischen Kriterien vorherzusagen (Malinchoc et al., 2000). Später folgte die Adaption des MELD an die Lebertransplantation (Wiesner et al., 2000). Bereits im Jahre 2002 führte das US-amerikanische United Network for Organ Sharing (UNOS) das MELD-System bei LTX ein, im Jahre 2006 kam es schließlich zur Übernahme des US-Modells durch den deutschen Ärztetag.

MELD ist ein statistisches Modell, das anhand von Serumbilirubin, Serumkreatinin und der Gerinnung (INR) die 3-Monats-Mortalität eines potenziellen Transplantationsempfängers beschreibt (Strassburg und Manns, 2009). Je höher der berechnete MELD (labMELD) desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, binnen 3 Monaten ohne LTX zu versterben. Der maximal mögliche MELD-Wert ist 40. Nach Bestimmung des MELD-Werts kann der Patient auf die Warteliste aufgenommen werden. In festgelegten Abständen wird der Wert rezertifiziert.

Da bei einigen Lebererkrankungen, darunter die PSC, durch den rein objektiven labMELD-Status die Krankheitsschwere nicht richtig reflektiert werden kann, wird ein zusätzliches Regelwerk mit standardisierten Ausnahmen („standard exceptions“) verwendet. Die „standard exception“ bei PSC greift, wenn die PSC-Diagnose durch ERCP oder MRCP gesichert ist und zusätzlich 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt sind (Strassburg und Manns, 2009):

1. Mindestens zwei spontan auftretende, klinische Sepsis-Episoden in 6 Monaten (nicht interventionell verursacht, nicht interventionell oder antibiotisch sanierbar)
2. Splenomegalie über 12 cm
3. Reduktion des Body-Mass-Index (BMI) um mehr als 10 % in 12 Monaten

Auf Antrag des Transplantationszentrums wird den betroffenen Patienten ein MELD-Score zugewiesen, der sogenannte matchMELD. Dieser entspricht einem MELD-Score, wie er sich hinsichtlich Dringlichkeit und Erfolgsaussichten für vergleichbare Patienten mit anderen Lebererkrankungen berechnet. Erfüllt in Ausnahmefällen die Erkrankung eines Patienten keine der genannten Standardkriterien, so kann ein in einem Antrag des Transplantationszentrums an die Vermittlungstelle begründet werden, warum der labMELD die Dringlichkeit einer Transplantation bei diesem Patienten nicht adäquat widerspiegelt („non-Standard-Exception“). Wird der Antrag anerkannt, erhält im Falle der PSC der Patient einen initialen matchMELD, der der Summe aus 3-Monats-Letalität gemäß labMELD und 20 % der 3-Monats-Letalität entspricht. Eine Höherstufung des matchMELDs ist durch Anpassung des labMELDs nach Laborwerten jederzeit möglich. Die Organvergabe wird in Deutschland über die Vermittlungsstelle für Organspenden Eurotransplant (Einzugsbereich: Niederlande, Belgien, Luxemburg, Österreich, Slowenien, Kroatien, Deutschland) organisiert und die Transplantationen in einem der 24 Transplantationszentren innerhalb Deutschlands durchgeführt.

Nach Ende des in dieser Studie festgelegten Untersuchungszeitraums (2001–31.07.2011) wurden die Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Lebertransplantation von der Bundesärztekammer überarbeitet. Die Änderungen traten am 12.03.2012 in Kraft. Die für die PSC relevanten Änderungen umfassen den Ersatz des matchMELD-Standardkriteriums „Splenomegalie über 12cm“ durch „Entwicklung von dokumentierten dominanten Stenosen der Gallenwege“, sowie einer Änderung der Regelung bei „non-Standard-Exceptions“. Das vorherige MELD-Modell besaß keine Adaption des MELD-Scores über die Wartezeit. Die Novellierung 2012 hat dies geändert: Der initiale matchMELD entspricht nun einer 3-Monatsletalität von 15% und wird in 3-Monats-Schritten entsprechend der Zunahme der 3-Monats-Letalität von 10 % erhöht. Da diese Änderungen erst nach Beendigung des festgelegten Untersuchungszeitraums in Kraft getreten sind, widmet sich diese Arbeit der Phase des nicht adaptierten MELD-Scores. Die immer noch bestehenden Mängel der derzeit verwendeten Klassifikation lassen sich unter anderem an den vielen „Standard Exceptions“ der Diagnosen, die von dem konventionellen Punktesystem auf der Lebertransplantationwarteliste ausgenommen sind, ersehen.

### **1.1.6 Prognose**

Da es außer der LTX keine effektive Therapie der PSC gibt, wurden verschiedene prognostische Modelle entwickelt, um das Überleben der PSC-Patienten einzuschätzen (Broome et al., 1996; Tischendorf et al., 2007).

Laut einer Studie aus Hannover beträgt die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung der PSC bis zum Tod oder zur LTX 9,6 Jahre (Tischendorf et al., 2007).

Eine mindestens 3 Monate anhaltende Erhöhung des Bilirubinwerts ab dem Zeitpunkt der Diagnose wurde als Marker für einen ungünstigen Verlauf festgelegt.

Trotz einer durchgeführten LTX kann es auch danach zu einem Wiederauftreten der PSC kommen. Bei einer amerikanischen Studie war dies bei 2 bis 40 % der Transplantierten der Fall (Gautam et al., 2006).

## **1.2 Fragestellung der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit soll die Charakteristika der Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis an der Universitätsklinik Bonn vom Jahre 2001 bis zum 31.07.2011 untersuchen. Es wird der Fragestellung nachgegangen, ob es verschiedene Subgruppen von Patienten mit PSC gibt und inwiefern sie sich in demographischen und klinischen Angaben unterscheiden.

Es wurden sechs Subgruppen genauer analysiert: junge vs. alte Patienten bei PSC-Erstdiagnose, intrahepatisches vs. kombiniertes extra- und intrahepatisches Befallsmuster der PSC, Patienten mit und ohne chronisch entzündliche Darmerkrankungen und mit und ohne Autoimmunhepatitis, lebertransplantierte und nicht-transplantierte Patienten, sowie zur Lebertransplantation gelistete und nicht gelistete PSC-Patienten.

Es wurde untersucht inwiefern sich die untersuchten Parameter bei jungem und hohem Alter bei Diagnosestellung der PSC unterscheiden, um herauszufinden, ob es sich bei der früh bzw. spät diagnostizierten PSC möglicherweise um zwei unterschiedliche Krankheitsbilder handelt.

Desweiteren wurde untersucht, inwiefern sich die untersuchten Parameter bei PSC-Patienten mit oder ohne Komorbidität mit einer chronisch entzündlichen Darmkrankheit oder einer Autoimmunhepatitis unterscheiden.

Außerdem wurde untersucht, inwiefern sich die untersuchten Parameter von Patienten mit unterschiedlichen lokalen Befallsmustern der PSC unterscheiden.

Zudem liegt ein Augenmerk der Studie auf der Frage, in wie weit sich lebertransplantierte PSC-Patienten von nicht transplantierten Patienten unterscheiden und welchen Einfluss die Umstellung des Listungsverfahrens für Lebertransplantationen mit Einführung des MELD-Systems 2006 auf die PSC-Patienten hat. Letztendlich wird untersucht, inwiefern sich das Spektrum der PSC-Patienten an der Universitätsklinik Bonn dem anderer in der Literatur beschriebenen Gruppen von PSC-Patienten unterscheidet.

## **2. Methoden**

### **2.1 Patientenerfassung**

Die durchgeführte Studie ist retrospektiv und umfasst den Zeitraum von 2001 bis zum 31.07.2011. Die Studie basiert auf den Krankenakten der Patienten, wobei die Berichte zur Anamnese und körperliche Untersuchung, die Laborbefunde, Endoskopiebefunde, Ultraschallbefunde und Arztbriefe ausgewertet wurden.

Es wurden alle Patienten, bei denen in diesem Zeitraum an den Universitätskliniken Bonn die PSC diagnostiziert wurde oder die sich bei bereits bestehender PSC-Erkrankung vorgestellt haben, in die Studie aufgenommen.

Es wurden die Patientenakten der Hepatologischen Ambulanz und des Archivs der Hepatologie nach PSC-Patienten in diesem Zeitraum durchsucht und in strukturierter Form erfasst. Weitere Patientendaten aus den Archiven der Inneren Klinik und der Chirurgie wurden ebenfalls in die Studie mit einbezogen.

Bei Eurotransplant gespeicherte Daten von lebertransplantierten oder zur Transplantation gelisteten PSC-Patienten wurden durch Kooperation mit dem Transplantationsbüro der Uniklinik Bonn ermittelt.

Die Auswertung der endoskopischen Befunde basiert auf den Untersuchungsprotokollen der Endoskopischen Abteilung der Uniklinik Bonn.

### **2.2 Erfasste Parameter**

#### **2.2.1 PSC-Patienten**

Die erfassten Parameter umfassen demographische und klinische Angaben, wie z.B. Datum der PSC-Diagnose, Angaben zu weiteren Begleiterkrankungen, Laborwerte bei Beobachtungsbeginn und Beobachtungsende, Medikation, diagnostische Befunde, Komplikationen der PSC, Angaben zur Lebertransplantation oder Listung bei Eurotransplant und dem aktuellem Ergebnis der Patienten (Tab. 1). Der aktuelle Stand wurde

hierbei definiert als der Befund beim letzten Termin, an dem sich der Patient an der Uniklinik Bonn vor dem 31.07.2011 vorgestellt hat.

Die erhobenen demographischen Parameter sind Geschlecht, Geburtsdatum und das Datum der PSC-Erstdiagnose. Aus dem Geburtsdatum und dem Datum des festgelegten Endes der Untersuchung, dem 31.07.11, wurde das Alter der Patienten zu diesem Zeitpunkt errechnet (Alter = Stichtag 31.07.2011 – Geburtsdatum).

Die erfassten klinischen Parameter umfassen verschiedene Bereiche:

Als relevante Nebenerkrankungen wurden die chronisch entzündlichen Darm-erkrankungen (CED) Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn, sowie ein Überlappungssyndrom von PSC und Autoimmunhepatitis (AIH-Overlap) samt der jeweils dazugehörigen Daten der Diagnosen in die Studie aufgenommen.

Weitere Erkrankungen wie Diabetes mellitus und Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose) wurden ebenfalls berücksichtigt.

Als Komplikationen der PSC wurde das Vorliegen von Zirrhosezeichen, differenziert in Aszites, Splenomegalie, Ösophagusvarizen zu Beobachtungsbeginn und bei der letzten Vorstellung erfasst. Außerdem wurden die Parameter „spontan bakterielle Peritonitis“, „hepatische Enzephalitis“, „Varizenblutungen“ und „cholangiozelluläres Karzinom“ (CCC) als relevante Parameter in die Studie aufgenommen.

Zur Medikation wurden die Parameter Einnahme von Ursodesoxycholsäure (UDCA), Prednisolon und Azathioprin erhoben. Es wurden die in Tabelle 2 aufgelisteten Laborwerte bei Beobachtungsbeginn- und ende untersucht.

Es wurde untersucht, welches radiologische Verfahren zur Diagnosestellung der PSC bei den Patienten durchgeführt wurde. Diagnostische Parameter sind die Durchführung einer Cholangiographie, differenziert in endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP), Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP), Perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC), sowie die dazugehörigen wesentlichen Befunde einer intrahepatischen, extrahepatischen oder intra- und extrahepatischen PSC, das Vorliegen einer dominanten Striktur, Pankreasgang-Beteiligung und ein Gallengangsverschluss.

**Tab. 1:** Demographische und klinische Angaben bei PSC-Patienten

<b>Demographische Angaben</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geschlecht</li> <li>- Alter bei Erstdiagnose</li> </ul>
<b>Klinische Angaben</b>	
Nebenerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chronisch entzündliche Darmkrankheiten (CED) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colitis Ulcerosa</li> <li>- Morbus Crohn</li> <li>- Nicht klassifizierbare CED</li> </ul> </li> <li>- Autoimmunhepatitis-PSC-Überlappungssyndrom</li> <li>- Diabetes</li> </ul>
Zirrhosezeichen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ösophagusvarizen</li> <li>- Varizenblutungen</li> <li>- Aszites</li> <li>- Splenomegalie</li> <li>- Spontan Bakterielle Peritonitis</li> <li>- Hepatische Enzephalopathie</li> <li>- Cholangiozelluläres Karzinom</li> </ul>
Medikamenteneinnahme	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ursodesoxycholsäure (UDCA)</li> <li>- Prednisolon</li> <li>- Azathioprin</li> </ul>

**Tab. 2:** Erfasste Laborparameter und Autoantikörper

Erfasste Laborparameter	Erfasste Autoantikörper
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtbilirubin</li> <li>- Alkalische Phosphatase (AP)</li> <li>- Gamma-Glutamyltransferase (gGT)</li> <li>- Alanin-Aminotransferase (ALT)</li> <li>- Aspartat-Aminotransferase (AST)</li> <li>- Immunglobuline IgG, IgA, IgM</li> <li>- Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9)</li> <li>- Kreatinin</li> <li>- Thrombozyten</li> <li>- Albumin</li> <li>- International Normalized Ratio (INR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Periphere anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper (pANCA)</li> <li>- Antinukleäre Antikörper (ANA)</li> <li>- Anti-Mitochondriale Antikörper (AMA)</li> <li>- Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA)</li> <li>- Leber-Nieren-Mikrosomen-Antikörper (LKM)</li> <li>- lösliche Leberantigene und Leber-Pankreas-Antigene (SLA/LP)</li> </ul>



### 2.2.2 Subgruppen der PSC-Patienten

Es wurde untersucht, inwiefern sich verschiedene Subgruppen der PSC-Patienten bezüglich demographischer und klinischer Angaben und Laborwerten unterscheiden. Es wurden jeweils die Parameter aus Tab. 1 und 2 untersucht.

**Tab. 3:** Subgruppen der PSC-Patienten

Subgruppen der PSC-Patienten
• junge vs. alte Patienten bei PSC-Diagnosestellung
• intrahepatisches vs. kombinierte extra- und intrahepatisches Befallsmuster der PSC
• Patienten mit chronisch entzündlicher Darmkrankheit (CED) vs. Patienten ohne CED
• Patienten mit AIH-PSC-Überlappungssyndrom vs. Patienten ohne AIH-PSC-Überlappungssyndrom
• Lebertransplantierte Patienten vs. Patienten ohne Lebertransplantation (LTX)
• Zur LTX gelistete Patienten vs. nicht gelistete Patienten

### 2.2.3 Lebertransplantation

Es wurde untersucht, wie viele Patienten im Laufe ihrer Erkrankung für eine Lebertransplantation (LTX) gelistet wurden, wie viele bereits transplantiert oder re-transplantiert wurden und wie viele sich noch auf der Transplantations-Warteliste befinden.

Außerdem untersucht die Studie den Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Listung.

In der Auswertung wurden folgende Fakten festgelegt:

Wenn bei Patienten das Datum der Diagnose PSC in den Akten nicht vermerkt wurde, so wurde der Termin des Untersuchungsbeginns (2001) stattdessen als Datum festgelegt. Wenn noch keine Listung zur LTX erfolgt ist, dann wurde die Zeit von Diagnosestellung bis zum Beobachtungsende 31.07.2011 gewählt.

Desweiteren wurden die Zeiträume zwischen Listung und LTX und LTX bis zum Tod bestimmt. Die verschiedenen Wartezeiten wurden jeweils für den Zeitraum vor und nach 2006, dem Einführungsdatum des Model of endstage liver diseases (MELD)-Systems zur Transplantationslistung, verglichen. Es wurden jeweils demographischen und klinischen Angaben (Tab. 1) und die Laborwerte (Tab. 2) von gelisteten und nicht-gelisteten Patienten, sowie für lebertransplantierte und nicht-transplantierte Patienten zu Beobachtungsbeginn- und Ende verglichen.

### 2.3 Statistische Analyse

Die statistischen Daten wurden unter Verwendung des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft® Office Excel 97-2003 (Microsoft Corporation) verwaltet. Die statistischen Bearbeitungen wurde mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 20 durchgeführt.

Zur statistischen Beschreibung der Daten wurden der arithmetische Mittelwert, Median, Standardabweichung, absoluten und relativen Häufigkeiten, Spannweite, Minimum und Maximum berechnet und tabellarisch dargestellt.

Die Gruppenvergleiche wurden mit dem t-Test, dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson, dem Fisher-Exakt Test und dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test durchgeführt und jeweils auf Signifikanz überprüft. Als Irrtumswahrscheinlichkeit „p“ wurde standardmäßig  $p=0,05$  gewählt.

Die Überlebenszeit nach Diagnosestellung, nach Listung und nach Lebertransplantation, sowie die Wartezeit auf der Transplantationsliste, die Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Listung und der Vergleich der Werte bei Listung vor oder nach 2006 wurden mithilfe von Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Für die Überlebensanalysen wurde der Tod als Endpunkt festgelegt, wohingegen Patienten, die überlebt haben an dem Datum ihrer letzten Vorstellung oder am Datum ihrer Transplantation zensiert wurden.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Beschreibung der Patienten

##### 3.1.1 Geschlechterverteilung

Es wurden insgesamt 60 Patienten identifiziert, die in dem vorgegebenen Beobachtungszeitraum von 2001 bis 31.07.2011 an den Unikliniken Bonn aufgrund einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) behandelt wurden.

Von den 60 Patienten waren 22 (36,7 %) weiblich und 38 (63,3 %) männlich (Tab.4).

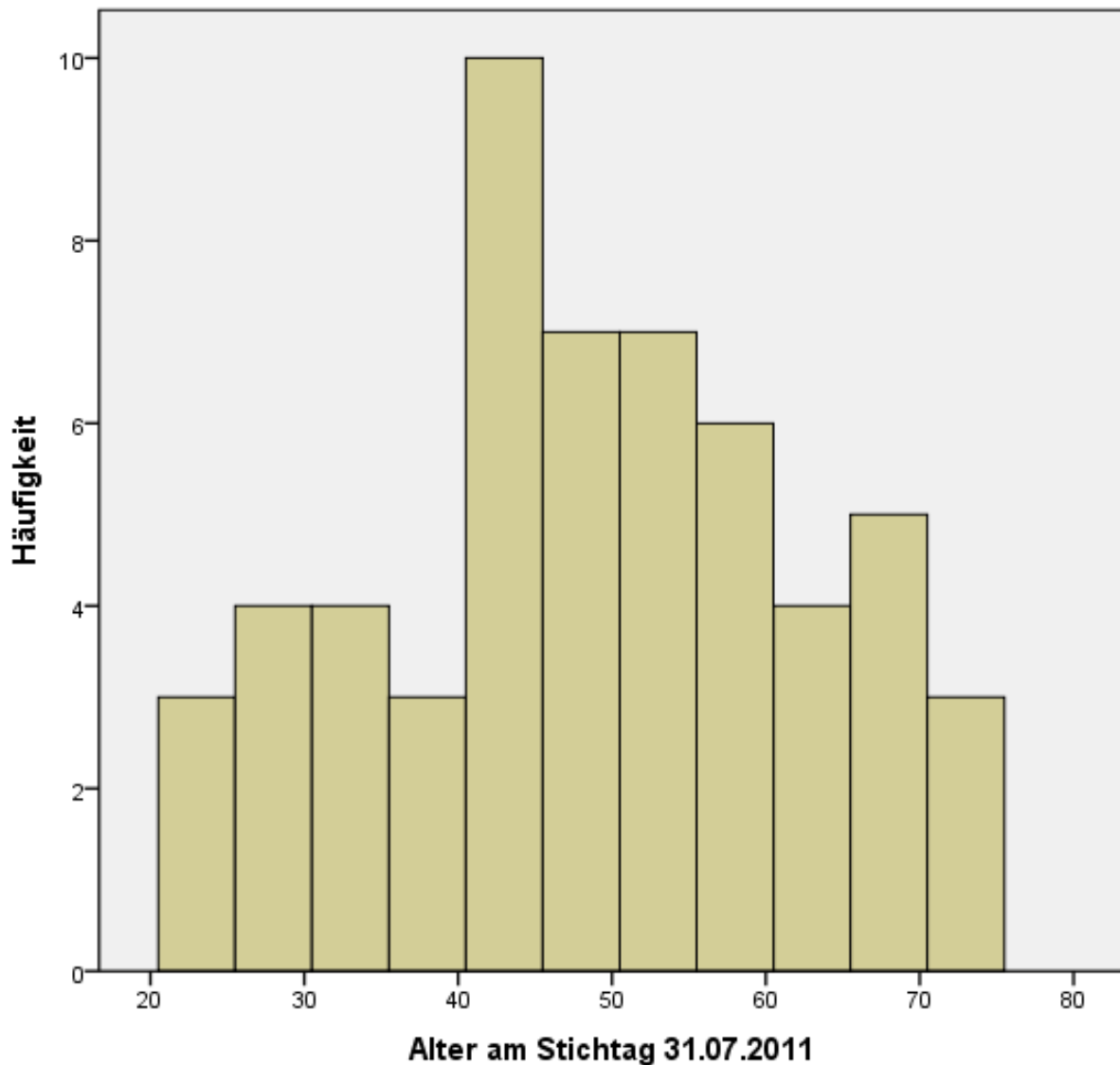
Daraus ergibt sich eine Geschlechterverteilung m:f von ca. 2:1.

**Tab. 4:** Geschlechterverteilung der PSC-Patienten, 38 Patienten waren männlich und 22 weiblich

	Häufigkeit (%)
Männlich	38 (63,3 %)
Weiblich	22(36,7 %)
Gesamt	60 (100 %)

##### 3.1.2 Altersstruktur

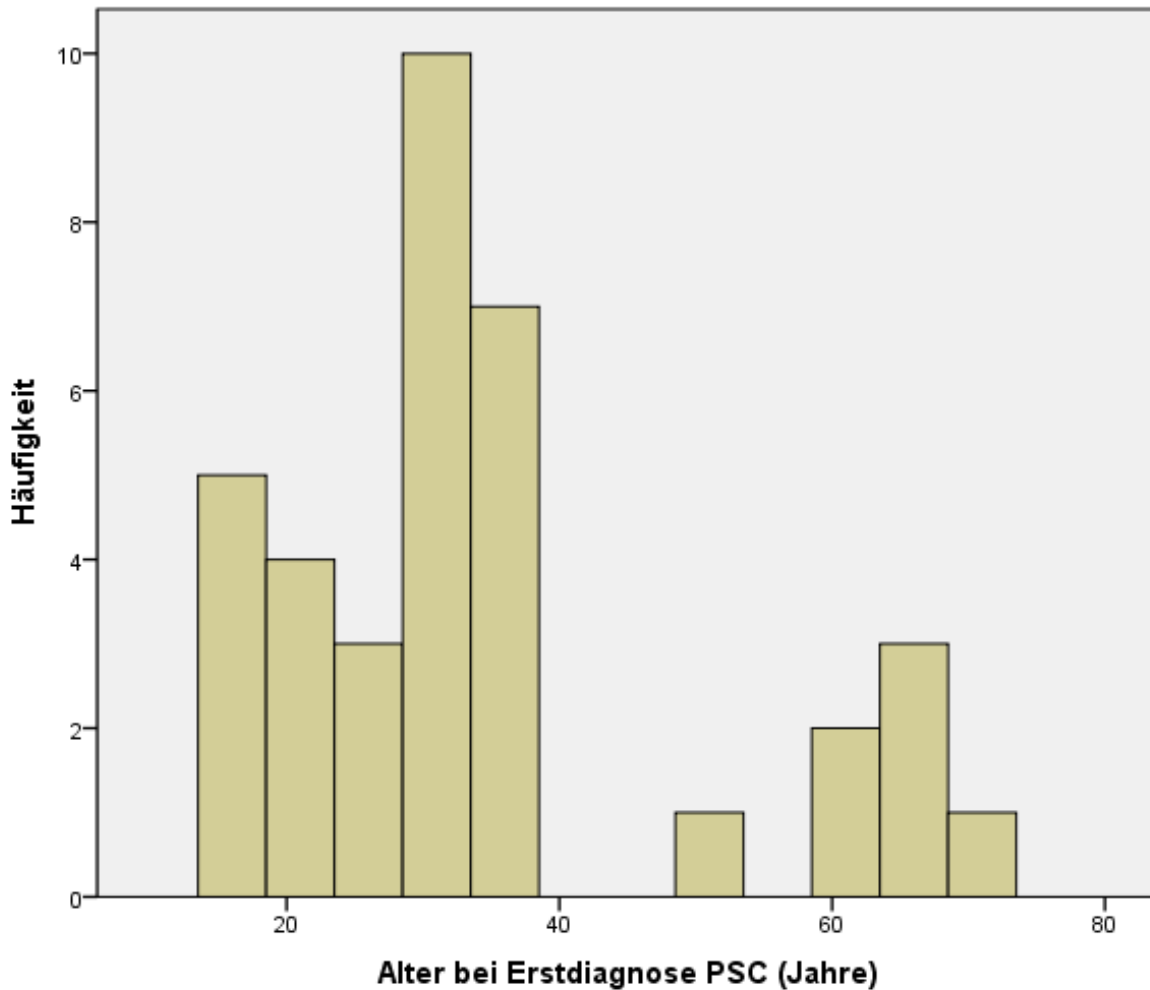
Das mittlere Alter der Patienten am festgelegten Stichtag 31.07.2011 betrug 49 Jahre. Der jüngste Patient war 23 Jahre und der Ältteste 75 Jahre alt (Abb.1).



**Abb. 1:** Alter der PSC-Patienten am festgelegten Datum des Beobachtungsendes (Stichtag) am 31.07.2011, das mittlere Alter der Patienten am Stichtag betrug 49 Jahre, Mittelwert 49,09 Jahre; Standardabweichung 13,725; n=56

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der PSC waren die Patienten durchschnittlich 34,5 Jahre alt. 16 Jahre war das jüngste Alter in dem die PSC diagnostiziert wurde und 71 das höchste Alter. Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose verdeutlicht Abb. 2. Abb. 2 zeigt, dass es zwei Gipfel in der Altersverteilung der Patienten bei Diagnosestellung gibt. Zum einen die jüngeren Patienten von 16-40 Jahren und zum anderen die älteren Patienten von 41-80 Jahren. Die Patienten wurden je nach Alter zu

einer Altersgruppe zugewiesen. Gruppe 1 16-40 Jahre und Gruppe 2 41-80 Jahre. Die Mehrheit der Patienten gehört zu Altersgruppe 1 (48,3 % - Tab. 5). 24 Patienten ließen sich aufgrund von fehlenden Angaben zum PSC-Erstdiagnosedatum zu keiner Gruppe zuordnen. Auf die Frage, inwiefern sich die Patienten der beiden Altersgruppen unterscheiden, wird später noch genauer eingegangen (Kapitel 3.2.1).



