

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen**

**Abteilung Innere Medizin I - Gastroenterologie, Hepato-
logie, Infektionskrankheiten**

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. N. P. Malek

**Sonographische Befunde bei Patienten mit
primär sklerosierender Cholangitis**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Dona Fridel, Riccardo**

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. N.P. Malek

2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. h.c. Wolfram G. Zoller

Tag der Disputation: 04.03.2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Formelverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
1 Einleitung	12
1.1 Cholangiopathie	12
1.2 Primär Sklerosierende Cholangitis	15
1.2.1 Definition	15
1.2.2 Epidemiologie	15
1.3 Subtypen der PSC	16
1.3.1 Klassische PSC (Large-Duct)	16
1.3.2 Small-Duct PSC	16
1.3.3 Overlap-Syndrom mit Autoimmunhepatitis.....	17
1.3.4 Andere Overlap-Syndrome	17
1.4 PSC-assoziierte Erkrankungen	18
1.4.1 Chronische entzündliche Darmerkrankung.....	18
1.4.2 Portale Hypertension.....	19
1.4.3 Hepatische Osteodystrophie.....	19
1.4.4 Krebsrisiko	19
1.4.5 Andere assoziierte Erkrankungen	19
1.5 Pathophysiologie	20
1.5.1 Mikrobiom	20
1.5.2 Genetik	21
1.6 Histopathologie	21
1.7 Natürlicher Krankheitsverlauf	22
1.7.1 Serologie	23
1.7.2 Autoantikörper	23
1.7.3 Tumormarker.....	24
1.7.4 PSC bei Kindern.....	24
1.7.5 Psychisches Wohlbefinden.....	25
1.8 Diagnose	26
1.9 Differentialdiagnosen	26
1.10 Prognose	27
1.10.1 Prognostische Modelle	28
1.11 Therapie	29
1.11.1 Medikamentöse Therapie	29
1.11.2 Endoskopische Therapie	29
1.11.3 Chirurgische Therapie.....	30
1.12 Zielsetzung der Studie	31
2 Materialien und Methoden	32
2.1 Stichprobe	32
2.2 Datenherhebungsbogen	35
2.3 Diagnostik	35

2.4	Methoden	36
2.5	Referenzwerte und Maßeinheiten	37
2.6	Berichtsqualität der Studie	38
3	<i>Ergebnisse</i>	39
3.1	Demographische Daten des Patientenkollektivs	39
3.1.1	Geschlechtsverteilung	39
3.1.2	Altersverteilung.....	39
3.1.3	Therapie.....	41
3.1.4	Lebertransplantation.....	42
3.1.5	Todesursache.....	43
3.1.6	Diagnosestellung	43
3.1.7	Chronische entzündliche Darmerkrankung.....	44
3.2	Darstellung der Lebereigenschaften	48
3.2.1	Bildgebende Darstellung	48
3.2.2	Ductus Hepatocholedochus	53
3.2.3	Wand des Ductus Hepatocholedochus	59
3.2.4	Kalibersprünge	63
3.2.5	Intrahepatische Gallenwege	67
3.2.6	Histologie	70
3.2.7	PSC-assoziierte Veränderungen.....	71
3.2.8	Lymphknoten	71
3.2.9	Leberumbau.....	72
3.2.10	Splenomegalie	73
3.2.11	Cholestase	74
3.2.12	Gallensteine.....	75
3.2.13	Andere Raumforderungen.....	76
3.2.14	Blutwerte	76
4	<i>Diskussion</i>	78
4.1	Studienrahmen	78
4.2	Epidemiologie	80
4.3	Bildgebung bei der PSC	82
4.4	Ductus Hepatocholedochus	83
4.5	Kalibersprünge	86
4.6	Intrahepatische Gallenwege	88
4.7	PSC-assoziierte Veränderungen	89
4.7.1	Histologie	89
4.7.2	Lymphknoten	89
4.7.3	Leberumbau.....	89
4.7.4	Splenomegalie	90
4.7.5	Cholestase	90
4.7.6	Gallensteine.....	91
4.7.7	Raumforderungen.....	91
4.7.8	Blutwerte	91
4.8	Schlussfolgerungen	92
5	<i>Zusammenfassung</i>	93
6	<i>Literaturverzeichnis</i>	94
7	<i>Anhang</i>	106

8	<i>Erklärungen zum Eigenanteil</i>	109
9	<i>Danksagung</i>	110

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Referenzwerte und Maßeinheiten.....	37
Tabelle 2: Geschlechtsverteilung.....	39
Tabelle 3: Altersverteilung	40
Tabelle 4: Transplantationsalter	42
Tabelle 5: Diagnosestellung	44
Tabelle 6: Bildgebende Verfahren.....	48
Tabelle 7: Anzahl der Untersuchungen nach Jahr	51
Tabelle 8: Darstellbarkeit des Ductus Hepatocholedochus	53
Tabelle 9: Durchmesser des DHC	56
Tabelle 10: Eigenschaften der Verteilung des Ductus Hepatocholedochus	59
Tabelle 11: Anzahl der Messungen der Wand des Ductus Hepatocholedochus	59
Tabelle 12: Eigenschaften der Verteilung der Wand des Ductus Hepatocholedochus ..	63
Tabelle 13: Kalibersprünge	63
Tabelle 14: Übereinstimmung Kalibersprünge allgemein.....	66
Tabelle 15: Übereinstimmung Kalibersprünge extrahepatisch	66
Tabelle 16: Übereinstimmung Kalibersprünge intrahepatisch	67
Tabelle 17: Übereinstimmung Wandverdickung intrahepatisch	68
Tabelle 18: Lymphknoten.....	72
Tabelle 19: Leberumbau.....	73
Tabelle 20: Splenomegalie	73
Tabelle 21: Cholestase.....	74
Tabelle 22: Laborparameter.....	77

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Rekrutierung 1	33
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Rekrutierung 2	34
Abbildung 3: Altersverteilung	40
Abbildung 4: Altersverteilung nach Geschlecht.....	41
Abbildung 5: Abstand Erstdiagnose-Transplantation.....	43
Abbildung 6: Diagnosestellung	44
Abbildung 7: Typ der chronisch entzündlichen Darmerkrankung	45
Abbildung 8: Altersverteilung chronischer entzündlicher Darmerkrankungen	45
Abbildung 9: Zeitlicher Abstand Diagnose PSC-Diagnose CED	46
Abbildung 10: Zeitlicher Abstand Diagnose PSC-CED nach Diagnose.....	47
Abbildung 11: Bildgebende Verfahren.....	48
Abbildung 12: Untersuchungen pro Jahr pro Patient	50
Abbildung 13: Untersuchungen beim UKT pro Jahr.....	51
Abbildung 14: Untersuchungen pro Patient pro Jahr	52
Abbildung 15: Durchmesser des Ductus Hepatocholedochus.....	54
Abbildung 16: Durchmesser des Ductus Hepatocholedochus nach Bildgebungsmethode	55
Abbildung 17: Übereinstimmung Sonographie-Goldstandard des DHC-Durchmessers	57
Abbildung 18: Differenzen des Durchmessers.....	58
Abbildung 19: Wanddicke des Ductus Hepatocholeduchus.....	60
Abbildung 20: Wanddicke des Ductus Hepatocholedochus nach Untersuchungsart.....	61
Abbildung 21: Übereinstimmung Sonographie-Goldstandard der DHC-Wand.....	62
Abbildung 22: Differenzen der Wand	63
Abbildung 23: Kalibersprünge	64
Abbildung 24: Übereinstimmung Kalibersprünge allgemein.....	66
Abbildung 25: Übereinstimmung Kalibersprünge extrahepatisch	66
Abbildung 26: Übereinstimmung Kalibersprünge intrahepatisch.....	67
Abbildung 27: Übereinstimmung Wandverdickung intrahepatisch	68
Abbildung 28: Maximaler intrahepatischer Durchmesser der Gallenwege.....	69

Abbildung 29: Übereinstimmung Sonographie-Goldstandard des Durchmessers der intrahep. Gallenwege	69
Abbildung 30: Histologie	70
Abbildung 31: Verteilung der histologischen Merkmale	71
Abbildung 32: Cholestase.....	75
Abbildung 33: Raumforderungen.....	76

Formelverzeichnis

Formel 1: Untersuchungen pro Jahr pro Patient.....	49
Formel 2: Interpolation.....	57
Formel 3: Bland-Altman.....	58

Abkürzungsverzeichnis

- Abb. Abbildung
- ACE angiotensin converting enzyme
- AFP Alpha-1-Fetoprotein
- AIH Autoimmunhepatitis
- AMA Antimitochondriale Antikörper
- ANA Antinukleäre Antikörper
- ANCA Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
- AP Alkalische Phosphatase
- ASC Autoimmune sklerosierende Cholangitis
- BMI Body-Mass-Index
- CA19-9 Carbohydrate-Antigen 19-9
- CCC Cholangiokarzinom
- CEA Carcinoembryonales Antigen
- CED Chronische entzündliche Darmerkrankung
- CI Colitis indeterminata
- CU Colitis ulcerosa
- EASL European Association for the Study of the Liver
- ERCP Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
- γ -GT γ -Glutamyltransferase
- GWAS genome-wide association studies
- HCC Hepatozelluläres Karzinom
- HIV Humane immundefizienz Virus
- HLA human-leucocyte-antigen Komplex
- IAC IgG4-assoziierte Cholangitis
- ICD-10 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten
und verwandter Gesundheitsprobleme Version 10
- IgG4 Immunglobulin G Subtyp 4
- IgG Immunglobulin G
- IgM Immunglobulin M

- IL-6 Interleukin-6
- IL-8 Interleukin-8
- IM1 Innere Medizin I
- INR international normalized ratio
- KRK Kolorektales Karzinom
- LTX Lebertransplantation
- Mayo Score revised natural history model
- MC Morbus Crohn
- MELD Model for End-stage Liver Disease
- MHC major histocompatibility complex
- MRCP Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
- PDGF platelet derived growth factor
- PBC Primär biliäre Cholangitis
- PSC Primär sklerosierende Cholangitis
- SMA smooth muscle antibody
- Tab Tabelle
- TNF- α tumor necrosis factor alpha
- UDCA Ursodesoxycholsäure
- UKT Uniklinikum Tübingen
- VEGF vascular endothelial growth factor

1 Einleitung

Cholangiozyten sind epitheliale Zellen, die die Gallengänge zu einem komplexen 3D-Netzwerk aufbauen, um die Galle zu transportieren. Dieses verflochtene System besitzt eine baumartige Struktur. Es fängt intrahepatisch (in der Leber gelegen) mit vielen schmalkalibrigen Wegen an und zieht sich mit zunehmend größeren Durchmessern extrahepatisch (außerhalb der Leber gelegen) weiter.^{1,2} Die Hauptaufgaben solcher Zellen sind die Produktion, Modifikation und der Transport der Galle. Es wird geschätzt, dass menschliche Cholangiozyten für circa 40% der täglichen Galleproduktion zuständig sind³. Die Verhaltensweise dieser Zellen wird durch endogene und exogene Stimuli reguliert, sowie Signalkaskaden von Hormonen, Peptiden, Nucleotiden, Neurotransmittern und anderen Substanzen.¹ Manche Stimuli führen auch dazu, dass die Cholangiozyten bei der Wiederherstellung der Leber eine entscheidende Rolle spielen.^{4,5} Cholangiozyten bilden eine heterogene Zellpopulation. Sie differieren in Form, Größe und Funktion entlang der Gallengänge. Es gibt Hinweise, dass diese Heterogenität die unterschiedliche Lokalisation der Cholangiopathien entlang der Gallenwege ergibt.⁴

1.1 Cholangiopathie

Der Begriff *Cholangiopathien* bezieht sich auf eine Kategorie von chronischen Lebererkrankungen, die als Hauptziel den Cholangiozyten gemeinsam haben. Die Cholangiopathien vertreten alle Krankheiten und Syndrome an jeglichen Stellen der Gallengänge.^{2,3,6} Obwohl die Cholangiozyten nur 3 bis 5% der Leberzellpopulation ausmachen, sind Cholangiopathien aufgrund des progressiven Verlaufs, des schwierigen klinischen Managements und des Mangels an effektiven Therapien verantwortlich für eine erhebliche Morbidität und Mortalität. Außerdem führen Cholangiopathien oft zu schwerwiegenden Komplikationen, die eine Lebertransplantation (LTX) für die Verlängerung der Lebenserwartung erforderlich machen.^{5,6} All das macht die Cholangiopathien zu einer wichtigen Gruppe von Lebererkrankungen, die erhebliche Folgen für Patienten, Patientenfamilien und die Gesellschaft darstellen.^{3,6} Laut des *European Liver Transplant Register* haben in einem Zeitraum zwischen Januar 1988 und Dezember 2001 41.228 LTX stattgefunden (Tendenz fallend^{7,8}), von denen bei 5.327 (12,9% aller Fälle) eine Cholangiopathie die Ursache war.^{9,10} Ähnliche Werte können auch in den USA beobachtet werden.^{6,11} Die Kosten in Europa pro Lebertransplantationsfall liegen zwischen €18.000 und €189.000.¹²

Die Entwicklung von Cholangiopathien ist auf einer Dysregulation des Gleichgewichts der oben genannten Stimuli zurückzuführen.^{13,14} Andere Ursachen stellen genetische¹⁵, virale, Umwelt-, sowie unbekannte Faktoren dar.¹⁶ Die Kenntnis über genetische Ursachen wurde in den letzten Jahren zwar vertieft, sodass die ersten genetischen Tests für manche Cholangiopathien auf den Markt gebracht worden sind, aber dennoch erweist sich ihre Interpretation als kompliziert.¹⁷ Jedes Krankheitsbild besitzt typische Manifestationen und Verläufe, dennoch haben alle Cholangiopathien einige gemeinsame Cholangiozyten-assoziierte Eigenschaften, die zur Pathogenese beitragen. Gemeinsamkeiten sind die proinflammatorische Signalkaskade (u.a. tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) und interleukin-8 (IL-8)¹⁸⁻²¹), das angeborene und adaptive Immunsystem²², die Wachstumsfaktoren (u.a. platelet derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF)^{23,24}), die Morphogene (u.a. Hedgehog und Notch²⁵⁻²⁷) sowie die Gewebereparaturfaktoren^{3,4,6}. Solche Moleküle beeinflussen die Proliferation, die Apoptose und die Seneszenz und führen zu einer lokalen Angiogenese, Fibrose und Rekrutierung von Immunzellen und anderen Zelltypen. Obwohl akute Schäden oft reversibel sind, verursachen eine chronische Inflammation und Fibrose irreversible Schäden, beispielsweise eine Destruktion der Gallengänge, periportale Fibrose und Zirrhose²⁸. Der gleiche Prozess kann aber auch vor weiteren Insulten schützen und die Wiederherstellung der Gewebe unterstützen.^{6,28} Andere noch nicht vollständig untersuchte Ursachen sind der Einfluss des microRNAs auf die epigenetischen Mechanismen und die posttranskriptionale Prozessierung, die eine Rolle in regulatorischen Immunantworten sowie der Aktivierung der Cholangiozyten spielen.^{13,29}

Die chronische Cholestase ist die Hauptsymptomatik jeder Cholangiopathie. Hintergrund sind die pathologische Sekretion durch inflammatorische Zytokine, die Auflösung der Plasmamembran der Cholangiozyten, die fibrotische Umwandlung der Gewebe und die Retention der hydrophoben Galle im Cholangiozyt. Die Fibrogenese ist ein dynamischer Prozess, der nur bei langanhaltenden Schäden am Cholangiozyt stattfindet. Die Schäden sind durch inflammatorische Zytokine und Gewebereparaturmechanismen verursacht.^{3,28} Obwohl die genaue Pathogenese noch unbekannt ist, besteht ein breiter Konsens, dass eine chronische Entzündung der Gallengänge ein Risikofaktor für die neoplastische Transformation der Cholangiozyten darstellt. Eine neoplastische Umwandlung kann zu benignen (z.B. Adenomen, Zystadenomen) oder zu malignen (z.B. Cholangiokarzinom

(CCC), Zystadenokarzinom) tumorösen Raumforderungen führen.¹³ Die Galle ist dank Antikörpern, anderen Substanzen und mechanischen Barrieren physiologischerweise steril. Der Verlust der normalen Gallengangsarchitektur (z.B. Stenosen, Steine) oder Malformationen kann zu Infektionen führen.^{3,4} Es ist bekannt, dass manche Medikamente eine nicht-eitrige Cholangitis und Duktopenie verursachen; die Pathophysiologie ist jedoch unbekannt. Phase-I- und -II- Enzyme sind entlang der gesamten Gallengänge und in der Gallenblase ansässig, was mit der Anfälligkeit der Gallenwege gegenüber Medikamenten und Toxinen in Verbindung gebracht wird.³

Die Diagnose dieser Krankheitsgruppe bleibt kompliziert und Misserfolge der Therapie sind nicht selten, selbst wenn mehrere Therapieoptionen vorhanden sind. Es gibt limitierte kurative Therapien wie die LTX als einen risikoreichen Eingriff mit hoher Morbidität und Posttransplantationsproblemen (lebenslange Immunsuppression und Malignome).¹⁶

Cholangiopathien können in verschiedene Kategorien unterteilt werden: hereditär, neoplastisch, immunologisch, toxisch, infektiös, ischämisch und unklassifiziert. Die häufigsten sind⁶: (1) primär biliäre Cholangitis (PBC), eine chronische, progressive cholestatische und immunbedingte Lebererkrankung, charakterisiert von entzündlichen Schäden der kleinen- bis mittelgroßen Gallengänge¹⁶; (2) primär sklerosierende Cholangitis (PSC); (3) zystische Fibrose der Leber, eine multilobuläre Zirrhose, die von fünf bis zehn Prozent der an Mukoviszidose erkrankten Patienten während der ersten Lebensdekade entwickelt wird³⁰; (4) biliäre Atresie, eine destruktive entzündliche obliterative Cholangiopathie der Neugeborenen, die eine variable Länge an sowohl intrahepatischen als auch extrahepatischen Gallengängen betrifft³¹; (5) polyzystische Leber, eine seltene, erbliche Erkrankung, bei der sich das Leberparenchym aufgrund der progressiv entstehenden Zysten vergrößert^{32,33}; (6) CCC, ein Malignom der Zellen mit epithelialen Eigenschaften und Cholangiozyt-ähnlicher Differenzierung in den Gallengängen.³⁴

1.2 Primär Sklerosierende Cholangitis

Der erste Fall von PSC wurde im Jahr 1867 von Hoffmann beschrieben.³⁵ Nur von wenige Fälle wurde in den darauf folgenden 100 Jahren berichtet. Meist handelte es sich dabei um postmortale Fallberichte.³⁶ Erst ab den 1970er Jahren wurde dank den Fortschritten der Technik die Diagnose ante mortem möglich.³⁷

1.2.1 Definition

Als seltene, chronische, immunbedingte Lebererkrankung wird PSC charakterisiert durch die Entzündung, Fibrose und Destruktion der intra- und extrahepatischen Gallengänge, die zu Cholestase, Strikturen und Leberfibrose führen können. Im weiteren Verlauf können Leberzirrhose, portale Hypertension, Lebererkrankungen im Endstadium und hepatobiliäre Malignome auftreten.³⁸ Patienten mit PSC haben nicht nur ein erhöhtes Risiko eines hepatobiliären Karzinoms, sondern auch eines kolorektalen Karzinoms (KRK). Außerdem gibt es eine Korrelation mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED).^{39,40} Im Verlauf entwickeln sich verschiedene mit der Grunderkrankung assoziierte Krankheiten und Komplikationen, die schwierig zu identifizieren und behandeln sind.⁴¹ PSC stellt in der westlichen Welt einen wichtigen Grund von Morbidität und Mortalität dar, weil viele Patienten aufgrund der schwerwiegenden Leberkomplikationen eine LTX benötigen.³⁹

1.2.2 Epidemiologie

Die Prävalenz von PSC schwankt weltweit⁴¹, denn sie liegt zwischen eins und 16 pro 100.000^{40,42} Einwohner mit einer Inzidenz von 0,91-1,3 Fällen pro Jahr pro 100.000 Einwohner. Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen.^{40,43,44} Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 40 Jahren³⁷ und die Patienten, die später erkranken, haben eine niedrige Inzidenz von CED.⁴⁵ Die Erkrankungshäufigkeit ist geographisch unterschiedlich. PSC gibt es häufiger in Nordeuropa und -amerika, während die Prävalenz in Südeuropa und Südostasien wesentlich niedriger ist.³⁹ Es mangelt an epidemiologischen Studien im Kindesalter, dennoch scheinen die Inzidenz und Prävalenz niedriger als im Erwachsenenalter zu sein.⁴⁶ Die Inzidenz der PSC ist in den letzten Jahren angestiegen. Dies könnte einerseits seinen Ursprung im steigenden Interesse der Forschung oder in der größeren Verfügbarkeit der wesentlichen Bildgebungsmethoden haben.⁴¹ Am

meisten betrifft die PSC die großen Gallengänge (large-duct), aber in ungefähr neun Prozent der Fälle betrifft sie nur die kleinen Gallenwege (small-duct).⁴³

1.3 Subtypen der PSC

Es gibt mehrere Subtypen der PSC. Die klinische Manifestation und Progression der Krankheit kann je nach Subtyp abweichen. Zum Beispiel haben Patienten mit Small-Duct PSC eine bessere Prognose als die mit klassischer PSC.^{43,47} Außerdem unterscheidet sich der Subtyp von Patienten mit PSC und ohne CED von Patienten mit PSC und mit CED, obwohl diese Korrelation schwierig zu beweisen ist.⁴⁸ Etablierte Subtypen von PSC sind (1) die klassische PSC, (2) die Small-Duct PSC und (3) die mit Autoimmunhepatitis (AIH) assoziierte PSC.⁶