**Abb. 2:** Altersverteilung bei Diagnosestellung der PSC; zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung der PSC waren die Patienten durchschnittlich 34,5 Jahre alt, Standardabweichung=15,45; n=36; es zeigten sich deutlich zwei Gipfel in der Altersverteilung der Patienten bei Diagnosestellung: der erste Gipfel lag zwischen 16 und 40 Jahren, der zweite Gipfel zwischen 41 und 80 Jahren

**Tab. 5:** Altersgruppen bei Diagnosestellung der PSC (Gruppe 1: 16-40 Jahre; Gruppe 2 41-80 Jahre), der Großteil der Patienten (48,3 %) gehörten der Altersgruppe 1 an, zur Altersgruppe 2 gehörten 11,7 % der Patienten und bei 24 Patienten konnte das Alter bei Erstdiagnose nicht ermittelt werden

		Häufigkeit	Prozent
	Gruppe 1 (16-40 Jahre)	29	48,3
	Gruppe 2 (41-80 Jahre)	7	11,7
	Gesamt	36	60,0
Fehlende Angaben zum Erstdiagnosedatum		24	40,0
Gesamt		60	100,0

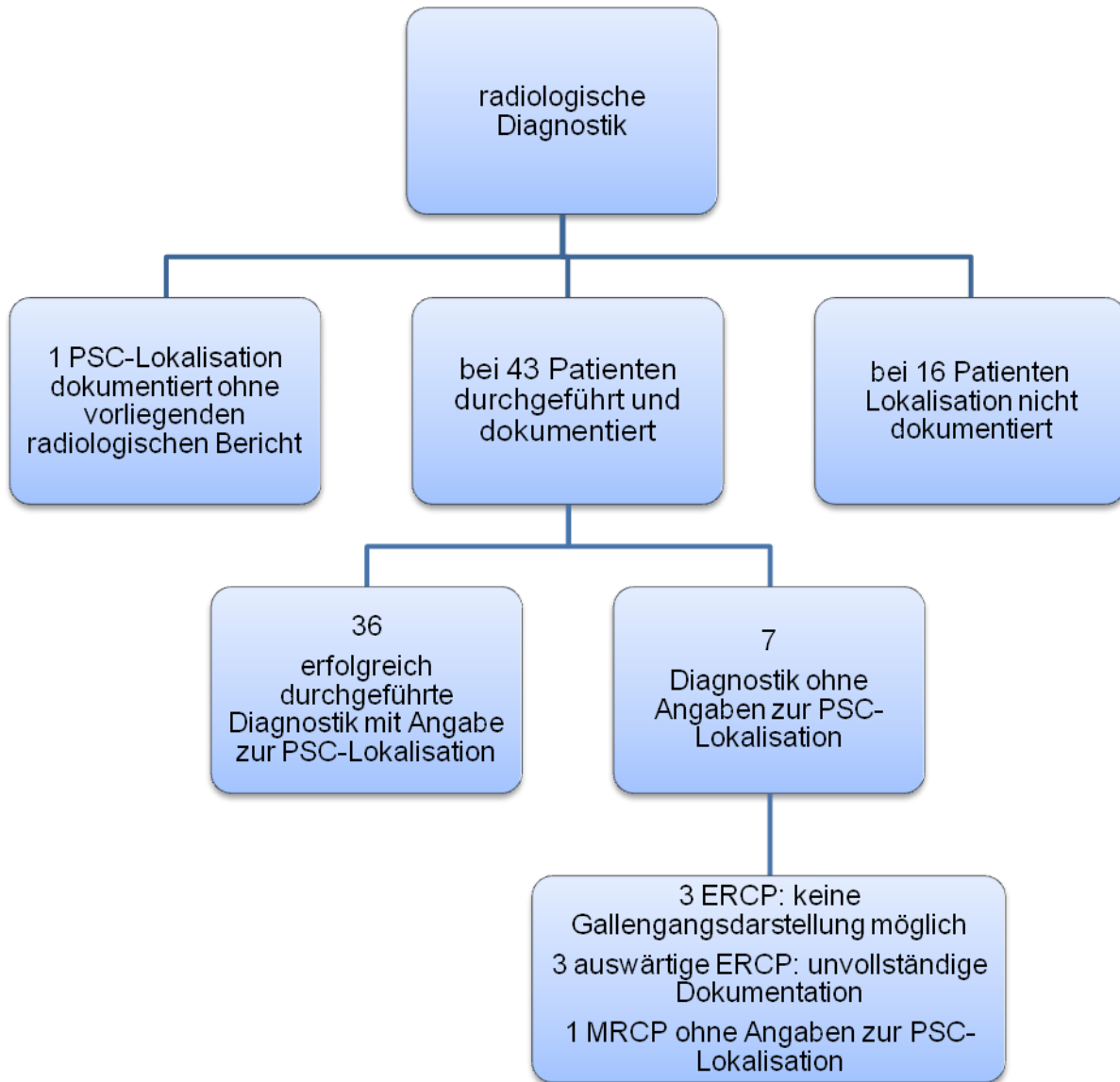
### 3.1.3 Beobachtungszeit

Die durchschnittliche Beobachtungszeit der Patienten im festgelegten Beobachtungszeitraum 2001 bis 31.07.2011 betrug 44,31 Monate. Die Spannweite ist sehr groß, sie reicht von 2 bis 96 Monaten.

### 3.1.4 Diagnostik

Die möglichen bildgebenden Verfahren, um eine PSC zu diagnostizieren, sind die ERCP, die MRCP und die PTC. Diese Verfahren wurden bei 43 der 60 PSC-Patienten nachweislich durchgeführt (36 ERCP, 6 MRCP, 1 PTC) (Abb.3).

Bei 16 Patienten ist zwar die Diagnose PSC in den Akten vermerkt, es liegt jedoch kein Bericht über bildgebende Verfahren vor, der eine Klassifikation der Patienten erlaubt. Bei einem Patienten liegt zwar kein radiologischer Untersuchungsbericht vor, es war jedoch das Befallsmuster der PSC in den Akten vermerkt.



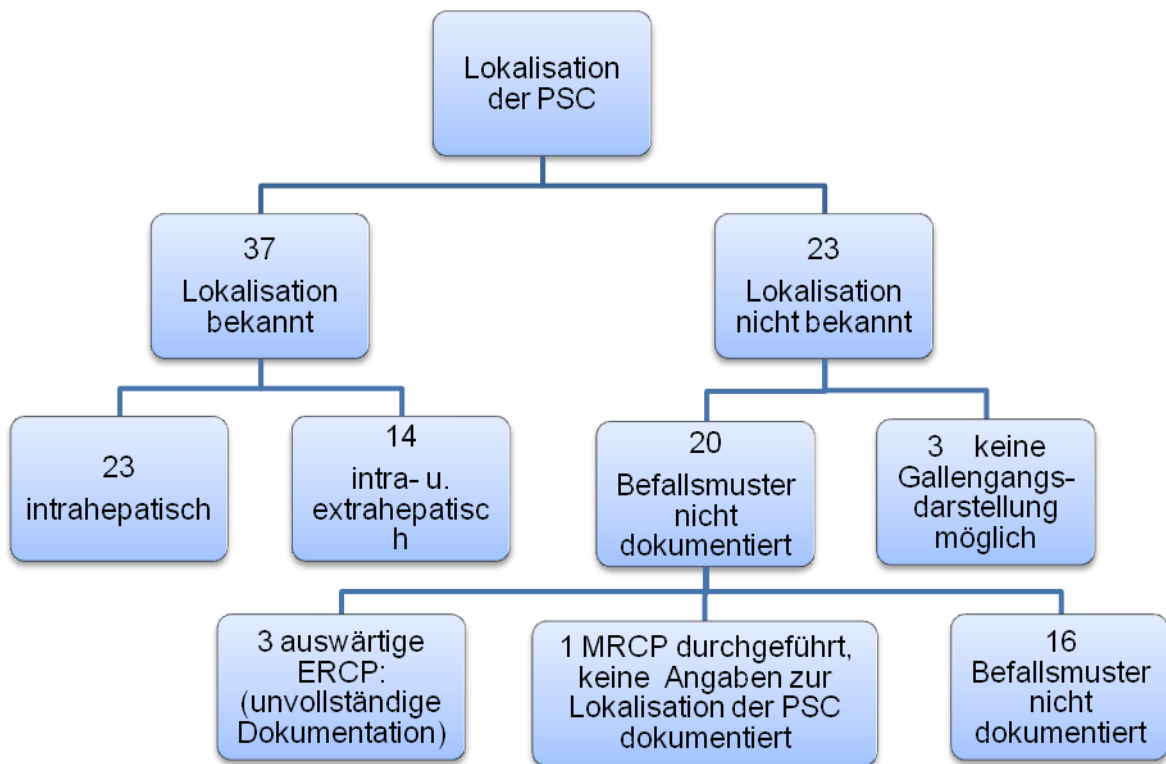
**Abb. 3:** Übersicht über die bei den PSC-Patienten durchgeführte und dokumentierte radiologische Diagnostik; bei 43 Patienten wurde eine radiologische Diagnostik durchgeführt und dokumentiert; ERCP= endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie, MRCP= Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie

### 3.1.5 Lokalisation der PSC

Bei 37 Patienten ist die genaue Lokalisation der PSC bekannt (Abb. 4).

Bei 36 Patienten liegen Dokumentationen von bildgebenden Verfahren vor (30 ERCP, 5 MRCP, 1 PTCD), bei einem Patienten ist die Lokalisation in den Akten vermerkt, es liegt jedoch kein Untersuchungsbericht vor.

Bei 23 Patienten wurde eine intrahepatische Lokalisation der PSC, bei 14 Patienten eine kombinierte intra- und extrahepatische PSC diagnostiziert. Eine allein extrahepatische Lokalisation wurde bei keinem Patienten festgestellt. Die Frage, inwiefern sich Patienten mit unterschiedlichem Befallsmuster der PSC unterscheiden, wird in Kapitel 3.2.2 genauer betrachtet.



**Abb. 4:** Lokalisation der Gallenwegsbeteiligung der PSC; bei 37 Patienten war die Lokalisation bekannt, bei 23 war sie nicht bekannt. 23 Patienten zeigten ein intrahepatisches und 14 ein kombiniert intra- und extrahepatisches Befallsmuster der PSC; ERCP= endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie, MRCP= Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie

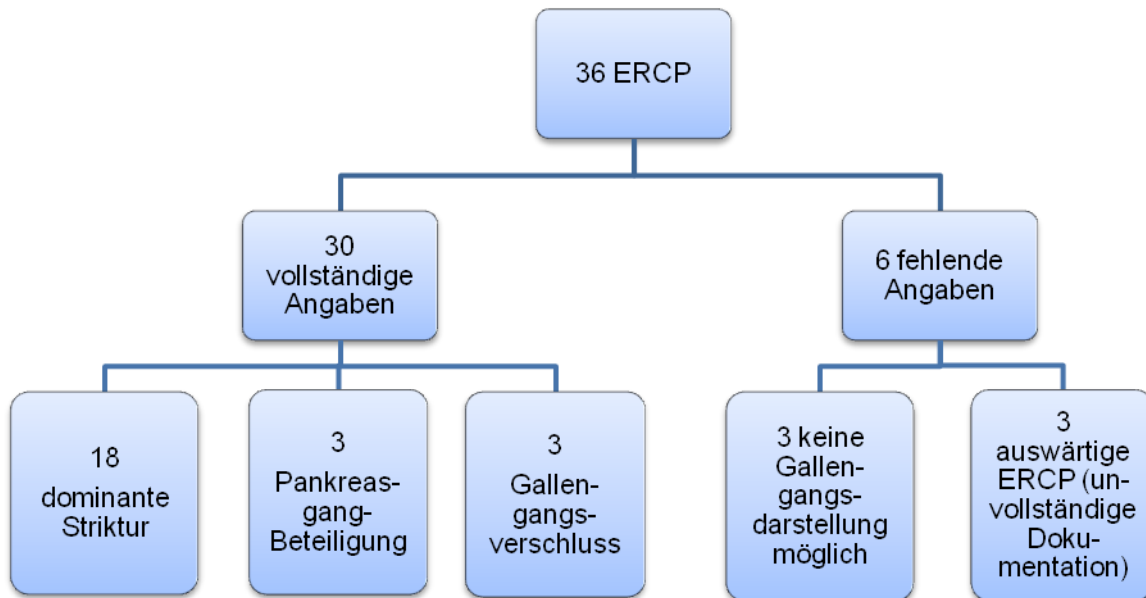
Bei 23 Patienten ist die Lokalisation der PSC nicht bekannt. Davon war bei 3 Patienten eine Gallengangsdarstellung bei ERCP nicht möglich, bei 3 Patienten wurde die ERCP außerhalb des UKB durchgeführt und es liegt nur eine unvollständige Dokumentation vor, bei einem Patienten liegt trotz durchgeführter MRCP kein Befund zur genauen Lokalisation der PSC vor und bei 16 Patienten ist das Befallsmuster der PSC in den Akten nicht vermerkt.



Bei der bildgebenden Diagnostik wurde neben der Lokalisation der PSC noch weitere Diagnosen gestellt: das Vorliegen von dominanten Strikturen, einer Pankreasgangbeteiligung und eines Gallengangsverschlusses.

Es wurde bei 36 Patienten eine ERCP durchgeführt (Abb. 5). Davon wurde bei 30 Patienten Angaben zu weiteren Befunden an den Gallengängen gemacht, bei 6 fehlten die Angaben, wobei bei 3 Patienten keine Gallengangsdarstellung möglich war und bei den 3 auswärtigen ERCP unvollständige Berichte vorlagen.

Von den 30 Patienten war bei 18 eine dominante Striktur beschrieben, bei 3 eine Pankreasgangbeteiligung und bei 3 ein Gallengangsverschluss (Abb. 5).

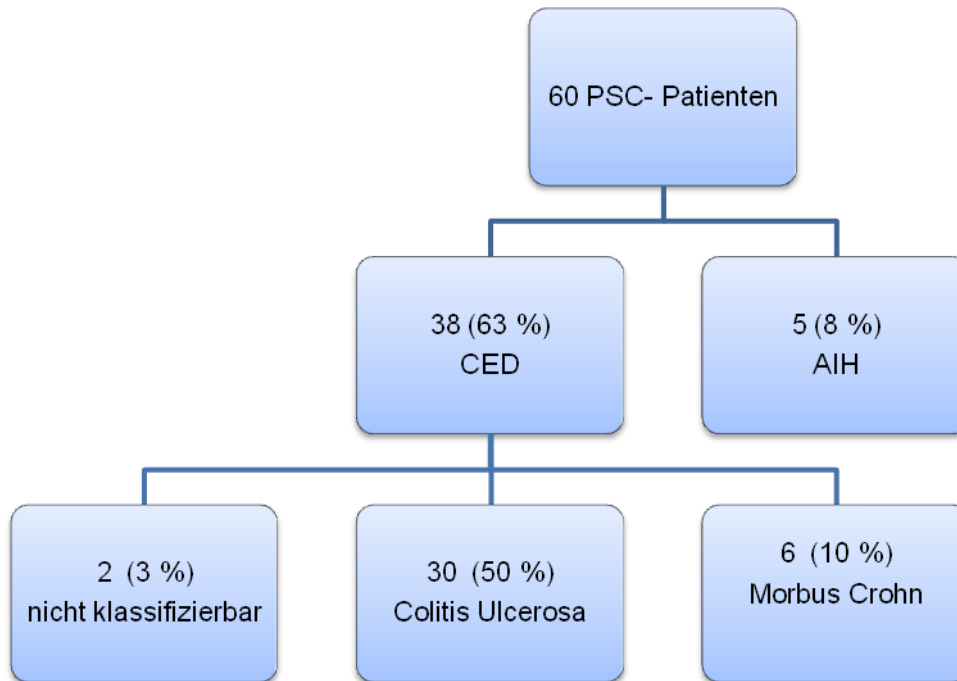


**Abb. 5:** Übersicht über die durchgeführten endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographien (ERCP) und weitere Diagnosen; bei 36 Patienten wurde eine ERCP durchgeführt, 18 Patienten wiesen eine dominante Striktur der Gallenwege auf, 3 eine Pankreasgangbeteiligung und 3 einen Gallengangsverschluss

### 3.1.6 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Bei 38 Patienten (63,3 %) lag eine chronisch entzündliche Darmerkrankung vor, wobei 30 Patienten (50 %) eine Colitis Ulcerosa aufwiesen, 6 Patienten (10 %) einen Morbus Crohn und 2 Patienten (3,3 %) eine nicht klassifizierbare entzündliche Darmerkrankung.

Die Rate an Patienten mit Colitis Ulcerosa war somit deutlich höher als die von Morbus Crohn und anderen entzündlichen Darmerkrankungen (Abb. 6). Die Frage, ob es klinische Unterschiede zwischen „Patienten mit CED“ und „Patienten ohne CED“ gibt, wird in Kapitel 3.2.3 genauer analysiert.



**Abb. 6:** Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) und Autoimmunhepatitis (AIH) bei PSC-Patienten; 38 PSC-Patienten hatten eine CED, davon 30 Colitis Ulcerosa, 6 Morbus Crohn und 2 eine nicht klassifizierbare CED, 5 Patienten wiesen eine Autoimmunhepatitis auf

### 3.1.7 Diagnose-Zeitpunkt PSC und CED

In der Studie wurde untersucht, zu welchem Zeitpunkt in der Krankengeschichte der Patienten jeweils die PSC und die CED erstmalig diagnostiziert wurden.

Bei 13 Patienten wurde die CED vor der PSC diagnostiziert, bei 2 Patienten zuerst die PSC vor der CED und bei 6 Patienten wurden beide Erkrankungen gleichzeitig diagnostiziert. Bei weiteren 17 Patienten fehlten dazu die Angaben (Tab. 6).

Es wird also deutlich, dass in der Mehrzahl der Fälle zuerst die CED diagnostiziert wurde und zu einem späteren Zeitpunkt erst die PSC. Im Mittel wurde die CED 12,5 Jahre vor der PSC diagnostiziert.

**Tab. 6:** Diagnosezeitpunkt der PSC und chronisch entzündlichen Darmkrankheit (CED); bei der Mehrheit der Patienten (13) wurde die CED vor der PSC diagnostiziert, bei 2 Patienten wurde zuerst die PSC diagnostiziert und bei 6 wurden beide Diagnosen gleichzeitig gestellt

zuerst CED diagnostiziert	13
zuerst PSC diagnostiziert	2
gleichzeitig PSC und CED diagnostiziert	6
fehlende Angaben	17
Gesamt	<b>38</b>

### 3.1.8 AIH Überlappungssyndrom

Bei Patienten mit PSC wird gelegentlich gleichzeitig eine Autoimmunhepatitis diagnostiziert. Dieses gemeinsame Vorliegen beider Krankheiten wird als AIH-Überlappungssyndrom (AIH-Overlap) bezeichnet. In der Studie wiesen 5 Patienten (8,3 %) diese Krankheits-Kombination auf. Inwiefern sich Patienten mit AIH-Overlap und Patienten ohne AIH-Overlap unterscheiden, wird in Kapitel 3.2.4 genauer erläutert.

### 3.1.9 Nebenerkrankungen

In der Studie zeigte sich, dass 8 Patienten (13,3 %) einen Diabetes mellitus aufwiesen, wobei 2 davon einen Typ 1 Diabetes, 5 einen Typ 2 Diabetes aufwiesen. Ein weiterer Patient hatte die Diagnose eines Diabetes mellitus, ohne dass eine Unterscheidung zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus möglich war. Desweiteren wurde bei 5 Patienten eine Hypothyreose festgestellt (Tab. 7).

**Tab. 7:** PSC-Patienten mit Nebenerkrankungen; 8 PSC-Patienten wiesen einen Diabetes mellitus auf und 5 Patienten eine Hypothyreose

	Häufigkeit	Prozent (von 60 Patienten)
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>8</b>	<b>13,3 %</b>
Typ 1	2	25 %
Typ 2	5	62,5 %
Nicht klassifizierbar	1	12,5 %
<b>Hypothyreose</b>	<b>5</b>	<b>8,3 %</b>

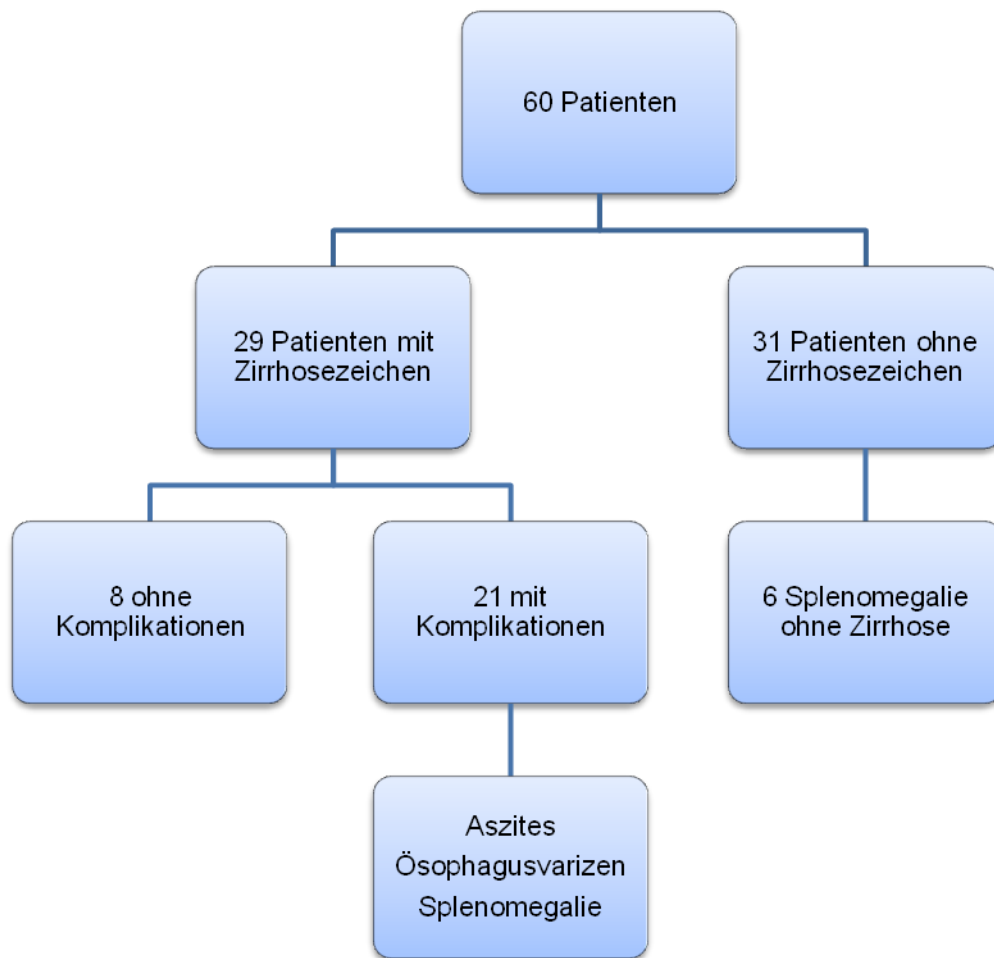
### 3.1.10 Zirrhosezeichen

In den meisten Krankheitsverläufen entwickelten die Patienten mit PSC eine Leberzirrhose. Im gesamten Beobachtungszeitraum zeigten 38 von 60 Patienten (63,3 %) Zeichen einer Leberzirrhose.

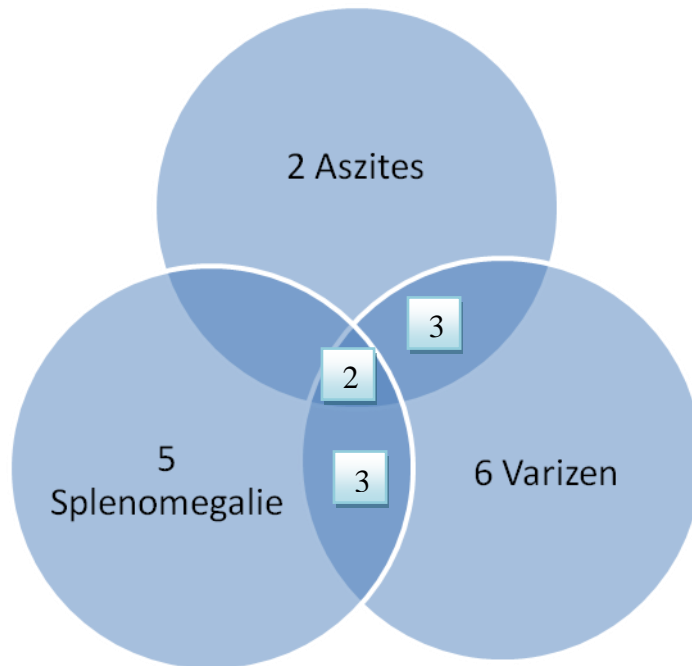
Bei der Auswertung wurde differenziert zwischen einer Zirrhose ohne Komplikationen, einer Zirrhose mit Komplikationen und einer Splenomegalie ohne weitere Zirrhosezeichen. Zu den Komplikationen einer Leberzirrhose zählen Aszites, Ösophagusvarizen und Splenomegalie.

Die Daten wurden jeweils bei Beobachtungsbeginn- und Ende erhoben. Bei Beobachtungsbeginn zeigten 29 Patienten (48,3 %) bereits Zeichen einer Zirrhose. Bei 8 von 29 Patienten verlief die Zirrhose komplikationslos, während bei 21 Patienten Komplikationen auftraten. 2 entwickelten einen Aszites, 6 Ösophagusvarizen und 5 eine Splenomegalie (Abb. 7), bei weiteren 8 Patienten wurde eine Kombination aus verschiedenen Komplikationen entdeckt (Abb. 8).

Bei den 31 Patienten ohne derartige Zirrhosezeichen trat bei 6 Patienten eine isolierte Splenomegalie auf.



**Abb.7:** PSC-Patienten mit Zirrhosezeichen bei Beobachtungsbeginn; 29 Patienten wiesen zu Beobachtungsbeginn bereits Zirrhosezeichen auf, 31 Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt noch keine Zirrhosezeichen



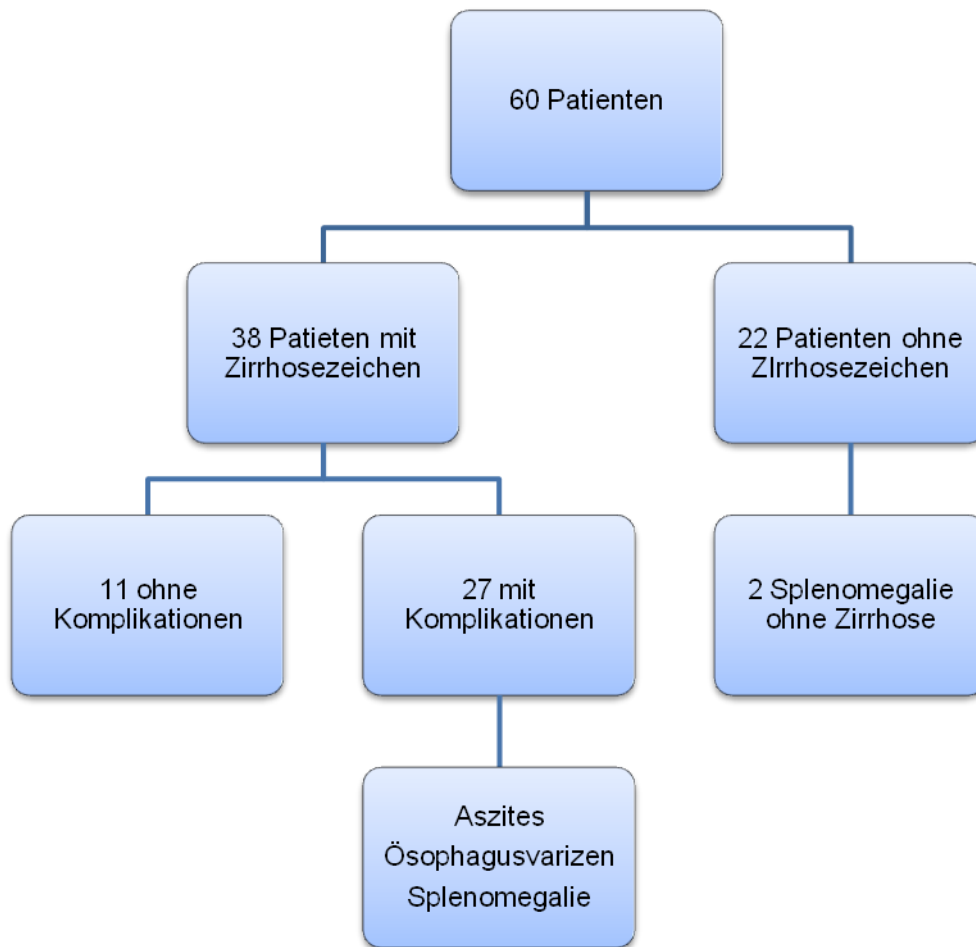
**Abb. 8:** PSC-Patienten, die bei Beobachtungsbeginn Komplikationen einer Leberzirrhose aufwiesen; ein Kreis definiert eine Komplikation einer Leberzirrhose; Überschneidungen der Kreise zeigen ein gleichzeitiges Vorliegen verschiedener Komplikationen; 21 Patienten wiesen zu Beobachtungsbeginn bereits Zirrhosezeichen mit Komplikationen auf: 2 Patienten litten an Aszites, 6 an Ösophagusvarizen und 5 an einer Splenomegalie, bei weiteren 8 Patienten wurde eine Kombination aus verschiedenen Komplikationen entdeckt

Zu Beobachtungsende zeigten 38 Patienten (63,3 %) Zirrhosezeichen (Abb. 9).

Bei 11 von 38 Patienten verlief die Zirrhose ohne Komplikationen, bei 27 traten Komplikationen auf, wobei 3 Aszites aufwiesen, 3 Ösophagusvarizen, 8 eine Splenomegalie und 13 weitere Patienten eine Kombination aus diesen Komplikationen (Abb. 10). Bei 6 Personen traten alle 3 Komplikationen gleichzeitig auf.

Die Splenomegalie ist die Komplikation, die sowohl zu Beobachtungsbeginn als auch zu Beobachtungsende am häufigsten auftrat.

Bei 2 Patienten von 22 ohne Zirrhosezeichen zeigte sich eine isolierte Splenomegalie.

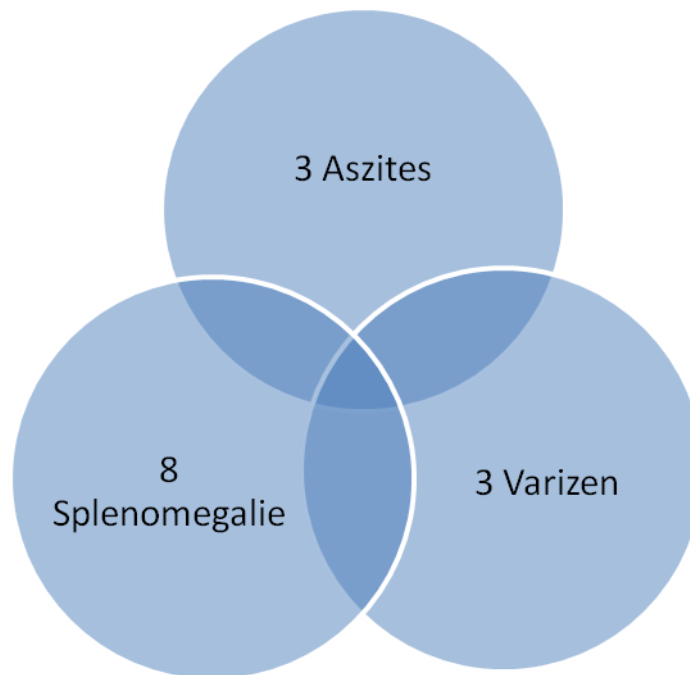


**Abb. 9:** PSC-Patienten, die Zirrhosezeichen bei Beobachtungsende aufwiesen; 38 PSC-Patienten wiesen bei Beobachtungsende Zirrhosezeichen auf, 22 Patienten zeigten keine Zirrhosezeichen

Bei Beobachtungsbeginn zeigten 48,3 % der Patienten Zirrhosezeichen, beim letzten Kontakt vor dem Stichtag waren es 63,3 %. Daraus ergibt sich eine Zunahme um 15%. Auffällig ist hierbei, dass bereits bei Beobachtungsbeginn eine große Anzahl an Patienten Zirrhosezeichen aufweist.

Im gesamten Beobachtungszeitraum zeigten 20 Patienten (33,3 %) Ösophagusvarizen, wobei es bei 7 von ihnen (35 %) zu Varizenblutungen kam.

Bei 2 Patienten trat 12 bzw. 15 Jahre nach PSC-Diagnosestellung ein cholangiozelluläres Karzinom (CCC) auf.



**Abb. 10:** PSC-Patienten, die bei Beobachtungsende Komplikationen einer Leberzirrhose aufwiesen; ein Kreis definiert eine Komplikation einer Leberzirrhose; Überschneidungen der Kreise zeigen ein gleichzeitiges Vorliegen verschiedener Komplikationen; bei 27 PSC-Patienten traten zu Beobachtungsende Komplikationen einer Leberzirrhose auf, 3 Patienten litten an Aszites, 3 an Ösophagusvarizen, 8 an einer Splenomegalie und 13 weitere Patienten eine Kombination aus diesen Komplikationen, 6 Personen litten an allen 3 Komplikationen gleichzeitig

### 3.1.11 Überlebensanalyse

Von den 60 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, waren 56 (93,33 %) zu Beobachtungsende am 31.07.2011 noch am Leben, 4 (6,67 %) sind verstorben (Abb. 11). Ein Patient ist 4 Monate nach einer Re-LTX an einer Infektion verstorben, 1 Patient ist 2 Monate nach der LTX an einer Sepsis und daraus resultierenden Multiorganversagen verstorben, 1 Patient ist aus unbekannter Ursache auf der Warteliste zur LTX verstorben und 1 Patient ist aufgrund eines inoperablen CCC verstorben (Tab. 8). Auf das Überleben der LTX-Patienten wird in Kapitel 3.3 im Detail eingegangen.

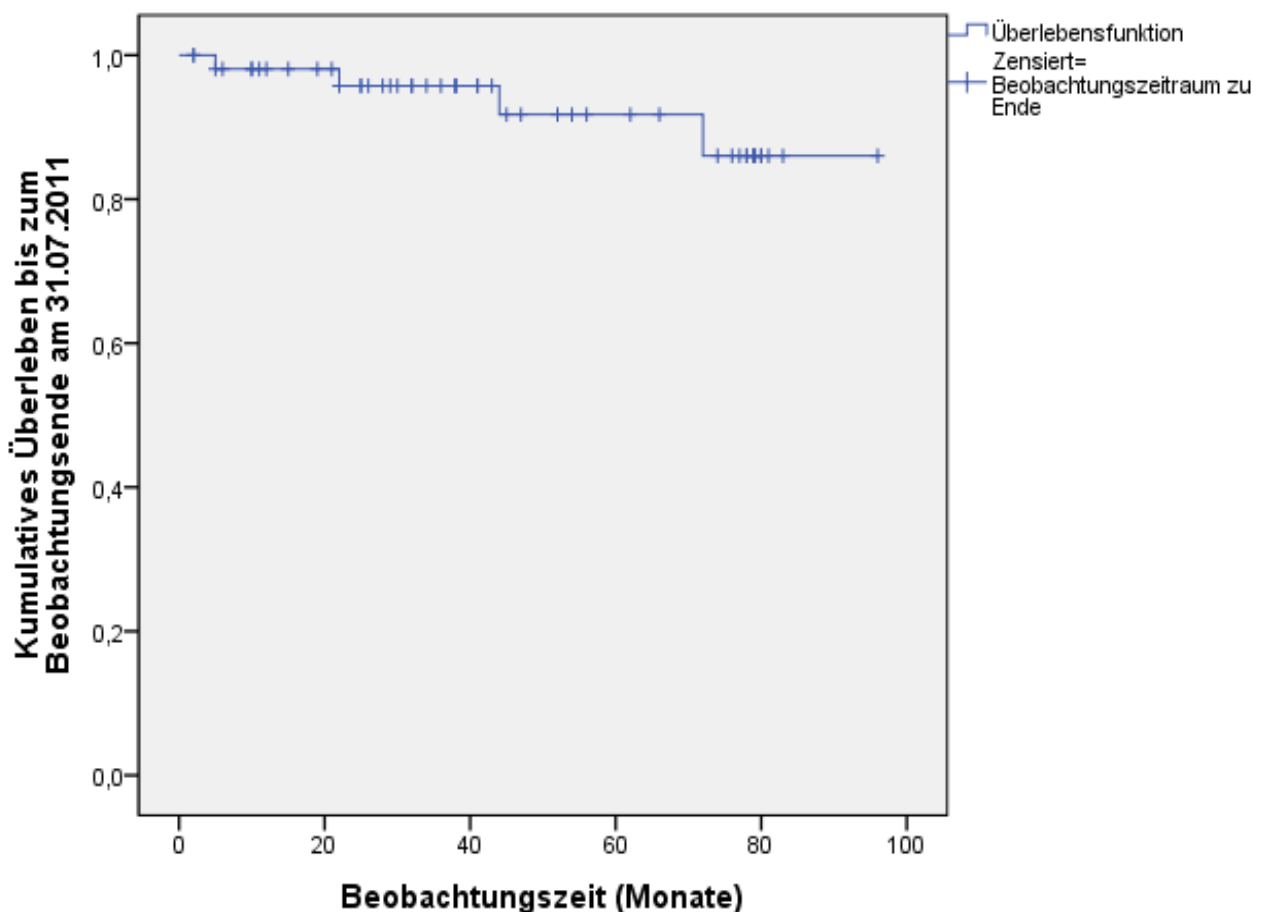


**Tab. 8:** Überlebensanalyse der 60 PSC-Patienten zu Beobachtungsende am 31.07.2011; 56 Patienten haben bis zum 31.07.2011 überlebt, 4 sind verstorben

	Häufigkeit	Prozent
Verstorben	4	6,67
Todesursachen		
- Infektion nach Re-LTX	1	25
- Sepsis, MOF nach LTX	1	25
- Ursache unbek. , auf Warteliste	1	25
- inoperables CCC	1	25
Überlebt	56	93,33
Gesamt	60	100,00

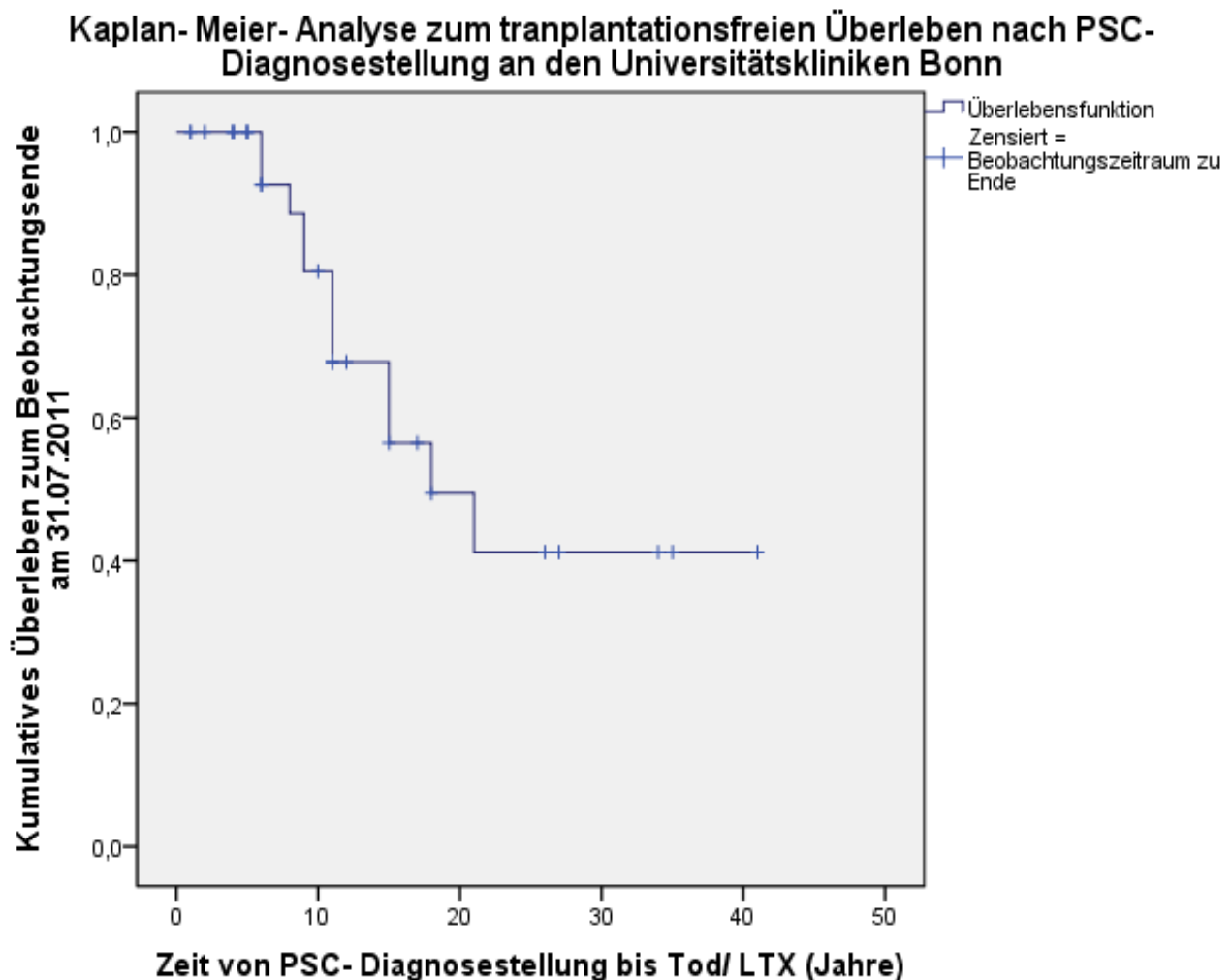
MOF= Multiorganversagen; LTX= Lebertransplantation; CCC= Cholangiozelluläres Karzinom

**Kaplan- Meier- Analyse zum Überleben der PSC- Patienten der Universitätsklinik Bonn von Beobachtungsbeginn bis zum Beobachtungsende am 31.07.2011**



**Abb. 11:** Überleben der PSC-Patienten der Universitätsklinik Bonn von Beobachtungsbeginn bis zum Beobachtungsende am 31.07.2011; 56 Patienten waren zu Beobachtungsende am 31.07.2011 noch am Leben, 4 sind verstorben; Ereignis= Tod; zensiert= Beobachtungszeitraum zu Ende

Es wurde außerdem die Zeit zwischen Diagnosestellung der PSC und Tod, Lebertransplantation oder Beobachtungsende analysiert (Abb.12). Eine Lebertransplantation wurde, genauso wie der Tod eines Patienten, als Endpunkt der Beobachtungszeit gewählt. 33,3 % der Patienten waren zu Beobachtungsende am 31.07.2011 entweder verstorben oder lebertransplantiert. 66,6 % der Patienten haben transplantationsfrei überlebt. Die mittlere Zeit zwischen PSC-Erstdiagnose und Tod bzw. Lebertransplantation betrug 11 Jahre. Die Wahrscheinlichkeit, 10 Jahre nach PSC-Erstdiagnose transplantationsfrei am Leben zu sein betrug 100 %, nach 15 Jahren 88,6 % und nach 20 Jahren 67,8 %.



**Abb. 12:** transplantationsfreies Überleben der PSC- Patienten zu Beobachtungsende am 31.07.2011, 33,3 % der PSC-Patienten waren zu Beobachtungsende am 31.07.2011 entweder verstorben oder lebertransplantiert, 66,6 % der Patienten haben transplantationsfrei überlebt; Ereignis=Tod oder Lebertransplantation (LTX); zensiert=Beobachtungszeitraum zu Ende

### 3.1.12 Laborwerte

In der Studie wurden die Laborwerte der Tab. 2 (siehe Kapitel 2 Methoden) zu Beobachtungsbeginn und Beobachtungsende erhoben. Hierbei zeigte sich bei allen Laborwerten außer dem IgG eine Senkung der Werte (Tab. 9).

**Tab. 9:** Laborwerte der PSC-Patienten zu Beobachtungsbeginn (obere Zeile) und Beobachtungsende (untere Zeile); Median (min.-max.); es zeigte sich bei allen Laborwerten außer dem IgG eine Senkung der Werte

Gesamtbilirubin, mg/dl	1,06 (0,21 – 30,85) (n=55) 0,69 (0,22 – 23,14) (n=56)
AP, U/l	292 (59 – 2114) (n=55) 182 (53 – 993) (n=56)
gGT, U/l	220 (11 – 3031) (n=55) 95,5 (14 – 1546) (n=56)
ALT, U/L	61,5 (12 – 468) (n=56) 38 (7 – 158) (n=55)
AST, U/l	57 (6 – 219) (n=52) 33,5 (6 – 616) (n=56)
Thrombozyten, G/l	231 (44 – 756) (n=53) 211 (6 – 535) (n=55)
Albumin, G/l	36,55 (21,60 – 47,40) (n=18) 36,45 (8,00 – 49,90) (n=30)
IgG, g/dl	14,80 (7,72 – 25,10) (n=36) 15,10 (7,73 – 32,20) (n=39)
IgA, g/dl	2,84 (0,25 – 7,14) (n=35) 2,49 (0,46 – 6,54) (n=29)
IgM, g/dl	1,565 (0,29 – 5,16) (n=38) 1,135 (0,42 – 5,58) (n=34)
CA 19-9, kU/l	19,85 (3,10 – 267,00) (n=34) 12,80 (2,00 – 272,00) (n=39)
Kreatinin, mg/dl	0,89 (0,49 – 1,55) (n=47) 0,91 (0,54 – 4,74) (n=55)
INR	1,0 (0,9 – 2,1) (n=56) 1,0 (0,9 – 2,0) (n=49)

AP= Alkalische Phosphatase; gGT= Gamma-Glutamyl-Transferase; ALT= Alanin-Aminotransferase; AST= Aspart-Aminotransferase; Ig= Immunglobulin; CA 19-9= Carbohydrate-Antigen 19-9; INR= International Normalized Ratio

In der Studie wurde außerdem das Vorliegen von Autoantikörpern (Tab. 2) bei PSC-Patienten untersucht. Bei 41 Patienten (68,3 %) wurde eine Autoantikörperanalyse durchgeführt. Es wurden jeweils verschiedene Autoantikörper untersucht. Am häufigsten

wurde ANCA untersucht (35 Patienten) (Tab.10). Auf die Ergebnisse der Autoantikörperanalysen in Bezug auf verschiedene Subgruppen der PSC wird im jeweiligen Abschnitt hingewiesen.

**Tab. 10:** Autoantikörper bei PSC-Patienten; bei 41 Patienten wurde eine Autoantikörperanalyse durchgeführt; ANCA war bei 45,7 % der untersuchten Patienten positiv, ANA bei 11,8 %, AMA bei 3,1 %, SMA bei 18 % und LKM und SLA/LP bei keinem Patienten positiv

	ANCA	ANA	AMA	SMA	LKM	SLA/LP
Positiv (%)	19 (45,7 %)	2 (11,8 %)	1 (3,1 %)	11 (18,0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Negativ (%)	16 (54,3 %)	15 (88,2 %)	31 (66,7 %)	22 (36,1 %)	32 (100 %)	22 (100 %)
Gesamt	35 (100 %)	17 (100 %)	32 (100 %)	33 (100 %)	32 (100 %)	22 (100 %)

ANCA= Anti-neutrophiler cytoplasmatischer Antikörper; ANA= Antinukleärer Antikörper; AMA= Anti-mitochondrialer Antikörper; SMA= Antikörper gegen glatte Muskulatur; LKM= Antikörper gegen Mitochondrien in Leber und Niere; SLA/LP= Leber-Pankreas-Antigen

## 3.2 Subgruppen der PSC

### 3.2.1 Altersgruppen bei PSC- Diagnosestellung

In der Altersverteilung bei Diagnosestellung PSC gibt es zwei Gipfel. Zum einen die jüngeren Patienten von 16-40 Jahren (Gruppe 1: 29 Personen; 48,3 %) und zum anderen die älteren Patienten von 41-80 Jahren (Gruppe 2: 7 Personen; 11,7 %). Die Mehrheit der Patienten gehört zu Altersgruppe 1 (48,3 % - Tab. 3). Der Vergleich von demographischen und klinischen Faktoren zwischen diesen beiden Patientengruppen ist in Tab. 11 dargestellt.

**Tab. 11:** Vergleich von demographischen und klinischen Faktoren von Patienten aus Altersgruppe 1 bei PSC-Erstdiagnose (16-40 Jahre) und Gruppe 2 (41-80 Jahre); Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen

		<b>Gruppe 1 (16-40 J.) n= 29</b>	<b>Gruppe 2 (41-80 J.) n= 7</b>	<b>p</b>
<b>Demographische Angaben</b>				
	Männliches Geschlecht Anzahl d. Patienten (%)	21 (72,4 %)	5 (71,4 %)	1,000
<b>Klinische Angaben</b>				
Neben- erkrankungen	CED	21 (72,4 %)	2 (42,9 %)	0,190
	- Colitis Ulcerosa	17 (58,6 %)	2 (28,6 %)	0,219
	- Morbus Crohn	2 (6,9 %)	1 (14,3 %)	0,488
	AIH- Overlap	3 (10,3 %)	0 (0 %)	
	Diabetes	1 (3,4 %)	1 (14,3 %)	0,356
Zirrhose- zeichen		21 (72,4 %)	6 (85,7 %)	0,652
	Ösophagusvarizen	13 (44,8 %)	3 (42,9 %)	1,000
	Varizenblutungen	6 (20,7 %)	1 (14,3 %)	1,000
	Aszites	9 (31,0 %)	1 (14,3 %)	0,645
	Splenomegalie	15 (62,5 %) (n=24)	2 (28,6 %)	0,198
	SBP	3 (10,3 %)	0 (0 %)	
Medikamenten - einnahme	HE	3 (10,3 %)	0 (0 %)	
	UDCA	26 (92,9 %) (n=28)	6 (85,7 %)	0,499
	Prednisolon	14 (56,0 %) (n=25)	1 (14,0 %)	0,088
	Azathioprin	7 (25,9 %) (n=27)	0 (0 %)	0,300

CED= chronisch entzündliche Darmkrankheit; AIH= Autoimmunhepatitis; SBP= spontan bakterielle Peritonitis; HE= hepatische Enzephalopathie; UDCA= Ursodesoxycholsäure

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auffällig war jedoch die Medikation bei den älteren Patienten. Nur ein Patient (14,0 %) erhielt Prednisolon und kein Patient erhielt Azathioprin. In der Vergleichsgruppe der jüngeren Patienten erhielten 14 Patienten (56,0 %) Prednisolon und 7 (25,9 %) Azathioprin. Signifikante Unterschiede der Laborwerte zwischen den beiden Gruppen ergaben sich bei ALT zu Beobachtungsbeginn ((Median) ALT (Gruppe 1: 82 U/l vs. Gruppe 2: 33 U/l) und für gGT (65 U/l vs. 428 U/l) und INR (1,0 vs. 1,1) bei Beobachtungsende). Bei den übrigen untersuchten Laborwerten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen (Tab. 12).

**Tab. 12:** Laborwerte bei Patienten der Altersgruppen bei PSC-Diagnosestellung; Gruppe 1 (16-40 Jahre) und Gruppe 2 (41-80 Jahre); Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben sich bei ALT zu Beobachtungsbeginn ( $p=0,014$ ) und für gGT ( $p=0,011$ ) und INR ( $p=0,022$ ) bei Beobachtungsende, ANCA war bei Gruppe 1 signifikant häufiger positiv als in Gruppe 2 ( $p=0,047$ ); Beobachtungsbeginn (obere Zeile) und Beobachtungsende (untere Zeile), Median (min.- max.)

	<b>Gruppe 1 (n=28)</b>	<b>Gruppe 2 (n=7)</b>	<b>P</b>
Gesamtbilirubin, mg/dl	1,64 (0,21 – 9,79) 0,70 (0,28 – 23,14) (n=27)	2,815 (027 – 22,55) (n=6) 1,28 (0,44 – 2,71)	0,336 0,815
AP, U/l	337,5 (131 – 1572) 156 (53 – 933) (n=27)	374 (132 – 901) (n=6) 312 (89 – 617)	0,684 0,154
gGT, U/l	282 (17 – 938) (n=27) 65 (15 – 508) (n=27)	275 (146 – 953) 428 (36 – 1546)	0,749 <b>0,011</b>
ALT, U/L	82 (16 – 468) 29 (7 – 158) (n=26)	33 (26 – 100) 41 (18 – 57)	<b>0,014</b> 0,644
AST, U/l	66 (11 – 219) (n=27) 35 (6 – 213) (n=27)	67,5 (31 – 97) (n=6) 42 (20 – 70)	0,513 0,594
Thrombozyten, G/l	232 (44 – 474) (n=27) 211 (11 – 535) (n=27)	231 (126 – 447) 204 (83 – 468)	0,496 0,701
Albumin, G/l	36,30 (21,60 – 46,00) (n=11) 35,10 (8,00 – 49,90) (n=14)	40,20 (33,00 – 47,40) (n=2) 36,35 (31,50 – 39,20) (n=6)	0,554 0,901
IgG, g/dl	14,50 (8,51 – 25,10) (n=21) 16,05 (7,73 – 27,10) (n=18)	15,20 (12,20 – 23,80) (n=3) 15,00 (11,50 – 32,20) (n=5)	0,513 0,576
IgA, g/dl	2,80 (0,57 – 6,96) (n=21) 2,055 (0,46 – 6,04) (n=14)	3,20 (1,70 – 3,84) (n=3) 3,16 (1,41 – 4,42) (n=4)	0,965 0,559
IgM, g/dl	1,62 (0,29 – 5,16) (n=22) 1,09 (0,60 – 5,58) (n=16)	0,85 (0,75 – 1,31) (n=3) 0,88 (0,78 – 1,38) (n=5)	0,079 0,215
CA 19-9, kU/l	22,35 (3,80 – 267,00) (n=16) 12,00 (2,50 – 272,00) (n=19)	15,50 (8,30 – 113,00) (n=5) 21,20 (2,00 – 232,00) (n=6)	0,804 0,975
Kreatinin, mg/dl	0,805 (0,46 – 1,05) (n=24) 0,91 (0,60 – 4,74) (n=27)	0,875 (0,76 – 1,30) 0,89 (0,54 – 1,16)	0,287 0,327
INR	1,0 (0,9 – 1,5) (n=27) 1,1 (0,9 – 1,9) (n=24)	1,0 (0,9 – 1,3) (n=5) 1,0 (0,9 – 1,1)	0,873 <b>0,022</b>
Autoantikörper			
ANCA	14 (73,7%) (n=19)	1 (20,0%) (n=5)	<b>0,047</b>
ANA	1 (11,1%) (n=9)	1 (100%) (n=1)	(0,200)
AMA	1 (5,9%) (n=17)	0 (0%) (n=3)	(1,000)
SMA	5 (31,2%) (n=16)	2 (50%) (n=4)	(0,587)
LKM	0 (0%) (n=17)	0 (0%) (n=3)	
SLA/LP	0 (0%) (n=12)	0 (0%) (n=3)	

AP= Alkalische Phosphatase; gGT= Gamma-Glutamyl-Transferase; ALT= Alanin-Aminotransferase; AST= Aspart-Aminotransferase; Ig= Immunglobulin; CA 19-9= Carbohydrate-Antigen 19-9; INR= International Normalized Ratio; ANCA= Anti-neutrophiler cytoplasmatischer Antikörper; ANA= Antinukleärer Antikörper; AMA= Anti-mitochondrialer Antikörper; SMA= Antikörper gegen glatte Muskulatur; LKM= Antikörper gegen Mirkosomen in Leber und Niere; SLA/LP= Leber-Pankreas-Antigen

Eine Autoantikörperanalyse wurde bei 22 Patienten (75,9 %) der Gruppe 1 und bei 5 Patienten (71,4 %) der Gruppe 2 durchgeführt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte sich bei ANCA. Bei 14 Patienten aus Gruppe 1 (73,7 %) war ANCA positiv, jedoch nur bei einem Patienten aus Gruppe 2 (20,0 %). Bei den weiteren untersuchten Autoantikörpern war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (Tab. 12).