1.3.1 Klassische PSC (Large-Duct)

Der klassische Subtyp betrifft überwiegend die großen und mittelgroßen Gallenwege. Circa 90% der Patienten mit PSC haben diesen Subtyp.⁴⁹ Es gibt drei Phänotypen.³⁹ Der klassische Phänotyp betrifft sowohl die intra- als auch die extrahepatischen Gallenwege; Strikturen sind multifokal entlang des gesamten Gallenbaums zu sehen und bewirken flussaufwärts (proximal) duktale Dilatationen. Typische histologische Veränderungen sind in der Biopsie zu beobachten. Der intrahepatische Phänotyp hat Strikturen mit vorgelegenen Dilatationen nur intrahepatisch. Das histopathologische Bild entspricht dem klassischen Subtypen. Der extrahepatische Phänotyp besitzt Strikturen und Dilatationen nur extrahepatisch. Die Biopsie ist unauffällig und insbesondere in früheren Stadien entspricht die Symptomatik einer nichtspezifischen Cholestase. Langzeitdaten beziehen sich meistens auf die klassische, Large-Duct PSC.⁴³

1.3.2 Small-Duct PSC

Der Small-Duct Subtyp betrifft nur die kleinen intrahepatischen Gallengänge. Es wird geschätzt, dass ungefähr fünf Prozent der PSC-Patienten daran leiden.⁵⁰ Dieser Subtyp zeigt mit der klassischen PSC kompatible klinische, biochemische und histopathologische Eigenschaften, aber ein unauffälliges Cholangiogramm.⁵¹ Der Verlauf ist weniger aggressiv und durchschnittlich ist eine LTX drei Jahre später als bei Large-Duct Patienten notwendig.^{50,52,53} Eine Progression von Small-Duct zu Large-Duct ist möglich und tritt

bei circa 23% der Patienten auf in einem Zeitraum von 5,1 bis 14 Jahren nach der Diagnose.⁴⁷ Die Frequenz der Progression und die Einflussfaktoren sind aber unvollständig dokumentiert.⁵⁴ CCC wurde auch in Verbindung mit Small-Duct PSC beobachtet, allerdings nur zu dem Zeitpunkt nach der Progression von Small-Duct zu Large-Duct.⁴⁷ Diagnostische Kriterien sind noch zu definieren, allerdings muss ein Cholangiogramm hoher Qualität gemacht werden, um isolierte, intrahepatische Strikturen von PSC zu unterscheiden. Außerdem ist eine Mutationsanalyse notwendig, um andere Cholangiopathien mit ähnlichen histologischen Auffälligkeiten (wie die ABCB4-Defizienz) auszuschließen.⁵⁵ Bei 50 bis 88% der Patienten ist eine CED zu beobachten.^{50,52} Bei Patienten mit CED, cholestatischem Bild und unauffälligem MRT ist eine Leberbiopsie empfohlen, um eine Small-Duct PSC auszuschließen. Das Management von Patienten mit Small-Duct PSC ist noch nicht eindeutig definiert.⁵¹ Der hohe Schwierigkeitsgrad der Diagnose kann zu einer Unterschätzung der Prävalenz führen, weil sie trotz typischer Cholestase-Werte radiologisch nicht erkennbar ist und eine Leberbiopsie bedarf.^{52,56}

1.3.3 Overlap-Syndrom mit Autoimmunhepatitis

Das Overlap-Syndrom PSC-AIH betrifft circa 35% der Kinder mit PSC⁵⁷, aber nur zwei bis acht Prozent der Erwachsenen⁵⁸⁻⁶⁰. Dieses Syndrom betrifft sowohl die intra- als auch die extrahepatischen Gallenwege. Dies ist eine unklar definierte, immunassoziierte Erkrankung mit histopathologischen Eigenschaften einer AIH und einem Cholangiogramm wie bei einer PSC. Es wurde hauptsächlich bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen beobachtet.^{61,62} Die diagnostischen Kriterien sind noch zu definieren. Die Entwicklung von PSC und AIH kann zeitlich versetzt sein. Daher sollte bei PSC-Patienten mit einer Erhöhung der Transaminase, mit positiver ANA und/oder SMA eine Suche nach AIH erfolgen. Außerdem sollte bei AIH-Patienten mit Cholestase oder nicht-Ansprechen auf Immunsuppressiva eine PSC ausgeschlossen werden.⁶³ Das Overlap-Syndrom hat eine bessere Prognose als PSC allein aber einen schlechteren Outcome als AIH.^{61,64}

1.3.4 Andere Overlap-Syndrome

Ein PSC-PBC-Overlap ist möglich, wurde jedoch in weniger als zehn Fällen beschrieben.⁶⁵⁻⁶⁸ Die diagnostische Schwierigkeit ist enorm, denn die Befunde können sehr selten eindeutig interpretiert werden.³⁸ Eine klare Zuordnung ist nur möglich, wenn die PBC-

typische Positivität der antimitochondrialen Antikörpern (AMA) und das PSC-typische Cholangiogramm gleichzeitig auftreten. Keiner der beschriebenen Fälle wurde in Verbindung mit CED gefunden. Es gibt keine Richtlinien für die Diagnostik und das Management.⁶⁸

Es ist unklar, ob die IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC) ein Overlap-Syndrom oder eine unterschiedliche Erkrankung mit ähnlichen Eigenschaften ist. Allein erhöhte IgG4-Werten bei PSC dürfen nicht mit der IAC verwechselt werden, die eine systemische Erkrankung durch erhöhte IgG4 Werte im Serum, IgG4-positive lymphoplasmatische Infiltration der betroffenen Organe (zum Beispiel Pankreas und Gallengänge), abruptes Auftreten eines Ikterus und Ansprechen auf Kortikosteroide charakterisiert. CED tritt bei IAC deutlich seltener auf als bei PSC. Darüber hinaus kann diese Tatsache bei der Unterscheidung zwischen PSC mit erhöhten IgG4 Werte und IAC helfen.^{38,69}

1.4 PSC-assoziierte Erkrankungen

1.4.1 Chronische entzündliche Darmerkrankung

Etwa 70% der Patienten mit PSC haben eine extensive Kolitis, die meisten haben eine Colitis ulcerosa (CU)⁷⁰, aber der Morbus Crohn (MC) konnte ebenfalls beobachtet werden. Dagegen leiden nur zwei bis 8,1% aller Patienten mit einer CED ebenfalls unter einer PSC.⁷¹ Eine rektale Aussparung und eine „Backwash Ileitis“ (Entzündung des terminalen Ileus bei CU) sind typisch für eine PSC-assoziierte CED und die Pancolitis tritt dabei häufiger auf als eine Proktitis oder Linksseitenkolitis.⁷² Die genaue Beziehung zwischen PSC und CED ist jedoch nicht vollständig geklärt.³⁹ Es gibt eine starke Assoziation zwischen CED und der geographischen Lokalisation. Etwa zwei Drittel der Nordeuropäer mit PSC haben auch eine CED, im Vergleich nur die Hälfte der Südeuropäer und 20% der Japaner.³⁷ Neue Studien haben gezeigt, dass PSC unter Patienten mit CED unterdiagnostiziert sein kann.⁷³ PSC und CED können gleichzeitig diagnostiziert werden, obwohl es häufig eine Dissoziation in den Diagnosezeitpunkten gibt (CED wird im Durchschnitt einige Jahren früher diagnostiziert). Außerdem kann PSC auch nach einer Proktomie erscheinen oder eine Veränderung der Aktivität zeigen, es kann eine CED nach LTX auftreten kann oder eine paradoxe Verschlimmerung trotz Immunsuppression zeigen.⁷⁴⁻⁷⁷ Klinisch ist die Aktivität der CED unvorhersehbar. Patienten mit PSC und CED

beschreiben oft eine minimale Symptomatik, sogar bei endoskopisch und histologisch gesicherter aktiven CED.³⁸ Es ist bewiesen, dass eine Behandlung der aktiven Colitis keine Auswirkung auf den Verlauf der PSC hat,⁷⁸ aber es wurden kleinere Fallserien beschrieben, die einen mildereren Verlauf nach LTX bei aggressiver PSC verzeichnen.^{79,80} Der Grund dieser variablen Berichte und Muster ist unbekannt, dennoch geben sie Hinweise darauf, dass eine schwache Wechselbeziehung zwischen PSC und CED besteht.³⁸

1.4.2 Portale Hypertension

Die portale Hypertension ist eine häufige Komplikation der PSC. Beispielsweise entwickeln sich Ösophagusvarizen jährlich bei allen Patienten bis zu fünf Prozent, einschließlich parastomale Varizen bei Patienten mit Ileostoma oder andere Stomaarten.⁸¹ Das Management der Varizen bei PSC unterscheidet sich nicht von nicht-PSC Varizen.⁸²

1.4.3 Hepatische Osteodystrophie

Knochenverlust ist eine typische Komplikation bei PSC und anderen cholestatischen Erkrankungen. Schwere Osteoporose wurde sechsmal mehr bei PSC-Patienten als bei der Kontrollgruppe beobachtet. Risikofaktoren sind ein Alter über 54 Jahren, ein body mass index (BMI) niedriger als 24 und eine vorliegende CED.⁸³ PSC-Patienten haben eine höhere Rate an nichtvertebralen Frakturen, die die Lebensqualität beeinträchtigen.⁸⁴

1.4.4 Krebsrisiko

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist das Malignomrisiko höher, nämlich vierzigfach erhöht für ein Leberkarzinom⁸⁵ und vierhundertfach erhöht für ein CCC. Das KRK-Risiko bei PSC liegt fast eine Größenordnung über dem der Allgemeinbevölkerung und bei PSC-CED ist es sogar um das dreißigfache größer.

1.4.5 Andere assoziierte Erkrankungen

PSC ist selten mit anderen immunvermittelten Krankheiten wie Zöliakie, Schilddrüsenerkrankungen, Sjögren-Syndrom, Diabetes Mellitus Typ 1, Systemischer Sklerose, retroperitonealer Fibrose, autoimmuner hämolytischer Anämie, Sarkoidose und Rheumatoider Arthritis assoziiert. Eine Assoziation mit solchen Erkrankungen bleibt ungewöhnlich und manche sind auf eine Fehldiagnose PSC anstelle einer IAC zurückzuführen.³⁸

1.5 Pathophysiologie

Die Pathogenese der PSC bleibt weitgehend unbekannt. Dennoch spielen multifaktorielle Umweltaspekte eine große Rolle für die Schäden der Cholangiozyten, deren übermäßige Immunantworten eine klinische Symptomatik in immungenetisch anfälligen Individuen verursachen.^{86 87}

1.5.1 Mikrobiom

Einer der vermuteten ätiologischen Faktoren ist der Kontakt der Cholangiozyten mit bakteriellen Lipopolysacchariden⁸⁶ oder Darmantigenen.⁸⁸ Ein entzündeter Darm mit einer beeinträchtigten Darmbarriere (wie im Falle einer CED) könnte für die vermehrte Exposition von Cholangiozyten mit Darmantigenen verantwortlich sein („Leaky-gut Theory“). Allerdings bringt eine erfolgreiche Therapie der CED keine Verbesserung der PSC.^{41,89} Die Hypothese postuliert, dass die PSC aus (1) erhöhter enterohepatischer Zirkulation von bakteriellen Molekülen (aufgrund der gestörten Darmbarriere), (2) Veränderung der mikrobiellen Vielfalt und/oder der Zusammensetzung der Metaboliten (aufgrund einer Dysbiose) oder (3) einer aberranten oder übermäßigen Abwehrreaktion der Cholangiozyten auf mikrobiellen Molekülen resultiert.^{90,91} Anormales Homing der im Darm produzierten T-Zellen in die Leber könnte auch eine Rolle spielen.³⁷ PSC-Patienten besitzen Veränderungen in der Darmflora im Vergleich zu gesunden Patienten oder zu Patienten, die eine isolierte CED haben (Überexpression einiger Spezies, z.B. *Escherichia*, *Enterokokkus*, bei gleichzeitiger Unterexpression anderer, z.B. *Clostridium*, *Prevotella*). Es ist aber nicht sicher, ob sie die Ursache oder die Folge eines gestörten enterohepatischen Kreislaufs der Galle ist.⁹² Unterschiedliche Eigenschaften der Gallensäure wurden in Patienten mit CED-PSC beobachtet (im Unterschied zu CED Patienten³⁹), die einen direkten toxischen Effekt gegenüber den Cholangiozyten haben und darüber hinaus an der Progression der Krankheit teilnehmen und zu einem KRK führen können.⁹³ Aktuelle Studien haben die Verbindung zwischen PSC und dem Gen der Fucosyltransferase 2 (verantwortlich für die Beeinflussung der mikrobiellen Komposition der Galle) bestätigt.³⁹

1.5.2 Genetik

Aktivierete Cholangiozyten können die Immunabwehr auslösen und die Fibrose fördern.^{94,95} Die genetische Assoziation mit dem Erkrankungsrisiko, der chronischen Entzündung der Glisson-Trias und der starken Verbindung mit CED gibt Hinweise darauf, dass die PSC eine immunbedingte Erkrankung ist und die Cholangiozyten das Hauptziel sind.³⁸ Außerdem wird diese Vermutung auch von der Tatsache unterstützt, dass das PSC-Risiko bei direkten Verwandten und Zwillingen erheblich erhöht ist.³⁹ Allerdings wurden keine bestimmten Autoantikörper identifiziert und es gibt kein Ansprechen auf Immunsuppression. Bis jetzt haben genome-wide association studies (GWAS) anfällige Loci für CED-PSC beschrieben. Die Mehrheit davon wurde schon als Risikofaktor für andere immunvermittelte Krankheiten bestätigt.³⁸ Das genetische Risiko in solchen Erkrankungen hängt von vielen anfälligen Genen ab und jedes Einzelne besitzt eine minimale Auswirkung auf das Gesamtrisiko. Der Human-leucocyte-antigen Komplex (HLA) auf dem Chromosom sechs spielt die größte Rolle³⁶ und deutet darauf hin, dass spezifische Krankheitsantigene pathologische Immunantworten verursachen.³⁸ Außerdem haben Veränderungen der mit der Major Histocompatibility Complex Klasse I (MHC) zusammenhängenden MIC Gen-Familie eine Verbindung zur PSC-Prädisposition gezeigt. Letztlich können auch nicht-HLA Faktoren einen Einfluss haben (die erforschten nicht-HLA Faktoren sind bis auf einige Ausnahmen alle mit einer oder mehreren immunvermittelten Krankheiten verknüpft³⁶), beispielsweise Stromelysin-1 und die intrazellulären Adhäsionsmoleküle.^{96,97} Die limitierten genetischen Verbindungen zwischen PSC und CED begünstigen die Hypothese, dass die CED bei PSC einen spezifischen CED-Subtypen mit unterschiedlichen genetischen Eigenschaften darstellt.⁹⁸ Weitere PSC-Gene zeigen außerdem Verbindungen zu anderen typischen Autoimmunkrankheiten (zum Beispiel Diabetes Mellitus Typ 1 und Multiple Sklerose).³⁶ Es wird dennoch geschätzt, dass die Genetik weniger als 10% der gesamten Krankheitsbelastung ausmacht. Darüber hinaus spielen die Umweltfaktoren eine viel größere Rolle für die Anfälligkeit der Krankheit.³⁸

1.6 Histopathologie

Die histopathologischen Befunde sind nicht spezifisch und zeigen die typischen Eigenschaften einer Entzündung des Portalfeldes mit Lymphozytenablagerung, die zu einer

konzentrischen Fibrose (sogenannte „Onion-skin“ Fibrose) und Obliteration mit anschließender Destruktion der Gallengänge (Ductopenie) führt.^{99,100} Ursache des Verschlusses der Gallenwege ist auch die der Fibrose folgende Barriere zwischen Kapillarbett und Cholangiozyten, die die Oxygenation und das Aufrechterhalten der Gegenströmung zwischen Arterie und Gallengänge behindern. Die Ischämie ist an der Pathogenese der konzentrischen Fibrose und Obliteration beteiligt.¹⁰¹ Die Sekretion der Chemokine und Zytokine durch Immunzellen und die fibrotischen und inflammatorischen Reaktionen auf die Gallenleckage der beschädigten Cholangiozyten führen ebenfalls zu einer periduktalen Fibrose.¹⁰² Die Basalmembran der Gallenwege ist oft verdickt und weist Kupferablagerungen auf.³⁷ Die Leberbiopsie erbringt nur wenige hilfreiche Informationen bis auf die Diagnose von Overlap-Syndromen oder Subtypen der PSC.^{49,103}

1.7 Natürlicher Krankheitsverlauf

Der natürliche Verlauf der PSC ist variabel und häufig unvorhersehbar. Trotz der Fortschritte in der Bildgebung, kann die PSC in der Anfangsphase aufgrund nicht spezifischer Symptome und relativ mäßiger laborchemische Auffälligkeiten (bis zu 50% der Fälle¹⁰⁴) unentdeckt bleiben.⁴¹ In der ärztlichen Untersuchung sind oft Hepatomegalie (44% der Patienten), Splenomegalie (39% der Patienten), Ikterus und Exkorationen zu beobachten.¹⁰² Im Laufe der Krankheit treten Symptome wie Schmerzen im oberen rechten Quadranten (am häufigsten¹⁰⁴), Pruritus, Fatigue, Ikterus, Fieber und Gewichtsverlust bei 47 bis 56% der Patienten auf.^{44,105,106} Die Patienten werden oft in einer der folgenden Konstellationen diagnostiziert: (1) ohne Symptome oder Zeichen mit pathologischen Leberwerten als Zufallsbefund; (2) biochemisches Screening von neuerlich mit CED diagnostizierten Patienten; (3) Ikterus und Pruritus als Folge der Cholestase; (4) Cholangitis; (5) Ikterus als Folge eines Leberversagens; (6) Varizenblutung und/oder Aszites als Folge einer portalen Hypertension; (7) CCC.³⁸ Patienten im fortgeschrittenen Stadium leiden oft an rezidivierenden Episoden von biliärer Obstruktion mit oder ohne Cholangitis, zusätzlich sind oft Leberversagen, eine portale Hypertension, Vitaminmangel und eine metabolische Knochenerkrankung zu beobachten. Unter den chronischen Lebererkrankungen ist die perihepatische Lymphadenopathie von großer Bedeutung und kann bei bis zu 100% der PSC-Patienten betreffen.¹⁰⁷ Es besteht außerdem das Risiko einer Progression hin zu einem CCC oder KRK.^{41,108,109} Es gibt keine kurative Therapie und

die kontinuierliche Verschlechterung der Erkrankung führt zu einer Endstadium-Lebererkrankung, bei der zum Überleben eine LTX notwendig wird.⁴⁹ Der Zeitraum von der Diagnose bis zum Tod oder zur LTX beträgt 10-22 Jahre.^{43,110} Historisch betrachtet sind die meisten Patienten vor der LTX an Komplikationen der Zirrhose gestorben. Neuerdings sind die Todesursachen auf CCC (58%), Leberversagen (30%) und Varizenblutungen (9%) zurückzuführen. Patienten mit PSC und MC haben eine bessere Prognose als solche mit PSC und CU.³⁸ Ein Rezidiv der PSC ist in 10 bis 40% der transplantierten Lebern zu sehen.^{111,112} Die Risikofaktoren sind ein männliches Geschlecht, ein intaktes Colon und/oder eine aktive Colitis nach der LTX.¹¹³⁻¹¹⁵

1.7.1 Serologie

Es gibt keine sicheren Biomarker, die die Progression der PSC jeglichen Subtyps verlässlich voraussagen.⁴⁹ Serumwerte zeigen typischerweise ein cholestatisches Bild: Die alkalische Phosphatase (AP) ist um das Dreifache und die γ -glutamyltransferase (γ -GT) erhöht. Bis zu 60% der Patienten und fast alle betroffenen Kinder haben einen um das 1,5-fache erhöhten Immunglobulin-G (IgG)-Wert. Ungefähr die Hälfte der Patienten hat auch einen erhöhten Immunglobulin-M (IgM)-Wert. Der IgG4 wird eine große Rolle für die Prognose und für den Krankheitsverlauf beigemessen. Sie ist in 9 bis 26% der PSC-Patienten erhöht, daher ist die sichere Unterscheidung der PSC von der IgG4-assoziierten Cholangitis erschwert (im Vergleich haben nur 1% der Patienten mit anderen Gallenwegserkrankungen einen erhöhten IgG4-Wert). Außerdem werden erhöhte IgG4-Werte mit schlechterer Prognose in Verbindung gebracht.^{37,116} Allerdings gibt es keine klinischen oder radiologischen Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne erhöhten IgG4-Werten.¹¹⁷ Das Serum Bilirubin ist im Normalfall im Normbereich oder bei Patienten mit einer signifikanten Gallenwegsobstruktion erhöht. Das Albumin, international normalized ratio (INR), die Thrombozyten und die Transaminasen sind auch im Normbereich, solange der Patient keine Zirrhose und portale Hypertension entwickelt.¹¹⁸

1.7.2 Autoantikörper

Es gibt eine gesteigerte Autoantikörper-Prävalenz bei bis zu 97% aller Patienten mit PSC, einschließlich einer großen Prävalenz (84%) an antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA)^{119,120}; Allerdings sind ANCA nicht krankheitsspezifisch und auch in

30 bis 40% der an CU erkrankten Patienten zu finden und stellen einen Risikofaktor für die Entwicklung der PSC dar.³⁷ Das Antigen, auf das solche Antikörper reagieren, ist unklar. Bis jetzt reicht kein Autoantikörper-Test für die Diagnose der PSC und es gibt keinen Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität.¹¹⁹ Ebenfalls unklar ist, ob ANCA eine pathogenetische Rolle spielen, aber sie können in jedem Fall bei der Diagnose helfen.³⁷ Darüber hinaus soll die Bestimmung von anderen Werten wie antinukleäre Antikörper (ANA), AMA, smooth muscle Antibody (SMA), Humane Immundefizienz Virus (HIV) Antikörper, Angiotensin Converting Enzyme (ACE), gesamt Immunglobuline und die davon stammenden Subklassen gemacht werden. Pathologische Ergebnisse weisen darauf hin, dass andere Diagnosen oder Syndrome in Betracht gezogen werden müssen.³⁸