### **3.2.2 Lokalisationstypen der PSC**

Zwischen Patienten mit intrahepatischer PSC und Patienten mit intra- und extrahepatischer PSC zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich demographischer und klinischer Angaben (Tab.13).

Die Laborwerte der beiden Gruppen zeigen signifikante Unterschiede beim IgG und CA 19-9 zu Beobachtungsbeginn. Bei Patienten mit intrahepatischer PSC lag der Median des IgG bei 16,75 g/dl, bei Patienten mit intra- und extrahepatischer PSC bei 12,20 g/dl. Bei CA 19-9 lag zu Beginn der Median bei 24,30 bzw. 10,30 kU/l. Beide Werte waren somit bei Patienten mit rein intrahepatischer PSC höher (Tab. 14).

**Tab. 13:** Demographische und klinische Angaben bei Patienten mit intrahepatischer oder intra- und extrahepatischer Lokalisation der PSC; es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen

		Patienten mit intrahepatischer PSC (n = 23)	Patienten mit intra- und extrahep. PSC (n = 14)	p
<b>Demographische Angaben</b>				
	Männliches Geschlecht Anzahl d. Patienten(%)	16 (69,6 %)	8 (57,1 %)	0,495
	Alter bei Erstdiagnose (Jahre), Median (Min - Max)	32,5 (16 – 65) (n=16)	34 (17 – 64) (n=9)	0,274
<b>Klinische Angaben</b>				
Neben- erkrankungen	CED	15 (65,2 %)	9 (64,3 %)	1,000
	- Colitis Ulcerosa	11 (47,8 %)	8 (57,1 %)	0,582
	- Morbus Crohn	3 (13,0 %)	0 (0 %)	0,275
	AIH- Overlap	3 (13,0 %)	0 (0 %)	0,275
	Diabetes	2 (8,7 %)	2 (14,3 %)	0,625
Zirrhose- zeichen	Ösophagusvarizen	17 (73,9 %)	9 (64,3 %)	0,713
	Varizenblutungen	10 (43,5 %)	5 (35,7 %)	0,641
	Aszites	4 (17,4 %)	1 (7,1 %)	0,630
	Splenomegalie	6 (26,1 %)	4 (28,6 %)	1,000
	SBP	10 (47,6 %) (n=21)	3 (25,0 %) (n=12)	0,278
	HE	1 (4,3 %)	1 (7,1 %)	1,000
	HE	2 (8,7 %)	0 (0 %)	0,517
Medikamenten- einnahme	UDCA	21 (95,5 %) (n=22)	11 (84,6 %) (n=11)	0,541
	Prednisolon	13 (61,9 %) (n=21)	4 (33,3 %) (n=12)	0,114
	Azathioprin	4 (18,2 %) (n=22)	3 (25,0 %) (n=12)	0,677

CED= chronisch entzündliche Darmkrankheit; AIH= Autoimmunhepatitis; SBP= spontan bakterielle Peritonitis; HE= hepatische Enzephalopathie; UDCA= Ursodesoxycholsäure



**Tab. 14:** Laborwerte der Patienten mit intrahepatischer bzw. intra- und extrahepatischer PSC zu Beobachtungsbeginn (obere Zeile) - und ende (unter Zeile); es zeigten sich signifikante Unterschiede bei IgG ( $p=0,027$ ) und CA 19-9 ( $p=0,034$ ) zu Beobachtungsbeginn; Median (min.- max.)

	<b>Patienten mit intrahepatischer PSC (n= 23)</b>	<b>Patienten mit intra- und extrahepatischer PSC (n=14)</b>	<b>P</b>
Gesamtbilirubin, mg/dl	1,875 (0,27- 30,85) (n=22) 0,77 (0,28- 8,63) (n=22)	0,86 (0,32- 9,70) 0,655 (0,32- 15,59)	0,451 0,962
AP, U/l	320,5 (75- 1722) (n=22) 183,5 (53- 993) (n=22)	400 (59-1572) (n=13) 179,5 (54- 675)	0,511 0,860
gGT, U/l	220 (40- 722) (n=21) 127 (17- 630) (n=22)	298,5 (11- 935) 54 (17- 530)	0,654 0,575
ALT, U/L	119,5 (23- 216) (n=22) 36 (7- 157) (n=22)	72 (12- 468) 24 (10- 158)	0,553 0,785
AST, U/l	76 (20- 187) (n=21) 36 (6- 616) (n=22)	51,5 (6- 219) (n=12) 37,5 (7- 213)	0,618 1,000
Thrombozyten, G/l	205,5 (54- 756) (n=22) 207,5 (6- 464) (n=22)	239,5 (113- 474) 199,5 (109- 535)	0,451 0,835
Albumin, G/l	32,80 (21,60- 47,40) (n=17) 34,45 (14,60- 47,30) (n=10)	38,80 (32,30- 46,60) (n=7) 36,00 (8,00- 49,90) (n=11)	0,445 0,863
IgG, g/dl	16,75 (8,51- 25,10) (n=16) 16,30 (7,73- 32,20) (n=15)	12,20 (9,21- 15,20) (n=7) 12,10 (9,20- 19,20) (n=9)	<b>0,027</b> 0,482
IgA, g/dl	2,73 (0,25- 5,88) (n=17) 2,01 (0,46- 6,54) (n=12)	2,64 (0,81- 6,04) (n=7) 2,69 (0,77- 6,04) (n=7)	0,852 0,711
IgM, g/dl	1,54 (0,29- 5,16) (n=17) 1,135 (0,42-4,60) (n=14)	1,78 (0,85- 2,58) (n=7) 1,29 (0,60- 2,44) (n=7)	0,901 0,400
CA 19-9, kU/l	24,20 (3,80- 183,00) (n=15) 16,05 (2,50- 145,00) (n=18)	10,30 (4,80- 120,00) (n=8) 6,25 (2,00- 61,80) (n=8)	<b>0,034</b> 0,160
Kreatinin, mg/dl	0,89 (0,60- 1,41) (n=21) 0,925 (0,62- 2,09) (n=22)	0,905 (0,67- 1,33) (n=10) 1,07 (0,54- 4,38)	0,819 0,490
INR	1,1 (0,9- 1,4) (n=22) 1,0 (0,9- 1,9) (n=18)	1,0 (0,9- 2,1) (n=13) 1,0 (0,9- 2,0) (n=13)	0,287 0,650

AP= Alkalische Phosphatase; gGT= Gamma-Glutamyl-Transferase; ALT= Alanin-Aminotransferase; AST= Aspart-Aminotransferase; Ig= Immunglobulin; CA 19-9= Carbohydrate-Antigen 19-9; INR= International Normalized Ratio

### 3.2.3 Patienten mit und ohne chronisch entzündlicher Darmkrankheit

Hinsichtlich demographischer und klinischer Angaben ergaben sich bei Patienten mit oder ohne CED folgende Ergebnisse. Es zeigte sich signifikante Unterschiede bei der Ausbildung von Zirrhosezeichen (47,4 % vs. 86,4 %) insbesondere von Varizen-

blutungen (5,3 % vs. 27,3 %). Sie traten bei Patienten mit CED seltener auf als bei Patienten ohne CED.

Bei den weiteren untersuchten Faktoren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 15).

**Tab. 15:** Demographische und klinische Parameter bei PSC-Patienten mit und ohne Chronisch entzündlicher Darmkrankheit (CED); Patienten ohne CED zeigten signifikant häufiger Zirrhosezeichen ( $p=0,003$ ), insbesondere Varizenblutungen ( $p=0,042$ ), als Patienten mit CED

		<b>Patienten mit CED (n = 38)</b>	<b>Patienten ohne CED (n = 22)</b>	<b>p</b>
<b>Demographische Angaben</b>				
	Männliches Geschlecht Anzahl d. Patienten (%)	23 (60,5 %)	15 (68,2 %)	0,553
	Alter bei Erstdiagnose (Jahre), Median (min.- max.)	46,5 (23 – 75) n=36	33,0 (19 – 64) n=12	0,141
<b>Klinische Angaben</b>				
Neben- erkrankungen	AIH- Overlap	1 (2,6 %)	4 (18,2 %)	0,056
	Diabetes	2 (7,9 %)	5 (22,7 %)	0,129
Zirrhose- zeichen	Ösophagusvarizen	18 (47,4 %)	19 (86,4 %)	<b>0,003</b>
	Varizenblutungen	10 (26,3 %)	11 (50,0 %)	0,064
	Aszites	2 (5,3 %)	6 (27,3 %)	<b>0,042</b>
	Splenomegalie	7 (18,4 %)	6 (27,3 %)	0,520
	SBP	11 (33,3 %) (n=33)	8 (44,4 %) (n=18)	0,433
	HE	1 (2,6 %)	2 (9,1 %)	0,548
Medikamenten- einnahme	UDCA	1 (2,6 %)	2 (9,1 %)	0,548
	Prednisolon	33 (94,3 %) (n=35)	21 (95,5 %)	1,000
	Azathioprin	16 (48,5 %) (n=35)	8 (36,4 %)	0,375
		6 (18,2 %) (n=33)	2 (9,5 %) (n=21)	0,461

CED= chronisch entzündliche Darmkrankheit; AIH= Autoimmunhepatitis; SBP= spontan bakterielle Peritonitis; HE= hepatische Enzephalopathie; UDCA= Ursodesoxycholsäure

**Tab. 16:** Laborwerte bei PSC-Patienten mit oder ohne Chronisch Entzündlicher Darmkrankheit (CED) zu Beobachtungsbeginn (obere Zeile)- und ende (untere Zeile); es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bei Gesamtbilirubin ( $p=0,027$ ) und AST ( $p=0,040$ ) zu Beobachtungsbeginn und bei Thrombozyten ( $p=0,034$ ) zu Beobachtungsende; ANCA war signifikant häufiger positiv bei Patienten mit CED ( $p=0,002$ ); Median (min. – max.)

	<b>PSC mit CED (n = 38)</b>	<b>PSC ohne CED (n = 22)</b>	<b>P</b>
Gesamtbilirubin, mg/dl	0,76 (0,21 – 9,70) (n=34) 0,59 (0,28 – 15,59) (n=35)	1,67 (0,41 – 30,85) (n=21) 0,92 (0,22 – 23,14) (n=21)	<b>0,027</b> 0,257
AP, U/l	294 (59 – 1572) (n=32) 186 (53 – 993) (n=35)	268 (106 – 2114) (n=21) 178 (15 – 920) (n=21)	0,408 0,993
gGT, U/l	220 (11 – 898) (n=33) 99 (17 – 630) (n=35)	242 (32 – 3031) 73 (15 – 1546) (n=21)	0,548 0,966
ALT, U/L	58,5 (12 – 468) (n=34) 33 (7 – 158) (n=35)	70,5 (20 – 285) 40 (10 – 157) (n=20)	0,279 0,484
AST, U/l	45 (6 – 198) (n=32) 33 (6 – 213)(n=35)	71 (25 – 219) (n=20) 34 (9 – 616) (n=21)	<b>0,040</b> 0,654
Thrombozyten, G/l	247,0 (74 – 474) (n=33) 216,5 (97 – 535) (n=34)	181,5 (44 – 756) (n=20) 189,0 (6 – 318) (n=21)	0,166 <b>0,034</b>
Albumin, G/l	38,80 (21,60 – 47,40) (n=11) 37,40 (8,00 – 46,90) (n=17)	36,30 (29,00 – 46,40) (n=7) 36,00 (9,00 – 49,90) (n=13)	0,659 0,742
IgG, g/dl	14,15 (7,72 – 25,10) (n=22) 14,10 (8,51 – 27,10) (n=22)	15,40 (9,15 – 23,80) (n=14) 15,00 (7,73 – 32,20) (n=17)	0,642 0,661
IgA, g/dl	2,72 (0,25 – 6,04) (n=22) 2,69 (0,58 – 6,04) (n=17)	3,20 (1,21 – 7,14) (n=13) 2,23 (0,46 – 6,54) (n=12)	0,335 0,983
IgM, g/dl	1,60 (0,46 – 5,16) (n=23) 1,19 (0,42 – 5,58) (n=20)	1,27 (0,29 – 3,36) (n=15) 1,05 (0,6 – 2,06) (n=14)	0,260 0,717
CA 19-9, kU/l	18,95 (3,80 – 183,00) (n=20) 12,75 (2,50 – 145,00) (n=26)	22,20 (3,10 – 267,00) (n=14) 14,50 (2,00 – 272,00) (n=13)	0,855 0,648
Kreatinin, mg/dl	0,90 (0,57 – 1,55) (n=29) 0,91 (0,60 – 4,38) (n=34)	0,83 (0,46 – 1,41) (n=18) 0,86 (0,54 – 4,74) (n=21)	0,511 0,372
INR	1,0 (0,9 - 2,1) (n=32) 1,0 (0,9 – 2,0) (n=32)	1,0 (0,9 – 1,4) (n=19) 1,0 (0,9 – 1,8) (n=17)	0,573
Autoantikörper			
ANCA	16 (76,2 %) (n=21)	3 (21,4 %) (n=14)	<b>0,002</b>
ANA	0 (0 %) (n=8)	2 (22,2 %) (n=9)	(0,471)
AMA	0 (0 %) (n=14)	1 (5,6 %) (n=18)	(1,000)
SMA	5 (29,4 %) (n=17)	6 (37,5 %) (n=16)	(0,721)
LKM	0 (0 %) (n=14)	0 (0 %) (n=18)	
SLA/LP	0 (0 %) (n=11)	0 (0 %) (n=11)	

AP= Alkalische Phosphatase; gGT= Gamma-Glutamyl-Transferase; ALT= Alanin-Aminotransferase; AST= Aspart-Aminotransferase; Ig= Immunglobulin; CA 19-9= Carbohydrate-Antigen 19-9; INR= International Normalized Ratio; ANCA= Anti-neutrophiler cytoplasmatischer Antikörper; ANA= Antinukleärer Antikörper; AMA= Anti-mitochondrialer Antikörper; SMA= Antikörper gegen glatte Muskulatur; LKM= Antikörper gegen Mirkosomen in Leber und Niere; SLA/LP= Leber-Pankreas-Antigen

Die Laborwerte der beiden Gruppen (Tabelle 16) unterschieden sich signifikant bei „Gesamtbilirubin“ (Median: mit CED 0,76 mg/dl vs. Ohne CED 1,67 mg/dl) und bei „AST“ (45 U/l vs. 71 U/l) zu Beobachtungsbeginn und bei „Thrombozyten“ (216,5 G/l vs. 189,0 G/l) zu Beobachtungsende. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei den weiteren erhobenen Laborwerten (siehe Tab. 16).

Bei 23 (60,5 %) der CED-Patienten und bei 18 (81,8 %) Patienten ohne CED wurde eine Antikörperanalyse durchgeführt. Es zeigte sich hinsichtlich des Nachweises von ANCA ein signifikanter Unterschied: bei Patienten mit CED wurde ANCA häufiger positiv nachgewiesen als bei Patienten ohne CED (76,2 % vs. 21,4 %). Bei den weiteren untersuchten Autoantikörpern zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

### **3.2.4 Patienten mit ohne PSC-AIH-Überlappungssyndrom**

Patienten mit PSC-AIH-Überlappungssyndrom waren häufig weiblich (Patienten mit AIH-Überlappungssyndrom 60 % weiblich vs. Ohne AIH-Überlappungssyndrom 34,5% weiblich) und litten nicht unter einer CED (20,0 % vs. 67,3 %). Sie entwickelten häufiger eine SBP (40,0% vs. 1,8 %) und eine HE (40,0 % vs. 1,8 %) und erhielten häufiger Prednisolon (100,0 % vs. 39,2 %). Bei weiteren demographischen und klinischen Angaben zeigen die beiden Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede (Tab. 17).

Bei der Analyse der Laborwerte ergaben sich signifikante Unterschiede bei dem Laborwert „Thrombozyten“ zu Beobachtungsbeginn- und Ende und bei den Werten „AP“ und „Gamma-GT“ zu Beobachtungsende (Tab. 18). Die Thrombozytenzahl im Blut war sowohl zu Beobachtungsbeginn (Median: 58,5 vs. 232 G/l) als auch bei Beobachtungsende (95 vs. 216 G/l) bei Patienten mit AIH-Überlappungssyndrom niedriger als bei Patienten ohne AIH-Überlappungssyndrom. Zu Beobachtungsende waren auch die Werte AP (82,5 vs. 189 U/l) und Gamma-GT (22,5 vs. 114 U/l) bei Patienten mit AIH-Überlappungssyndrom niedriger als bei der Vergleichsgruppe. Bei weiteren untersuchten Laborwerten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Bei 3 Patienten mit AIH-Überlappungssyndrom wurden Autoantikörper untersucht. Bei einer Person war ANCA positiv, bei einer SMA positiv und bei einer ANA negativ.

**Tab. 17:** Demographische und klinische Angaben bei Patienten mit und ohne Autoimmunhepatitis-(AIH)-Überlappungssyndrom; Patienten mit diesem Syndrom litten signifikant seltener unter einer CED ( $p=0,056$ ), entwickelten jedoch häufiger eine SBP ( $p=0,016$ ) und eine HE ( $p=0,016$ ) und erhielten häufiger Prednisolon ( $p=0,031$ ) als Patienten ohne dieses Syndrom

		Patienten mit AIH- Über- lappungs- syndrom (n = 5)	Patienten ohne AIH- Überlappungs- syndrom (n = 55)	p
<b>Demographische Angaben</b>				
	Weibliches Geschlecht Anzahl d. Patienten (%)	3 (60 %)	19 (34,5 %)	0,346
	Alter bei Erstdiagnose (Jahre), Median (min- max)	25 (19 – 32) (n=3)	33 (16 – 71) (n=33)	0,290
<b>Klinische Angaben</b>				
Neben- erkrankungen	CED	1 (20,0 %)	37 (67,3 %)	<b>0,056</b>
	- Colitis Ulcerosa	1 (20,0 %)	29 (52,7 %)	0,353
	- Morbus Crohn	0 (0 %)	6 (10,9 %)	1,000
	Diabetes	1 (20,0 %)	7 (12,7 %)	0,524
Zirrhose- zeichen	Ösophagusvarizen	4 (80,0 %)	33 (60,0 %)	0,640
	Varizenblutungen	3 (60,0 %)	18 (32,7 %)	0,332
	Aszites	2 (40,0 %)	6 (10,9 %)	0,128
	Splenomegalie	2 (40,0 %)	11 (20,0 %)	0,295
	SBP	3 (60,0 %)	16 (34,8 %) (n=46)	0,348
	HE	2 (40,0 %)	1 (1,8 %)	<b>0,016</b>
Medikamente- einnahme	UDCA	4 (100,0 %) (n=4)	50 (94,3 %) (n=53)	1,000
	Prednisolon	4 (100,0 %) (n=4)	20 (39,2 %) (n=51)	<b>0,031</b>
	Azathioprin	2(40,0 %)	11 (20,0 %)	0,295

CED= chronisch entzündliche Darmkrankheit; AIH= Autoimmunhepatitis; SBP= spontan bakterielle Peritonitis; HE= hepatische Enzephalopathie; UDCA= Ursodesoxycholsäure

**Tab. 18:** Laborwerte bei PSC-Patienten mit und ohne Autoimmunhepatitis-(AIH)-Überlappungssyndrom; Beobachtungsbeginn (obere Zeile) und Beobachtungsende (untere Zeile); es zeigten sich signifikante Unterschiede bei den Thrombozyten ( $p=0,010$  u.  $p=0,033$ ) zu Beobachtungsbeginn- und Ende und bei AP ( $p=0,012$ ) und Gamma-GT ( $p=0,002$ ); Median (min.- max.)

	<b>PSC mit AIH- Overlap (n = 4)</b>	<b>PSC ohne AIH- Overlap (n = 52)</b>	<b>P</b>
Gesamtbilirubin, mg/dl	1,96 (0,42 – 3,19) 0,67 (0,41 – 23,14)	1,02 (0,21 – 30,85) (n=51) 0,74 (0,22 – 15,59)	0,461 0,890
AP, U/l	191 (148 – 369) 82,5 (64 – 114)	295 (59 – 2114) (n=49) 189 (53 – 993)	0,547 <b>0,012</b>
gGT, U/l	60,5 (32 – 319) 22,5 (15 – 28)	222 (11 – 3031) (n=51) 114 (17 – 1546)	0,154 <b>0,002</b>
ALT, U/L	44,5 (37 – 134) 20 (14 – 45) (n=3)	64,5 (12 – 468) 38,5 (7 - 158)	0,656 0,289
AST, U/l	61,5 (39 – 120) 24 (11 – 31)	52 (6 – 219) (n=48) 34,5 (6 – 616)	0,703 0,126
Thrombozyten, G/l	58,5 (44 – 233) 95 (11 – 232)	232 (74 – 756) (n=49) 216 (6 – 535) (n=51)	<b>0,010</b> <b>0,033</b>
Albumin, G/l	35,25 (33,90 – 36,60) (n=2) 27,55 (20,70 – 34,40) (n=2)	37,65 (21,60 – 47,40) (n=16) 36,60 (8,00 – 49,90) (n=28)	0,732 0,294
IgG, g/dl	16,55 (10,70 – 18,70) 18,00 (16,30 – 19,70) (n=3)	14,50 (7,72 – 25,10) (n=32) 14,85 (7,73 – 32,20) (n=36)	0,610 0,228
IgA, g/dl	4,595 (1,74 – 7,41) 1,055 (2,00 – 2,11) (n=2)	2,84 (0,25 – 6,04) (n=31) 2,69 (0,49 – 6,54) (n=27)	0,407 0,709
IgM, g/dl	1,675 (0,29 – 2,14) 1,71 (1,40 – 2,02) (n=2)	1,565 (0,46 – 5,16) (n=34) 1,09 (0,46 – 5,58) (n=32)	0,873 0,257
CA 19-9, kU/l	12,20 (3,90 – 20,50) (n=2) 8,10 (n=1)	20,35 (3,10 – 267,00) (n=32) 14,65 (2,00 – 272,00) (n=38)	0,357 0,718
Kreatinin, mg/dl	0,75 (0,74 – 0,79) 1,395 (0,62 – 4,74)	0,90 (0,46 – 1,55) (n=43) 0,90 (0,54 – 4,38) (n=51)	0,116 0,290
INR	1,15 (0,9 – 1,2) 1,2 (0,9 – 1,8) (n=3)	1,0 (0,9 – 2,1) (n=47) 1,0 (0,9 – 2,0) (n=46)	0,367 0,511

AP= Alkalische Phosphatase; gGT= Gamma-Glutamyl-Transferase; ALT= Alanin-Aminotransferase; AST= Aspart-Aminotransferase; Ig= Immunglobulin; CA 19-9= Carbohydrate-Antigen 19-9; INR= International Normalized Ratio

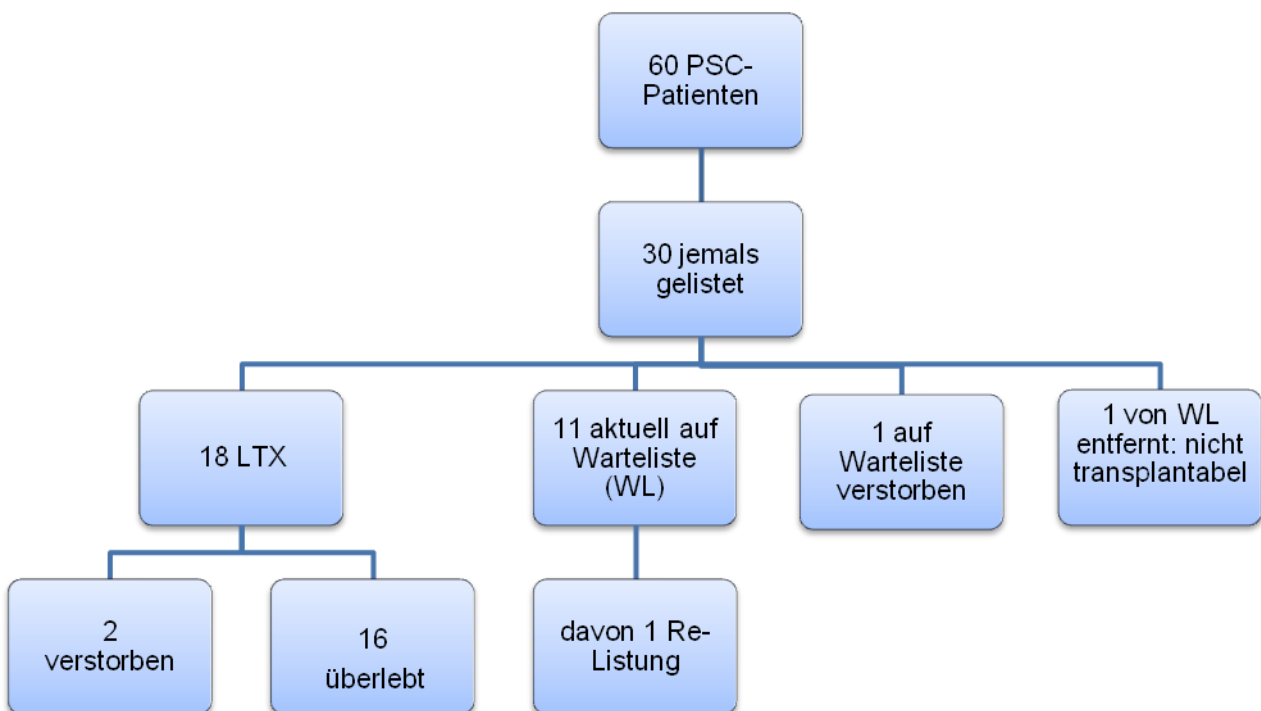
### 3.3 PSC- Patienten mit Lebertransplantation

#### 3.3.1 Lebertransplantations-Listung

Von den 60 PSC-Patienten wurden 30 im Laufe ihrer Erkrankung für eine Lebertransplantation gelistet (Abb.13). 18 von ihnen haben bereits eine Lebertransplantation

erhalten, davon sind 2 nach der Transplantation verstorben, 16 haben überlebt. 11 Patienten waren zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes (31.07.2011) noch auf der Warteliste, davon ist ein Patient erneut gelistet worden. Ein Patient ist auf der Warteliste verstorben und einer wurde von der Warteliste entfernt, da er aufgrund von fehlender Compliance nicht mehr transplantabel war.