1.7.3 Tumormarker

Das Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA19-9) und das carcinoembryonale Antigen (CEA) sind die verfügbaren Tumormarker, um das CCC bei PSC Patienten zu diagnostizieren. Sie haben in 85% bzw. 40% der Fälle einen erhöhten Spiegel.¹²¹ Allerdings wurde eine starke Schwankung in der Sensitivität (50 bis 90%) und Spezifität (54 bis 98%) bei beiden Tumormarkern beobachtet¹²²: 10% der Allgemeinbevölkerung produzieren kein CA19-9¹²³ und bei circa einem Drittel der Patienten mit PSC war der Wert von CA19-9 in Serum erhöht ohne Nachweis eines CCC.¹²⁴ Ein anderer Tumormarker ist das Alpha-1-Fetoprotein (AFP) und als solches stellt es das beste diagnostische Mittel für das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) dar¹²⁵ (Sensitivität 70%, Spezifität 100%). AFP besitzt allerdings eine niedrige Spezifität für CCC.¹²⁵ Ein Malignom muss in Betracht gezogen werden, wenn bei Patienten rasche, progressive Lebererkrankungen mit zunehmendem Ikterus, Gewichtsverlust und Bauchschmerzen vorliegen. Die klinische Symptomatik von Patienten, die frühzeitig ein Malignom entwickelt haben, unterscheidet sich aber kaum von Patienten, die lediglich unter PSC leiden. Eine Kombination von Laborwerten und ärztlichen Untersuchungen können eine größere Rolle in der Tumurvorsorge oder Verlaufskontrolle spielen.^{126,127}

1.7.4 PSC bei Kindern

Ein erhöhter AP-Spiegel ist bei wachsenden Kindern und Jugendlichen physiologisch, daher ist er unpassend für das Screening der PSC. Erhöhte Leberwerte sind typisch bei Kindern mit CED, aber stehen nicht mit PSC in Verbindung.³⁸ Nur 6% der Kinder mit

CED haben auch eine PSC und die γ -GT ist der aussagekräftigste Marker.¹²⁸ Eine Unterscheidung zwischen PSC und AIH ist im pädiatrischen Alter viel schwieriger, weil häufig auffällige Leberwerte und Autoantikörper gleichzeitig auftreten⁶² und das Cholangiogramm einer AIH in der Hälfte der Fälle eine oder mehrere PSC-typische Veränderung aufweist. Darüber hinaus sind die Eigenschaften eines Overlap-Syndroms wie positive Autoantikörper, erhöhte Transaminasen, erhöhte Immunglobuline und gemischte histologische Befunde zu sehen. Die Progression neigt zur Weiterentwicklung Richtung PSC und spricht nicht mehr auf Immunsuppressiva im Erwachsenenalter an. Die klassische PSC wurde auch bei Kindern beschrieben, kommt aber äußerst selten vor. Es wird vermutet, dass PSC ein sukzessives Syndrom ist oder die Folge langfristiger Schäden von einer im Kindesalter erworbenen AIH. Die neue Bezeichnung autoimmune sklerosierende Cholangitis (ASC) wurde in der Pädiatrie eingeführt. Es ist aber unklar, ob diese ein früheres Stadium und/oder die gleiche Erkrankung einer klassischen PSC ist. Kinder benötigen häufig eine LTX im Jugendalter und besitzen eine hohe Rezidivrate im Transplantat.¹²⁹ Die Prognose bei Kindern mit klassischer PSC ist schlechter als bei Kindern mit auf Steroiden ansprechender AIH oder ASC, die transplantatfreie 5-Jahre-Überlebensrate ist kürzer (78% bei PSC und 87-90% bei AIH/ASC).⁴⁶

1.7.5 Psychisches Wohlbefinden

Im Rahmen der schwerwiegenden Symptomatik der PSC und angesichts der Tatsache, dass es zurzeit keine kurative Therapie gibt, können Patienten langfristig psychische Probleme entwickeln.¹³⁰ Mehrere Studien haben chronische Krankheiten mit psychologischen Problemen in Verbindung gebracht, beispielsweise wird eine Depression dreimal so häufig bei chronischen Patienten beschrieben.¹³¹ In einer Kohorte im Vereinigten Königreich wurde das emotionale Wohlbefinden als der schwierigste Aspekt der Krankheit beschrieben. Dabei fühlen sich circa 60% aller Patienten unsicher bezüglich der Zukunft, 30% berichten über Hilflosigkeit und ein Drittel hat sich mindestens einmal depressiv gefühlt (ohne medizinische Diagnose).¹³² Eine Depression gilt als einflussreicher Faktor bezüglich der Verschlimmerung des Krankheitsverlaufs einer chronischen Erkrankung.¹³¹ Obwohl die Prävalenz der Depression bei PSC nicht höher ist als in der Allgemeinbevölkerung, ist die Diagnose PSC mit einer depressiven Symptomatik, mit einem niedrigeren Wohlbefinden und sogar Selbstmordversuchen in Verbindung gebracht

worden.^{133,134} Schwere Depression tritt insbesondere bei Patienten auf, die an PSC und CED leiden.¹³⁵ Außerdem wird häufig ein Angstgefühl vor Malignomen und Mortalität berichtet.^{133,136} Die Lebensqualität von PSC-Patienten ist der von chronischen Patienten ähnlich, aber dennoch stark beeinträchtigt im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.¹³⁶

1.8 Diagnose

Die Diagnose PSC ist eine Ausschlussdiagnose von sekundären Ursachen einer sklerosierenden Cholangitis¹³⁷ im Rahmen einer chronischen Cholestase und auffälliger Bildgebung. Die Blutwerte zeigen typischerweise ein cholestatisches Bild mit Erhöhung der AP und γ -GT ohne primäre Ursache.¹³⁸ Zur Darstellung der pathologischen Leber- und Gallengangsveränderungen werden die Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) und die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) benutzt. Die nicht-invasive MRCP wird seit einigen Jahren wegen der vergleichbaren Sensitivität und Spezifität und einfacher Durchführbarkeit häufiger angewandt und die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) wird aufgrund der assoziierten Risiken nur als Behandlungsmöglichkeit oder im Fall von schlechter Qualität der anderen Bildgebung angeboten.^{108,139,140} Wenn das Cholangiogramm unauffällig ist, aber ein Verdacht auf PSC besteht, wird eine Leberbiopsie indiziert, die bei einem Drittel der Fälle auffällig ist.⁵¹ Kasuistisch wurden auch typische Ultraschallbefunde bei fortgeschrittener PSC mit asymmetrischen Wandverdickungen und vergrößerten Hiluslymphknoten beschrieben.¹⁴¹

1.9 Differentialdiagnosen

Die IAC ist die hepatobiliäre Manifestation der IgG4-assoziierten Erkrankung, die systemisch zu einer Entzündung und Fibrose des betroffenen Gewebes führt. Die Pathogenese ist unbekannt, das Cholangiogramm ist ununterscheidbar vom dem einer PSC, aber die histologischen Befunde sind eindeutig zu interpretieren und das Ansprechen auf Kortikosteroide ist hoch.⁶⁹ Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren und circa 85% der Patienten sind männlich, welche häufig als Leitsymptom einen obstruktiven Ikterus aufweisen.¹⁴² CED tritt mit IAC viel seltener auf als bei PSC. Obwohl nur kurze Fallserien beschrieben wurden, wurden IgG4-positive Plasmazellen im Kolongewebe bei manchen Patienten mit IgG4-assoziiierter Pankreatitis gefunden und kann die

IgG4-assoziierte Colitis eine CED imitieren.^{143,144} Die diagnostischen Kriterien bestehen aus histologischen und cholangiographischen Befunden, Serum-IgG4-Wert, systemischer Beteiligung der Organe und Ansprechen auf Kortikosteroide.¹⁴² Ein Cholangiogramm ohne weitere Laborangaben reicht für die Unterscheidung zwischen IgG4-PSC oder IAC nicht aus.¹⁴⁵ Strikturen bei IAC können ein hiläres CCC imitieren, das vor dem Beginn der Therapie ausgeschlossen werden muss.¹⁴⁶ Kortikosteroide bewirken eine Besserung des Ikterus, der Leberwerte, der Strikturen und eine Verminderung des IgG4-Spiegel bei Patienten mit IAC.¹⁴²

Differentialdiagnostisch kommen sklerosierende Cholangitiden in Betracht, deren Ursachen auf andere Faktoren zurückzuführen sind. Die Ursachen können weiter unterteilt werden in (1) infektiöse Ursachen (AIDS-bedingte Cholangiopathie, Helmintheninfektion, rezurrenente pyogene Cholangitis), (2) benignen oder malignen Raumforderungen (Mirizzi Syndrom, Cholangiocarcinom, diffuse intrahepatische Carcinome, Lymphadenopathie, portale hypertensive Biliopathie, postoperativen Stenosen, chronische Pankreatitis), (3) immunologische Ursachen (IgG4-assoziierte Cholangiopathie, eosinophile Cholangiopathie, Mastzellen Cholangiopathie, systemische Vaskulitis, Transplantatabstoßung, PBC), (4) ischämische Ursachen (nach intraarterieller Chemotherapie, nach Radiotherapie), (5) Congenitale oder Idiopathische Ursachen (Caroli Syndrom, Progressive familiäre intrahepatische Cholestase)

1.10 Prognose

Bei der Mehrheit der Patienten (75%) ist eine Progression der Erkrankung in den ersten sechs Jahren nach der Diagnose zu sehen.¹⁴⁷ Die Prognose bleibt mit durchschnittlich 21 Jahren bis zur LTX schlecht.⁴³ Eine kurative Therapie ist nicht vorhanden und die Krankheit führt unvermeidbar zur LTX oder zum Tod, normalerweise als Folge von Zirrhose oder Malignomen. Tumore sind die führende Todesursache bei PSC (44%) und weniger die PSC an sich (37%).¹⁴⁸ Mehrere Malignome sind mit der PSC assoziiert, die häufigsten sind das CCC (Odds Ratio der Diagnose 160) und das KRK (Odds Ratio der Diagnose 10).¹⁴⁸ Ungefähr 20% der Patienten entwickeln innerhalb von 30 Jahren nach der PSC-Diagnose ein CCC und die Mortalität im ersten Jahr beträgt 80%.⁴³ Die Inzidenz eines hepatoobiliären Karzinoms steigt um 1,5% pro Jahr und insgesamt um 13% innerhalb von

sechs Jahren.¹⁴⁸ Es besteht außerdem das Risiko von Malignomen anderer Organe wie dem Pankreas (Odds Ratio 14), der Gallenblase (zehnfach höhere Inzidenz), dem Magen (Odds Ratio 2,2) und Colorectum (Odds Ratio 2 bis 10, höher bei PSC-CED Patienten).¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Ohne LTX ist die progressive Lebererkrankung die zweithäufigste Todesursache für ein Drittel der Betroffenen.^{148,152} Eine fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose sind bei circa zwei Dritteln der biopsierten Patienten zu sehen.¹⁵³ Zum Zeitpunkt der Transplantationskonferenz zeigen circa 30 bis 50% der Patienten mindestens eine fortgeschrittene Fibrose und 25% Ösophagusvarizen.^{106,154} Eine bakterielle Cholangitis tritt häufig auf, bei circa 40% der Patienten innerhalb von zehn Jahren und bei 60% innerhalb 20 Jahren.¹⁵²

1.10.1 Prognostische Modelle

Die Vorhersage der Progressionsrate oder Prognose ist bei PSC extrem schwierig. Asymptomatische Patienten haben durchschnittlich eine bessere Prognose als diejenigen mit Symptomen.³⁸ Eine Verschlimmerung der Cholestase ist seit langem bekannt als Zeichen einer schlechten Prognose.¹⁵⁵ Ein erhöhter AP-Spiegel wird mit einem erhöhten Risiko von LTX, CCC und Tod assoziiert.¹⁵⁶ Eine länger als drei Monate anhaltende Erhöhung der Bilirubin wurde auch mit einem schlechten Outcome verbunden.¹⁰⁵ Viele prognostische Modelle sind zurzeit vorhanden und ziehen verschiedene Parameter wie Alter, Laborwerte, Leberbiopsie, Cholangiogramm und Komplikationen (zum Beispiel Varizen) in Erwägung.^{105,157,158} Keines davon kann aber den Verlauf exakt bestimmen und die Einbeziehung von bildgebenden Verfahren bringt auch keine wesentlichen Vorteile mit sich. Am bekanntesten ist das „Revised Natural History Model“ (Mayo Score). Dieses hat eine komplexe Formel, die die Variabilität und die Vielschichtigkeit der Erkrankung berücksichtigt. Der Mayo Score hat aber einen geringeren praktischen Einfluss im Klinikalltag. Die Hauptrolle liegt in der Bestimmung des LTX-Zeitpunkts und in klinischen Studien.³⁸ Das „Model for End Stage Liver Disease“ (MELD) kann sowohl an PSC-Patienten, als auch bei anderen Lebererkrankten angewandt werden. Es kann aber stark fluktuieren und den Schweregrad der Lebererkrankungen hinsichtlich der biliären Obstruktion und Bilirubin-Komponente des Scores überschätzen. Es ist aber zuverlässiger als der AP-Wert allein.¹⁵⁹ Außerdem kann das MELD keine zuverlässigen Aussagen über schlechte Prognosen im Fall von einer Therapie mit „High-Dose

Ursodesoxycholsäure“ (UDC) geben.³⁶ Trotz alledem kommt das MELD angesichts der Bekanntheit häufig zum Gebrauch.⁴¹ Der „Child-Pugh-Score“ wurde auch bei PSC eingesetzt, mit siebenjähriger Überlebensrate entsprechend um 90%, 68% und 25% in den Stadien A, B und C. Es wurde gezeigt, dass ähnliche Modelle, die nur Laborwerte berücksichtigen, nicht präziser als der Child-Pugh-Score sind.³⁸

1.11 Therapie

1.11.1 Medikamentöse Therapie

Es gibt keine Standardtherapie bei der PSC. UDC ist das gängige Medikament, aber die Anwendung bei PSC bleibt umstritten.¹⁶⁰ Es bewirkt eine Verbesserung der Leberwerte.¹⁶¹ Mit dem besseren Verständnis der Pathophysiologie der Krankheit wurden neue Medikamente in den letzten Jahren entwickelt, die gezielt auf die Cholestase verursachenden, pathologischen Signalwege wirken.¹⁶² Beispiele sind: 24-Norursodeoxycholsäure (Homologe der UDC, besitzt eine anticholestatische, antientzündliche und eine antifibrotische Wirkung bei Mäusen^{163,164}), Obeticholsäure (Ligand des Farnesoid-X-Rezeptors, der die Homöostase der Gallensäure reguliert), Simtuzumab (das dazugehörige Antigen trägt zur hepatischen Fibrogenese bei¹⁶⁵), Alteration der Darmflora durch Antibiotika (zum Beispiel Vancomycin), oder durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäure.³⁹

1.11.2 Endoskopische Therapie

Die ERCP mit Stenteinlage als endoskopische Therapie spielt die größte Rolle.¹⁶⁶ Unter den verschiedenen Indikationen (Choledocholithiasis, akute Cholangitis, palliativer Stent) bei Patienten mit PSC ist die wichtigste und häufigste Indikation der ERCP das Management der dominanten Stenosen, die als Stenosen mit Diameter kleiner als 1,5mm im Ductus Hepatocholedochus und kleiner als ein Millimeter im Ductus Hepaticus definiert sind.^{39,166} Stenosen entwickeln sich bei circa 45% der Patienten und können mit verschiedenen Symptomen vorkommen.³⁹ Eine erfolgreiche Therapie mittels ERCP (Einsetzen von einem oder mehreren Stents an den Stenosenstellen) kann mehrere Eingriffe benötigen, bis eine Verbesserung der Laborwerte und der Symptomatik zu sehen ist.^{167,168}

1.11.3 Chirurgische Therapie

Die LTX ist die einzige potentielle kurative Option bei PSC, obwohl ein PSC-Rezidiv in 1,8% bis 36,8% der transplantierten Patienten beobachtet wurde.¹¹³ Die Risikofaktoren für Rezidive sind eine CED-Komorbidität, Alter, Geschlecht und Kolektomie.¹¹⁵ Die Indikationen für LTX sind fallspezifisch, die häufigsten sind refraktäre PSC-Symptome wie Fatigue und Pruritus.¹⁶⁹ In manchen hochspezialisierten Zentren können manche PSC-Patienten trotz CCC für eine LTX freigegeben werden.¹⁷⁰

1.12 Zielsetzung der Studie

Die Diagnose und die Verlaufskontrolle der PSC sind nur mit hohem zeitlichen und technischen Aufwand möglich. Laborwerte und körperliche Untersuchungen zeigen keine pathognomonischen Merkmale. Daher spielt die Bildgebung eine entscheidende Rolle. Die ERCP ist ein endoskopisches Verfahren, das die Nachteile von Röntgenstrahlen und invasiven Verfahren in sich vereint. Die MRCP ist ein radiologisches Verfahren mit hohen Kosten und den Risiken der Kontrastmittelgabe. Problematisch wird es bei Patienten, die häufige Kontrollen bei einem eventuell schlechten Allgemeinzustand benötigen. Nennenswert ist auch die Tatsache, dass nicht alle Krankenhäuser solche Verfahren anbieten können: dazu müssen sich die Patienten an spezialisierte Zentren wenden.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Häufigkeit der PSC bei den Tübinger Patienten zu untersuchen und wie oft und mit welchem Ergebnis hier der Ultraschall bei der Diagnosestellung genutzt und zur Nachverfolgung von Gallengängläsionen eingesetzt wurde. Mithilfe retrospektiver Daten soll in diesem Rahmen folgendes untersucht werden:

1. Gibt es charakteristische sonographische Zeichen bei Patienten mit PSC und wenn ja, wie oft gibt es diese?
2. Ein Vergleich der sonographischen Befunde mit:
 - a. dem ERCP-Befund
 - b. dem MRCP-Befund
 - c. dem CT-Befund
 - d. dem MRT-Befund
3. wie verhält sich sonographisch:
 - a. der Durchmesser des DHC?
 - b. die Wand des DHC?
 - c. Der Durchmesser der intrahepatischen Gallenwege?
 - d. die Wand der intrahepatischen Gallenwege?
 - e. weitere Leberauffälligkeiten?
4. Wie verändert sich der Befund? (Befund mit Histo, Sono, ERCP, MRCP, MRT)

2 Materialien und Methoden

Diese Arbeit wurde mittels der Daten der Inneren Medizin I (IM1) sowie in Absprache mit der Abteilung für Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) durchgeführt. Das Aktenzeichen des Ethikvotums lautet: 875/2018BO2.

2.1 Stichprobe

Es wurden Patienten untersucht, die im Jahr 2018 am UKT mit einer K83.0-Diagnose nach der Kodierung der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) behandelt wurden. Die Analyse erfolgte durch Sortierung mit absteigendem Datum.

Die Rekrutierung erfolgte mittels des bei dem UKT eingesetzten SAP-Systems und des Radiologie-Programms Radcenter, über das die Patientendaten retrospektiv geprüft und anhand der unten genannten Merkmale evaluiert werden konnten.

Nachfolgend wird die Rekrutierung der Patienten anhand der Ausschlusskriterien von der ICD-10-Kategorie bis zu den verschiedenen statistischen Tests sowohl schematisch als auch in Form einer Liste dargestellt (Abb. 1,2). Die Auswahlkriterien der verschiedenen statistischen Untersuchungen werden in den entsprechenden Abschnitten genauer erläutert.

Es wurden alle Patienten ausgeschlossen, die:

- Keine PSC hatten,
- Ein Overlap-Syndrom hatten,
- Eine PSC-Diagnose, aber keine Befunde hatten,
- Die Betreuung vom UKT ab der LTX übernommen wurde,
- Keine sonographischen Befunde hatten,
- Keine Befunde nach den Aufnahmekriterien hatten.

Es wurden alle Befunde berücksichtigt, die:

- Im Zeitraum zwischen 2008 und 2018 gemacht wurden,
- Von der Abteilung IM1 oder von der Kinderklinik des UKT erstellt wurden,

- Die untersuchte Leberanteile bzw. Merkmale dargestellt haben,
- Vor einer eventuellen LTX gemacht wurden und danach, wenn ein Rezidiv beobachtet wurde.

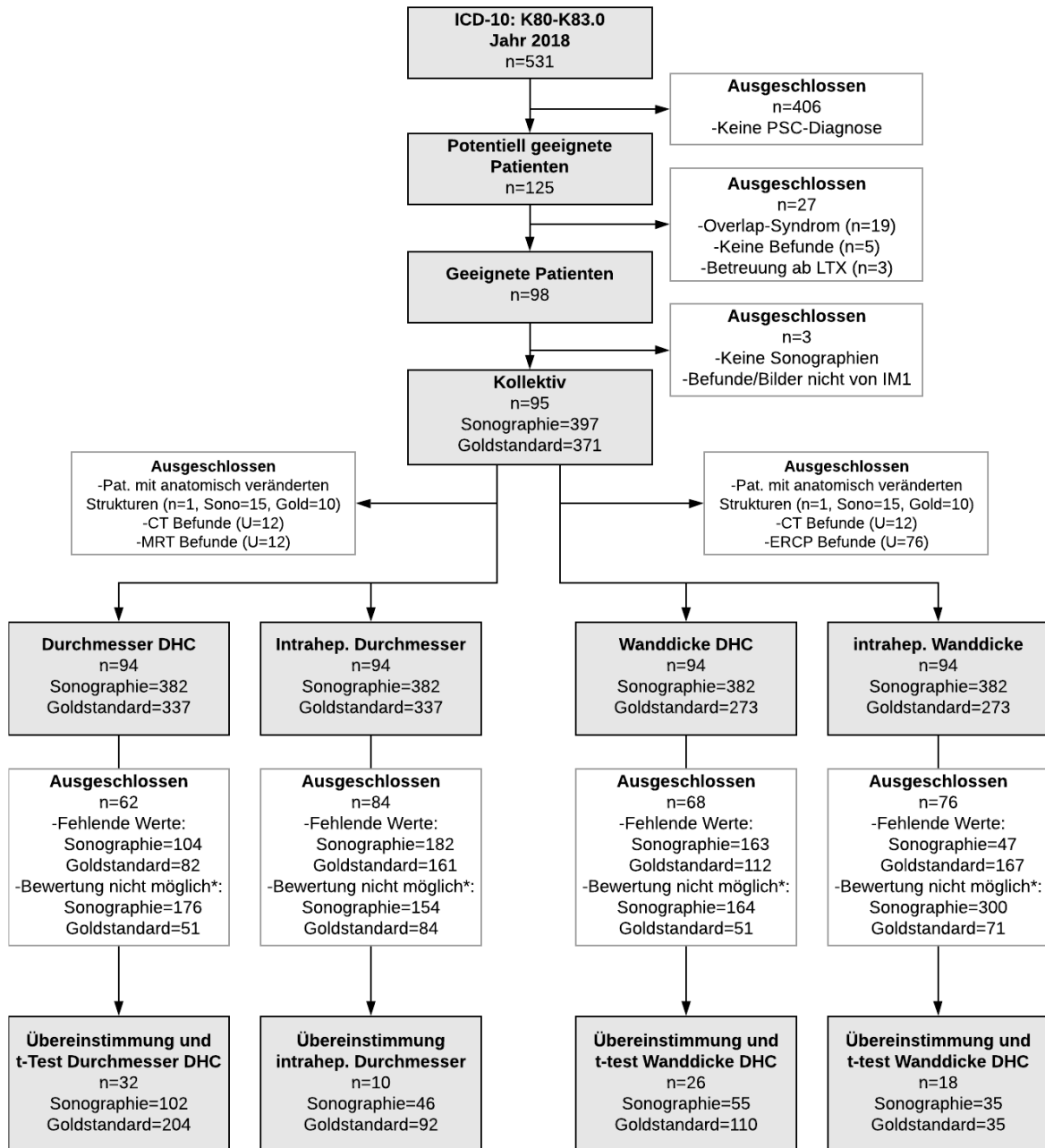


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Rekrutierung 1

Die Abbildung zeigt das Flussdiagramm, das Informationen über die Methode der Patientenrekrutierung sowie die Anzahl der Patienten und der Untersuchungen, die für die statistischen Tests gebraucht worden sind. ICD-10=Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, LTX=Lebertransplantation, IM1= Abteilung „Innere Medizin I“, Pat.=Patient, n= Anzahl der Patienten, *=genauere Ausschlusskriterien im entsprechenden Abschnitt dargestellt, U=Anzahl der Untersuchungen.

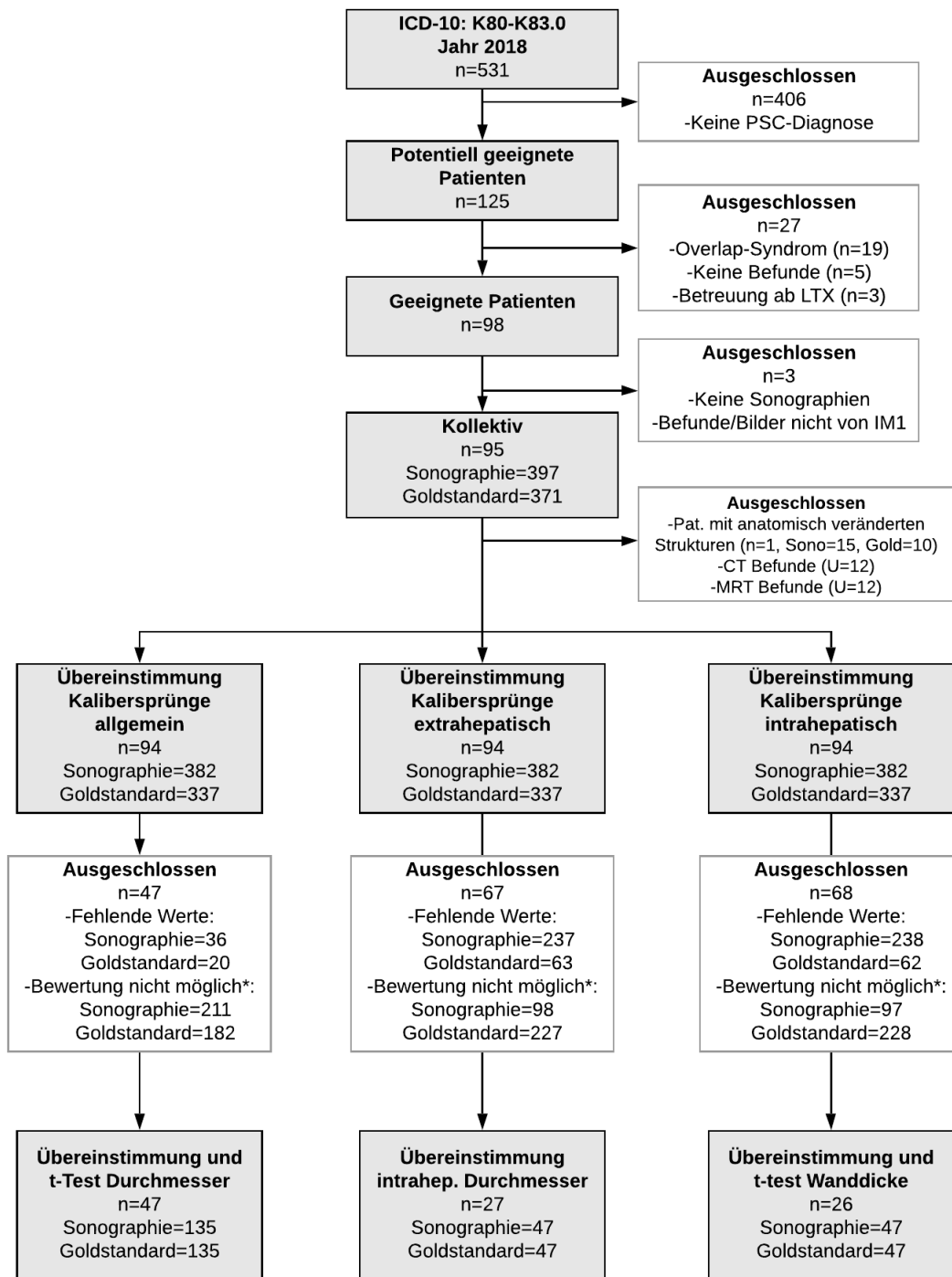


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Rekrutierung 2

Die Abbildung zeigt das Flussdiagramm, das Informationen über die Methode der Patientenrekrutierung sowie die Anzahl der Patienten und der Untersuchungen, die für die statistischen Tests gebraucht worden sind. ICD-10=Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, LTX=Lebertransplantation, IM1= Abteilung „Innere Medizin I“, Pat.=Patient, n= Anzahl der Patienten, *=genauere Ausschlusskriterien im entsprechenden Abschnitt dargestellt, U=Anzahl der Untersuchungen.

2.2 Datenherhebungsbogen

Folgende Merkmale wurden gesammelt:

- 1) Demographie (Patienten-ID, Geschlecht, Geburtsdatum, evtl. Tod)
- 2) Historie
 - a) Diagnose
 - b) Therapie
 - c) Andere Ereignisse (LTX, Tod, CED, Rezidiv)
 - d) Biopsie
 - e) Leber-/Gallenweegeigenschaften
 - f) Splenomegalie
 - g) Labor

2.3 Diagnostik

Am Kollektiv wurden eine oder mehrere der folgenden radiologischen Diagnostiken eingesetzt:

- ◇ Sonographie
- ◇ CT
- ◇ MRT
- ◇ ERCP
- ◇ MRCP

Bis auf die Sonographie gelten die anderen Bildgebungsmethoden als Standardmethoden für die Darstellung mancher Eigenschaften der Gallenwege:

MRCP	}	Goldstandard Lumen (Durchmesser und Kalibersprünge)
ERCP		
CT	}	Goldstandard Wanddicke
MRT		

2.4 Methoden

Die Literaturrecherche wurde in der Zeit von November 2019 bis Februar 2020 auf PubMed und Google Scholar mit den folgenden Begriffen durchgeführt: Primary sclerosing cholangitis, primary sclerosing cholangitis guidelines primary sclerosing cholangitis sonography, primary sclerosing cholangitis diagnostic, primary sclerosing cholangitis ERCP, primary sclerosing cholangitis MRCP, the cholangiopathies, epidemiology cholangiopathy, cholangiopathy, liver transplantation Germany, cost liver transplantation Germany, cholestatic disease waiting list, alpha-fetoprotein primary sclerosing cholangitis, CEA primary sclerosing cholangitis.

Die Befunde und die Bilder wurden mithilfe der oben genannten Kriterien analysiert und in die entsprechenden Tabellen in Microsoft Excel exportiert. Sie wurden auf fehlende Werte geprüft und durch solche mit einer Nachmessung der gespeicherten Bildern ergänzt.

Die MRCP, MRT und CT wurden unter Mithilfe der Abteilung für Radiologie der medizinischen Klinik des UKT vervollständigt. Für die Vervollständigung wurden die erste und die letzte Goldstandardbildgebung überprüft. Wenn der Befund unverändert war, wenn also der Patient in dem Zeitraum keine Progression hatte, wurde dann auf Befundung der dazwischenliegenden Bildgebungen verzichtet.

Das genaue Vermessen des DHC bei der ERCP Nachbewertung erfolgte mittels Vergleich mit dem auf dem Bild sichtbaren Endoskop (Durchmesser zwölf Millimeter).

Schließlich wurden die Daten in die JMP-Software Version 14.2-15.0 übertragen, in welcher alle Sonographien und ERCP dem letzten Goldstandard gegenübergestellt wurden. Alle Messungen, die eine Differenz von \pm drei Millimeter zeigten, wurden auf Fehlerquellen geprüft.

Nach Absprache mit dem Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie wurden hauptsächlich deskriptive, statistische Verfahren zur Beurteilung und Analyse der Werte angewandt. Qualitative kategorielle Daten wurden anhand absoluter und relativer

Häufigkeiten graphisch mittels Säulendiagrammen wiedergegeben. Die Übereinstimmung wurde mittels des Cohen's Kappa, der Bland-Altman-Methode und der Klassifikationstabellen überprüft. Quantitative Daten wurden mithilfe graphischer Darstellung (Histogramme, Kistendiagramme) und mithilfe des Medianwertes und der Quartilen (25. und 75. Perzentile) oder des Mittelwerts und der Standardabweichung vorgestellt. Die Streuung wurde durch den Interquartilabstand oder die Standardabweichung angegeben. Die Signifikanz wurde für den Durchmesser, die Wanddicke der Gallengänge und für die intrahepatischen Eigenschaften der Leber zwischen den radiologischen Verfahren zur Erforschung signifikanter Messunterschiede errechnet. Es wurde auf die Signifikanz und weitere statistische Verfahren bezüglich der Laborwerte oder anderer Merkmale verzichtet, da sie sich außerhalb der Zielsetzung befanden. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ gelegt. Die Normalverteilung wurde durch die Darstellung von Histogrammen und die Bewertung von Schiefe und Wölbung überprüft. Auf die Durchführung von Tests zur Normalitätsprüfung (Shapiro-Francia, Kolmogorov-Smirnov, usw.) wurde verzichtet. Die normalverteilten Daten wurden mit einem gepaartem t-Test verglichen und als Vertrauensintervall wurden sowohl die Standardabweichung als auch das 95%-Intervall gegeben.

Die Ergebnisse wurden anhand der Abbildungen oder durch entsprechende Tabellen wiedergegeben.

2.5 Referenzwerte und Maßeinheiten

Die Labordiagnostik wurde anhand der Geräte des UKT durchgeführt und die Parameter wurden über dessen Referenzwerte bestimmt. Hier werden alle in die Arbeit miteinbezogenen Parameter mit Referenzwerten und Maßeinheiten wiedergegeben (Tab. 1)

Tabelle 1: Referenzwerte und Maßeinheiten

Die Tabelle stellt die miteinbezogenen Parameter mit Abkürzung, Dimension und Referenzwert dar.

Bezeichnung	Abkürzung	Dimension	Referenzwert
alkalische Phosphatase	AP	U/l	40-130
γ -Glutamyltransferase	γ -GT	U/l	<60
Immunglobulin G	IgG	Mg/dl	700-1600
Immunglobulin M	IgM	Mg/dl	70-400
Alpha-1-Fetoprotein	AFP	μ g/l	0-8

carcinoembryonales Antigen	CEA	µg/l	<5
Carbohydrate-Antigen 19-9	CA19-9	kU/l	<37

Die Parameter AFP, CEA und CA19-9 sind linkszensierte Daten und weisen somit eine Nachweisbarkeitsgrenze auf. Es wurde für jede nicht nachweisbare Messung ein Wert angenommen, der dem Wert der Nachweisbarkeitsgrenze geteilt durch zwei entsprach.

2.6 Berichtsqualität der Studie

Diese Studie wurde nach den STARD-Kriterien aufgebaut¹⁷¹, um eine ausreichende Qualität der dargestellten Daten und Berechnungen sowie eine ausführliche Beschreibung der Rahmenbedingungen zu gewährleisten. Die STARD-Checkliste wurde angewandt und die beschriebene Bias geprüft:

- *Spectrum bias*: Alle Patienten wurden eingeschlossen, die sich im Jahr 2018 beim UKT aufgenommen wurden.
- *Test review und diagnostic review bias*: Die Auswertung der Sonographie- und der Goldstandardbilder wurden von zwei verschiedenen Untersuchern (Sonographieur der IM1 und Radiologe der Abteilung für Radiologie der medizinischen Klinik, beide beim UKT), daher verblindet durchgeführt.
- *Verification bias*: Alle Sonographien mit verfügbarem Goldstandard im zeitlichen Korridor wurden berücksichtigt und bewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten des Patientenkollektivs

3.1.1 Geschlechtsverteilung

Die Stichprobe besteht aus 95 Patienten, die im Jahr 2018 beim UKT mit der Diagnose PSC erschienen. In der folgenden Tabelle wird die Geschlechtsverteilung dargestellt (Tab. 2):

Tabelle 2: Geschlechtsverteilung

Die absoluten und relativen Häufigkeiten werden dargestellt. In der letzten Zeile wird die absolute Anzahl an Patienten ohne Berücksichtigung des Geschlechtes wiedergegeben.

			ANZAHL
GESCHLECHT	Weiblich	Absolut	34
		Relativ	35,80%
	Männlich	Absolut	61
		Relativ	64,20%
GESAMT		Absolut	95

Der Anteil an erkrankten Männern war höher als an Frauen. 61 Patienten waren männlich (64,20%) und 34 waren weiblich (35,80%). Insgesamt besteht das Kollektiv aus 95 Patienten mit der Diagnose PSC.

3.1.2 Altersverteilung

Der Altersmedian des Kollektivs lag in der Datenerhebung bei 46 Jahren. Die Mehrheit der Patienten war volljährig und nur neun Patienten waren noch minderjährig. Zum Zeitpunkt der Diagnose war der Anteil an minderjährigen Patienten größer (Abb. 3) und der Altersmedian war dementsprechend niedriger. Der Altersmedian der Erstdiagnose wurde berechnet und eine Aufteilung in minderjährige und volljährige Patienten wurde durchgeführt (Tab. 3). Die Tabelle zeigt eine Diagnosestellung überwiegend im Erwachsenenalter. Von den 91 an PSC betroffenen Patienten waren 80,00% (absolute Zahl: 76) volljährig, dagegen waren nur 15,80% (absolute Zahl: 15) minderjährig. Der Median lag bei 31 Jahren, die Zeitspanne ist relativ breit und beschränkt sich auf das zweite bis zum

71. Lebensjahr. Das Datum der Erstdiagnose war bei vier Patienten nicht zurückzufolgen.

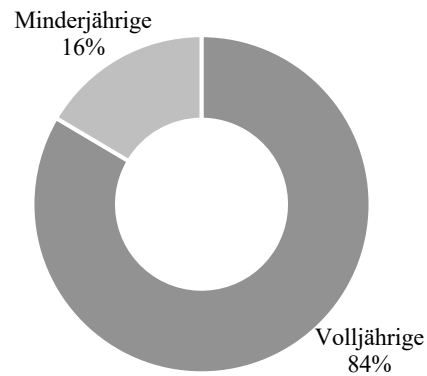


Abbildung 3: Altersverteilung

Der Anteil an Minder- und Volljährigen wird mit dem jeweiligen relativen Wert angezeigt. Das Kreisdiagramm beziehen sich auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Tabelle 3: Altersverteilung

Die Spalten zeigen die absolute und relative Anzahl an volljährigen und minderjährigen Patienten in Bezug auf die Erstdiagnose. Die letzte Spalte und die letzte Reihe zeigen die Summe der jeweiligen Patientengruppe. Die dritte Spalte stellt den Medianwert (Alterspanne) des Alters der Erstdiagnose dar.

		Volljährige	Minderjährige	Median (Spannweite)	GESAMT
PSC	absolut	76	15	31 (2-71)	91
	relativ	80,00%	15,80%		95,80%



Abbildung 4: Altersverteilung nach Geschlecht

Das Schmetterlingsdiagramm zeigt die Altersverteilung nach Geschlecht. In der Mitte, auf der Y-Achse, ist das Alter in zehn Jahres Abständen gruppiert. Die X-Achse stellt die Anzahl an Patienten dar. In den Balken ist die absolute Anzahl beschrieben. Links wird das männliche Geschlecht repräsentiert und rechts das Weibliche.

Die meisten Diagnosen wurden zwischen dem elften und dem 50. Lebensjahr gestellt (insgesamt: 76, Abb. 4). Während beim weiblichen Geschlecht die Tendenz sinkt, stagniert die Zahl der Diagnosen bei Männern bis zum 50. Lebensjahr. Vor dem elften und nach dem 50. Lebensjahr wurde die Diagnose selten gestellt (gesamte Anzahl der zwei Intervalle: 15). Der Altersmedian der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 28 Jahren, der der Patienten bei 33 Jahren. Die Daten von vier Patienten fehlen.

3.1.3 Therapie

In Rahmen der Arbeit wurden die relevantesten Daten über die Therapie gesammelt, beispielsweise Therapiebeginn und Therapieart (Medikamentenwahl). Informationen über ein eventuelles Therapieende waren selten deutlich festzustellen. Es wurden keine Daten über den Medikamenteneinnahmeplan (Medikamentenart, Zeitpunkt der Einnahme, Dosis) und über die Compliance der Patienten gesammelt. Die Mehrheit der Patienten (absolute Zahl: 82, relativ: 86,30%) wurde UDC in verschiedenen Dosierungen verschrieben, im Rahmen von anderen Studien wurde zwei Patienten (2,10%) eine

Kombination aus UDC/NUC-5 und einem Patienten (1,10%) nur NUC-5 gegeben. Bei zehn Patienten (10,50% des Kollektivs) wurde keine medikamentöse Therapie durchgeführt. Der Grund hierfür wurde nicht untersucht. Der richtige Therapieanfang war selten zu finden. Grund dafür ist die nicht-digitalisierte Dokumentation vor 2008. Darüber hinaus sind Aussagen über die Therapiedauer, das Alter zum Therapiebeginn und der Abstand zwischen Therapiebeginn und der Erstdiagnose von Patienten mit der Diagnose vor der Digitalisierung der Dokumente am UKT unpräzise.

3.1.4 Lebertransplantation

Bei elf Patienten (11,60% der Stichprobe) hat eine LTX stattgefunden. Nur das Datum wurde festgehalten und es wurde auf genauere Details über den Eingriff verzichtet, da sie nebensächlich für die Arbeit sind. Es wurden zusätzlich weitere Unterteilungen, beispielsweise nach Geschlecht und Alter (Tab. 4) gemacht. Der Altersmedian der Transplantation lag bei 5 Jahren (Spannweite 11-66), die Hälfte der Patienten wurde zwischen dem 29. und 60. Lebensjahr operiert (1. und 3. Quartile). 90,90% der transplantierten Patienten waren im Erwachsenenalter zum Zeitpunkt der LTX und nur eine Patientin (9,10%) erhielt vor der Volljährigkeit eine Transplantation. Die Mehrheit dieser Patientengruppe war männlich (Median: 47 Jahre, Zeitspanne: 29-66 Jahre). Im Gegensatz hierzu waren zwei Patienten weiblich und zeigten einen Median von 16 (Zeitspanne: 11-21) Jahren.

Tabelle 4: Transplantationsalter

Die Tabelle gibt das Alter der Transplantation nach Geschlecht wieder. Es wird zusätzlich zwischen Volljährigen und Minderjährigen differenziert. Alle absoluten Werte werden auch mit dem relativen Anteil dargestellt. Die letzte Spalte und die letzte Zeile zeigen die gesamte Anzahl eines jeden Geschlechts und ihrer Summe. In der dritten Spalte wird der Median (Zeitspanne) angegeben.

		Volljährige	Minderjährige	Median (Spannweite)	GESAMT
Männlich	absolut	9	0	47 (29-66)	9
	relativ	100,00%	0,00%		81,80%
Weiblich	absolut	1	1	16 (11-21)	2
	relativ	50,00%	50,00%		18,20%
GESAMT	absolut	10	1	45 (11-66)	12
	relativ	90,90%	9,10%		

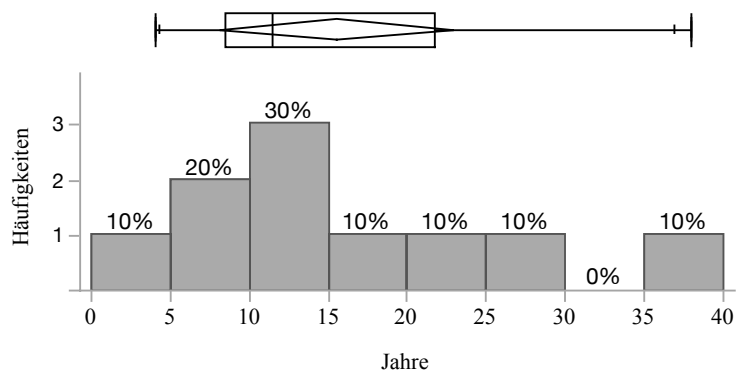


Abbildung 5: Abstand Erstdiagnose-Transplantation

Das Histogramm gibt Aufschluss über die zeitlichen Abstände in Jahren zwischen der Erstdiagnose und der Transplantation. Auf der Y-Achse befindet sich die Anzahl an Patienten, auf der X-Achse die Zeitabstände in fünf Jahres-Intervallen. Über jedem Balken steht der relative Wert. Das Balkendiagramm oben zeigt das Maximum, das Minimum, den Median, sowie das erste und das dritte Quartil.

Der Median betrug 11,5 Jahre, der Durchschnitt 15,5 Jahre und die Spannweite beträgt vier bis 38 Jahre (Abb. 5). Die Hälfte der Transplantationen wurde mit einem Abstand von 8,5 (1. Quartil) bis 21,75 Jahren (3. Quartil) durchgeführt. Ein Rezidiv wurde bei vier Patienten nach der LTX beobachtet. Im Transplantat eines Patienten wurde eine AIH beobachtet. Der Rest galt beim Zeitpunkt der Datenerhebung als rezidivfrei. Das Erstdiagnosedatum eines Patienten war nicht feststellbar, somit beschränkt sich diese Statistik auf zehn transplantierte Patienten.