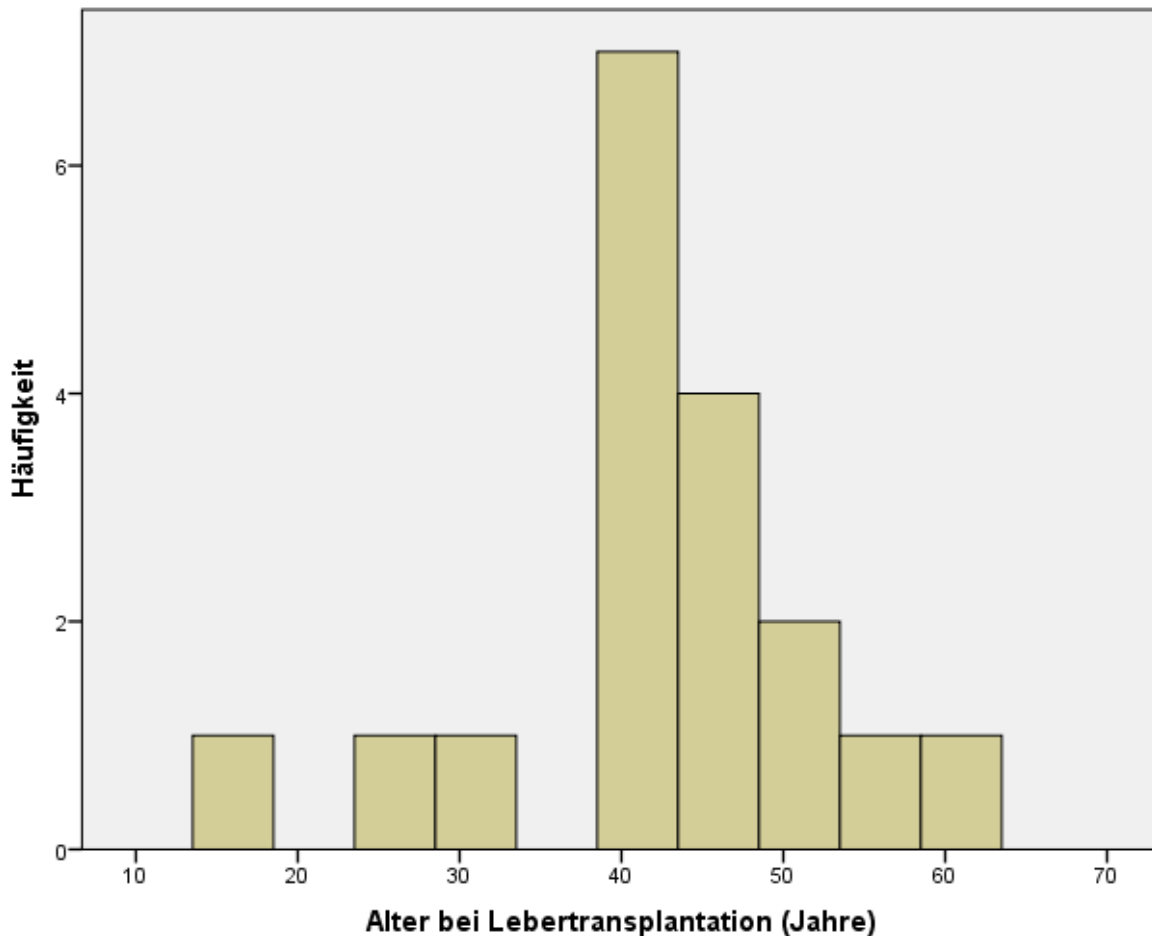
Drei Patienten wurden ein zweites Mal zur Lebertransplantation gelistet (Re-Listung), zwei davon erhielten eine zweite Lebertransplantation (Re-LTX), einer war am Stichtag noch auf der Warteliste.



**Abb. 13:** Übersicht über die Listungen zur Lebertransplantation (LTX) bei den Bonner PSC-Patienten; 30 der 60 PSC-Patienten wurden für eine LTX gelistet, 18 von ihnen haben bereits eine LTX erhalten, 11 Patienten waren zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes (31.07.2011) noch auf der Warteliste; LTX= Lebertransplantation; WL= Warteliste

### 3.3.2 Alter bei Lebertransplantation

Das durchschnittliche Alter bei der Durchführung der Transplantation war 42,56 Jahre. Der jüngste Patient war 16, der älteste 62 Jahre alt (Abb. 14).



**Abb. 14:** Alter der PSC-Patienten bei Lebertransplantation; das durchschnittliche Alter der PSC-Patienten bei Transplantation war 42,56 Jahre; Median 42,00 Jahre; Minimum 16 Jahre; Maximum 62 Jahre; Standardabweichung = 10,94; n=18

### 3.3.3 Demographische und klinische Angaben bei lebertransplantierten und nicht-transplantierten Patienten mit PSC

Es wurde untersucht, inwiefern sich lebertransplantierte von nicht-transplantierten Patienten hinsichtlich demographischer und klinischer Angaben unterscheiden (Tabelle 19). Die Geschlechtsstruktur der transplantierten Patienten ähnelte der des Gesamtkollektivs der PSC-Patienten. Es wurden 12 Männer und 6 Frauen lebertransplantiert, es besteht also ein Verhältnis m:f von 2:1.

In keiner der erfassten Nebenerkrankungen und Komplikationen der Lebertransplantation zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen transplantierten und nicht-transplantierten-Patienten (Tab.19).



Auch bei der Medikation zu Beobachtungsende zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Einnahme von UDCA (83,3 % bei transplantierte Patienten vs. 97,3 % bei nicht-transplantierten Patienten), Prednisolon (55,6 % vs. 35,1 %) und Azathioprin (16,7 % vs. 13,5 %).

**Tab. 19:** Demographische und klinische Angaben bei lebertransplantierten (LTX) PSC-Patienten und nicht-transplantierten PSC-Patienten; es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den demographischen und klinischen Angaben der beiden Gruppen

		<b>LTX-Patienten (n = 18)</b>	<b>Patienten ohne LTX (n = 42)</b>	<b>p</b>
<b>Demographische Angaben</b>				
	Männliches Geschlecht Anzahl d. Patienten (%)	12 (66,7 %)	26 (61,9 %)	0,726
	Alter bei Erstdiagnose (Jahre), Median (min- max)	32 (19 – 51) (n=11)	33 (16 – 71) (n=25)	0,427
<b>Klinische Angaben</b>				
Neben- erkrankungen	CED	13 (72,2 %)	25 (59,5 %)	0,350
	- Colitis Ulcerosa	12 (66,7 %)	18 (42,9 %)	0,091
	- Morbus Crohn	1 (5,6 %)	5 (11,9 %)	0,658
	AIH- Overlap	2 (11,1 %)	3 (7,1 %)	0,631
	Diabetes	3 (16,7 %)	5 (11,9 %)	0,686
Zirrhose- zeichen	Ösophagusvarizen	12 (66,7 %)	25 (59,5 %)	0,602
	Varizenblutungen	8 (44,4 %)	13 (31,0 %)	0,315
	Aszites	3 (16,7 %)	5 (11,9 %)	0,686
	Splenomegalie	5 (27,8 %)	8 (19,0 %)	0,504
	SBP	7 (38,9 %)	12 (36,4 %) (n=33)	0,859
	HE	2 (11,1 %)	1 (2,4 %)	0,212
Medikation bei Beobachtungs- ende	UDCA	2 (11,1 %)	1 (2,4 %)	0,212
	Prednisolon	15 (83,3 %)	36 (97,3 %) (n= 37)	0,061
	Azathioprin	10 (55,6 %)	13 (35,1 %) (n= 37)	0,150
		3 (16,7 %)	5 (13,5 %) (n= 37)	0,756

CED= chronisch entzündliche Darmkrankheit; AIH= Autoimmunhepatitis; SBP= spontan bakterielle Peritonitis; HE= hepatische Enzephalopathie; UDCA= Ursodesoxycholsäure

**Tab. 20:** Laborwerte bei PSC-Patienten mit und ohne Lebertransplantation (LTX) zu Beobachtungsbeginn (obere Zeile) und Beobachtungsende (untere Zeile); Die es zeigte sich signifikante Unterschiede zwischen transplantierten und nicht-transplantierten Pateinten bei AP (p=0,008), GammaGT (p=0,001), ALT (p=0,006), AST (p=0,007) zu Beobachtungsende und bei Kreatinin (p=0,036 u. p<0,001) und IgA (p=0,002 u. p=0,016) zu beiden Zeitpunkten; Median (min. – max.)

	<b>LTX- Patienten (n = 18)</b>	<b>Patienten ohne LTX (n = 38)</b>	<b>P</b>
Gesamtbilirubin, mg/dl	1,64 (0,32 – 30,85) 0,585 (0,37 – 15,59)	1,02 (0,21 – 22,55) (n=37) 0,945 (0,22 – 23,14)	0,560 0,153
AP, U/l	296 (59 – 784) (n=17) 98 (54 – 993)	275,5 (95 – 2114) (n=36) 217,5 (53 – 920)	0,548 <b>0,008</b>
gGT, U/l	115,5 (11 – 549) 30 (17 – 508)	244(17 – 3031) (n=37) 145,5 (15 – 1546)	0,090 <b>0,001</b>
ALT, U/L	69 (12 – 216) 19 (7 – 157)	61 (16 – 468) 41 (13 – 158) (n=37)	0,840 <b>0,006</b>
AST, U/l	60,5 (6 – 219) (n=16) 17,5 (6 – 616)	53 (11 – 205) (n=36) 40,5 (17 – 213)	0,929 <b>0,007</b>
Thrombozyten, G/l	179 (54 – 409) 177,5 (6 – 464)	233 (44 – 756) (n=35) 232 (11 – 535) (n=37)	0,452 0,333
Albumin, G/l	36,60 (21,60 – 46,00) (n=7) 40,20 (14,60 – 49,90) (n=9)	36,50 (28,70 – 47,40) (n=11) 36,00 (8,00 – 46,90) (n=21)	0,724 0,164
IgG, g/dl	12,35 (8,51 – 17,50) (n=10) 15,45 (7,73 – 19,50) (n=12)	15,80 (7,72 – 25,10) (n=26) 15,00 (8,79 – 32,20) (n=27)	0,074 0,499
IgA, g/dl	1,93 (0,25 – 2,84) (n=10) 1,72 (0,46 – 5,36) (n=11)	3,25 (0,57 – 7,14) (n=25) 3,00 (0,58 – 6,54) (n=18)	<b>0,002</b> <b>0,016</b>
IgM, g/dl	1,265 (0,29 – 3,63) (n=10) 1,17 (0,42 – 2,44) (n=11)	1,625 (0,75 – 5,16) (n=28) 1,10 (0,76 – 5,58) (n=23)	0,302 0,274
CA 19-9, kU/l	19,60 (4,80 – 120,00) (n=8) 8,10 (2,50 – 116,00) (n=13)	20,35 (3,10 – 267,00) (n=26) 16,85 (2,00 – 272,00) (n=26)	0,921 0,187
Kreatinin, mg/dl	0,98 (0,60 – 1,55) (n=16) 1,255 (0,62 – 2,93)	0,83 (0,46 – 1,30) (n=31) 0,86 (0,54 – 4,74) (n=37)	<b>0,036</b> <b>&lt;0,001</b>
INR	1,0 (0,9 – 1,1) (n=17) 1,05 (0,9 – 2,0) (n=14)	1,0 (0,9 – 1,5) (n=34) 1,0 (0,9 – 1,9) (n=35)	0,322 0,284

AP= Alkalische Phosphatase; gGT= Gamma-Glutamyl-Transferase; ALT= Alanin-Aminotransferase; AST= Aspart-Aminotransferase; Ig= Immunglobulin; CA 19-9= Carbohydrate-Antigen 19-9; INR= International Normalized Ratio

Bei den transplantierten Patienten wurden die Laborwerte bei Listung, zum Zeitpunkt der Lebertransplantation und zu Beobachtungsende erfasst. Die verschiedenen Laborwerte sind in Tab. 21 dargestellt. Erwartungsgemäß verschlechterten sich die meisten Laborwerte vom Zeitpunkt der Listung bis zur Transplantation und verbesserten sich nach der Transplantation deutlich. Eine erhebliche Verbesserung nach Transplantation zeigte sich

bei den Laborwerten AP (373 U/l bei Listung vs. 94 U/l zu Beobachtungsende), gGT (180 U/l vs. 28 U/l) und den Transaminasen (ALT: 51 U/l vs. 18 U/l; AST: 53 U/l vs. 17 U/l). Lediglich bei Kreatinin zeigte sich eine kontinuierliche Verschlechterung der Werte bis zum Beobachtungsende (0,88 mg/dl vs. 1,26 mg/dl). Die Transplantation hatte somit keinen positiven Effekt auf die Nierenfunktion.

**Tab. 21:** Laborwerte bei lebertransplantierten Patienten zum Zeitpunkt der Listung, der Lebertransplantation (LTX) und zu Beobachtungsende; bis auf das Kreatinin verbesserten sich alle Laborwerte im Verlauf der Zeit; Median (min- max)

	Bei Listung (n=18)	Bei LTX (n=18)	Zu Beobachtungsende (n=18)
Gesamtbilirubin, mg/dl;	2,915 (0,43 – 29,48) (n=14)	3,365 (0,62 – 35,05) (n=14)	0,55 (0,37 – 15,59) (n=17)
AP, U/l	373 (94 – 1272) (n=13)	297 (123 – 936) (n=14)	94 (54 – 993) (n=17)
gGT, U/l	180 (29 – 522) (n=13)	142 (39 – 435) (n=15)	28 (17 – 508) (n=17)
ALT, U/L	51 (24 – 199) (n=13)	75 (19 – 377) (n=15)	18 (7 – 157) (n=17)
AST, U/l	53 (22 – 133) (n=11)	75 (19 – 377) (n=15)	17 (6 – 616) (n=17)
Thrombozyten, G/l	253 (51 – 702) (n=11)	120 (22 – 456) (n=15)	172 (6 – 464) (n=17)
Albumin, G/l	14,40 (3,30 – 37,30) (n=4)	30,10 (3,00 – 45,30) (n=10)	42,95 (14,60 – 49,90) (n=8)
IgG, g/dl	13,80 (1,95 – 27,10) (n=5)	13 (n=1)	15,10 (7,73 – 19,50) (n=9)
IgA, g/dl	2,77 (2,11 – 391,00) (n=4)	4 (n=1)	1,815 (0,46 – 5,36) (n=10)
IgM, g/dl	15,91 (1,18 – 33,00) (n=4)	1 (n=1)	1,185 (0,42 – 2,44) (n=10)
CA 19-9, kU/l	72,90 (23,40 – 170,50) (n=6)	91,10 (70,40 – 91,70 (n=3)	8,05 (2,50 – 58,30) (n=12)
Kreatinin, mg/dl	0,875 (0,50 – 1,47) (n=12)	0,90 (0,56 – 3,28) (n=15)	1,26 (0,71 – 2,93) (n=17)
INR	1,0 (0,8 – 1,6) (n=13)	1,1 (0,8 – 1,6) (n=15)	1,05 (0,9 – 2,0) (n=14)

AP= Alkalische Phosphatase; gGT= Gamma-Glutamyl-Transferase; ALT= Alanin-Aminotransferase; AST= Aspart-Aminotransferase; Ig= Immunglobulin; CA 19-9= Carbohydrate-Antigen 19-9; INR= International Normalized Ratio

### 3.3.4 Demographische und klinische Angaben bei zur Lebertransplantation gelisteten und nicht gelisteten Patienten

Die im Laufe ihrer Erkrankung zur Lebertransplantation gelisteten Patienten zeigen hinsichtlich demographischer und klinischer Angaben im Vergleich zu nicht gelisteten Patienten keine signifikanten Unterschiede (Tab. 22).

Lediglich bei der Medikation im festgelegten Beobachtungszeitraum zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Prednisolon wurde bei gelisteten Patienten häufiger verabreicht als bei der Vergleichsgruppe (53,6 % vs. 25,0 %).

**Tab. 22:** Demographische und klinische Angaben bei PSC-Patienten, die zur Lebertransplantation (LTX) gelistet oder nicht gelistet wurden; es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen

		zur LTX gelistete Patienten (n = 30)	Nicht gelistete Patienten (n = 30)	p
<b>Demographische Angaben</b>				
	Männliches Geschlecht Anzahl d. Patienten(%)	19 (63,3 %)	19 (63,3 %)	1,000
	Alter bei Erstdiagnose (Jahre), Median (min- max)	33 (16 – 60) (n=19)	34 (16 – 71) (n=17)	0,188
<b>Klinische Angaben</b>				
Neben- erkrankungen	CED	21 (70,0 %)	17 (56,7 %)	0,284
	- Colitis Ulcerosa	18 (60,0 %)	12 (40,0 %)	0,196
	- Morbus Crohn	2 (6,7 %)	4 (13,3 %)	0,671
	AIH- Overlap	2 (6,7 %)	3 (10,0 %)	1,000
	Diabetes	4 (13,3 %)	4 (13,3 %)	1,000
Zirrhose- zeichen	Ösophagusvarizen	22 (73,3 %)	15 (50,0 %)	0,063
	Varizenblutungen	12 (40,0 %)	9 (30,0 %)	0,417
	Aszites	4 (13,3 %)	4 (13,3 %)	1,000
	Splenomegalie	8 (26,7 %)	5 (16,7 %)	0,347
	SBP	12 (44,4 %) (n=27)	7 (29,2 %) (n=24)	0,260
	HE	2 (6,7 %)	1 (3,3 %)	1,000
		2 (6,7 %)	1 (3,3 %)	1,000
Medikation	UDCA	29 (100 %) (n=29)	25 (89,3 %)	0,112
	Prednisolon	15 (53,6 %) (n=28)	6 (25,0 %) (n=24)	<b>0,036</b>
	Azathioprin	4 (14,3 %) (n=28)	4 (15,4 %) (n=26)	1,000

CED= chronisch entzündliche Darmkrankheit; AIH= Autoimmunhepatitis; SBP= spontan bakterielle Peritonitis; HE= hepatische Enzephalopathie; UDCA= Ursodesoxycholsäure

Hinsichtlich der Laborwerte ließen sich zwischen den beiden Gruppen signifikante Unterschiede nachweisen bei AST zu Beobachtungsbeginn und Kreatinin zu Beobachtungsende (Tab. 23). Beide Laborwerte waren bei gelisteten Patienten höher als bei nicht-gelisteten Patienten (AST 66 vs. 41 U/l; Kreatinin 1,035 vs. 0,86 mg/dl).

**Tab. 23:** Laborwerte zu Beobachtungsbeginn- und ende bei PSC-Patienten, die zur Lebertransplantation (LTX) gelistet oder nicht gelistet wurden; Beobachtungsbeginn (obere Zeile) und Beobachtungsende (untere Zeile); es zeigten sich signifikante Unterschiede bei AST zu Beobachtungsbeginn ( $p=0,046$ ) und Kreatinin ( $p=0,009$ ) zu Beobachtungsende; Median (min. – max.)

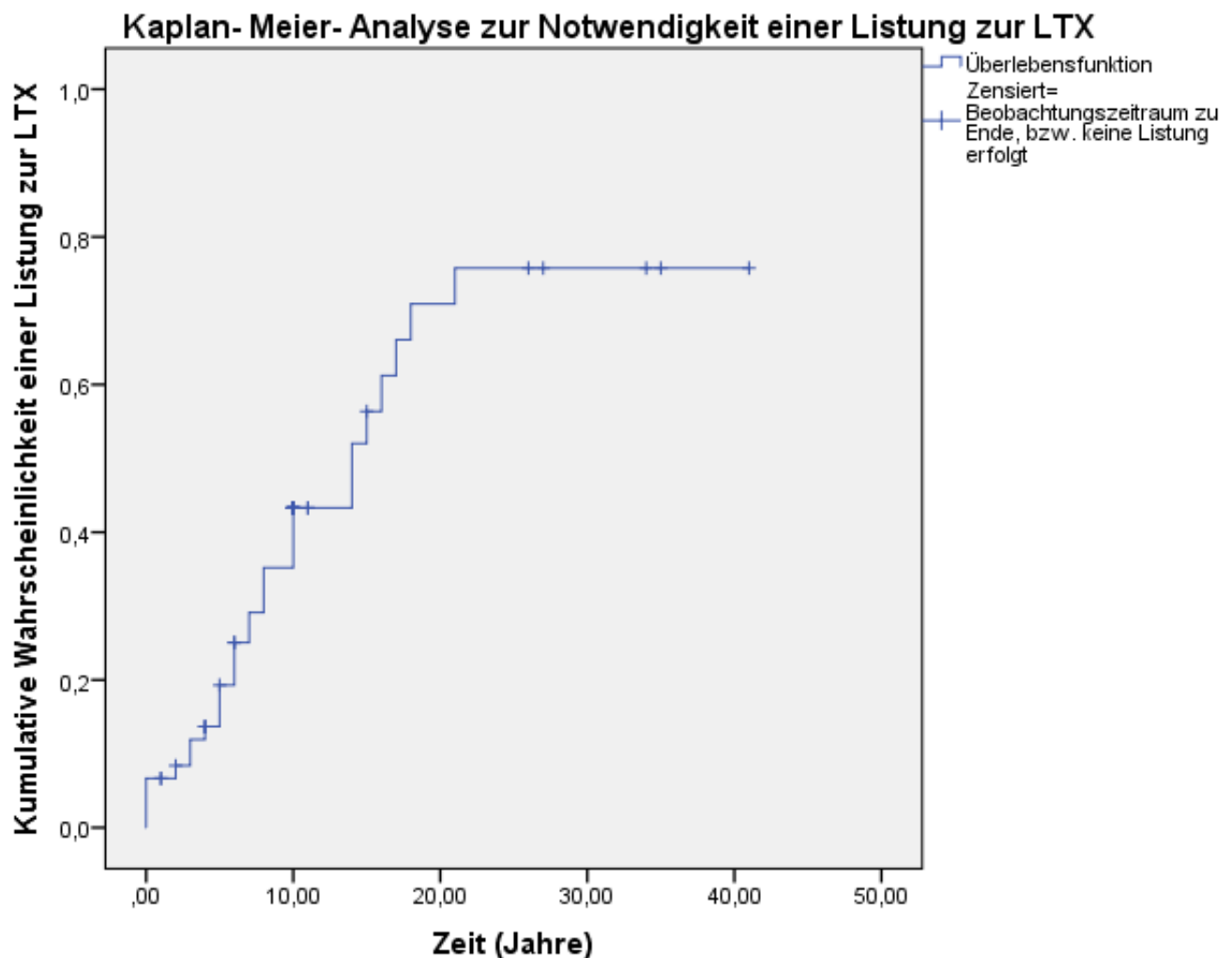
	Zur LTX gelistete Patienten (n = 30)	Nicht gelistete Patienten (n = 30)	P
Gesamtbilirubin, mg/dl	1,64 (0,32 – 30,85)	0,85 (0,21 – 6,32) (n=25)	0,110
	0,82 (0,32 – 15,59)	0,61 (0,22 – 23,14) (n=26)	0,465
AP, U/l	298 (59 – 1722) (n=29)	181,5 (95 – 2114) (n=24)	0,437
	179 (53 – 993)	182 (61 – 674) (n=26)	0,693
gGT, U/l	186,5 (11 – 898)	272 (17 – 3031) (n=25)	0,548
	65 (17 – 620)	143 (15 – 1546) (n=26)	0,148
ALT, U/L	72,5 (12 – 468)	55 (16 – 285) (n=26)	0,079
	29 (7 – 157)	45 (13 – 158) (n=25)	0,072
AST, U/l	66 (6 – 219) (n=27)	41 (11 – 205) (n=25)	<b>0,046</b>
	36,5 (6 – 616)	33,5 (17 – 104) (n=26)	0,799
Thrombozyten, G/l	225,5 (54 – 756)	232 (44 – 447) (n=23)	0,893
	178 (6 – 535)	247 (11- 468) (n=25)	0,352
Albumin, G/l	36,60 (21,60 – 46,60) (n=11)	36,50 (33,00 – 47,40) (n=7)	0,659
	36,55 (8,00 – 49,90) (n=18)	36,25 (9,00 – 46,90) (n=12)	0,851
IgG, g/dl	13,80 (8,51 – 23,80) (n=19)	15,30 (7,72 – 25,10) (n=17)	0,802
	14,70 (7,73 – 32,20) (n=21)	15,90 (9,15 – 27,10) (n=18)	0,526
IgA, g/dl	2,70 (0,25 – 6,04) (n=19)	3,235 (1,41 – 7,14) (n=16)	0,243
	2,23 (0,46 – 6,04) (n=18)	2,90 (1,22 – 6,54) (n=11)	0,317
IgM, g/dl	1,54 (0,29 – 5,16) (n=19)	1,60 (0,76 – 5,02) (n=19)	0,795
	1,135 (0,42 – 4,60) (n=18)	1,23 (0,76 – 5,58) (n=16)	0,695
CA 19-9, kU/l	20,50 (3,80 – 183,00) (n=17)	16,90 (3,10 – 267,00) (n=17)	0,496
	11,30 (2,50 – 145,00) (n=20)	12,80 (2,00 – 272,00) (n=19)	0,376
Kreatinin, mg/dl	0,87 (0,57 – 1,55) (n=26)	0,90 (0,46 – 1,30) (n=21)	0,781
	1,035 (0,62 – 4,38)	0,86 (0,54 – 4,74) (n=25)	<b>0,009</b>
INR	1,0 (0,9 – 1,1) (n=29)	1,0 (0,9 – 1,3) (n=22)	0,456
	1,0 (0,9 – 2,0) (n=25)	1,0 (0,9 – 1,8) (n=24)	0,399

AP= Alkalische Phosphatase; gGT= Gamma-Glutamyl-Transferase; ALT= Alanin-Aminotransferase; AST= Aspart-Aminotransferase; Ig= Immunglobulin; CA 19-9= Carbohydrate-Antigen 19-9; INR= International Normalized Ratio

### 3.3.5 Zeit von Erstdiagnose bis Listung

Es wurde bei allen 60 PSC-Patienten untersucht, wie groß die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Listung bzw. Ende der Beobachtungszeit oder Tod war.

Die mediane Zeit zwischen Erstdiagnose und Listung zur Lebertransplantation betrug 14 Jahre. Innerhalb eines Zeitraums von 10 Jahren nach Diagnosestellung war bei 43,3 % der Patienten eine Listung zur Lebertransplantation erfolgt (Abb. 15).

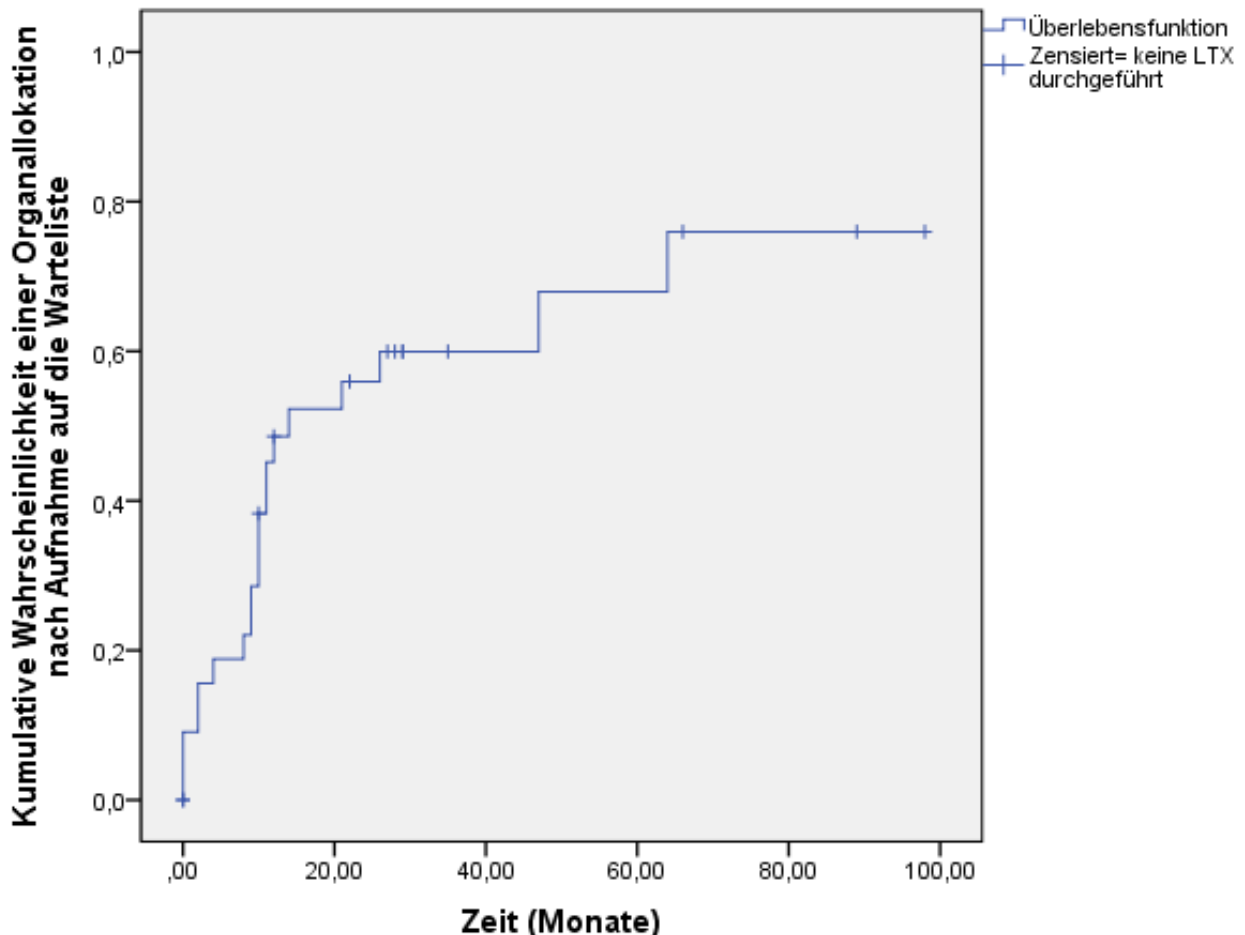


**Abb. 15:** Zeitspanne von Erstdiagnose der PSC bis zur Listung auf die Lebertransplantationsliste, die mediane Zeit zwischen Erstdiagnose und Listung zur Lebertransplantation betrug 14 Jahre; Ereignis= Listung erfolgt; zensiert= keine Listung erfolgt bzw. Beobachtungsende; Gesamtzahl der PSC-Patienten=60; Anzahl der Listungen=30, zensiert=30; LTX=Lebertransplantation

### 3.3.6 Wartezeit der Transplantationspatienten auf der Warteliste

Es wurde für alle 30 gelisteten Patienten untersucht, wie lange sie auf der Warteliste standen bis sie ein Organ erhalten haben. Patienten, die bis zum Ende der Beobachtungszeit noch kein Organ erhalten hatten, wurden zum Stichtag 31.07.2011 zensiert. 3 von den 30 Patienten wurden erneut gelistet, 2 von ihnen haben auch eine Re-LTX erhalten. Diese Patienten werden für die Re-Listung ein zweites Mal in die Berechnung mit einbezogen. Die mediane Wartezeit auf der LTX-Warteliste betrug 14 Monate. Die Wahrscheinlichkeit, 1 Jahr (12 Monate) nach Datum der Listung eine LTX erhalten zu haben, beträgt 48,6 % und nach 2 Jahre (24 Monaten) 59,9% (Abb. 16).

#### Kaplan- Meier- Analyse für die Organallokation nach Aufnahme auf die Warteliste

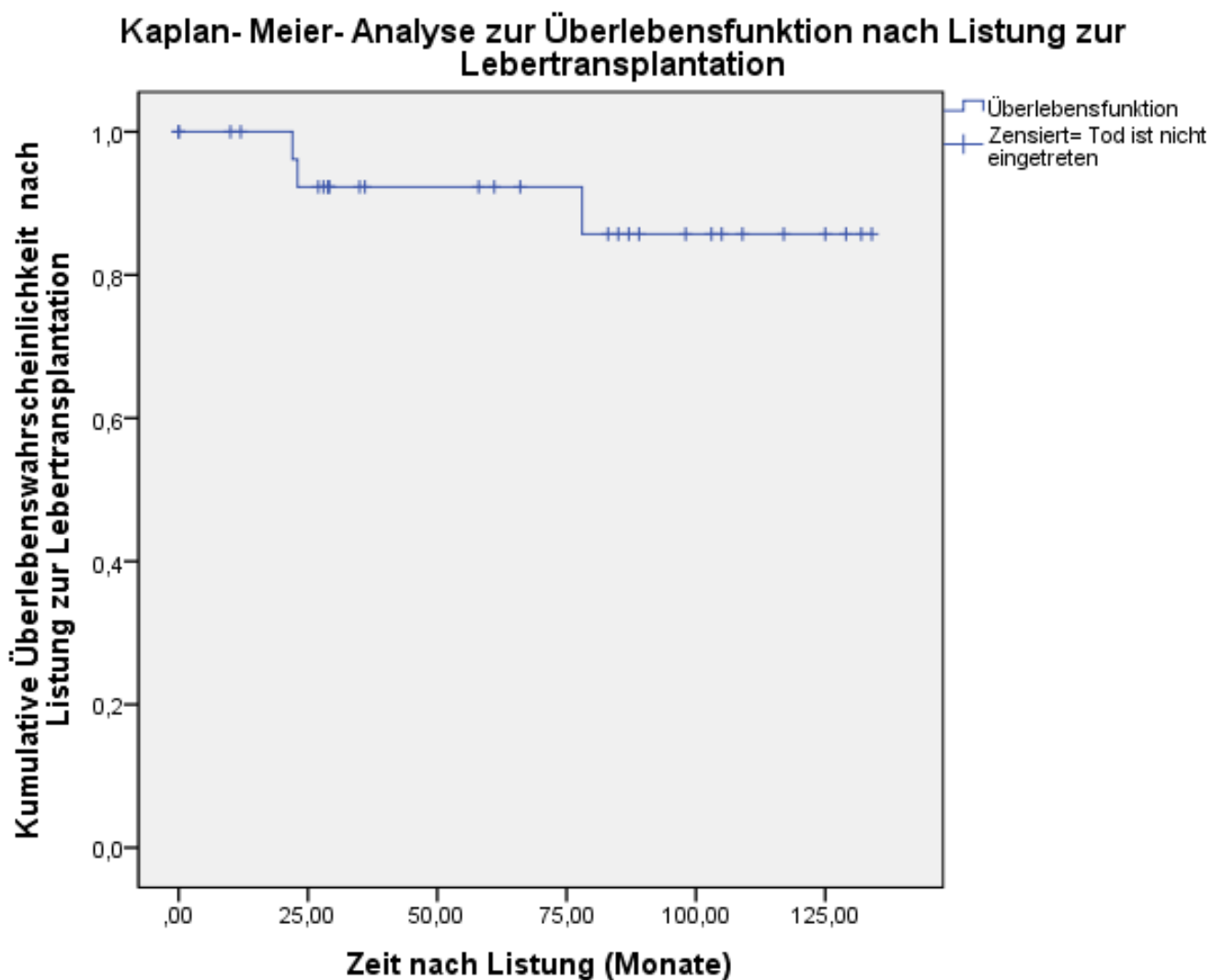


**Abb. 16:** Zeitspanne von Listung bis zur Lebertransplantation (LTX) oder Beobachtungsende; die mediane Wartezeit auf der LTX-Warteliste betrug 14 Monate; Ereignis=LTX (20); zensiert=keine LTX durchgeführt (13) bzw. bis Beobachtungsende; Gesamtzahl der gelisteten Patienten=33 (3 Patienten erneut gelistet)

### 3.3.7 Überlebenszeit nach Aufnahme auf die Warteliste zur Lebertransplantation

Die Untersuchung des Zeitraums von Listung bis Tod wurde für alle 30 gelisteten Patienten durchgeführt. Von den 30 Patienten sind 3 verstorben, davon 2 nach LTX und einer auf der Warteliste.

Es zeigte sich folgendes Ergebnis: Die Wahrscheinlichkeit 1 Jahr nach Listung noch am Leben zu sein betrug 100 %, 2 Jahre nach Listung 92,3 % und 5 Jahre ebenfalls 92,3 % (Abb. 17).



**Abb. 17:** Überlebensfunktion: Zeit von Listung bis Tod oder Ende des Beobachtungszeitraums; Die Wahrscheinlichkeit 1 Jahr nach Listung noch am Leben zu sein betrug 100 %, 2 und 5 Jahre nach Listung 92,3 %; Ereignis= Todesfall (3); zensiert= Tod bis Beobachtungsende nicht eingetreten (27); Gesamtzahl der gelisteten Patienten= 30



### 3.3.8 Vergleich von Wartezeit und Überleben bei Listung vor und nach Einführung des MELD-Scores als Allokationskriterium

Vor dem Jahre 2006 wurde die Listung zur Lebertransplantation mithilfe des CHILD-Pugh-Scores und klinischer Einschätzung des Transplantationskandidaten durch das Transplantationszentrum vorgenommen. Seit 2006 wird die Organverteilung von Eurotransplant unter Berücksichtigung des sog. MELD-Scores durchgeführt.

Nun war es Ziel der Untersuchung herauszufinden, ob sich die Änderung des Verfahrens auf die Wartezeiten der PSC-Patienten auf der Transplantationsliste ausgewirkt hat und ob sich die Überlebenszeit nach Listung geändert hat.

Von den insgesamt 30 gelisteten Patienten wurden 18 vor 2006 und 12 nach 2006 gelistet (Tab. 24). 3 Patienten wurden ein zweites Mal gelistet, jede Listung wird einzeln betrachtet.

**Tab. 24:** Listung der PSC-Patienten zur Lebertransplantation vor und nach 2006; 12 Patienten wurden vor 2006 und 18 Patienten nach 2006 zur Lebertransplantation gelistet

Listungsdatum	Gesamtzahl der gelisteten Patienten	Gesamtzahl Listungen
Listung nach 2006	12	15
Listung vor 2006	18	18
Gesamt	30	33

#### 3.3.8.1 Wartezeit auf der Transplantationsliste vor und nach Einführung des MELD-Scores als Allokationskriterium

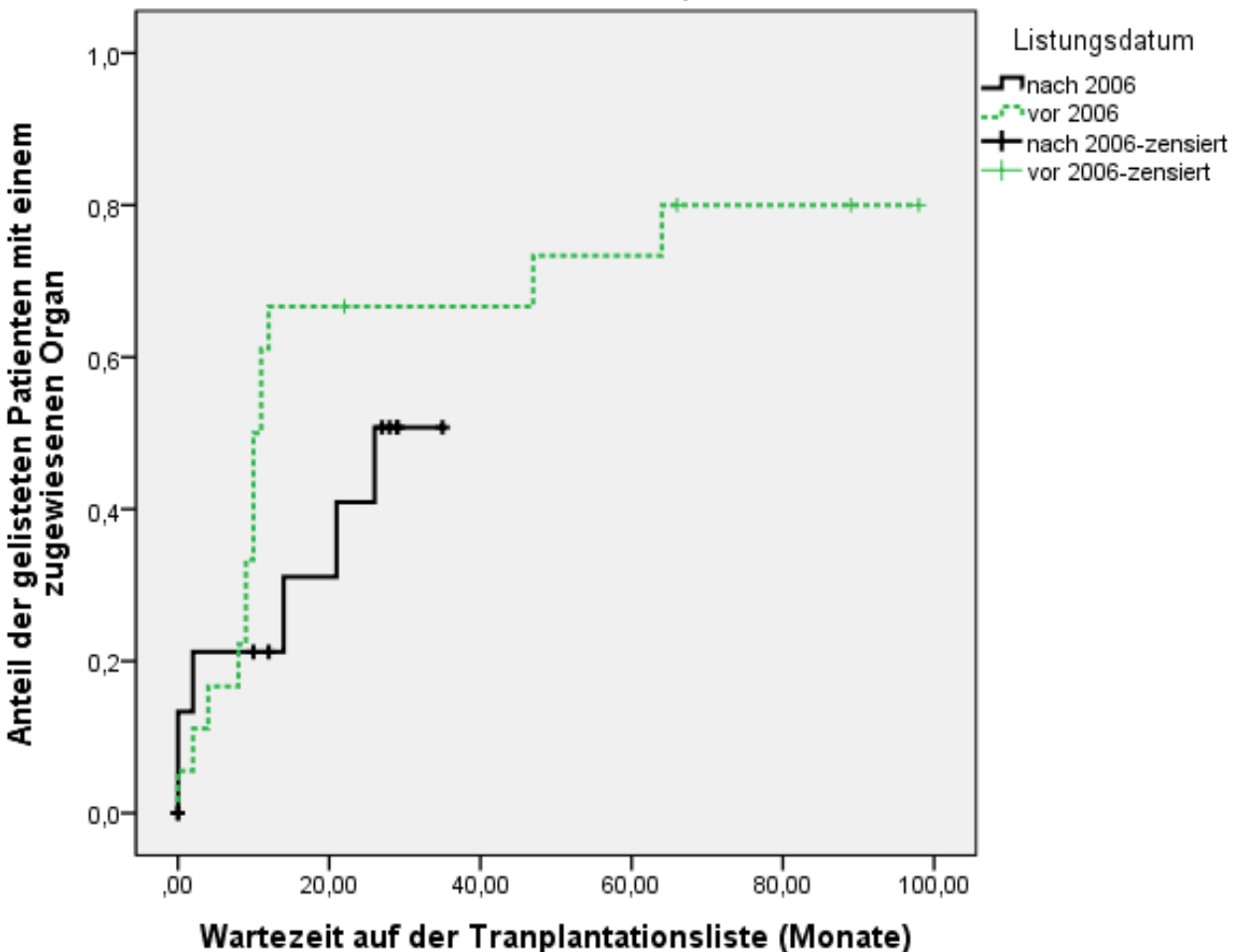
Es wurde die Dauer von der Listung bis zur Lebertransplantation oder Ende des Beobachtungszeitraums bei Listung vor bzw. nach Einführung des MELD-Scores zur Organallokation im Dezember 2006 analysiert. Da 3 Patienten nach erfolgter Lebertransplantation erneut gelistet worden sind, wurden diese für jede ihrer Wartezeiten einzeln aufgeführt. Daher erhöht sich die Zahl der untersuchten statistischen Ereignisse von 30 auf 33 (Tab. 24). Die mediane Wartezeit auf der Transplantationsliste betrug vor 2006 10 Monate und nach 2006 26 Monate (Tab. 25) (Abb. 18). Ein Viertel der Patienten waren bei Listung vor 2006 9 Monate nach Listung transplantiert und nach 2006 14

Monate nach Listung. Die Wartezeit hat sich nach 2006 somit verlängert, dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant (Log Rank (Mantel-Cox)  $p=0,253$ ).

**Tab. 25:** Vergleich der Wartezeiten auf der Transplantationsliste bei Listung vor und nach 2006; die mediane Wartezeit auf der Transplantationsliste betrug vor 2006 10 Monate und nach 2006 26 Monate ( $p=0,253$ )

Listungsdatum	Mediane der Wartezeit Schätzer (Monate)
Listung nach 2006	26,00
Listung vor 2006	10,00

### Kaplan- Meier- Analyse für die Organallokation nach Aufnahme auf die Warteliste zur Lebertransplantation

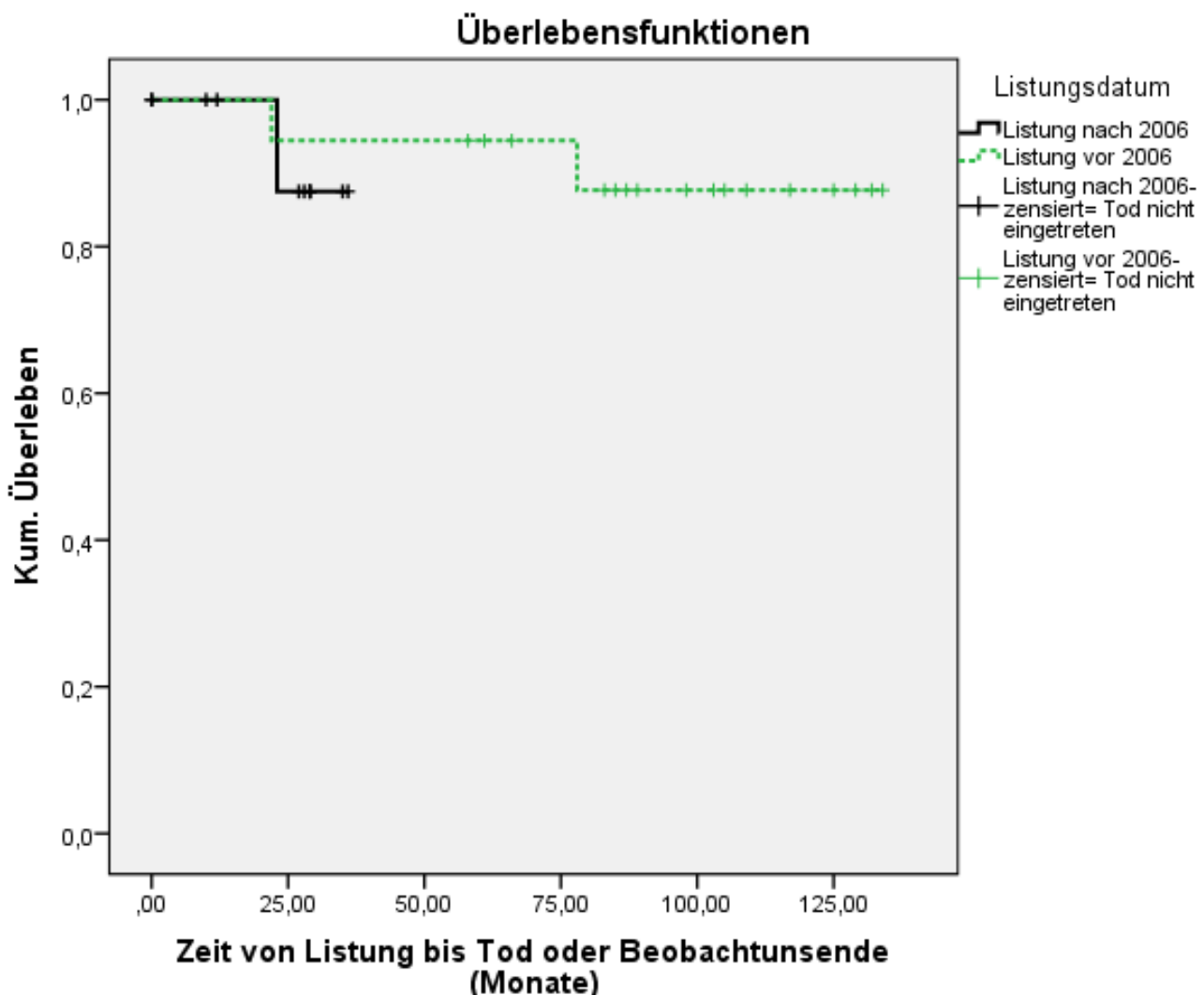


**Abb. 18:** Vergleich der Wartezeiten der PSC-Patienten auf der Transplantationsliste bei Listung vor und nach 2006; es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen; zensiert=Spenderorgan noch nicht erhalten oder Beobachtungszeitraum zu Ende

### 3.3.8.2 Überlebenszeit nach Listung bei Listung vor und nach Einführung des MELD-Scores im Jahre 2006

Es wurde die Überlebenszeit nach Listung für die PSC-Patienten vor und nach Einführung des MELD-Scores 2006 untersucht. Hierbei wurden die Zeitspannen zwischen Listung und Lebertransplantation oder Beobachtungsende vor und nach 2006 verglichen. Die 1-, 2- und 5- Jahres-Überlebensraten betragen vor 2006 100 %, 94,4 % und 94,4 % und nach 2006 100 %, 87,5 % und 87,5 %. 1 Jahr nach Listung waren bei beiden Gruppen noch alle Patienten am Leben (Abb. 19).

Aufgrund der geringen Anzahl von Todesfällen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit bei Patienten mit Listung vor oder nach 2006.



**Abb. 19:** Überlebenszeit der PSC-Patienten nach Listung bei Listung vor und nach 2006; es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen; kum.= kumulativ

### 3.3.9 Laborwerte zum Zeitpunkt der Lebertransplantation bei Listung vor/nach 2006

Es wurden die Laborwerte zum Zeitpunkt der Transplantation im Vergleich bei Patienten mit Listung vor 2006 und bei Patienten mit Listung nach 2006 untersucht (Tab. 26).

Bei fast allen Werten zeigte sich erwartungsgemäß im Verlauf von Listung und Transplantation eine Verschlechterung der Werte und zu Beobachtungsende wieder eine Verbesserung. Diese Tatsache bestätigt die Lebertransplantation als erfolgreiche Therapiemöglichkeit der PSC. Lediglich Albumin, IgG und Kreatinin stiegen nach der Transplantation an.

**Tab. 26:** Laborwerte zum Zeitpunkt der Lebertransplantation (LTX) und Listung bei Listung vor und nach 2006; Signifikante Unterschiede der Laborwerte zeigten sich bei den Parametern Gesamtbilirubin ( $p=0,002$ ), Kreatinin ( $p=0,001$ ) und INR ( $p=0,018$ )

	Listung vor 2006 (n=18)	Listung nach 2006 (n=12)	p
<b>Bei Listung</b>			
Gesamtbilirubin, mg/dl; Median (min- max)	2,27 (0,43- 10,57) (n=9)	8,11 (2,43- 29,48) (n=5)	<b>0,029</b>
AP, U/l	322 (94- 1272) (n=9)	439 (150- 619) (n=4)	0,503
gGT, U/l	165 (29- 350) (n=9)	427 (44- 522) (n=4)	0,106
ALT, U/L	50 (25- 103) (n=9)	58 (24- 199) (n=4)	0,825
AST, U/l	47 (22- 78) (n=7)	70,5 (53- 133) (n=4)	0,073
Thrombozyten, G/l	253 (51- 337) (n=7)	292 (86- 702) (n=4)	0,648
Albumin, G/l	14,40 (3,30- 37,30) (n=7)	k.A.	
Kreatinin, mg/dl	0,85 (0,50- 1,30) (n=7)	0,90 (0,57- 1,47) (n=5)	0,648
INR	1,0 (0,8- 1,3) (n=8)	1,4 (1,0- 1,6) (n=5)	0,171
<b>Bei LTX</b>			
Gesamtbilirubin, mg/dl	2,195 (0,62- 16,71) (n=10)	29,495 (19,98- 35,05) (n=4)	<b>0,002</b>
AP, U/l	348,5 (155- 567) (n=10)	226 (123- 936) (n=4)	0,635
gGT, U/l	186 (39- 435) (n=11)	62 (43- 396) (n=4)	0,571
ALT, U/L	75 (19- 377) (n=11)	88,5 (33- 302) (n=4)	0,661
AST, U/l	64 (11- 794) (n=11)	121,5 (82- 524) (n=4)	0,138
Thrombozyten, G/l	120 (22- 456) (n=11)	120 (67- 229) (n=4)	0,851
Albumin, G/l	36,30 (2,00- 45,30) (n=7)	29 (27,70- 31,20) (n=3)	0,667
Kreatinin, mg/dl	0,83 (0,56- 1,27) (n=11)	1,975 (1,66- 3,28) (n=4)	<b>0,001</b>
INR	1,1 (0,8- 1,3) (n=11)	1,35 (1,2- 1,6) (n=4)	<b>0,018</b>

AP= Alkalische Phosphatase; gGT= Gamma- Glutamyl- Transferase; ALT= Alanin- Aminotransferase; AST= Aspart- Aminotransferase; Ig= Immunglobulin; CA 19-9= Carbohydrate- Antigen 19-9; INR= International Normalized Ratio

Signifikante Unterschiede der Laborwerte zum Zeitpunkt der Transplantation bei Listung vor oder nach 2006 zeigten sich bei den Parametern Gesamtbilirubin, Kreatinin und INR (=Laborwerte des MELD-Scores) (Tab. 26). Alle drei Werte waren bei Patienten mit Listung nach 2006 viel höher als bei Patienten mit Listung vor 2006. Zum Zeitpunkt der Lebertransplantation betrug das Gesamtbilirubin bei gelisteten Patienten vor 2006 im Mittel 2,195 mg/dl und bei gelisteten Patienten nach 2006 29,495 mg/dl, bei Kreatinin 0,83 vs. 1,975 mg/dl und bei INR 1,1 vs. 1,35.

Ein signifikanter Unterschied, der bereits bei Listung bestand, fand sich beim Bilirubin.

Bei Listung vor 2006 betrug der Median des Laborwerts Bilirubins 2,27 mg/dl und bei Listung nach 2006 8,11 mg/dl.

Die zum Zeitpunkt der Lebertransplantation bestehenden Unterschiede zwischen den Gruppen „Listung vor/ nach 2006“ bei den Laborwerten Kreatinin und INR bestanden bei Listung noch nicht.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Beschreibung der Patienten**

#### **4.1.1 Allgemeine Charakteristika der PSC-Patienten**

Die allgemeinen Merkmale der Patienten dieser Studie ähneln denen aus Studien anderer Länder. Die Zusammensetzung der Patientengruppe entsprach mit 63,3 % männlichen und 36,7 % weiblichen Patienten der Literaturlage (Bambha et al., 2003, Broomé et al., 1996, Card et al., 2008).

Es zeigte sich eine starke Assoziation zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Die Prävalenz der CED von 63 % lag erwartungsgemäß zwischen den sehr hohen Prävalenzen in Skandinavien (bis zu 81 %: Broomé et al., 1996) und den relativ geringen Prävalenzen in Spanien (44 %: Escorsell et al., 1994), entsprechend dem Nord-Süd Gefälle der CED-Ausbreitung in Europa. In 34,2 % der Fälle wurde typischerweise zuerst die CED diagnostiziert und dann die PSC. Die mittlere Zeit zwischen den Diagnosen betrug 14 Jahre. Der Anteil der Patienten mit Colitis Ulcerosa unter den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen lag in unserer Studie bei 78,9 % und somit auf ähnlichem Niveau im Vergleich zu 51-87 % in anderen Studien (Broomé et al., 1996; Garioud et al., 2009; Lee et al., 1995; Tischendorf et al., 2007). Mit einem Anteil von 15,8 % an Morbus Crohn und 5,3 % an nicht klassifizierbarer chronisch entzündlicher Darm-krankheit entsprachen die Patienten unserer Studie der Literaturlage (Broomé et al., 1996, Lindkvist et al., 2010).

Eine Autoimmunhepatitis trat bei 8 % der Patienten dieser Studie auf. Dies ist im Gegensatz zu den genannten Studien aus England und Frankreich (4 und 3 %) relativ hoch. Allerdings zeigten bei einer Studie aus Kanada 10 % der Patienten eine AIH (Kaplan et al., 2007).

Zwei Patienten der vorliegenden Studie (3,3 %) entwickelten ein Cholangiozelluläres Karzinom, was eine relativ geringe Rate im Gegensatz zu anderen Studien ist (8 %: Broomé et al., 1996; 13,2 %: Tischendorf et al., 2007).

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der PSC waren die Patienten durchschnittlich 34 Jahre alt. Die PSC wurde somit sehr früh diagnostiziert. Nur in zwei Studien war das Alter bei Erstdiagnose geringer mit 32 Jahren (Aadland et al., 1987; Tischendorf et al., 2007). In anderen Studien lag das Alter bei Erstdiagnose mit 39 Jahren in Schweden (Broomé et al., 1996) , 41 Jahren in Kanada (Kaplan et al., 2007) und 55 Jahren in Großbritannien (Card et al., 2008) deutlich höher. Das könnte zum einen daran liegen, dass bei einigen Studien minderjährige Patienten ausgeschlossen wurden (in der hier vorliegenden Studie war der jüngste Patient 16 Jahre alt), zum anderen liegen die Untersuchungszeiträume der genannten Studien teilweise schon länger zurück. Aufgrund neuerer bildgebenden Verfahren wie MRCP und hochauflösender Sonografie kann heutzutage eine frühzeitige Diagnosestellung der PSC ermöglicht werden, wenn beispielsweise nur mäßig erhöhte Laborparameter und geringfügige oder fehlende Symptome eine ERC als invasive Maßnahme noch nicht indizieren.