3.1.5 Todesursache

Zwei Patienten (2%) sind in unserem ausgewählten Zeitintervall (2008-2018) gestorben. Einer von ihnen war männlich und ist an einer nicht krankheitsspezifischen Komplikation verstorben (Multiorganversagen), die andere war weiblich und ist an rezidivierenden Cholangitiden verstorben. Beide nahmen UDC als Medikament und wurden nicht transplantiert.

3.1.6 Diagnosestellung

Die Diagnose wurde ermöglicht durch die Bestätigung eines bildgebenden Verfahrens (ERCP/MRCP), durch Histologie oder durch beide. Bei 35 Patienten war die Histologie auffällig, bei 91 Patienten war die Bildgebung auffällig. Bei 31 Patienten gab es die Doppelbestätigung der Diagnose durch beide (Abb. 6, Tab. 5).

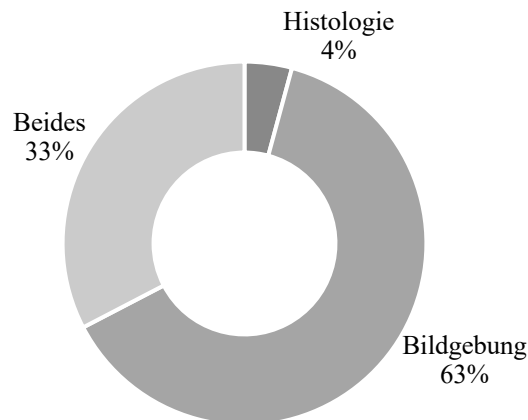


Abbildung 6: Diagnosestellung

Das Kreisdiagramm gibt die Verteilung der Art der Diagnose wieder. Die Prozentzahlen geben den relativen Wert der drei Kategorien an: Histologie, Bildgebung und beides.

Tabelle 5: Diagnosestellung

Die Tabelle gibt die Anteile in absoluten und relativen Werten der Diagnoseart wieder. Die Spalten drei, vier und fünf stellen die drei Möglichkeiten dar: Diagnosestellung mittels Histologie (Spalte 1), Bildgebung (Spalte 2) und beide Histologie und Bildgebung.

		Histologie	Bildgebung	Beides
PATIENTEN	absolut	4	60	31
	relativ	4,20%	63,20%	32,60%

Die Bildgebung (MRCP/ERCP) spielt eine entscheidende Rolle in den vorgestellten Diagnosekriterien, da sie bei insgesamt 60 Patienten (63,20%) eine Diagnose stellte. Außerdem stellte sie bei 31 weiteren Patienten (32,60%) zusammen mit histologischer Sicherung die Erkrankung fest. Bei vier Patienten (5,00%) wurde die PSC in einer Probeentnahme festgestellt, aber diese wurde in der Bildgebung nicht beobachtet.

3.1.7 Chronische entzündliche Darmerkrankung

Bei 54 Patienten (56,80% des Gesamtkollektivs) wurde eine CED neben einer PSC festgestellt. Es wurden drei Kategorien erstellt: Colitis indeterminata (CI), CU und MC. Die verschiedenen Subformen (zB Backwash-Ileitis und Pancolitis bei CU) werden nicht dargestellt. Dazu wurde auch das Datum der Diagnose der CED angeführt. Die CED korreliert mit anderen Merkmalen wie dem Erstdiagnosedatum (Abb. 9).

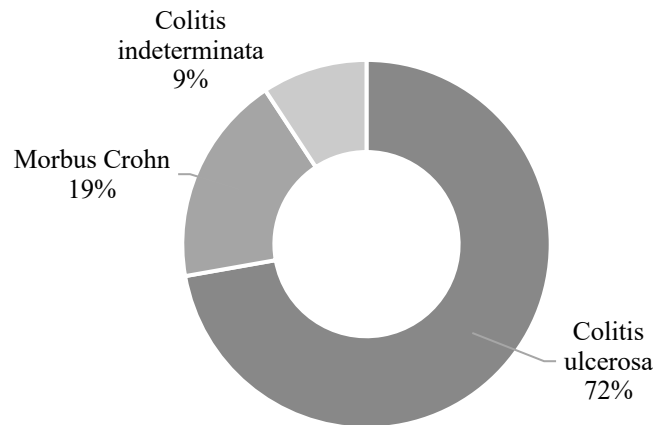


Abbildung 7: Typ der chronisch entzündlichen Darmerkrankung

Das Kreisdiagramm gibt die Häufigkeit des Typs der CED an. Die drei Kategorien sind CU, CI und MC. Die Zahlen stellen den relativen Wert der jeweiligen Kategorie dar.

Von den 54 Patienten hatten 39 (72,20%) CU, zehn (18,50%) hatten MC und fünf (9,30%) eine CI (Abb. 7). Fehlende Angaben einer CED in den Patientenakten wurden als „gesund“ interpretiert.

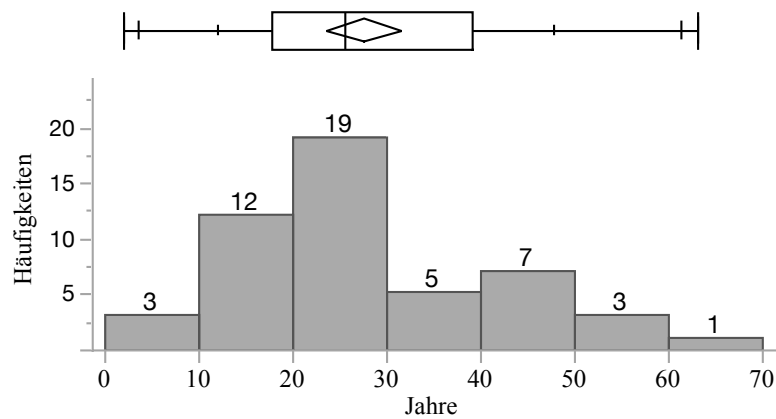


Abbildung 8: Altersverteilung chronischer entzündlicher Darmerkrankungen

Das Histogramm (X-Achse: Zeit in Jahren, Y-Achse: Anzahl an Patienten) zeigt die Verteilung des Alters der CED-Erstdiagnose in Dekaden. Oberhalb dessen ist das Kistendiagramm mit dem Median, dem 1. und 3. Quartil, dem Maximum und Minimum zu sehen.

Der Altersmedian (Abb. 8) zum Zeitpunkt der ED der CED lag bei 25,5 Jahren. Die Spannweite reichte von zwei bis 63 Jahre. Das erste und dritte Quartil lagen jeweils bei 17,75 und 39 Jahren, wofür die Hälfte der Diagnosen gestellt wurden. Von den 54

Patienten waren zwölf minderjährig (22,20%) und 38 volljährig (70,40%), bei vier Patienten (7,40%) war das Diagnosedatum nicht dokumentiert. Ausgesprochen selten war die Diagnose in den Altersgruppen unter zehn und über 50 Jahren (insgesamt 7 Diagnosestellungen).

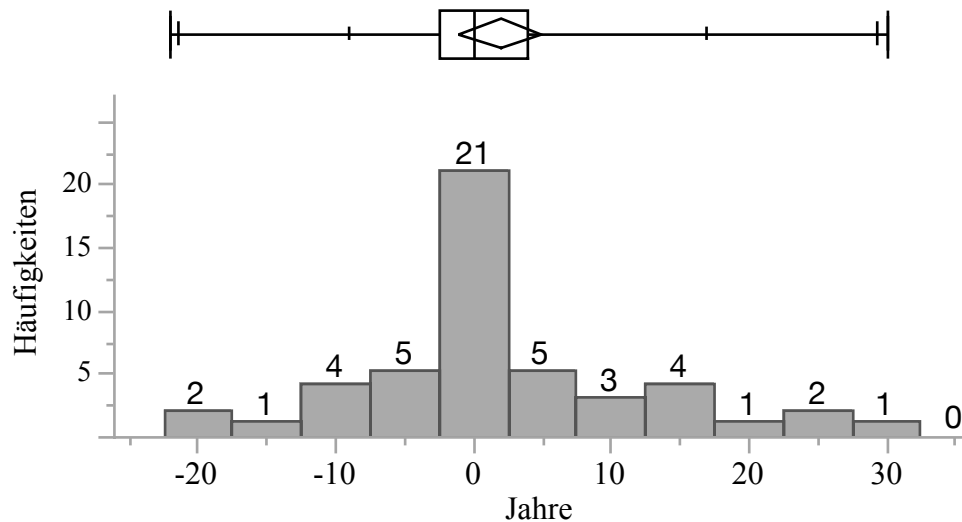


Abbildung 9: Zeitlicher Abstand Diagnose PSC-Diagnose CED

Das Histogramm (X-Achse: Zeit in Jahren, Y-Achse: Häufigkeit) zeigt den zeitlichen Abstand zwischen den zwei Diagnosen der PSC und der CED. Die Zeit wird in Fünfjahresabständen gemessen und die Häufigkeit stellt die Anzahl an Patienten dar. Oberhalb dieses Histogramms zeigt das Balkendiagramm den Median, das erste und das dritte Quartil, das Maximum und das Minimum. Es handelt sich um eine Differenz zwischen der Diagnose PSC und der Diagnose CED. Darüber hinaus zeigen die negativen Werte, dass die Diagnose CED früher als die Diagnose PSC gestellt wurde. Der absolute Wert stellt den tatsächlichen zeitlichen Abstand dar.

Der Mittelwert der Abstände zwischen dem Zeitpunkt der PSC-Erstdiagnose und dem Zeitpunkt der CED-Diagnose lag bei 1,9 Jahren. Die Diagnose der PSC wurde daher durchschnittlich später als die Diagnose einer CED gestellt. Das erste und dritte Quartil lagen bei -2,5 bzw. vier Jahren und die Spannweite betrug -22 bis 30 Jahre. Der Median der Abstände des gesamten Kollektivs war 0 und unterteilt nach Geschlecht betrug er ebenfalls 0 für Männer (1. Quartil: -1,75; 3. Quartil: 5) und für Frauen (1. Quartil: -8; 3. Quartil: 4). 21 Patienten (38,90% der an einer CED erkrankten Patienten) wurde die Diagnose CED in zeitlicher Nähe zur Diagnose PSC gestellt ($\pm 2,5$ Jahre).

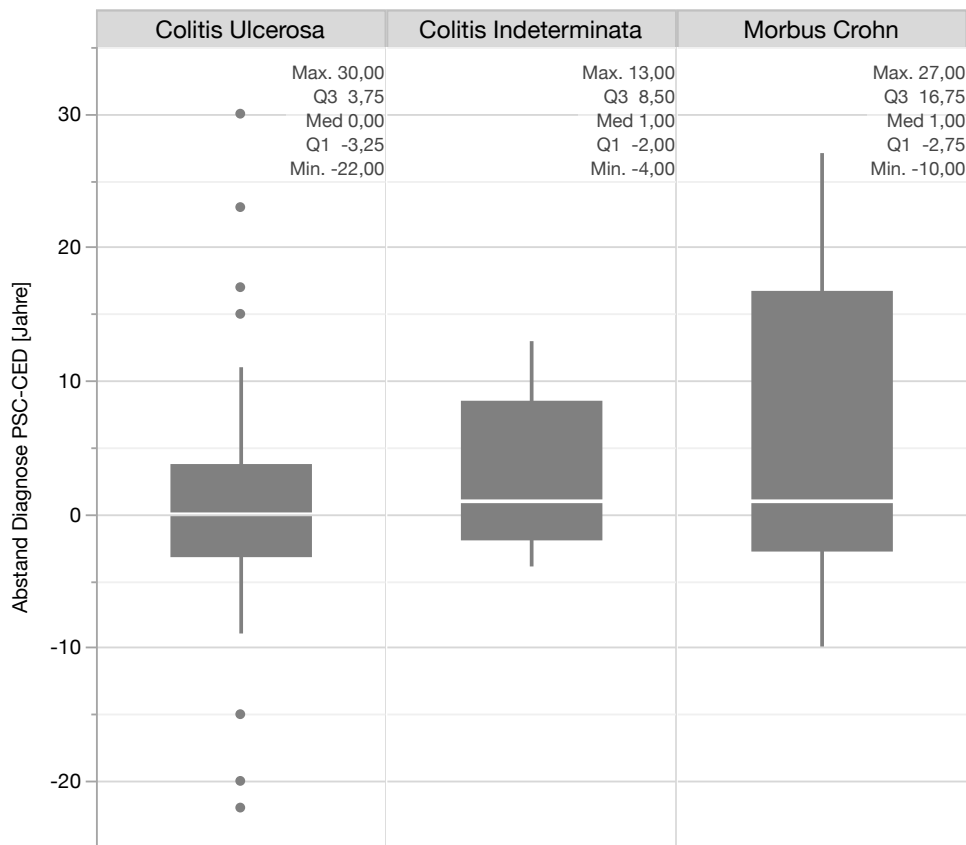


Abbildung 10: Zeitlicher Abstand Diagnose PSC-CED nach Diagnose

Die Kastendiagramme zeigen den Median (Med, weiße Linie), das erste (Q1) und das dritte (Q3) Quartil, Maximum (Max.) und Minimum (Min.), sowie die Ausreißer. Die Diagramme sind nach Diagnosen aufgeteilt. Auf der Y-Achse ist der Abstand in Jahren zu sehen. Im oberen Teil der Abbildung sind die Werte der Kästen angegeben.

Die drei Diagramme zeigen ähnliche Merkmale (Abb. 10). Der Median der CU liegt auf der Nulllinie und der Median des MC und der CI liegt bei einem Jahr. Der Mittelwert dagegen zeigt einen größeren Unterschied: Er liegt bei der CI circa bei 2,8 Jahren, bei der CU bei 1,03 Jahren und bei dem MC bei fünf Jahren. Die CU ist die häufigste CED (32 Patienten im Kollektiv, s.o.) und hat dadurch die größte Verzerrung in den Daten. Das kann an den Ausreißern beobachtet werden. Die Zeitspanne der CU-Diagnose beginnt bei 22 Jahren vor der PSC-Diagnose und endet bei bis zu 30 Jahren später. Die Hälfte der Fälle wird zwischen vier Jahren vor der PSC-Diagnose (1. Quartil) und drei Jahren danach (3. Quartil) festgestellt. Der MC ist die zweithäufigste CED im Kollektiv (10 Patienten, s.o.). Die Hälfte davon wird zwischen 2,75 Jahren vor der PSC-Diagnose und 16,75 Jahren danach festgestellt. Die Zeitspanne der Diagnose beginnt ab -10 und endet mit bis zu 27 Jahren. Die CI ist seltener als die anderen zwei in die Studie miteinbezogenen CED

und in unserer Stichprobe hatten nur fünf Patienten diese Erkrankung. Es ist zu beobachten, dass die Diagnose in zeitlicher Nähe von der Diagnose PSC gestellt wird. Die Quartile liegen bei -2 (1. Quartil) und 8,5 (3. Quartil) Jahren. Das Maximum beträgt 13 Jahre und das Minimum -4.

3.2 Darstellung der Lebereigenschaften

3.2.1 Bildgebende Darstellung

Das Hauptziel der Arbeit ist die Erforschung der verschiedenen radiologischen Verfahren in Bezug auf die PSC. Die miteinbezogenen Bildgebungsmethoden sind die Sonographie, die MRCP, die ERCP, die CT und die MRT.

Die unterschiedlichen bildgebenden Verfahren nach Häufigkeit und anderen Merkmalen sortiert (Abb. 11, Tab. 6).

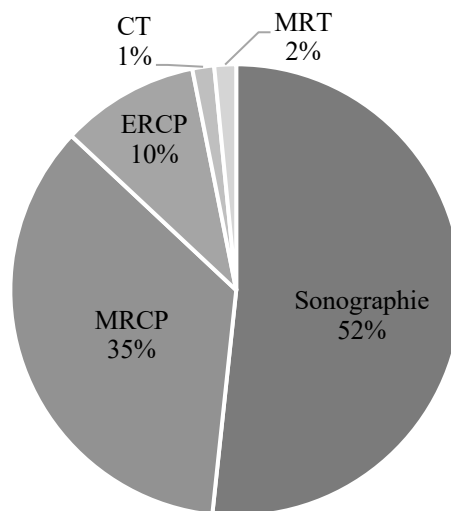


Abbildung 11: Bildgebende Verfahren

Das Kreisdiagramm gibt die relative Anzahl der einzelnen Verfahren wieder. Die Daten sind in 5 Kategorien unterteilt: Sonographie, MRCP, ERCP, CT, MRT.

Tabelle 6: Bildgebende Verfahren

Es werden die absoluten und relativen Anteile der verschiedenen bildgebenden Verfahren angezeigt. Die letzte Zeile zeigt die Gesamtzahl.

Verfahren	Absolute Anzahl	Relative Anzahl
Sonographie	397	51,70%
MRCP	271	35,30%
ERCP	76	9,90%
CT	12	1,55%
MRT	12	1,55%
Gesamt	768	100%

Insgesamt zeigte die Recherche in dem UKT-System 768 Bildgebungen. Davon waren 397 Sonographien (51,70%) und diese stellten das Hauptziel der Arbeit dar. Die Goldstandard-Bildgebungen waren weniger in ihrer Anzahl: 271 MRCPs (35,30%), 76 ERCPs (9,90%), 12 CTs (1,55%) und 12 MRT (1,55%). Von den zwölf MRTs wurden keine MRCP erstellt, Gründe wurden nicht untersucht. Wird die Gesamtzahl der Untersuchungen durch die Anzahl an Patienten dividiert, resultiert daraus die durchschnittliche Anzahl an Untersuchungen pro Patienten: Pro Patienten wurden 8,1 Untersuchungen angeordnet, davon 4,2 Sonographien, 2,9 MRCPs, 0,8 ERCPs, 0,1 CTs und 0,1 MRT.

Solche Gesamtdaten mit weiteren Variablen können aufeinander bezogen werden, wodurch spezifischere, aussagekräftigere Statistiken über das Kollektiv und das UKT erstellt werden können. Wird die Gesamtanzahl an Untersuchungen jedes Patienten durch die Behandlungszeit am UKT desselben Patienten dividiert, die aus der Differenz des letzten Jahres der Beobachtung (2018) und des Jahres der ersten Untersuchung am UKT (frühestens 2008) resultiert, erhält man die durchschnittliche Anzahl an Untersuchungen des Patienten pro Jahr. Wird dieser Wert jedes Patienten addiert und durch die Gesamtzahl der Patienten dividiert (Formel 1) ergibt sich, dass jeder Patient des Kollektivs unabhängig von der Behandlungszeit durchschnittlich 1,18 Untersuchungen pro Jahr erhalten hat.

Formel 1: Untersuchungen pro Jahr pro Patient

$$\frac{\sum_{\text{aller Pat.}} \left[\frac{\sum U \cdot \text{Pat.} \cdot X}{\Delta \text{Zeit}} \right]}{\text{Anzahl Pat.}}$$

Formel für die Anzahl an Untersuchungen pro Jahr pro Patient. $U.$ = Untersuchung, $Pat.X$ = beliebiger Patient, $Pat.$ = Patienten.

Die gleiche Rechnung kann für jede Untersuchungsmethode durchgeführt werden, wenn anstatt der Gesamtsumme aller durchgeführten Untersuchungen an einem Patienten die Anzahl an einer bestimmten Untersuchungsart genommen wird (Abb. 12).

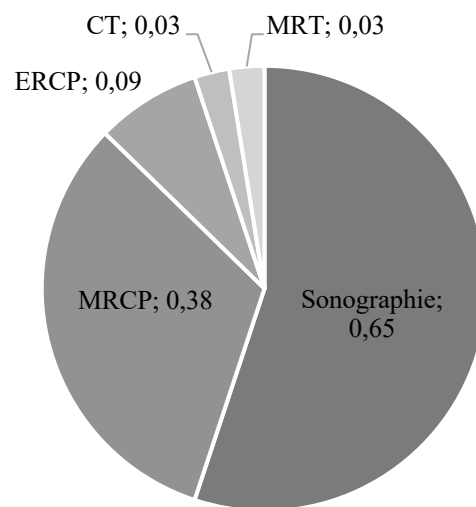


Abbildung 12: Untersuchungen pro Jahr pro Patient

Das Kreisdiagramm veranschaulicht die Verteilung der Untersuchungen pro Jahr pro Patient, die mit der Formel 1 berechnet wurde. In der Grafik sind die fünf radiologischen Verfahren zu sehen (Sonographie, MRCP, ERCP, CT und MRT), sowie der absolute Wert.

Jeder Patient im Kollektiv am UKT erhielt durchschnittlich 1,18 Untersuchungen pro Jahr, davon durchschnittlich 0,65 Sonographien und 0,38 MRCP. Eine untergeordnete Rolle spielten die ERCP, CT und MRT. Werden solche Werte mit der Anzahl an Patienten im Kollektiv multipliziert, ist das Ergebnis die jährliche durchschnittliche Anzahl an Untersuchungen, die im UKT an der untersuchten Stichprobe durchgeführt wurden (Abb. 13).

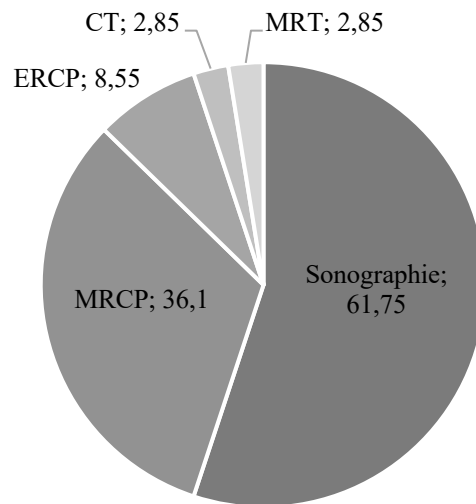


Abbildung 13: Untersuchungen beim UKT pro Jahr

Das Diagramm zeigt die durchschnittliche Anzahl an Untersuchungen pro Jahr, die im UKT an der Stichprobe erfolgten. In der Grafik sind die fünf bildgebenden Verfahren zu sehen (Sonographie, MRCP, ERCP, CT und MRT), sowie der absolute Wert.