Die Patientenzahl dieser Studie lag mit 60 Patienten im Vergleich zu anderen Studien mit 22 bis 273 Patienten im unteren Bereich der Spannweite (Bambha et al., 2003; Brandsaeter et al., 2003a; Lidén et al., 2000; Tischendorf et al., 2007).

Bei der Analyse der Laborwerte zeigten sich folgende Auffälligkeiten: Die Cholestaseparameter AP und gGT waren bei den PSC- Patienten unserer Studie erwartungsgemäß erhöht (AP zu Beobachtungsbeginn 292 U/l und Beobachtungsende 182 U/l; gGT 220 bzw. 95,5 U/l). Auch die Transaminasen waren leicht erhöht (Beobachtungsbeginn ALT: 61,5 U/l, AST: 57 U/l, Beobachtungsende ALT: 38 U/l; AST: 33,5 U/l). Erhöhte Cholestaseparameter und leicht erhöhte Aminotransferasespiegel bei PSC- Patienten fanden sich auch in der Literatur (Boberg et al., 2011). Ein leicht erhöhter Bilirubin Spiegel, sowie deutlich erhöhte IgG und IgM-Werte, wie sie bei einer norwegischen Studie beschrieben wurden, konnten in unserer Studie nicht ermittelt werden (Boberg et al., 2011).

Bei allen untersuchten Laborwerten, mit Ausnahme des IgG, zeigte sich eine Senkung der Werte im Verlauf von Beobachtungsbeginn zum Beobachtungsende. Dieser Effekt ist möglicherweise auf die Wirkung der eingenommenen Medikamente, z.B. UDCA, zurückzuführen.

Der Autoantikörper ANCA war erwartungsgemäß bei vielen der PSC-Patienten nachweisbar. Mit einem positiven ANCA-Nachweis bei (45,7 %) lagen unsere Patienten im unteren Bereich der Literaturlage von 44-80 % (Lindgren et al., 2000; Schwarze et al., 2003; Stoffel et al., 1996).

#### **4.1.2 Überleben**

Zu Beobachtungsende am 31.07.2011 waren 4 Patienten (6,7 %) verstorben. Diese Sterberate von 6,7 % in 10 Jahren ist relativ gering im Gegensatz zu einer Rate von 24,6 % verstorbener Patienten in 15 Jahren bei einer britischen Studie (Card et al., 2008). Die PSC-Patienten der Bonner Unikliniken scheinen eine relativ gute Prognose zu haben im Vergleich zu den Patienten der britischen Studie.

Die mittlere Zeit zwischen PSC-Erstdiagnose und Tod bzw. Lebertransplantation betrug 11 Jahre. Dies entspricht der Literaturlage. In einer schwedischen Studie lag die mittlere Zeit zwischen PSC-Erstdiagnose und Transplantation oder Tod bei 12 Jahren (Broomé et al., 1996), in einer Studie aus Hannover bei 9,6 Jahren (Tischendorf et al., 2007).

66,6% der Patienten haben bis zum Beobachtungsende 31.07.2011 transplantationsfrei überlebt. Die mittlere Zeit zwischen PSC-Erstdiagnose und Tod bzw. Lebertransplantation betrug 11 Jahre. Dieses Ergebnis ähnelt dem der schwedischen Studie mit einer mittleren Dauer von 12 Jahren von Erstdiagnose bis Tod bzw. Lebertransplantation (Broomé et al., 1996).

Die Wahrscheinlichkeit, 10 Jahre nach PSC-Erstdiagnose transplantationsfrei am Leben zu sein betrug in unserer Studie 100 %, nach 15 Jahren 88,6 % und nach 20 Jahren 67,8 %. Im Vergleich zu anderen Studien, die eine transplantationsfreien 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von nur 79 % aufwiesen, liegt die Wahrscheinlichkeit, relativ lange mit PSC zu überleben, ohne eine Transplantation zu erhalten, bei den Bonner PSC-Patienten deutlich höher wie (Gariod et al., 2009).



## 4.2 Subgruppen der PSC

Im Kollektiv der Bonner PSC-Patienten ließen sich 6 verschiedene Subgruppen detektieren. Beim Vergleich von klinischen und demographischen Angaben innerhalb der Gruppen zeigten sich bei den Subgruppen „Altersgruppen bei PSC-Diagnosestellung“, „Patienten mit und ohne CED“, „Patienten mit und ohne AIH-PSC-Überlappungssyndrom“ zum Teil deutliche Unterschiede. Bei Patienten mit rein intrahepatischem vs. kombiniertem extra- und intrahepatischem Befallsmuster der PSC zeigten sich keine deutlichen Unterschiede. Erwartungsgemäß unterschieden sich transplantierte Patienten von nicht transplantierten Patienten und zur Transplantation gelistete zu nicht gelisteten Patienten teilweise erheblich.

### 4.2.1 Altersgruppen bei PSC-Erstdiagnose

Entgegen der Erwartungen zeigten sich in unserer Studie zwei Gipfel in der Altersverteilung der Patienten bei Diagnosestellung. Zum einen gab es die jüngeren Patienten von 16-40 Jahren und zum anderen die älteren Patienten von 41-80 Jahren. Besonders auffällig war, dass im Alter zwischen 39 und 50 Jahren keine einzige Diagnosestellung der PSC erfolgte.

In den meisten Studien zeigte sich keine Zweiteilung der Altersverteilung bei Erstdiagnose. In der britischen Studie an 223 Patienten zeigte sich beispielsweise nur ein Altersgipfel der PSC-Erstdiagnose (Card et al., 2008). Dieser lag bei Patienten im Alter von 45 bis 74. Ein deutlicher Gipfel in jüngeren Jahren fehlte somit.

Ein ähnliches Phänomen der Altersverteilung wie in unserer Studie wurde erstmals in einer japanischen Studie an 192 Fällen beobachtet (Takikawa et al., 1996). Hier zeigten sich zwei Gipfel in der Altersverteilung bei Diagnosestellung bei 20-30 Jahren und bei 50-70 Jahren. Der erste Gipfel der Altersverteilung lag somit etwas früher als in unserer Studie. Auffällig ist außerdem, dass in der japanischen Studie zwar zwei Altersgipfel hervorstachen, es jedoch trotzdem PSC-Erstdiagnosen in den dazwischenliegenden Altersstufen gab. In einer kanadischen Studie mit 49 Fällen wurden ebenfalls zwei Altersgruppen genannt, welche besonders prädestiniert für eine PSC-Erstdiagnose sind:

18-35 Jährige und über 65 Jährige (Kaplan et al., 2007). Der zweite Altersgipfel liegt somit geringfügig höher als bei unserer Studie. Bemerkenswert ist auch hier, dass wie in der japanischen Studie generell in allen Altersstufen PSC-Erstdiagnosen zu verzeichnen waren. In unserer Studie gab es im Alter von 39-50 Jahren keine einzige PSC-Diagnose. Das könnte daran liegen, dass in unserer Studie, im Gegensatz zur japanischen Studie mit 192 Fällen, nur 60 Patienten untersucht wurden und nur bei 36 Patienten Angaben zum PSC-Erstdiagnosedatum gemacht wurden. Da dieses Phänomen allerdings in anderen Studien nicht beobachtet wurde, könnte es aber auch als eine Besonderheit der Bonner Patienten angesehen werden (Card et al., 2008).

Eine Besonderheit dieser Arbeit liegt darin, dass zum ersten Mal systematisch untersucht wurde, inwiefern sich die Patienten der beiden Altersgipfel bei PSC-Erstdiagnose voneinander unterscheiden. Dies wurde in anderen Studien bisher nur bruchstückhaft untersucht.

Hinsichtlich des Geschlechts, des Auftretens von Nebenerkrankungen wie Diabetes, dem Auftreten von Zirrhosezeichen und Komplikationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Der Verlauf der PSC scheint somit nicht vom Erstdiagnosedatum abhängig zu sein.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen traten zwar bei den jüngeren Patienten häufiger auf als bei den Älteren (72,4 % vs. 42,9 %), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p=0,190$ ).

Laut der schwedischen Studie hatte das Alter nur einen Einfluss auf CED-assoziierte PSC (Lindkvist et al., 2010). Die Studie zeigte eine steigende Inzidenz von CED-assoziiierter PSC bei zunehmendem Alter. Dieser Effekt konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden.

Hinsichtlich der Medikation mit Prednisolon und Azathioprin zeigten sich zwischen den beiden Altersgruppen erhebliche Unterschiede. Den jüngeren Patienten wurde viel häufiger Prednisolon verabreicht als den Älteren (56 % vs. 14 %). Azathioprin erhielten 25,9 % der Jüngeren und keiner der älteren Patienten. Das liegt vermutlich daran, dass die jüngeren Patienten auch häufiger an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

litten als die Älteren (72,4 % vs. 42,9 %) und die genannten Medikamente bekanntermaßen zur Standardtherapie der CED gehören.

Signifikante Unterschiede der Laborwerte zwischen den beiden Gruppen ergaben sich bei ALT zu Beobachtungsbeginn ((Median) Gruppe 1: 82 U/l vs. Gruppe 2: 33 U/l) und gGT (65 U/l vs. 428 U/l) und INR (1,0 vs. 1,1) bei Beobachtungsende. Die Leberschädigung scheint bei den älteren Patienten zwar zu Beobachtungsbeginn einen geringeren Umfang zu haben, sie scheint aber im Verlauf der Erkrankung stärker fortgeschritten zu sein im Vergleich zu den jüngeren Patienten.

Bei der Analyse der Autoantikörper zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen bei ANCA. Bei 73,3 % (n=14) der jüngeren Patienten war ANCA positiv, jedoch nur bei 20 % (n=1) der älteren Patienten. Dieses Ergebnis lässt die Frage aufkommen, ob die Hypothese der autoimmunen Genese der PSC möglicherweise nur bei jüngeren Patienten zutrifft, bei älteren Patienten jedoch eine andere Krankheitsgenese eine Rolle spielt.

#### **4.2.2 Patienten mit und ohne CED**

Zwar wurden schon mehrfach Studien darüber geführt, wie sich PSC-CED-Patienten im Gegensatz zu reinen CED Patienten unterscheiden, jedoch wurde nur selten der Unterschied zwischen PSC-Patienten mit und ohne CED untersucht (Loftus et al., 2005; Sokol et al., 2008). Dies war unter anderem Ziel dieser Studie.

Eine stark verminderte Männerrate (42,2 %) in der Gruppe der Patienten ohne CED, wie sie in einer amerikanischen Studie vorhanden war, zeigte sich in unserer Studie nicht (Rabinovitz et al., 1990). Hier lag die Männerrate bei Patienten ohne CED bei 68,2 % und somit ähnlich der Rate bei Patienten mit CED bei 60,5 %.

In dieser Studie zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Ausbildung von Zirrhosezeichen (47,4 % vs. 86,4 %) insbesondere von Varizenblutungen (5,3 % vs. 27,3 %). Sie traten bei Patienten mit CED seltener auf als bei Patienten ohne CED. Diese Tatsache lässt die Vermutung aufwerfen, dass eine Komorbidität der PSC-Patienten mit CED möglicherweise den Krankheitsverlauf und die Progression der Leberzirrhose mildert

oder verzögert. Auch die Ergebnisse der Blutuntersuchungen stützen diese Hypothese: Patienten mit CED hatten zu Beobachtungsbeginn signifikant niedrigeres Gesamtbilirubin (Median: 0,76 vs. 1,67 mg/dl) und AST-Werte (45 vs. 71 U/l) als Patienten ohne CED. Patienten mit PSC und CED scheinen einen milderen Krankheitsverlauf zu haben als Patienten ohne CED.

Es zeigte sich hinsichtlich des Nachweises von ANCA ein signifikanter Unterschied: bei Patienten mit CED wurde ANCA häufiger positiv nachgewiesen als bei Patienten ohne CED (76,2 % vs. 21,4 %). Das lässt die Frage aufwerfen, ob die CED-assoziierte PSC eine andere Krankheitsgenese, vermutlich mit autoimmunem Hintergrund, besitzt.

In einer amerikanischen Studie zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied bei der Häufigkeit des ANCA-Nachweises bei Patienten mit oder ohne CED (81 % vs. 93 %) (Angulo et al., 2000). Bei den weiteren Autoantikörpern ANA SMA und AMA konnte sowohl bei der genannten Studie, als auch bei unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen feststellen.

#### **4.2.3 Patienten mit und ohne PSC-AIH-Überlappungssyndrom**

Eine Autoimmunhepatitis trat bei 8 % der Patienten dieser Studie auf. Diese Prävalenz ist im Gegensatz zu genannten Studien aus England und Frankreich (4 und 3 %) relativ hoch. Allerdings zeigten bei einer Studie aus Kanada 10 % der Patienten eine AIH (Kaplan et al., 2007).

In unserer Studie war der Hauptteil der Patienten mit AIH-PSC-Überlappungssyndrom weiblich (60 %). Dieses Ergebnis war allerdings nicht signifikant. Von einer erhöhten Frauenrate von 55 % innerhalb der Patienten mit dieser Krankheitskombination berichtete bereits eine andere Studie (Gregorio et al., 2001). Eine ähnlich wie bei der klassischen PSC erhöhte Männerrate (81 %) konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden (Lüth et al., 2009).

Das Alter bei Diagnose lag bei Patienten mit PSC-AIH-Überlappungssyndrom mit 25 Jahren deutlich niedriger als bei Patienten ohne dieses Syndrom mit 33 Jahren. Auch dieses Ergebnis war allerdings nicht signifikant. Dieses Phänomen wurde bereits in

einer italienischen Studie beschrieben (Floreani et al., 2005). Hier war das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose bei Patienten mit AIH-PSC-Überlappungssyndrom mit 21,4 Jahre signifikant niedriger als bei Patienten mit einer klassischen PSC mit 32,3 Jahre. Patienten mit AIH-PSC-Überlappungssyndrom scheinen also bevorzugt jüngere Patienten zu sein.

Einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab sich im Auftreten von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. In der Gruppe der Patienten mit AIH-PSC-Überlappungssyndrom litt nur ein Patient (20 %) unter einer CED, in der Gruppe der klassischen PSC-Patienten waren es hingegen 67,3 %. Dieses Ergebnis stimmt mit den Beobachtungen der italienischen Studie überein (Floreani et al., 2005). Patienten mit AIH-PSC-Überlappungssyndrom litten auch hier mit 28,5 % deutlich seltener an einer CED als Patienten mit einer klassischen PSC (61,7 %).

Ein typischer Patient unserer Studie mit AIH-PSC-Überlappungssyndrom war somit weiblich, jung und zeigte keine Komorbidität mit CED.

Im Verlauf der Erkrankung zeigten die Patienten mit AIH-PSC-Überlappungssyndrom häufiger Komplikationen einer Leberzirrhose, wie eine spontan bakterielle Peritonitis (40 % vs. 1,8 %) und eine hepatische Enzephalopathie (40 % vs. 1,8 %), wenngleich sich das generelle Auftreten von Zirrhosezeichen nicht signifikant unterschied (80 % vs. 60 %). Das könnte darauf hinweisen, dass Patienten mit AIH-PSC-Überlappungssyndrom möglicherweise zu einem schwereren Verlauf der Zirrhose neigen.

Die Medikation der Patienten mit AIH-PSC-Überlappungssyndrom entsprach den Empfehlungen der European Association for the Study of the Liver (EASL): Alle Patienten unserer Studie erhielten UDCA und Prednisolon, 40 % von ihnen zusätzlich Azathioprin (Beuers et al., 2003). Deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen lagen in der Medikation mit Prednisolon vor. Während alle Patienten mit Überlappungssyndrom Prednisolon erhielten, waren es bei Patienten mit einer klassischen PSC nur 39,2 %.

Bei der Analyse der Labortwerte zeigte sich, dass der Thrombozytenspiegel im Serum sowohl zu Beobachtungsbeginn (Median: 58,5 vs. 232 G/l) als auch bei Beobachtungsende (95 vs. 216 G/l) bei Patienten mit AIH-Überlappungssyndrom niedriger war als bei

Patienten ohne dieses Syndrom. Der erniedrigte Thrombozytenspiegel bei AIH-PSC-Überlappungssyndrom-Patienten könnte durch autoimmunologisch vermehrten Abbau von Thrombozyten in der Milz durch die Autoimmunhepatitis erklärt werden. Es könnte aber auch Merkmal einer stark fortgeschrittenen Lebererkrankung sein.

Zu Beobachtungsende waren auch die Werte der Cholestaseparameter AP (82,5 vs. 189 U/l) und Gamma-GT (22,5 vs. 114 U/l) bei Patienten mit AIH-Überlappungssyndrom niedriger als bei der Vergleichsgruppe. Dies passt zum typischen Laborbefund eines AIH-Patienten: Bei AIH-Patienten sind Cholestaseparameter normalerweise weniger prominent als bei PSC-Patienten (Johnson et al., 1991). Das biochemische Profil eines Patienten mit AIH zeigt typischerweise Zeichen eines hepatozellulären Schadens mit bis zu 10fach erhöhten Transaminasewerten (Johnson et al., 1991). Bei den weiteren untersuchten Laborwerten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Ein leicht erhöhter Spiegel an IgG (16,55 mg/dl zu Beobachtungsbeginn und 18,00 mg/dl zu Beobachtungsende) zeigte sich sowohl in unserer Studie als auch bei einer norwegischen Studie (Boberg et al., 1996).

Patienten mit AIH-PSC-Überlappungssyndrom wiesen niedrigere Cholestaseparameter und Thrombozyten auf als Patienten mit einer klassischen PSC.

Bei jeweils einem AIH-PSC-Überlappungssyndrompatienten unserer Studie konnte ANCA und SMA nachgewiesen werden. In einer Studie an 27 Kindern mit diesem Überlappungssyndrom ließen sich bei 22 % der Patienten SMA und ANA nachweisen und bei 74 % ANCA (Gregorio et al., 2001). Ein verwertbarer Vergleich war aufgrund der geringen Zahl an Antikörperuntersuchungen in unserer Studie nicht möglich.

Die Validität dieser Subgruppenanalyse muss allerdings aufgrund der geringen Patientenzahl von 5 Personen in der Gruppe der PSC-AIH-Überlappungssyndrom-Patienten kritisch betrachtet werden. Zukünftige Studien an einem größeren Patientenkollektiv sind notwendig, um die Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen näher zu analysieren.

## 4.3 PSC und Lebertransplantation

### 4.3.1 Allgemeine Charakteristika der transplantierten Patienten

Die Hälfte der Bonner PSC-Patienten (30) wurde im Laufe ihrer Erkrankung für eine Lebertransplantation gelistet und 18 davon haben eine Lebertransplantation erhalten. Mit einer Transplantationsrate von 30 % liegt Bonn im Mittelfeld der internationalen Studien. Die Transplantationsraten variieren je nach Studie von 6 bis 39 % (Bergquist et al., 2007; Broomé et al., 1996; Card et al., 2008; Garioud et al., 2009; Tischendorf et al., 2007).

Das durchschnittliche Alter bei Transplantation betrug bei den Bonner Patienten 42 Jahre. Die Patienten waren somit geringfügig jünger bei Transplantation als in vergleichbaren Studien (43 bis 46 Jahre) (Brandsaeter et al., 2003a; Campsen et al., 2008; Garioud et al., 2009; Lidén et al., 2000)

Bei der Analyse der Laborwerte zeigte sich erwartungsgemäß im Verlauf von Listung zu Transplantation eine Verschlechterung der Werte und zu Beobachtungsende eine Verbesserung. Dieses Ergebnis unterstreicht die Tatsache, dass die Lebertransplantation momentan die einzige potentiell kurative Therapiemöglichkeit der PSC ist.

Lediglich Albumin, IgG und Kreatinin stiegen nach der Transplantation leicht an. Die Werte lagen allerdings immer noch im Referenzbereich.

Hinsichtlich demographischer und klinischer Angaben zeigten sich beim Subgruppenvergleich von transplantierten und nicht transplantierten sowie zur Transplantation gelisteten und nicht gelisteten Patienten keine signifikanten Unterschiede. Es scheint also keine typischen Charakteristika zu geben, die eine Prädisposition für eine spätere Notwendigkeit einer Transplantation sicher vorhersehen lassen. Erwartungsgemäß zeigten transplantierte Patienten zu Beobachtungsende im Gegensatz zu nicht transplantierten Patienten bessere Laborwerte, insbesondere bei den Transaminasen (ALT: 19 vs. 41 U/l; AST: 17,5 vs. 40,5 U/l) und den Cholestaseparametern (AP: 98 vs. 217,5 U/l; gGT: 30 vs. 145,5 U/l).

Die mediane Zeit von Erstdiagnose PSC bis zur Aufnahme auf die Warteliste für eine Lebertransplantation betrug 14 Jahre. Dieses Ergebnis unterstreicht den Status der PSC

als progredient verlaufende Krankheit, bei der die einzige kurative Therapieoption bisher nur die Lebertransplantation ist. Die mediane Wartezeit für alle 30 gelisteten Patienten auf der LTX-Warteliste betrug 14 Monate. In der schwedischen Studie betrug die mediane Wartezeit auf der Transplantationsliste nur 35 Tage (Brandsaeter et al., 2003a). Hierbei muss angemerkt werden, dass die PSC in Skandinavien eine höhere Prävalenz als hierzulande hat. Es kann spekuliert werden, ob die Lebertransplantation bei PSC-Patienten in den skandinavischen Ländern eine höhere Priorität hat, als es beispielsweise in Deutschland der Fall ist. Die Wahrscheinlichkeit 1 Jahr nach Listung noch am Leben zu sein betrug 100 %, 2 Jahre 92,3 % und 5 Jahre 92,3 % und 10 Jahre 85,7 %. Sie war somit deutlich höher als in der schwedischen Studie der eine 5- und 10-Jahres Überlebensrate bei PSC-Patienten nach Akzeptanz auf der Warteliste von 68 und 58 % zeigte (Brandsaeters et al., 2003a). Die Bonner Patienten hatten also trotz langer Wartezeit eine relativ gute Prognose nach Listung.

#### **4.3.2 Vergleich von Wartezeit und Überleben bei Listung vor und nach Einführung des MELD-Systems als Allokationsverfahren**

Die vorliegende Studie hat die Veränderungen in der Wartezeit auf der Transplantationsliste vor und nach Einführung des MELD-Systems 2006 als Organallokationskriterium analysiert.

Die mediane Wartezeit betrug vor der MELD-Einführung 10 Monate und nach der MELD-Einführung 26 Monate. Der Unterschied zwischen den Wartezeiten war infolge der geringen Fallzahl aber nicht signifikant. Eigentlich war davon auszugehen, dass mit Einführung des MELD-Systems die Wartezeit abnimmt, so wie es auch in einer amerikanischen Studie beobachtet werden konnte (vor MELD-Einführung 253 Tage, nach der MELD-Einführung 105 Tage) (Goldberg et al., 2011). Dies war in unserer Studie für PSC-Patienten nicht der Fall.

Auch das Überleben nach Listung wurde in unserer Studie für beide Gruppen untersucht.

Die Einführung des MELD-Systems 2006 als Allokationsverfahren hatte keine signifikante Auswirkung auf das Überleben nach Listung. Die 1-, 2- und 5- Jahres-



überlebensraten betragen vor 2006 100 %, 94,4 % und 94,4 % und nach 2006 100 %, 87,5 % und 87,5 %. 1 Jahr nach Listung waren bei beiden Gruppen noch alle Patienten am Leben.

Die Wartezeit auf der Transplantationsliste war nach 2006 länger und auch das Überleben nach Listung war nach 2006 geringfügig schlechter. Jedoch waren diese Unterschiede in beiden Fällen nicht signifikant.

Das MELD-System scheint somit zwar ein angemessenes Allokationsverfahren für Lebertransplantationen zu sein, jedoch scheinen die PSC-Patienten davon nicht stärker zu profitieren als vom vorherigen System.

Allerdings muss die Validität der Ergebnisse dieser Untersuchung auch kritisch betrachtet werden, da es sich um eine Studie an relativ wenigen Patienten handelt. Um die Auswirkung der Umstellung des Allokationsverfahrens auf die PSC-Patienten genauer zu analysieren, sollten in Zukunft größere Studien an größeren Patientenkohorten durchgeführt werden.

Die Laborwerte der beiden Patientengruppen unterschieden sich erwartungsgemäß deutlich. Patienten mit Listung nach 2006 zeigten zum Zeitpunkt der Transplantation signifikant höhere Werte bei den Parametern Gesamtbilirubin, Kreatinin und INR im Gegensatz zu Patienten mit Listung vor 2006 (Gesamtbilirubin: 8,11 vs. 2,27mg/dl, Kreatinin: 1,96 vs. 0,83 mg/dl, INR 1,35 vs. 1,1). Dies lässt sich damit erklären, dass sich aus diesen 3 Parametern der MELD-Score errechnen lässt. Generell zeigten die Patienten bei Listung nach 2006 schlechtere Laborwerte bei Transplantation, aber auch schon bei Listung. Die Patienten mit Listung nach 2006 waren somit zum Zeitpunkt der Listung bereits in einem schlechteren Gesundheitszustand als die Patienten, die vor 2006 gelistet wurden. Das bestätigt das Prinzip des MELD-Systems, welche die kränksten Patienten bei der Organallokation bevorzugt. Leider war unsere Patientenzahl in dieser Studie relativ gering und bei Vielen fehlten Untersuchungen zu bestimmten Laborwerten. Daher ist es umso wichtiger, in Zukunft größere, kontrollierte Studien durchzuführen, um diesen Effekt langfristig zu analysieren.

Sicherlich ist das MELD-System als einfaches und objektives System ein Fortschritt in der Transplantationsmedizin und gerade durch die Einführung der Ausnahmeregelungen für genetische, cholestatische und neoplastische Erkrankungen, bei denen der MELD

die Krankheitsschwere nicht reflektiert, wurde auch Patienten mit PSC eine angemessene Chance zur Transplantation gegeben. Jedoch zeigen besonders die häufigen Erneuerungen der Standard-Exceptions, dass dieses System noch nicht perfekt ist und sich noch im Prozess der Optimierung befindet. Durch die Novellierung der Standard Exceptions 2008 wurde bereits einer Benachteiligung von Patienten mit cholestatischen Erkrankungen wie der PSC entgegengewirkt.

Im bisherigen System kann sich durch die regelmäßige Rezertifizierung des „labMELDs“ die Priorität des Patienten auf der Warteliste ständig dynamisch verändern. Die Wartezeit spielt dabei keine Rolle. Im März 2012 wurden die Leistungskriterien des MELD für PSC-Patienten erneut geändert. Im bisherigen MELD-System hat die Wartezeit deutlich an Gewichtung verloren. In den neuen Regelungen wurde erstmals wieder die Wartezeit als Allokationskriterium integriert. Somit haben Patienten mit einem niedrigeren MELD-Wert, aber möglicherweise besseren Erfolgsaussichten nach der Transplantation, die Chance eine höhere Priorität auf der Transplantationswarteliste zu erlangen. Ob sich diese Veränderung zugunsten der PSC-Patienten entwickelt, wird sich in Zukunft zeigen. Weitere Studien sollten dies überprüfen. Ausführliche Analysen in den folgenden Jahren müssen zu einer kontinuierlichen Verbesserung des bereits bestehenden Systems führen, damit Patienten mit PSC eine effiziente und gerechte Organvergabe gewährleistet werden kann.

#### **4.4 Limitierungen der Studie**

Eine Hauptschwäche der Studie liegt darin, dass wir, wie in anderen datenbasierten retrospektiven Studien auch, auf die Qualität der vorhandenen Daten der klinischen Dokumentation angewiesen waren. Wir hatten keinen direkten Zugang zu den Patienten und konnten nicht jeden Krankheitsverlauf individuell bewerten.