Jährlich hat das UKT in dem Zeitraum 2008-2018 durchschnittlich 61,75 Sonographien, 36,1 MRCPs, 8,55 ERCPs, 2,85 CTs, 2,85 MRTs durchgeführt. Insgesamt waren 118,04 jährliche Untersuchungen notwendig, um den Verlauf der Krankheit bei allen Patienten zu verfolgen.

Mit einer ähnlichen Herangehensweise können die einzelnen Untersuchungen nach Jahren gezählt werden, sowie die Anzahl an Patienten, die jedes Jahr beim UKT unter Therapie standen (Tab. 7).

Tabelle 7: Anzahl der Untersuchungen nach Jahr

Die Tabelle sammelt die Anzahl an Untersuchungen unterteilt nach Typ (X-Achse) und nach Jahr (Y-Achse). Die fünf Untersuchungsarten sind: Sonographie, MRCP, ERCP, CT und MRT. Das Zeitintervall ist das Beobachtungsintervall der Arbeit: 2008-2018. Die letzte Spalte zeigt die Anzahl an Patienten in Behandlung am UKT im jeweiligen Jahr.

Jahr	Sonogra- phie	MRCP	ERCP	CT	MRT	Patienten
2008	15	10	0	1	2	43
2009	9	8	0	1	0	47
2010	8	12	0	0	1	50
2011	12	16	1	0	2	53
2012	21	11	2	3	1	60

2013	26	18	6	1	2	65
2014	44	25	4	0	1	69
2015	35	33	7	0	1	72
2016	44	32	9	2	1	80
2017	93	53	25	2	0	87
2018	83	50	22	2	1	89
Gesamt	390	268	76	12	12	

Die Zahl der Patienten steigt kontinuierlich seit 2008. Im Jahr 2008 gab es 43 Patienten und im Jahr 2018 ist der Wert auf 89 gestiegen (zwei Patienten sind 2017 verstorben und das Datum der Erstdiagnose war bei vier Patienten nicht zurückzuverfolgen; diese und die jeweiligen Bilder wurden daher nicht in diese Statistik miteinbezogen). Durchschnittlich sind jedes Jahr 4,8 Patienten der Grundmenge hinzuzuzählen. Wird die Untersuchungsanzahl durch die Patientenanzahl des jeweiligen Jahres dividiert, bildet sich der Durchschnittswert der Untersuchungen pro Patient im jeweiligen Jahr. Werden die Werte jeder Untersuchungsart im zeitlichen Verlauf über die Jahre betrachtet, ergibt sich folgende Grafik (Abb. 14):

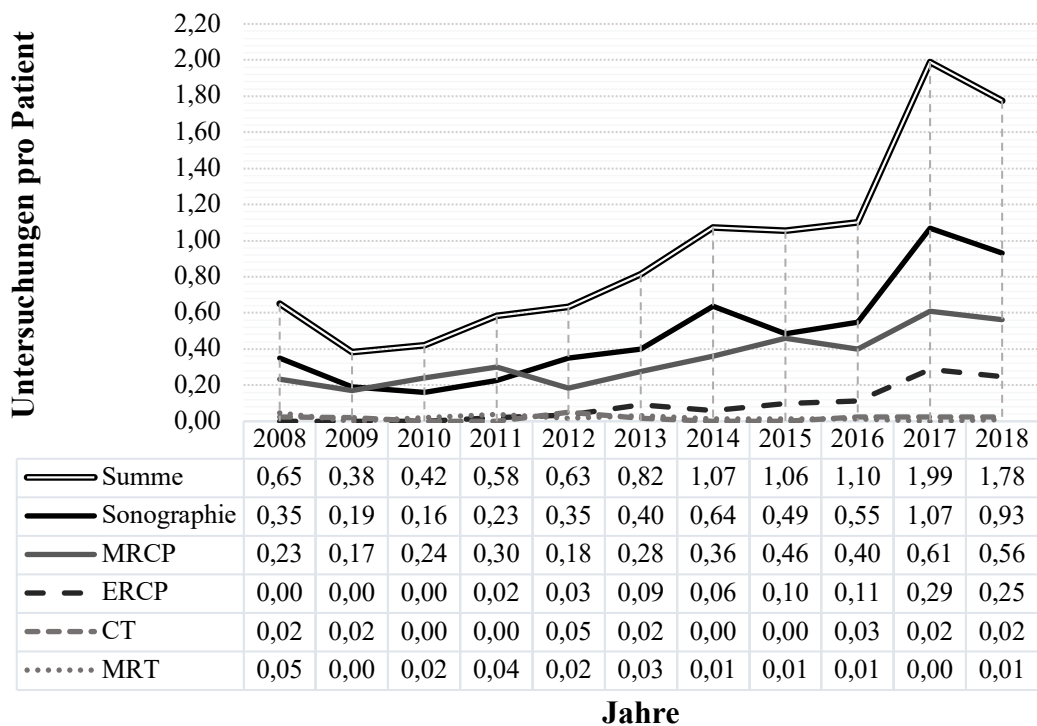


Abbildung 14: Untersuchungen pro Patient pro Jahr

Die Grafik zeigt den Verlauf der Untersuchungsanzahl über die Jahre hinweg, gruppiert nach Untersuchungstyp. Auf der Y-Achse ist der absolute Wert, auf der X-Achse sind die Jahre ersichtlich. Anbei ist auch die Datentabelle zu sehen. Die dargestellten Linien sind die fünf Untersuchungsarten (Sonographie, MRCP, ERCP, CT und MRT) und die Summe.

Die Linien zeigen die Verläufe der Untersuchungsanzahl pro Patient pro Jahr im ausgewählten Zeitintervall. Stark aussagekräftig ist der Anstieg der Gesamtsumme der Untersuchungen, die in zehn Jahren von 0,65 Untersuchungen pro Patient pro Jahr auf circa 1,78 Untersuchungen gestiegen ist. Einen ähnlichen Verlauf zeigen die Sonographie (die meist benutzte Untersuchung) und die MRCP, die jeweils von 0,35 Untersuchungen pro Patient pro Jahr auf 0,93 und von 0,23 auf 0,56 anstiegen. Einen kleinen Anstieg zeigt auch die ERCP, die von 0 auf 0,25 steigt. Beim gleichen Wert bleiben dagegen die selten eingesetzte CT und MRT.

3.2.2 Ductus Hepatocholedochus

Der Ductus Hepatocholedochus ist das meistuntersuchte Merkmal der Arbeit. Im Gegensatz zu den intrahepatischen Gallenwegen, die schmalkalibrig und, wenn unauffällig, schwer zu finden sind, besitzt der DHC den größten Durchmesser des gesamten Gallenbaums. Er wird, sofern möglich und routinemäßig, in jeder Bildgebung gesucht, identifiziert und, wenn pathologisch, gemessen. (Tab. 8).

Tabelle 8: Darstellbarkeit des Ductus Hepatocholedochus

Die Tabelle zeigt die absoluten und relativen Anteile der Darstellung des Ductus Hepatocholedochus. Die Kategorien entsprechen einer kompletten, inkompletten oder einer fehlenden Darstellung des DHC. Die relativen Anteile beziehen sich auf die Verteilung innerhalb einer Untersuchungsart. Die letzte Spalte sowie die letzte Zeile geben die Summe (absoluter Wert) der jeweiligen Spalte bzw. Zeile an.

UNTERSUCHUNG		DARSTELLBARKEIT			Gesamt
		Komplett	Inkomplett	Nicht möglich	
SONOGRAPHIE	absolut	297	21	54	372
	relativ	79,84%	5,65%	14,51%	
MRCP	absolut	243	3	0	246
	relativ	98,78%	1,22%	0,00%	
ERCP	absolut	73	0	2	75
	relativ	97,33%	0,00%	2,66%	
CT	absolut	11	0	0	11
	relativ	100,00%	0,00%	0,00%	

MRT	absolut	11	0	0	11
	relativ	100,00%	0,00%	0,00%	
GESAMT		635	24	56	715

Ein Patient und die dazugehörigen Bildgebungen (Anzahl Bildgebungen des Patienten: 25) fielen aufgrund einer biliodigestiven Anastomose aus. Die Anatomie des Patienten machte eine gleichwertige, objektive Bewertung der Bilder unmöglich. 28 weitere Bildgebungen gaben schließlich keine Auskunft über den DHC. Die Gesamtzahl der Bildgebungen war 715. Die Sonographie ist die einzige Bildgebungsart, die eine hohe Anzahl an inkomplett oder mangelhaft dargestellten DHCs besitzt: 21 waren inkomplette Darstellungen (5,65% der Sonographien) und 54 die Bilder ohne DHC (14,51%). 306 (79,84%) waren dagegen die sonographischen Untersuchungen, in denen der DHC abgebildet wurde (Gesamtzahl: 372). Alle andere Bildgebungsarten zeigten einen deutlich höheren Darstellungserfolg.

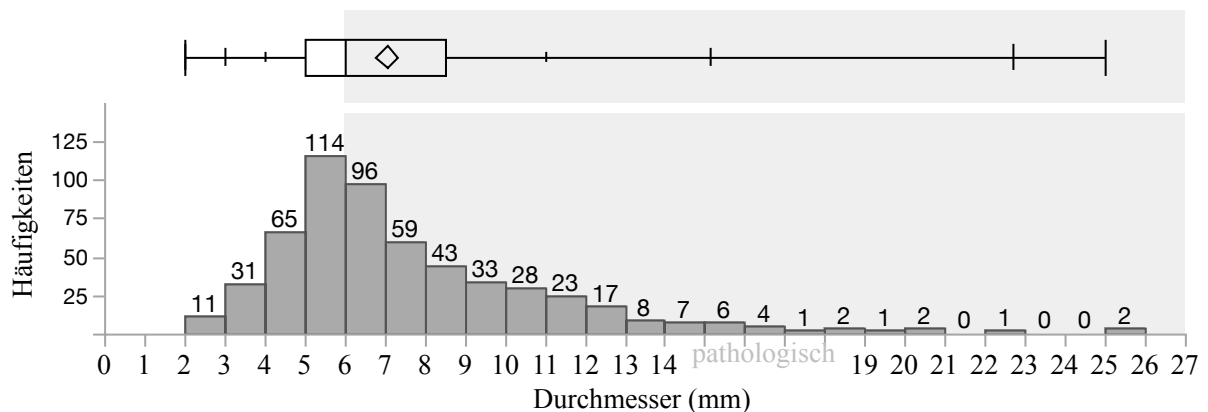


Abbildung 15: Durchmesser des Ductus Hepatocholedochus

Das Histogramm zeigt die Verteilung des Durchmessers. Auf der Y-Achse steht die Anzahl an Messungen und auf der X-Achse die Messung in Millimeter. Die Balkenbreite bedeutet einen Millimeter. Im dunklen Hintergrund sind alle Messungen im pathologischen Bereich. Oberhalb des Histogramms ist das Kistendiagramm zu sehen. Es gibt den Median, das erste und das dritte Quartil, das Maximum und das Minimum an.

Die erfolgten Messungen waren 554 und gingen von zwei bis 25mm (Abb. 15). Das untere und das obere Quartil lagen bei fünf und 8,5mm und der Median betrug sechs Millimeter. Dieser Wert stellt auch die Grenze zwischen dem physiologischen und dem pathologischen Bereich dar. Die unauffälligen Befunde lagen mit 299 höher als die pathologischen, die bei 255 lagen (Anhang 1).

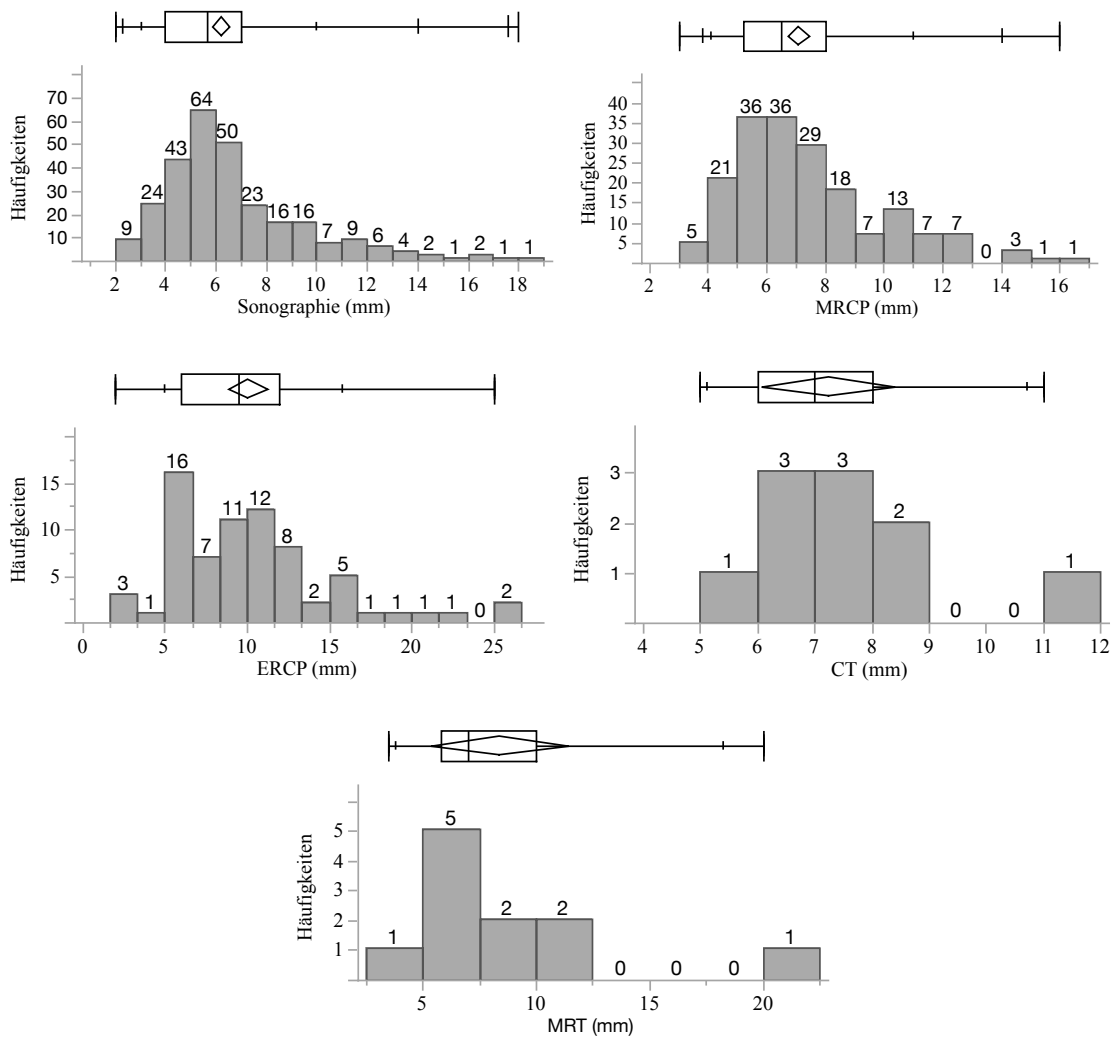


Abbildung 16: Durchmesser des Ductus Hepatocholedochus nach Bildgebungsmethode

Die Histogramme zeigen die Verteilung des Durchmessers, jede Grafik stellt eine Untersuchungsmethode dar. Auf der Y-Achse steht die Anzahl der Messungen und auf der X-Achse die Messung in Millimeter. Auf jedem Balken steht der absolute Wert des jeweiligen Balkens. Oberhalb jeder Grafik ist das jeweilige Kistendiagramm zu sehen, es gibt den Median, das erste und das dritte Quartil, das Maximum und das Minimum an.

Die Verteilungen der verschiedenen Untersuchungen (Abb. 16) sind sich ähnlich, sofern die Daten in höherer Anzahl vorliegen (Sonographie und MRCP). Das Minimum und das Maximum der Sonographie lagen bei zwei und 18mm, die der MRCP bei drei und 16mm. Der Median der Sonographie betrug 5,65mm und der der MRCP 6,5mm. Die Anzahl der Messungen betrug 278 für die Sonographie und 184 für die MRCP. Die Spannweite der ERCP erstreckte sich von zwei bis 25mm, der Median lag bei 9,5mm und insgesamt gab es 71 Messungen.

Tabelle 9: Durchmesser des DHC

Die Tabelle zeigt die absoluten und relativen Anteile der Bewertung des Ductus Hepatocholedochus. Die Kategorien entsprechen einem pathologischen oder einem physiologischen Durchmesser des DHC. Die relativen Anteile beziehen sich auf die Verteilung innerhalb einer Untersuchungsart. Die letzte Spalte sowie die letzte Zeile geben die Summe (absoluter Wert) der jeweiligen Spalte bzw. Zeile wieder.

UNTERSUCHUNG		pathologisch	physiologisch	Gesamt
SONOGRAPHIE	absolut	89	189	278
	relativ	32,01%	67,99%	
MRCP	absolut	101	83	184
	relativ	54,89%	45,11%	
ERCP	absolut	52	19	71
	relativ	73,24%	26,76%	
CT	absolut	7	3	10
	relativ	70,00%	30,00%	
MRT	absolut	6	5	11
	relativ	54,54%	45,46%	
GESAMT	absolut	255	299	554
	relativ	45,94%	54,06%	

Die MRCP und die MRT zeigen einen ähnlichen Anteil an pathologischen Befunden (Tab. 9). Die ERCP und die CT sind die Methoden, die die Bilder mit 73,24% bzw. 70,00% am meisten pathologisch bewerten. Die Sonographie dagegen ist die einzige Bildgebungsart, die deutlich mehr physiologische als pathologische Untersuchungen erfasst hat (67,99% bzw. 32,01%).

Ein direkter Vergleich zwischen den Goldstandardmessungen (MRCP und ERCP) und den Sonographiemessungen war unmöglich, weil die verschiedenen Messungen nicht am selben Tag erhoben wurden. Es wurde angenommen, dass die Veränderungen am DHC über die Zeit konstant erfolgten, daher wurde der Verlauf des Durchmessers zwischen zwei Goldstandardmessungen als linear geschätzt. Somit wurde eine Interpolation der Werte des Goldstandards an den verschiedenen Daten der Messungen der Sonographien ermöglicht und durchgeführt (Formel 2).

Formel 2: Interpolation

Interpolierter Wert

$$= \left[\left(\frac{(Wert_{nGOLD} - Wert_{vGOLD})}{(Datum_{nGOLD} - Datum_{vGOLD})} \right) \cdot (Datum_{vGOLD} - Datum_{Sono}) \right] + Wert_{vGOLD}$$

Formel zur Interpolation des Goldstandardwert zum Datum der Sonographie. Wert_{nGOLD} = Wert des Goldstandards am nächstgelegenen Datum hinsichtlich der untersuchten Sonographie, Wert_{vGOLD} = Wert des Goldstandards am davorgelegenen Datum hinsichtlich der untersuchten Sonographie, Datum_{nGOLD} = Datum des nächstgelegenen Goldstandardwertes hinsichtlich der untersuchten Sonographie, Datum_{vGOLD} = Datum des davorgelegenen Goldstandards hinsichtlich der untersuchten Sonographie, Datum_{sono} = Datum der untersuchten Sonographie.

Danach wurde die Zeitvariable begrenzt, indem nur die Sonographien miteinbezogen wurden, die in ein Zeitintervall von ± drei Monaten von einem Goldstandarddatum fielen. Es wurde anschließend mithilfe der Darstellung eines Streudiagramms ein systematischer Zusammenhang zwischen den Werten der Sonographie und den interpolierten Werten der Goldstandards gesucht (Abb. 17).

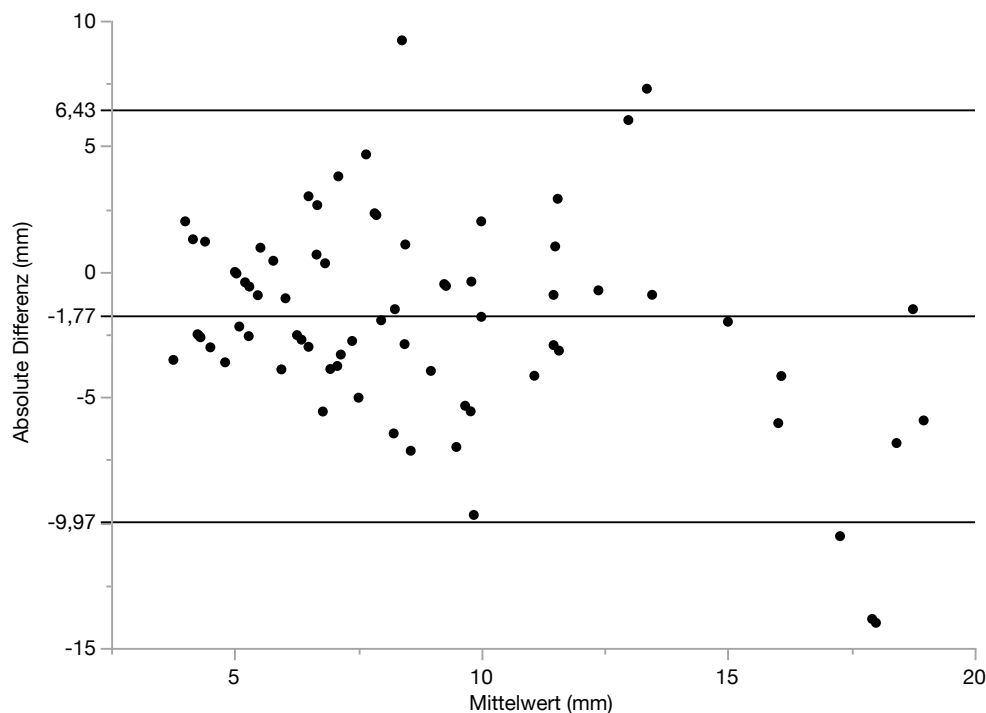


Abbildung 17: Übereinstimmung Sonographie-Goldstandard des DHC-Durchmessers

Die Grafik stellt die Übereinstimmung zwischen der absoluten Differenz der von der Sonographie gemessenen Werte und der entsprechenden interpolierten Goldstandardwerte (Y-Achse) und dem Mittelwert derselben Daten (X-Achse) dar. Die Werte werden in Millimeter angegeben. Die mittlere horizontale Gerade ist der Mittelwert aller absoluten Differenzen, die oberen und unteren horizontalen Linien sind die Übereinstimmungsgrenzen. Die Werte der entsprechenden Linien sind in der Grafik angegeben.

Die Daten wurden auf eine Übereinstimmung geprüft. Der Mittelwert der absoluten Differenzen (Durchmesser DHC der Sonographie – interpolierter DHC Wert) beträgt -1,77mm. Die oberen und unteren Übereinstimmungsgrenzen wurden nach der Bland-Altman-Methode berechnet (Formel 3). Die obere Grenze beträgt 6,43mm und die untere -9,97mm, innerhalb dieser Grenzen befinden sich 95% der Werte.

Formel 3: Bland-Altman

$$\text{limits of agreement} = d \pm 2 \cdot s$$

Limits of agreement = Übereinstimmungsgrenzen, d = Mittelwert, s = Standardabweichung.

Eine Normalitätsprüfung auf die Verteilung der Differenzen wurde durchgeführt, indem die Schiefe (Berechnung des Momentenkoeffizienten der Verteilung) und die Wölbung (Vergleich der Verteilung der Differenzen mit einer Normalverteilung) berechnet wurden. Nach Absprache mit dem Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie konnte eine Normalverteilung geschätzt werden (Schiefe = -0,36, Wölbung = 1,45, Tab. 10). Eine angepasste Normalverteilung wurde der Grafik zur zusätzlichen visuellen Schätzung hinzugefügt (Abb. 18).

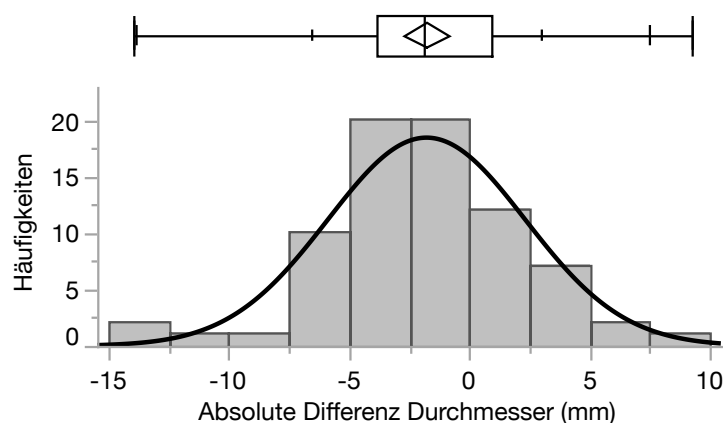


Abbildung 18: Differenzen des Durchmessers

Das Histogramm stellt die Verteilung der Differenzen des Durchmessers zwischen Sonographie und Goldstandardverfahren dar. Auf der Y-Achse steht die Anzahl an Patienten und auf der X-Achse die Differenz in Millimeter. Es gibt 2,5mm Abstände. Oberhalb der Grafik ist ein Kistendiagramm zu sehen. Die rote Linie ist die angepasste Normalverteilung. Die Tabelle gibt einige Werte des Diagramms wieder.

Tabelle 10: Eigenschaften der Verteilung des Ductus Hepatocholedochus

Mittelwert	-1,77	Minimum	-14
Std.-Abw.	4,10	Maximum	9,21
N	76	Median	-1,87
Schiefe	-0,36	Spannweite	23,21
Wölbung	1,45	Interquartilabstand	4,73

Die Grafik ähnelt optisch und mathematisch einer Normalverteilung mit 76 Messwerten. Der Mittelwert lag bei -1,77mm, die Standardabweichung betrug 4,10mm. Das Maximum lag bei 9,21mm und das Minimum bei -14mm (Spannweite 23,21). Der Median war -1,87mm und das erste und das dritte Quartil lagen bei -3,85mm bzw. 0,88mm, somit betrug der Interquartilabstand 4,73mm (Tab. 10).

Es wurde schließlich ein gepaarter t-Test durchgeführt, da sich die Goldstandards und die Sonographie auf die gleiche Population beziehen. Als Nullhypothese wurde angenommen, dass die Durchmesserunterschiede der zwei Gruppen gleich null sind. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ gesetzt. Es wurde in diesem Fall ein statistisch signifikantes Ergebnis gefunden und mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% konnte die Nullhypothese verworfen werden (p -Wert=0,0003). Daher konnte die Alternativhypothese angenommen werden. Unter dem Konfidenzniveau lag das Konfidenzintervall zwischen -2,71mm und -0,83mm, bei dem für alle Werte in dem Konfidenzintervall die Nullhypothese nicht verworfen werden konnte.

3.2.3 Wand des Ductus Hepatocholedochus

Ebenso spielt die Wand des DHC eine Hauptrolle bei der PSC. Die Darstellbarkeit und die Messung der Dicke zwischen den verschiedenen bildgebenden Verfahren wurden daher verglichen. Obwohl der DHC routinemäßig untersucht wird, wird die Wand meistens vernachlässigt. In Rahmen der Arbeit wurde sie retrospektiv in allen Bildern, sofern möglich, nachgemessen (Tab. 11).

Tabelle 11: Anzahl der Messungen der Wand des Ductus Hepatocholedochus

Die Tabelle zeigt die absoluten und relativen Anteile der Darstellung der DHC-Wand. Die relativen Anteile beziehen sich auf die Verteilung innerhalb einer Untersuchungsart. Die letzte Spalte sowie die letzte Zeile geben die Summe (absoluter Wert) der jeweiligen Spalte bzw. Zeile an.

UNTERSUCHUNG		DARSTELLBARKEIT		Gesamt
		Ja	Nein	
SONOGRAPHIE	absolut	219	163	382
	relativ	57,33%	42,67%	
MRCP	absolut	154	107	261
	relativ	59,00%	41,00%	
MRT	absolut	7	5	12
	relativ	58,34%	51,66%	
GESAMT	absolut	380	275	655
	relativ	58,02%	41,98%	

Insgesamt wurden 655 Bilder überprüft. Der größte Anteil an Messungen wurde von der Sonographie erfasst, die Bewertung ergab 219 (57,33%) Werte, während in 163 Bilder (42,67%) die Wand nicht messbar war. Ähnlich ist die MRCP mit 154 (59,00%) Messwerten gegen 107 (41,00%) nicht interpretierbare Bilder (Gesamtzahl 261 Bilder), und die MRT mit sieben Messungen gegen fünf. 380 Werte wurden gesammelt und stellten 58,02% der gesamten zu Verfügung stehenden Bildern.

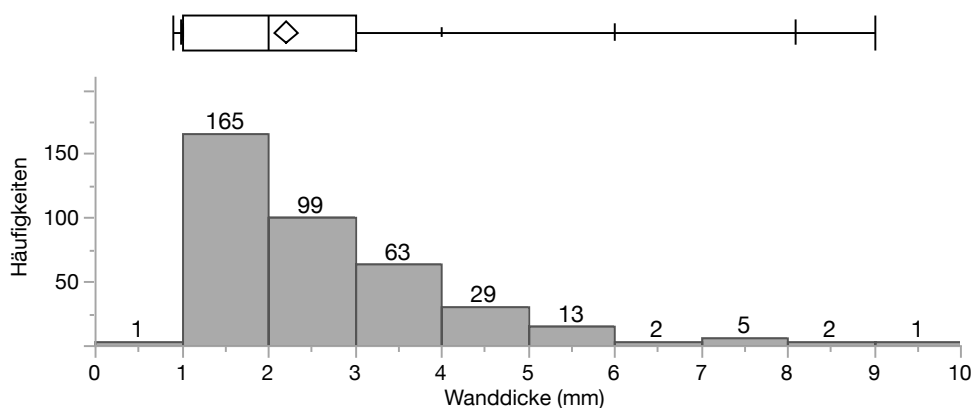


Abbildung 19: Wanddicke des Ductus Hepatocholeduchus

Die Grafik zeigt die Verteilung der Wanddicke des DHC. Auf der Y-Achse steht die Anzahl der Messungen und auf der X-Achse die Messung in Millimeter. Die Balkenbreite beträgt einen Millimeter. Oberhalb der Grafik ist das Kistendiagramm zu sehen, es stellt den Median, das erste und dritte Quartil, das Maximum und das Minimum dar.

Die Verteilung entsprach von 0,9mm bis neun Millimeter (Abb. 19), die Hälfte der Messungen fiel in den Bereich von einem Millimeter (1. Quartil) bis drei Millimeter (3. Quartil). Der Median lag bei zwei Millimeter. Wird die Grenze zum pathologischen Bereich

auf 1,5mm für die MRT/MRCP gesetzt, haben 17 Patienten mindestens eine pathologische Messung der Wanddicke. Wird die Grenze für die Sonographie auf zwei Millimeter gesetzt, weisen 67 Patienten pathologische Werten auf (Anhang 2, Anhang 3). Die Wandmessung konnte bei vier Patienten nicht erhoben werden.

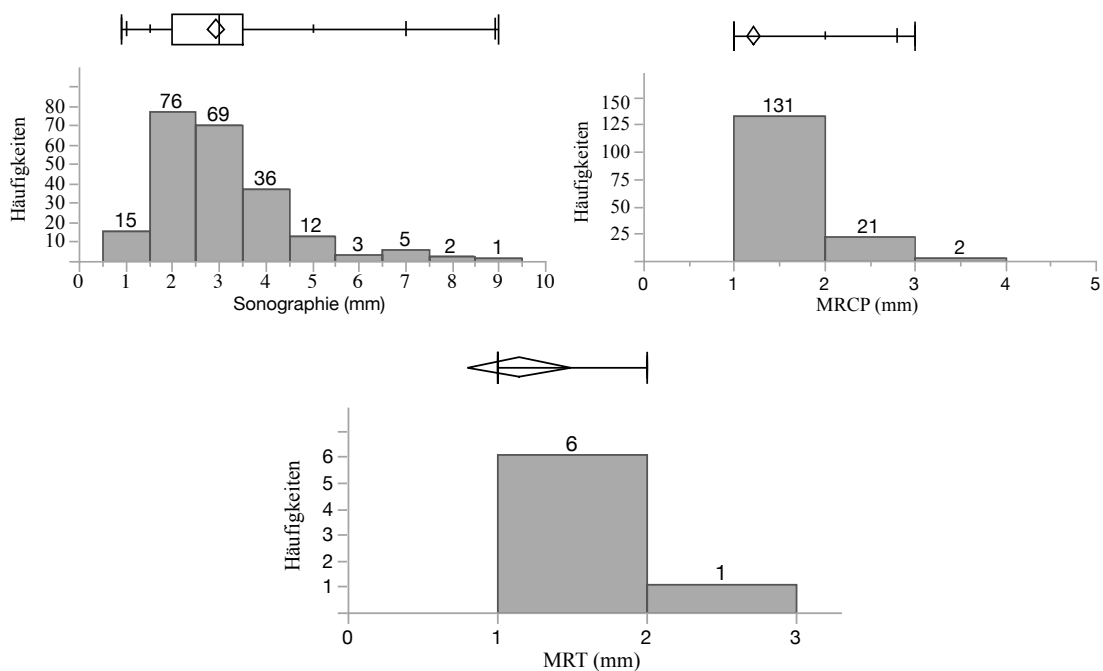


Abbildung 20: Wanddicke des Ductus Hepatocholedochus nach Untersuchungsart

Die Histogramme zeigen die Verteilung der Wanddicke des DHC, jede Grafik stellt eine Untersuchungsart dar. Auf der Y-Achse steht die Anzahl der Messungen und auf der X-Achse die Messung in Millimeter. Auf jedem Balken steht der absolute Wert des jeweiligen Balkens. Oberhalb jeder Grafik ist das jeweilige Kistendiagramm zu sehen. Es stellt den Median, das erste und dritte Quartil, das Maximum und das Minimum dar.

Die Verteilungen der verschiedenen Untersuchungsarten (Abb. 20) machen deutlich, dass die Mehrheiten der Werte, unabhängig von der Untersuchungsmethode, zwischen einem Millimeter und drei Millimeter liegen. Das Histogramm der Sonographie besitzt die größte Ähnlichkeit mit der Gesamtverteilung. Die Spannweite bleibt vergleichbar (0,9-9), die Quartile liegen aber bei größeren Werten (1. Quartil: 2; 3. Quartil: 3,5). Der Median betrug drei Millimeter. Die anderen beiden Verteilungen zeigen dagegen nur Werte zwischen einem und zwei Millimeter bei der MRT und zwischen einem und drei Millimeter bei der MRCP. Die meisten Messungen betragen einen Millimeter.

Anschließend wurde mit einer dem Durchmesser ähnlichen Schätzungsmethode nach der Übereinstimmung zwischen der Sonographie und dem Goldstandardverfahren gesucht. Das Zeitintervall zwischen den Messungen wurde in diesem Fall ebenfalls auf drei Monate begrenzt. Mit den verwertbaren Daten wurde ein Bland-Altman-Plot gezeichnet (Abb. 21).

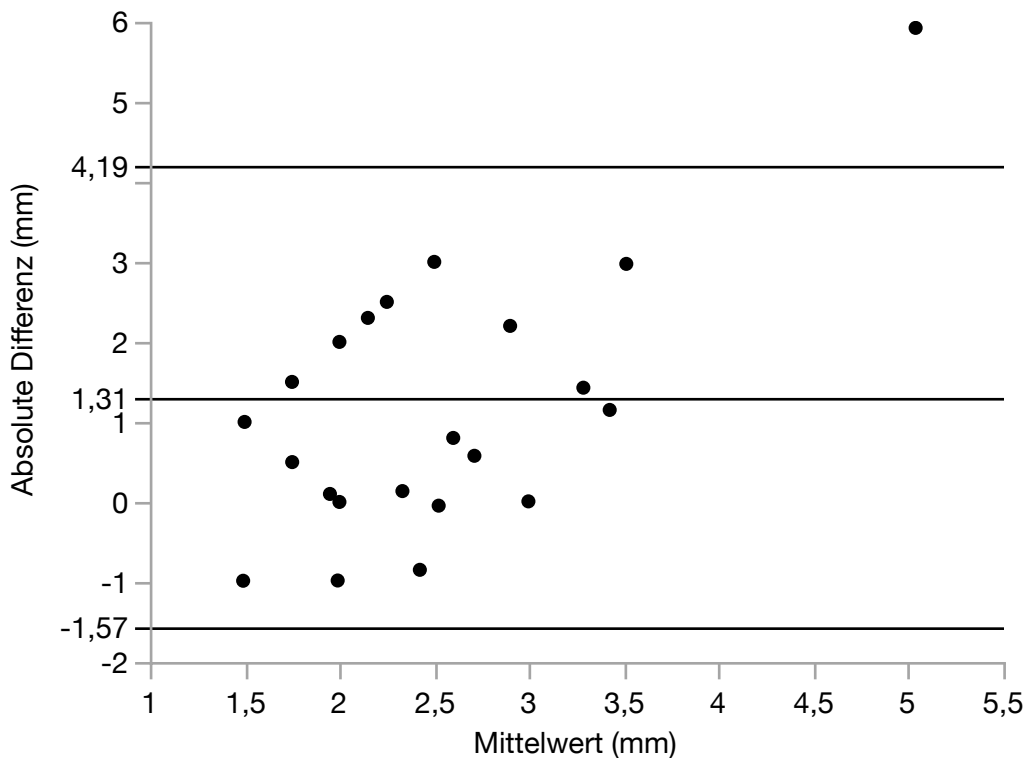


Abbildung 21: Übereinstimmung Sonographie-Goldstandard der DHC-Wand

Die Grafik stellt die Übereinstimmung zwischen der absoluten Differenz der von der Sonographie gemessenen Werten und der entsprechenden interpolierten Goldstandardwerte (Y-Achse) und dem Mittelwert derselben Daten (X-Achse) dar. Die Werte werden in Millimeter angegeben. Die mittlere horizontale Gerade ist der Mittelwert aller absoluten Differenzen, die obere und untere horizontale Linien sind die Übereinstimmungsgrenzen. Die Werte der entsprechenden Linien sind in der Grafik angegeben.

Die Daten wurden auf eine Übereinstimmung geprüft. Die absolute Differenz wurde berechnet, indem der interpolierte Goldstandardwert dem von der Sonographie gemessenen Wert subtrahiert wurde. Der Mittelwert der absoluten Differenzen beträgt 1,31, die obere Grenze 4,19mm und die untere -1,57mm.

Ebenso wurde bei den Differenzen der Wanddicke eine Normalitätsprüfung durchgeführt. Anhand der Schiefe und der Wölbung (Tab. 12, Abb. 22) könnte keine Normalität geschätzt werden, daher wurde es auf einen t-test verzichtet.

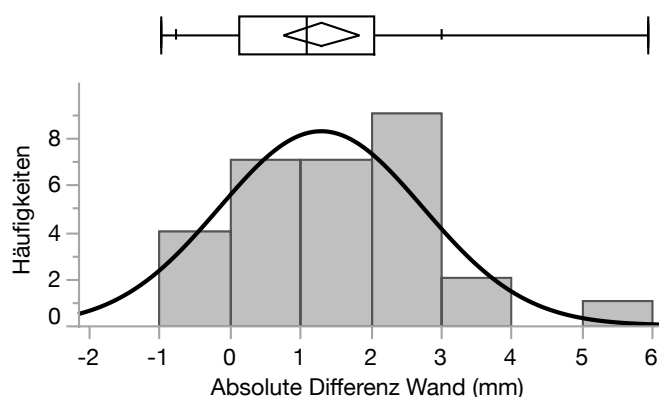


Abbildung 22: Differenzen der Wand

Das Histogramm stellt die Verteilung der Differenzen der Wanddicke zwischen Sonographie und Goldstandardverfahren dar. Auf der Y-Achse steht die Anzahl an Patienten und auf der X-Achse die Differenz in Millimeter. Es gibt ein Millimeter Abstände. Oberhalb der Grafik ist ein Kistendiagramm zu sehen. Die schwarze Linie ist die angepasste Normalverteilung. Die Tabelle gibt einige Werte des Diagramms wieder.

Tabelle 12: Eigenschaften der Verteilung der Wand des Ductus Hepatocholedochus.

Mittelwert	-1,31	Minimum	-0,98
Std.-Abw.	1,44	Maximum	5,92
N	30	Median	1,08
Schiefe	0,88	Spannweite	6,91
Wölbung	2,25	Interquartilabstand	1,92

3.2.4 Kalibersprünge

Eine andere typische Veränderung der PSC ist die Irregularität der Gallengänge. In der Medizin spricht man von Kalibersprüngen, wenn der Durchmesser sich abrupt über die physiologischen Maßen verengt oder vergrößert. Normalerweise werden solche Unregelmäßigkeiten in dem radiographischen Befund erhoben, sofern die Gallengänge zu sehen sind. Wenn die Gallengänge nicht beobachtbar sind, wird davon ausgegangen, dass sie keine pathologischen Veränderungen haben. In der Bewertung der Bilder wurde evaluiert, ob Kalibersprünge zu sehen waren und, wenn ja, wurde ebenfalls die Lokalisation dokumentiert (Tab. 13, Abb. 23).

Tabelle 13: Kalibersprünge

Die Tabelle zeigt die absoluten Anteile an den auffälligen und unauffälligen Befunden nach Bildgebungsmethoden sortiert. Die pathologischen Befunde wurden weiterhin nach der Lokalisation der pathologischen Veränderungen aufgeteilt. Die sechste Spalte gibt die Gesamtzahl an auffälligen Befunden wieder. Die letzte Spalte sowie die letzte Zeile geben die Summe (absoluter Wert) der jeweiligen Spalte bzw. Zeile an.

UNTERSUCHUNG	unauffällig	AUFFÄLLIG			Ges.	Gesamt
		Intrahepatisch	Extrahepatisch	Beides		
SONOGRAPHIE	198	106	27	12	148	346
MRCP	42	114	18	68	200	242
ERCP	1	31	15	29	75	76
CT	3	4	0	0	4	7
MRT	4	4	0	2	6	10
GESAMT	248				433	681

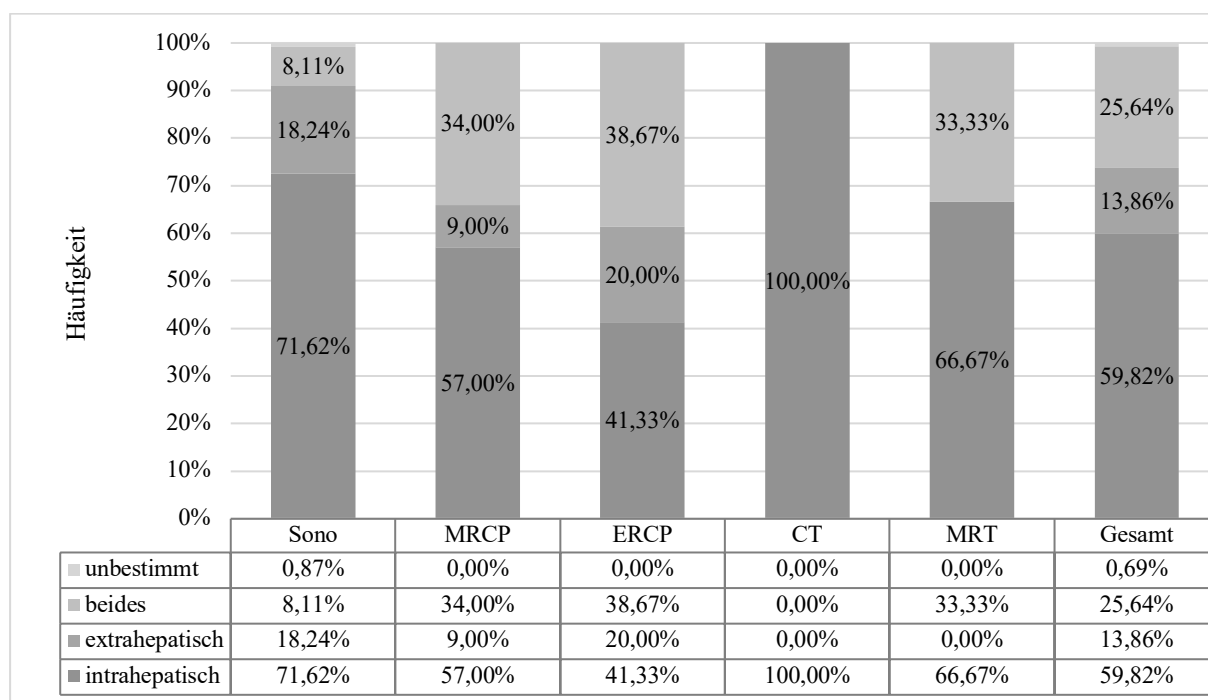


Abbildung 23: Kalibersprünge

Die Abbildung zeigt die relativen Anteile an den auffälligen Befunden nach Bildgebungsmethode sortiert. Die auffälligen, pathologischen Befunde wurden nach Lokalisation der Veränderung weiterhin unterteilt und die Kategorien sind intrahepatisch, extrahepatisch, beides und unbestimmt. Solche Unterkategorien wurden mit einem Muster dargestellt. Der letzte Balken stellt die Gesamtverteilung der Befunde unabhängig von der Bildgebungsmethode dar.