Eine weitere Schwäche war die teilweise lückenhafte Dokumentation der Krankheitsverläufe bei einigen Patienten. Einige Parameter wären interessant zu untersuchen gewesen, wie z.B. der Gewichtsverlust im Laufe der Erkrankung, die Raucherquote oder der Alkoholkonsum. Diese Analyse war jedoch aufgrund lückenhafter Dokumentation

nicht möglich. Außerdem zeigte sich das Problem, dass das Datum der PSC-Erstdiagnose in einigen Fällen in den Unterlagen nicht auffindbar war, insbesondere wenn Patienten erst im Verlauf ihrer Erkrankung an die Unikliniken Bonn kamen. Diese Patienten konnten dann bei der Subgruppenanalyse der Altersgruppen bei PSC-Diagnosestellung nicht berücksichtigt werden.

Durch die Seltenheit der PSC-Erkrankung und der daraus resultierenden geringen Patientenzahl in dieser Studie ist eine Verallgemeinerung einiger Daten, wie z.B. die Autoantikörperanalyse und die Subgruppenanalyse bei Patienten mit und ohne AIH-PSC-Überlappungssyndrom, aufgrund der geringen Patientenzahl nur bedingt möglich.

Durch fehlende Daten waren die Fallzahlen bei einigen Untersuchungen, wie z.B. der Analyse von demographischen und klinischen Angaben bei AIH-PSC-Überlappungssyndrompatienten, relativ gering, so dass die Ergebnisse teilweise als bedingt signifikant angesehen werden müssen. Außerdem könnten einige Ergebnisse, wie z.B. der Unterschied zwischen alten und jungen Patienten bezüglich der Autoantikörper aufgrund vieler fehlender Daten vorgetäuscht sein.

Ein weiteres Problem lag darin, dass umso weniger Daten vorhanden waren, je älter die Befunde waren. Besonders bei Untersuchungen, die außerhalb der Unikliniken Bonn durchgeführt worden sind, fehlten viele Befunde. Die Koordination und Kooperation zwischen den verschiedenen Einrichtungen sollte daher optimiert werden. Diese Umstände erschwerten die Datenerhebung- und Auswertung dieser Studie.

Die in dieser Studie pro Einzelfall erhobenen Daten sind allerdings dennoch recht umfassend. So war es beispielsweise möglich, einige spezielle Fragestellungen, wie z.B. die genaue Analyse der Altersstruktur bei PSC-Erstdiagnose oder die Auswirkung der Einführung des MELD-Scores zur Organallokation bei Lebertransplantationen bei PSC-Patienten, zu untersuchen, die aus vielen Studien in der Art nicht hervorgehen. Besonders der umfassende Vergleich verschiedener Subgruppen der PSC in dieser Studie ist in der Literatur in dem Maße noch nicht vorhanden.

## 5. Zusammenfassung

Die primär sklerosierende Cholangitis ist eine chronisch cholestatische Lebererkrankung unklarer Genese, aus der sich im Verlauf eine Leberzirrhose und Leberversagen entwickeln kann, welche eine Lebertransplantation als einzige kurative Therapieoption notwendig macht.

Die vorliegende Arbeit soll die Charakteristika der Patienten, die im Zeitraum von 2001 bis zum 31.07.2011 an den Unikliniken Bonn aufgrund einer primär sklerosierenden Cholangitis behandelt wurden, untersuchen. Hierfür wurden insgesamt 60 Patienten identifiziert.

Erwartungsgemäß war der Großteil der Patienten männlich (63,3 %) und deutlich weniger Patienten weiblich (36,7 %). Zum Zeitpunkt der PSC-Diagnosestellung waren die Patienten dieser Studie mit durchschnittlich 34 Jahren relativ jung.

Generell zeigten die Patienten dieser Studie eine relativ gute Überlebensprognose mit geringer Sterberate von 6,7 % im gesamten Beobachtungszeitraum. Die mittlere Zeit zwischen PSC-Erstdiagnose und Tod bzw. Lebertransplantation betrug 11 Jahre. Die Wahrscheinlichkeit, nach PSC-Erstdiagnose noch transplantationsfrei am Leben zu sein betrug nach 10 Jahren 100 %, nach 15 Jahren 88,6 % und nach 20 Jahren 67,8 %.

Die PSC zeigte eine starke Assoziation mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (63 % der Patienten), wobei die Colitis Ulcerosa (50 % der Patienten) gegenüber dem Morbus Crohn (15,8 %) dominierte. Eine Autoimmunhepatitis wurde bei fünf Patienten (8 %) festgestellt.

Es wurde untersucht, ob es verschiedene Subgruppen der PSC-Patienten gibt und inwiefern sich diese in demographischen und klinischen Angaben unterscheiden. Es wurden folgende Subgruppen der PSC-Patienten untersucht: junge vs. alte Patienten bei PSC-Erstdiagnose, rein intrahepatisches vs. kombinierte extra- und intrahepatisches Befallsmuster der PSC, Patienten mit und ohne chronisch entzündlicher Darmerkrankung und mit und ohne Autoimmunhepatitis, Lebertransplantierte und nicht-transplantierte Patienten, sowie zur Lebertransplantation gelistete und nicht gelistete Patienten.

Ein besonders überraschendes Ergebnis dieser Arbeit waren die zwei verschiedenen Gipfel in der Altersverteilung bei erstmaliger PSC-Diagnosestellung. Es existierten 2

Gruppen aus jungen (16-40 Jahre) und alten (41-80 Jahre) Patienten zum Zeitpunkt der erstmaligen Diagnose der PSC. Im Alter zwischen 39 und 50 Jahren wurde keine einzige PSC-Erstdiagnose gestellt. Beim Vergleich der beiden Altersgruppen zeigte sich, dass die jüngeren Patienten deutlich häufiger an chronisch entzündlichen Darmkrankungen litten als die Älteren (72,4 % vs. 42,9 %) und auch häufiger Prednisolon (56 % vs. 14 %) und Azathioprin (72,4 % vs. 0 %) verabreicht bekamen. Bei den jüngeren Patienten war ANCA viel häufiger positiv als bei den älteren Patienten (73,3 % vs. 20 %).

PSC-Patienten mit einer begleitenden chronisch entzündlichen Darmkrankheit schienen einen milderen Krankheitsverlauf zu haben als Patienten ohne diese Komorbidität. Sie zeigten seltener Zirrhosezeichen (47,4 % vs. 86,4 %) und insbesondere Komplikationen, wie eine Varizenblutung (5,3 % vs. 27,3 %) als Patienten ohne CED und auch die Laborwerte Gesamtbilirubin (0,76 vs. 1,67 mg/dl) und AST (45 vs. 71 U/l) zu Beobachtungsbeginn waren signifikant niedriger als bei Patienten ohne CED. Hinsichtlich anderen demographischer und klinischer Angaben unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander.

Patienten mit PSC-Autoimmunhepatitis-Überlappungssyndrom waren häufig weiblich (60 %), relativ jung (25 Jahre) und zeigten nur selten eine begleitende CED (20 %). Sie zeigten häufiger Komplikationen einer Leberzirrhose wie eine spontan bakterielle Peritonitis (40 % vs. 1,8 %) und eine hepatische Enzephalopathie (40 % vs. 1,8 %) als Patienten ohne AIH-PSC-Überlappungssyndrom. Die Cholestaseparameter und Thrombozyten waren zu Beobachtungsende jeweils niedriger als bei Patienten mit einer klassischen PSC (AP: 82,5 vs. 189 U/l; gGT: 22,5 vs. 114 U/l; Thrombozyten: 95 vs. 216 G/l).

Die Hälfte der PSC-Patienten dieser Studie wurde im Laufe ihrer Erkrankung für eine Lebertransplantation gelistet und 18 davon haben eine Lebertransplantation erhalten.

Das durchschnittliche Alter bei Transplantation war 42 Jahre. Die Analyse der Laborwerte, welche im Verlauf zwischen Listung und Transplantation eine deutliche Verschlechterung und nach Transplantation eine Verbesserung der Werte zeigte, unterstreicht die Tatsache, dass die Lebertransplantation momentan die einzige potentiell kurative Therapie der PSC ist. Hinsichtlich demographischer und klinischer Angaben unterschieden sich die Subgruppen der transplantierten und nicht-transplantierten und zur

Transplantation gelisteten und nicht gelisteten Patienten nicht signifikant, sodass davon ausgegangen werden kann, dass es keine eindeutigen Prädispositionen oder Selektionstias für eine spätere Transplantation gibt.

Die mediane Zeit von PSC-Erstdiagnose bis zur Aufnahme auf die Warteliste betrug 14 Jahre. Die mediane Wartezeit auf der Transplantationsliste dauerte 14 Monate. Die Patienten dieser Studie zeigten relativ gute Überlebensprognosen nach Listung von 100 % nach 1 Jahr, 92,3 % nach 5 Jahren und 85,7 % nach 10 Jahren.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen auf Wartezeit, Überleben und Laborwerte bei Listung vor und nach Einführung des MELD-Systems als Allokationsverfahren bei Lebertransplantationen im Jahre 2006 untersucht.

Die Laborwerte Gesamtbilirubin, Kreatinin und INR waren erwartungsgemäß bei Patienten mit Listung nach 2006 zum Zeitpunkt der Transplantation signifikant höher (8,11 vs. 2,27 mg/dl; 1,96 vs. 0,83 mg/dl; 1,35 vs. 1,1). Dies lässt sich damit erklären, dass aus diesen 3 Parametern der MELD-Score berechnet wird.

Vor der MELD-Einführung betrug die mediane Wartezeit auf der Transplantationsliste 10 Monate und nach der MELD-Einführung 26 Monate. Die 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten betragen vor 2006 100 %, 94,4 % und 94,4 % und nach 2006 100 %, 87,5 % und 87,5 %. Die Wartezeit auf der Liste war nach 2006 länger und auch das Überleben nach Listung war nach 2006 geringfügig schlechter, jedoch waren diese Unterschiede in beiden Fällen nicht signifikant. Das MELD-System scheint somit zwar ein angemessenes Allokationsverfahren für Lebertransplantationen zu sein, jedoch scheinen PSC-Patienten davon nicht stärker zu profitieren als vom vorherigen System.

## 6. Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1: Alter der PSC-Patienten am Stichtag 31.07.2011 .....	28
Abb. 2: Altersverteilung bei Diagnosestellung der PSC .....	29
Abb. 3: Übersicht über die bei den PSC-Patienten durchgeführte und dokumentierte radiologische Diagnostik .....	31
Abb. 4: Lokalisation der Gallenwegsbeteiligung der PSC .....	32
Abb. 5: Übersicht über die durchgeführten endoskopisch retrograde Cholangio-pankreatikographien (ERCP) und weitere Diagnosen.....	33
Abb. 6: Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen (CED) und Autoimmunhepatitis (AIH) bei PSC-Patienten .....	34
Abb. 7: PSC-Patienten mit Zirrhosezeichen bei Beobachtungsbeginn.....	37
Abb. 8: PSC-Patienten, die bei Beobachtungsbeginn Komplikationen einer Leberzirrhose aufwiesen; ein Kreis definiert eine Komplikation einer Leberzirrhose; Überschneidungen der Kreise zeigen ein gleichzeitiges Vorliegen verschiedener Komplikationen.....	38
Abb. 9: PSC-Patienten, die Zirrhosezeichen bei Beobachtungsende aufwiesen .....	39
Abb. 10: PSC-Patienten, die bei Beobachtungsende Komplikationen einer Leberzirrhose aufwiesen .....	40
Abb. 11: Überleben der PSC-Patienten der Universitätsklinik Bonn von Beobachtungsbeginn bis zum Beobachtungsende am 31.07.2011 .....	41
Abb. 12: transplantationsfreies Überleben der PSC-Patienten zu Beobachtungsende am 31.07.2011 .....	42

Abb. 13: Übersicht über die Listungen zur Lebertransplantation (LTX) bei den Bonner PSC-Patienten .....	55
Abb. 14: Alter der PSC-Patienten bei Lebertransplantation .....	56
Abb. 15: Zeitspanne von Erstdiagnose der PSC bis zur Listung auf die Lebertransplantationsliste .....	62
Abb. 16: Zeitspanne von Listung bis zur Lebertransplantation (LTX) oder Beobachtungsende .....	63
Abb. 17: Überlebensfunktion: Zeit von Listung bis Tod oder Ende des Beobachtungszeitraums .....	64
Abb. 18: Vergleich der Wartezeiten der PSC-Patienten auf der Transplantationsliste bei Listung vor und nach 2006 .....	66
Abb. 19: Überlebenszeit der PSC- Patienten nach Listung bei Listung vor und nach 2006 .....	67



## 7. Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1: Demographische und klinische Angaben bei PSC-Patienten.....	24
Tab. 2: Erfasste Laborparameter und Autoantikörper .....	24
Tab. 3: Subgruppen der PSC-Patienten.....	25
Tab. 4: Geschlechterverteilung der PSC-Patienten.....	27
Tab. 5: Altersgruppen bei Diagnosestellung der PSC .....	30
Tab. 6: Diagnosezeitpunkt der PSC und der chronisch entzündlichen Darmkrankheit (CED) .....	35
Tab. 7: PSC-Patienten mit Nebenerkrankungen .....	35
Tab. 8: Überlebensanalyse der 60 PSC-Patienten zu Beobachtungsende am 31.07.2011 .....	41
Tab. 9: Laborwerte der PSC-Patienten zu Beobachtungsbeginn (obere Zeile) und Beobachtungsende (untere Zeile).....	43
Tab. 10: Autoantikörper bei PSC-Patienten .....	44
Tab. 11: Vergleich von demographischen und klinischen Faktoren von Patienten aus Altersgruppe 1 (16-40 Jahre) und Gruppe 2 (41 – 80 Jahre) .....	45
Tab. 12: Laborwerte bei Patienten der Altersgruppen 1 (junges Alter bei Erstdiagnose PSC) und 2 (fortgeschrittenes Alter bei Erstdiagnose PSC); Beobachtungsbeginn (obere Zeile) und Beobachtungsende (untere Zeile) .....	46
Tab. 13: Demographische und klinische Angaben bei Patienten mit intrahepatischer oder intra- und extrahepatischer Lokalisation der PSC .....	48

Tab. 14: Laborwerte Patienten mit intrahepatischer bzw. intra- und extrahepatischer PSC zu Beobachtungsbeginn (obere Zeile) - und ende (unter Zeile).....	49
Tab. 15: Demographische und klinische Parameter bei PSC- Patienten mit und ohne Chronisch entzündlicher Darmkrankheit (CED) .....	50
Tab. 16: Laborwerte bei PSC- Patienten mit oder ohne CED zu Beobachtungsbeginn (obere Zeile)- und ende (untere Zeile) .....	51
Tab. 17: Demographische und klinische Angaben bei Patienten mit und ohne AIH-Überlappungssyndrom .....	53
Tab. 18: Laborwerte bei PSC- Patienten mit und ohne AIH- Überlappungssyndrom; Beobachtungsbeginn (obere Zeile) und Beobachtungsende (untere Zeile) .....	54
Tab. 19: Demographische und klinische Angaben bei lebertransplantierten (LTX) PSC-Patienten und nicht- transplantierten PSC- Patienten .....	57
Tab. 20: Laborwerte bei PSC-Patienten mit und ohne Lebertransplantation (LTX) .....	58
Tab. 21: Laborwerte bei lebertransplantierten Patienten zum Zeitpunkt der Listung, der Lebertransplantation (LTX) und zu Beobachtungsende .....	59
Tab. 22: Demographische und klinische Angaben bei PSC-Patienten, die zur Lebertransplantation (LTX) gelistet wurden und PSC-Patienten, die nicht gelistet wurden.....	60
Tab. 23: Laborwerte zu Beobachtungsbeginn- und ende bei PSC-Patienten, die zur Lebertransplantation (LTX) gelistet wurden und PSC-Patienten, die nicht gelistet wurden; Beobachtungsbeginn (obere Zeile); Beobachtungsende (untere Zeile) .....	61
Tab. 24: Listung der PSC-Patienten zur Lebertransplantation vor und nach 2006 .....	65
Tab. 25: Vergleich der Wartezeiten auf der Transplantationsliste bei Listung vor und nach 2006 .....	66

Tab. 26: Laborwerte zum Zeitpunkt der Lebertransplantation (LTX) und Leistung bei Listung vor und nach 2006 .....	68
--	----

## 8. Literaturverzeichnis

Aadland E, Schrumpf E, Fausa O, Elgjo K, Heilo A, Aakhus T, Gjone E. Primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 1987; 22: 655-664

Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006; 44: 1063-1074

AL-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 209-220

Angulo P, Peter JB, Gershwin ME, DeSotel CK, Shoenfeld Y, Ahmed AE, Lindor KD. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000; 32: 182-187

Angulo P, Peter JB, Gershwin ME, DeSotel CK, Shoenfeld Y, Ahmed AE, Lindor KD. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000; 32: 182-187

Bambha K, Kom WR, Talwalker J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, Loftus Jr EV, Yawm BP, Dickson ER, Melton LJ. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003; 125: 1364-1369

Bambha K, Kom WR, Talwalker J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, Loftus Jr EV, Yawm BP, Dickson ER, Melton LJ. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003; 125: 1364-1369

Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, Ott BJ, Lindor KD. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 855-860

Bergquist A, Lindberg G, Saarinen S, Broome U. Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives. *J Hepatol* 2005; 42: 252-256

Berstad AE, Aabakken L, Smith HJ, Aasen S, Boberg KM, Schrupf E. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 514-52

Beuers U, Boberg KM, Chapman RW, Chazouillères O, Invernizzi P, Jones DE, Lammert F, Parès Am, Trauner M. European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology* 2009; 51: 237-267

Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir Ü, Wiebecke B, Heldwein W, Weinzierl M, Pape GP, Sauerbruch T, Paumgartner G. Ursodeoxycholic acid for Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis: A Placebo-controlled Trial. *Hepatology* 1992; 16: 707-714

Björnsson E, Langqvist-Ottosen J, Asztely M, Olsson R. Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 502-508

Björnsson E, Olsson R, Berquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, Boberg KM, Angulo P. The Natural History of Small-Duct Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2008; 134: 975-980

Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary sclerosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1989; 33: 99-103

Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumf E. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHK) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2001; 54: 374-385

Boberg KM, Fausa O, Haalad T, Holter E, Mellbye OJ, Spurkland A, Schrumf E. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996; 23: 1369-1376

Brandsaeter B, Friman S, Broomé U, Isoniemi H, Olausson M, Bäckmann L, Hansen B, Schrumf E, Oksanen A, Ericzon BG, Höckerstedt K, Mäkisalo M, Kirkegaard P, Bjoro K. Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis in the Nordic Countries: Outcome after Acceptance to the Waiting List. *Liver Transplantation* 2003b; 9: 961-969

Brandsaeter B, Friman S, Broomé U, Isoniemi H, Olausson M, Bäckmann L, Hansen B, Schrumf E, Oksanen A, Ericzon BG, Höckerstedt K, Mäkisalo M, Kirkegaard P, Bjoro K. Outcome Following Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis in the Nordic Countries. *Scand J Gastroenterol* 2003a ; 38: 1176-1183

Brandsaeter B, Friman S, Broome U, Isoniemi H, Olausson M, Bäckman L, Hansen B, Schrumf E, Oksanen A, Ericzon BG, Höckerstedt K, Mäkisalo H, Kirkegaard P, Bjoro K. Outcome following liver transplantation for primary sclerosing cholangitis in the Nordic countries. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 1176-1183

Bromme U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 31-41

Broome U, Olsson R, Loof L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, Prytz H, Sandberg-Gertzén H, Wallerstedt S, Lindberg G. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 610-615

Broome U, Olsson R, Loof L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, Prytz H, Sandberg-Gertzén H, Wallerstedt S, Lindberg G. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 610-615

Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG. *Deutsches Ärzteblatt* 2012; 109: 60

Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104: 3208-3209

Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1155-1158

Campsen J, Zimmermann MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Steinberg T, Kam I. Clinically Recurrent Primary Sclerosing Cholangitis Following Liver Transplantation: A Time Course. *Liver Transplantation* 2008; 14: 181-185

Card TR, Solaymani-Dodaran M, West J. Incidence and mortality of primary sclerosing cholangitis in the UK: A population-based cohort study. *J Hepatol* 2008; 48: 939-944

Chapman R, Cullen S. Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3350-3359

Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ. Diagnosis and Management of Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660-678

Chapman RW, Arborgh RA, Rhodes JM, Summerfield JA, Dick R, Scheuer PJ, Sherlock S. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut* 1980; 21: 870-877

Escorsell A, Pares A, Rodes J Solís-Herruzo JA, Miras M, de la Morena E. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 1994; 21: 787-791

Escorsell A, Pares A, Rodes J Solís-Herruzo JA, Miras M, de la Morena E. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 1994; 21: 787-791

Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, Carderi I, Caroli D, Blasone L, Baldo V. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1516-1522

Freeman RB, Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. *Liver Transplantation* 2000; 6: 543-552

Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. *Liver Transplantation* 2004; 10: 7-15

Garioud A, Seksik P, Chrétien Y, Corphechot C, Poupon R, Poupon RE, Chazouillères O. Characteristics and clinical course of primary sclerosing cholangitis in France: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 842-847

Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: A systematic review. *Liver Transplantation* 2006; 12: 1813-1824

Goldberg DS, French B, Thomasson A, Reddy KR, Halpern SD. Current Trends in Living Donor Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. *Transplantation* 2011; 91: 1148-1152



Gregorio G, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson RT, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune Hepatitis/ Sclerosing Cholangitis Overlap Syndrome in Childhood: A 16-Year Prospective Study. *Hepatology* 2001; 33: 544-553

Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis/ sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33: 544-553

Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3781-3791

Johnson PJ, McFarlane IG, Eddleston ALWP. The natural course and heterogeneity of autoimmune.type chronic active hepatitis. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 187-196

Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, Urbanski SJ, Lee SS. The Burden of Large and Small Duct Primary Sclerosing Cholangitis in Adults and Children: A Population-Based Analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1042-1049

Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Genetic epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5421-5431

Kingham J G, Kochar N, Gravenor MB. Incidence, clinical patterns, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in South Wales, United Kingdom. *Gastroenterology* 2004; 126: 1929-1930

Kornfeld D, Ekbohm A, Ihre T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut* 1997; 41: 522-525

Lee YM, Kaplan M. Primary Sclerosing Cholangitis. *New Engl J Med* 1995; 332: 924-933

Lidén H, Norrby J, Friman S, Olausson M. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis- a single-center experience. *Transpl Int* 2000; 13: 162-164

Lindgren S, Nilsson S, Nässberger L, Verbaan H, Wieslander J. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with chronic liver diseases: Prevalence, antigen specificity and predictive value for diagnosis of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol and Hepatol* 2000; 15: 437–442

Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Jorgensen R, Petz J, Keach J, Mooney J, Sargeant C, Braaten J, Bernard T, King D, Miceli E, Schmoll J, Hoskin T, Thapa P, Enders F. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50: 808-814

Loftus Jr EV, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Marnsen WS, Zinsmeister AR, Jewell DA, Sandborn WJ. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91-96

Lüth S, Kanzler S, Frenzel C, Kasper HU, Dienes HP, Schramm C, Galle PR, Herkel J, Lohse AW. Characteristics and Long-term Prognosis of the Autoimmune Hepatitis/ Primary Sclerosing Cholangitis Overlap Syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 75-80

Lutz H, Tischendorf JW. Management of primary sclerosing cholangitis. *World J Hepatol* 2011; 3: 137-141

MacCarty RL, LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J. Primary Sclerosing Cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography. *Radiologie* 1983; 149: 39-44

Maggs JR, Chapman RW. An update on primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 377-383

Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, terBorg PL. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-871

Meier PN, Manns MP. Medical and endoscopic treatment in primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 657-666

Mitchell SA, Bansal DS, Hunt N, Von Bergmann K, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 900-907

Ngulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-Duct Primary Sclerosing Cholangitis: A Long-Term Follow-up Study. *Hepatology* 2002; 35: 1498-1499

O'Mahony CA, Vierling JM. Etiopathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 3-21

Okolicsanyi L, Fabris L, Viaggi S, Carulli N, Podda M, Ricci G. Primary sclerosing cholangitis: clinical presentations, natural history and prognostic variables: an Italian multi-center study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 685-691

Poupon RE, Balkau B, Eschwège E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1548-1554

Rabinovitz M, Gavalier JS, Schade RR, Dinfzans VJ, Chien MC, van Thiel DH. Does Primary Sclerosing Cholangitis in Association with Inflammatory Bowel Disease Differ from That Occurring in the Absence of Inflammatory Bowel Disease? A Study of Sixty-Six Subjects. *Hepatology* 1990; 11: 7-11

Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: A disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transplantation* 2004; 10: 886-897

Saarinen S, Olerup O, Broome U. Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives. *J Hepatol* 2005; 42: 252-256

Saich R, Chapman R. Primary Sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlapsyndromes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 331-337

Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2008; 48: 598-605

Schwarze C, Terjung B, Lilienweiss P, Beuers U, Herzog V, Sauerbruch T, Spengler U. IgA class antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis. *Clin Exp Immunol* 2003; 133: 283-289

Sokol H, Cosnes J, Chazouilleres O, Beaugerie L, Tiret E, Poupon R, Seksik P. Disease activity and cancer risk in inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008 ;14: 3497-3503

Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol* 2002; 36: 151-156

Stoffel MP, Csernol E, Herzberg C, Johnston T, Carroll SF, Gross WL. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) directed against bactericidal/permeability increasing protein (BPI): a new seromarker for inflammatory bowel disease and associated disorders. *Clin Exp Immunol* 1996; 104: 54–59

Strassburg CP, Becker T, Klemnauer J, Manns MP. Liver Transplantation deciding between need and donor allocation. *Internist* 2004; 45: 1233- 1245

Strassburg CP, Manns MP. Lebertransplantation. Indikationen und Ergebnisse. *Internist* 2009; 50: 550-560

Talwalkar AJ, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 62-72

Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 107-114

Tischendorf JJ, Schirin-Sokhan R. Primary Sclerosing Cholangitis: The importance of treating stenoses and infections. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 691-692

Van Buuren HR, van Hoogstraten HJE, Terkivatan T, Schalm SW, Vleggaar FP. High prevalence of autoimmun hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000, 33; 543-548

Vierling JM. Primary sclerosing cholangitis – an autoimmune disease? In: Leuchner U, Broome U, Stiehl A, eds. *Cholestatic Liver Diseases: Therapeutic Options and Perspectives*. Lancaster, UK: Lancaster Publishing; 2004: 65-72

Weissmüller TJ, Wedemeyer J, Kubicka S, Strassburg CP, Manns MP. The challenges in primary sclerosing cholangitis – Aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. *J Hepatol* 2008; 48: 38-57

Welsh FK, Wigmore SJ. Roux-en-Y choledochojejunostomy ist the method of choice for biliary reconstruction in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation* 2004; 77: 602-604

Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R. Model for End- Stage Liver Disease (MELD) and Allocation of Donor Livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-96

Worthington J, Cullen S, Chapman R. Immunopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 28: 93-103

## 9. Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Ulrich Spengler, für die Überlassung des Themas, sowie für seine zahlreichen Anregungen, seine Unterstützung und die Zeit, die er in diese Arbeit investiert hat.

Ich möchte allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der gastroenterologisch-hepatologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Bonn für ihre ausgesprochene Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft danken, insbesondere für die Hilfe bei der Aktensuche.

Ein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern des Transplantationsbüros der Universitätsklinik Bonn, insbesondere Frau Raygan, für ihre Hilfe und ihr Engagement.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Höller vom Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn.

Abschließend möchte ich meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere meinen Eltern, Christoph Minkenberg und Marius Schumacher, ganz herzlich für ihre uneingeschränkte Unterstützung während meines gesamten Studiums und auch darüber hinaus danken.