Insgesamt wurden Auffälligkeiten bei 75 Patienten gefunden. 681 Bilder wurden examiniert und 433 (63,58% der Gesamtheit) davon resultierten auffällig. Die meisten Untersuchungen waren Sonographien (346), dann ergibt sich in absteigender Reihenfolge die MRCP und dann die ERCP. CT und MRT spielten wegen der kleinen Anzahl (7 bzw. 10) eine geringere Rolle. Durchschnittlich haben 36,42% der Fälle ein unauffälliges und 63,58% ein pathologisches Ergebnis ergeben, deren Lokalisation in 59,82% der

Gesamtheit nur intrahepatisch (Anhang 4, Anhang 5), in 13,86% nur extrahepatisch (Anhang 1) und in 25,64% extrahepatisch und intrahepatisch lokalisiert war (Anhang 6). In 0,69% der Fälle wurde im Befund von Kalibersprüngen berichtet, aber sie waren in den gespeicherten Bildern nicht zu beobachten. Die Sonographie ist die einzige Bildgebungsmethode, die die Mehrheit der Befunde (198, 57,23%) als unauffällig dargestellt hat. Die intrahepatischen, pathologischen Befunde lagen bei 71,62%, die extrahepatischen bei 18,24%, die in dem gesamten Gallenbaum bei 8,11% und die unbestimmten bei 0,87%. Die MRCP bewertete dagegen 17,36% (42) der Bilder als unauffällig, 57,00% der Veränderungen wurden intrahepatisch lokalisiert, 9,00% extrahepatisch und 34,00% in beiden Leberanteilen. Die ERCP stellte fast alle Befunde als auffällig fest (die unauffälligen waren nur 1,32%). Ähnlich der MRCP waren die intrahepatisch lokalisierten Auffälligkeiten (41,33%), eine Anteilzunahme hatten die extrahepatischen und die in beiden Bereichen lokalisierten Befunde (20,00% bzw. 38,67%). Nur die Sonographie hat Kalibersprünge mit unbestimmter Lokalisation gezeigt. Wird die Lokalisation in Bezug auf den Patienten betrachtet, zeigen 41 Patienten Auffälligkeiten im gesamten Gallenbaum, 28 Patienten nur intrahepatisch und sechs nur extrahepatisch.

Schließlich wurden die Sonographie und die Goldstandardverfahren auf eine Übereinstimmung geprüft. Ähnlich dem Durchmesser und der Wanddicke wurde die Zeitvariable auf einem Intervall von \pm drei Monaten vom Goldstandard begrenzt und nur die Sonographien wurden verglichen, die diese Bedingungen erfüllt haben. Die gesammelten Daten über die Kalibersprünge sind kategorial qualitativ, daher wurde eine Klassifikationstabelle gebildet und anhand des Kappa-Koeffizienten auf eine Übereinstimmung geprüft (Abb. 24, Tab. 14).

Tabelle 14: Übereinstimmung Kalibersprünge allgemein

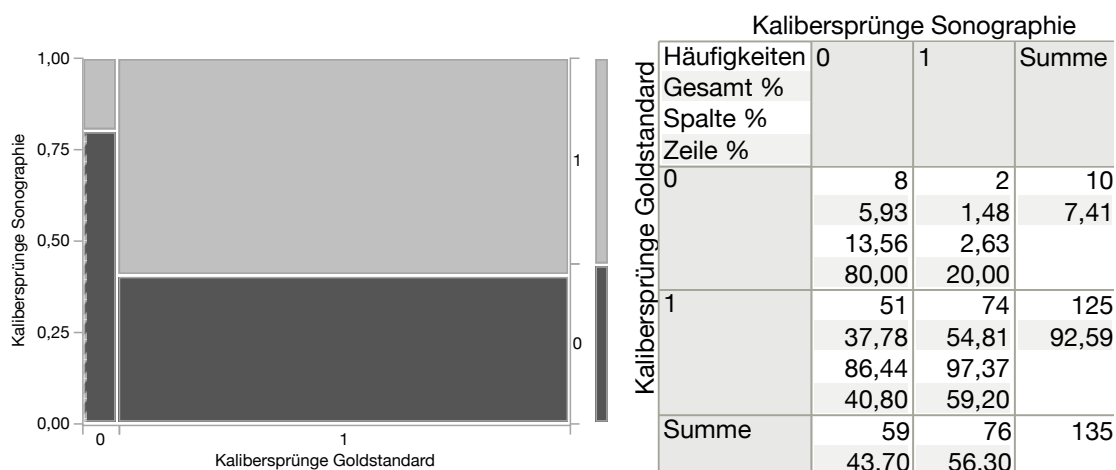


Abbildung 24: Übereinstimmung Kalibersprünge allgemein

Die Abbildung stellt graphisch die in der Tabelle enthaltenen Werte dar. Die Übereinstimmungsmatrix gibt die Häufigkeiten in absoluten und relativen Zahlen der Kalibersprünge nach Untersuchungsmethode wieder.

Der Kappa-Koeffizient beträgt 0,12, der Standardfehler 0,053 und das 95%-Konfidenzintervall umfasst den Bereich von 0,016 bis 0,22.

Mit der gleichen Methode sind die Kappa-Koeffizienten nach Lokalisation (intrahepatisch, extrahepatisch) zu berechnen.

Tabelle 15: Übereinstimmung Kalibersprünge extrahepatisch

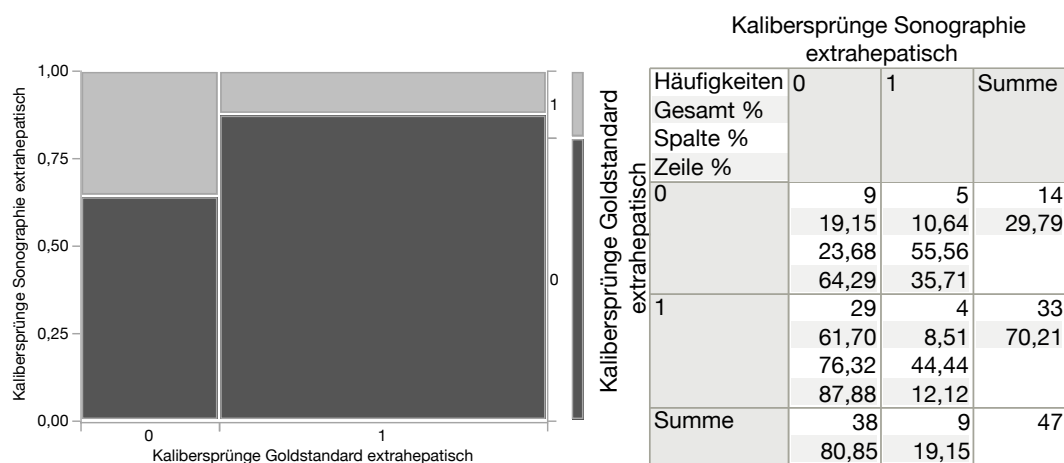


Abbildung 25: Übereinstimmung Kalibersprünge extrahepatisch

Die Abbildung stellt graphisch die in der Tabelle enthaltenen Werte dar. Die Übereinstimmungsmatrix gibt die Häufigkeiten in absoluten und relativen Zahlen der Kalibersprünge nach Untersuchungsmethode wieder.

Bei der extrahepatischen Lokalisation der Kalibersprünge (Abb. 25, Tab. 15) wurde ein negativer Kappa-Koeffizient berechnet und er beträgt -0,16. Der Standardfehler ist 0,10 und das 95%-Konfidenzintervall geht von -0,35 bis 0,04.

Tabelle 16: Übereinstimmung Kalibersprünge intrahepatisch

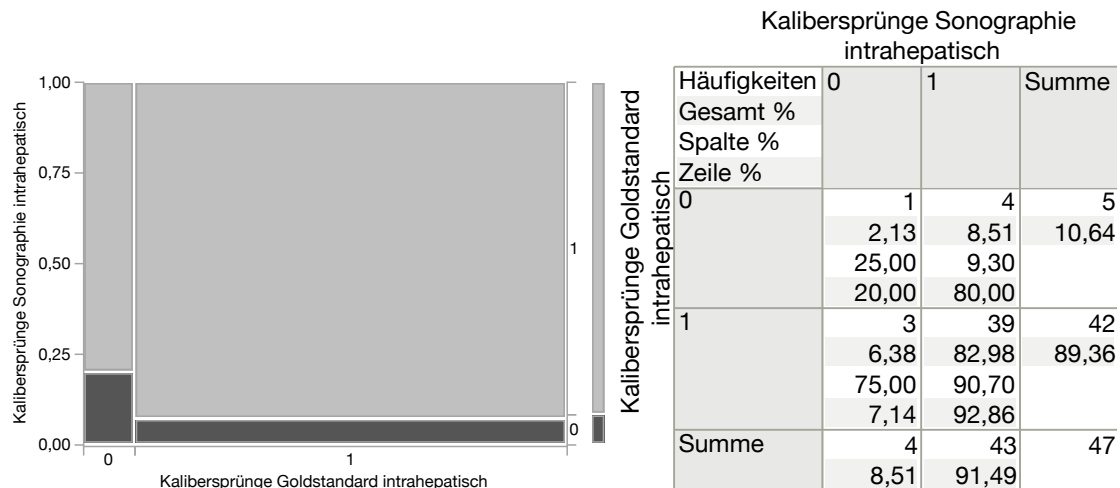


Abbildung 26: Übereinstimmung Kalibersprünge intrahepatisch

Die Abbildung stellt graphisch die in der Tabelle enthaltenen Werte dar. Die Übereinstimmungsmatrix gibt die Häufigkeiten in absoluten und relativen Zahlen der Kalibersprünge nach Untersuchungsmethode wieder.

Bei der intrahepatischen Lokalisation (Abb. 26, Tab. 16) beträgt der Kappa-Koeffizient 0,14, der Standardfehler 0,20 und das 95%-Konfidenzintervall ist zwischen -0,24 und 0,53.

3.2.5 Intrahepatische Gallenwege

So wie der Ductus Hepatocholedochus können auch die intrahepatischen Gallenwege pathologische Veränderungen zeigen, wenn sie betroffen sind. Obwohl solche Zeichen nicht spezifisch für die PSC sind, wurden Merkmale wie Verdickung der Wand und Durchmesser der intrahepatischen Gallenwege gesammelt, sofern pathologisch.

Die Daten wurden von insgesamt 522 Bildgebungen gesammelt und 295 davon (56,51%) zeigten eine pathologische Verdickung der Wand der intrahepatischen Gallenwege, die 73 Patienten zugeordnet wurden. Von der Sonographie bewerteten Bilder waren 45,67% auffällig, dagegen ist der relative Anteil an auffälligen Befunden der anderen

radiologischen Verfahren deutlich höher: die MRCP zeigte 73,25%, die ERCP 100%, die CT 77,78% und die MRT 87,5%. Die Anzahl der erfassten Bilder variiert stark unter den Bildgebungsmethoden, die meisten Untersuchungen hat die Sonographie (335). In absteigender Reihenfolge kommen dann die MRCP (157), die ERCP (13), die CT (9) und letztlich die MRT (8).

Mithilfe des Cohen's Kappa wurde eine Übereinstimmung der Wandverdickung zwischen der Sonographie und den Goldstandardverfahren gesucht (Abb. 27, Tab. 17)

Tabelle 17: Übereinstimmung Wandverdickung intrahepatisch

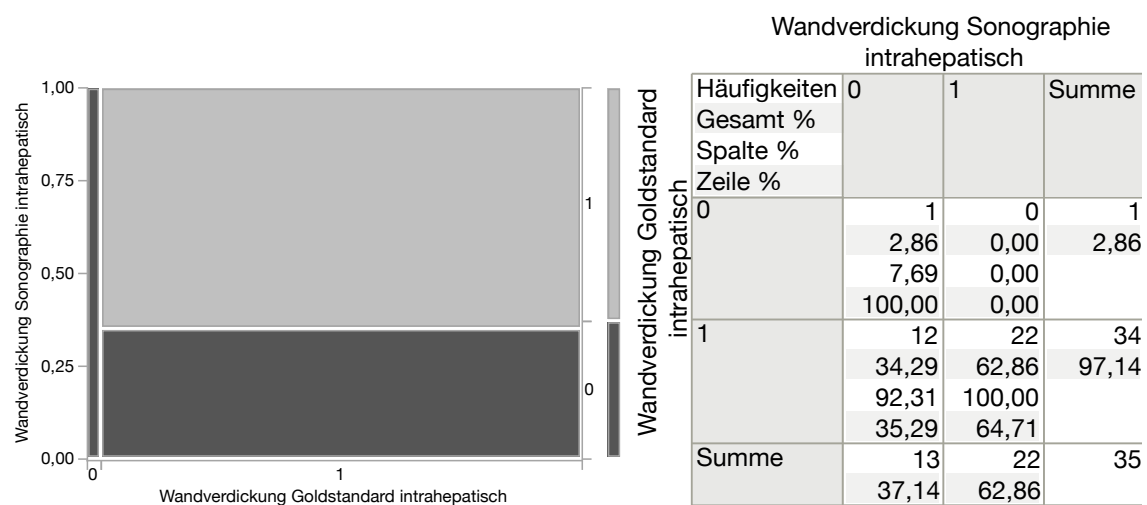


Abbildung 27: Übereinstimmung Wandverdickung intrahepatisch

Die Abbildung stellt graphisch die in der Tabelle enthaltenen Werte dar. Die Übereinstimmungsmatrix gibt die Häufigkeiten in absoluten und relativen Zahlen der Kalibersprünge nach Untersuchungsmethode wieder.

Eine schwache Korrelation wurde gefunden. Der Kappa-Koeffizient beträgt 0,095, der Standardfehler 0,090 und das 95%-Konfidenzintervall ist von -0,08 bis 0,27.

Außerdem wurden 73 Patienten erfasst, bei denen im Laufe der Krankheit zumindest ein pathologischer Durchmesser gemessen wurde (Abb. 28).

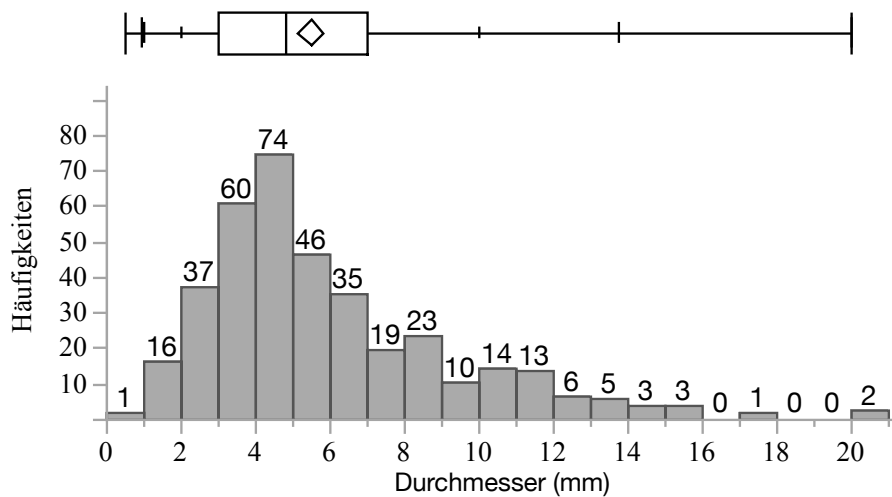


Abbildung 28: Maximaler intrahepatischer Durchmesser der Gallenwege

Das Histogramm zeigt die Verteilung der intrahepatischen, pathologischen Durchmesser. Auf der X-Achse steht die Messung in Millimeter, auf der Y-Achse die Anzahl an Patienten. Die Balken haben eine ein Millimeter Breite. Oberhalb der Grafik ist das Kistendiagramm zu finden, es zeigt den Mittelwert, das erste und dritte Quartil und die Spannweite.

Die Messungen gingen von 0,5mm bis 20mm, das erste Quartil betrug drei Millimeter und das dritte sieben Millimeter. Der Median lag bei 4,8mm (Anhang 4-6). Danach wurden solche Messungen nach Bildgebungsmethode aufgeteilt. Die Verteilung der unterschiedlichen Bildgebungsmethoden zeigte eine große Ähnlichkeit der Allgemeinverteilung, es wurde daher auf die Darstellung einzelner Grafiken verzichtet. Eine Übereinstimmung der verschiedenen radiologischen Verfahren wurde anhand des Bland-Altman-Plots gesucht (Abb. 29).

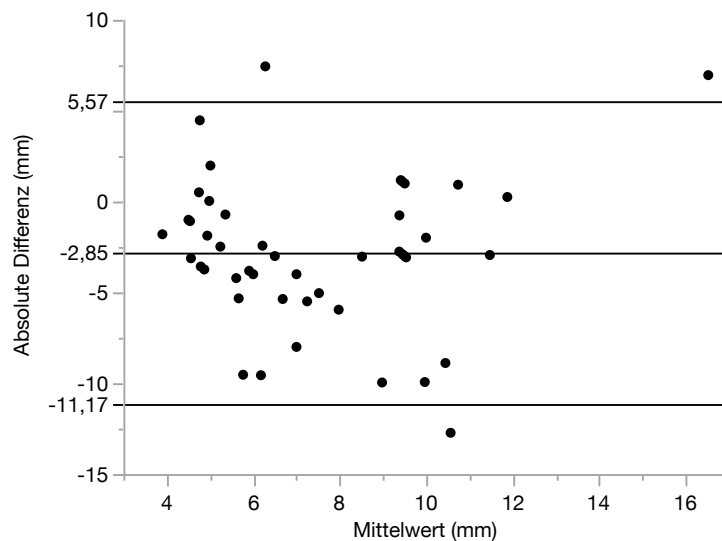


Abbildung 29: Übereinstimmung Sonographie-Goldstandard des Durchmessers der intrahep. Gallenwege

Die Grafik stellt die Übereinstimmung zwischen der absoluten Differenz der von der Sonographie gemessenen Werte und der entsprechenden interpolierten Goldstandardwerte (Y-Achse) und dem Mittelwert derselben Daten (X-Achse) dar. Die Werte werden in Millimeter angegeben. Die mittlere horizontale Gerade ist der Mittelwert aller absoluten Differenzen, die obere und untere horizontale Linien sind die Übereinstimmungsgrenzen. Die Werte der entsprechenden Linien sind in der Grafik angegeben.

Die absolute Differenz berechnet sich durch eine Subtraktion zwischen dem Sonographiewert und dem entsprechenden Goldstandardwert. Der Mittelwert der Differenzen liegt bei -2,85mm, die obere Übereinstimmungsgrenze bei 5,57mm und die untere bei -11,17mm.

3.2.6 Histologie

Die histologische Sicherung der Krankheit gehört zu den Kriterien der Diagnosestellung, daher spielt sie kombiniert mit der Radiologie eine große Rolle. Das Biopsat wurde meistens durch ERCP gewonnen. Die typischen Merkmale einer PSC wurden in vier Kategorien erfasst: Zeichen einer Onion-Skin Fibrose, diffuse Infiltrate im Biopsat, anwesende Plasmazellen und auf der Lamina Propria begrenzte Entzündung. Es wurde nur der Befund berücksichtigt und die Biopsate wurden nicht nachbewertet.

In unserer Stichprobe wurden insgesamt 39 Gewebeprobe von 28 verschiedenen Patienten entnommen. Durchschnittlich wurden 0,41 Probeentnahmen pro Patient gemacht und pro Jahr wurden zwischen 2008 und 2018 3,55 histologische Untersuchungen verordnet.

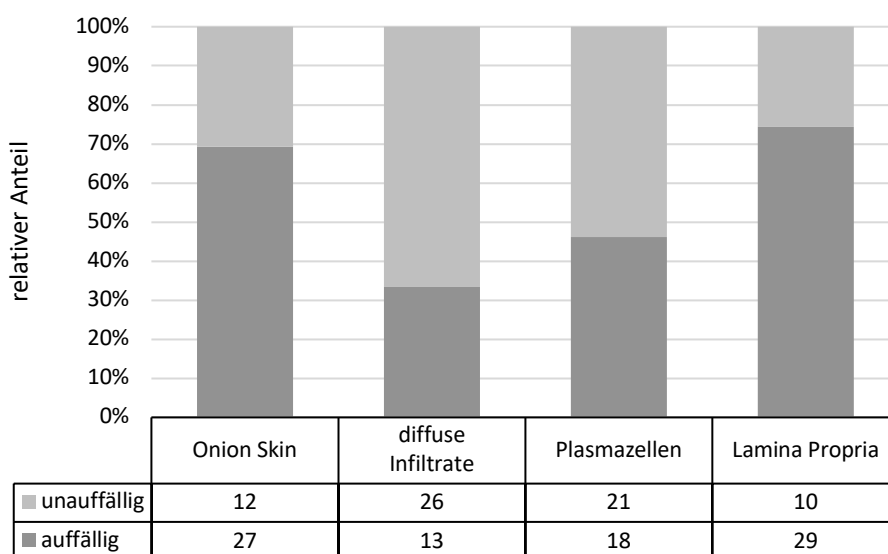


Abbildung 30: Histologie

Das Balkendiagramm stellt die relativen und absoluten Anteile an den auffälligen und unauffälligen histologischen Befunden dar. Diese sind nach dem untersuchten Merkmal sortiert. Die Y-Achse stellt die relative Häufigkeit dar, die Tabelle den absoluten Wert.

Die auffälligsten Merkmale (Abb. 30) sind die Onion-Skin-Fibrose und die auf die Lamina Propria begrenzte Entzündung, die jeweils in knapp unter bzw. über 70% der Biopsien pathologisch auffielen. Die Merkmale „diffuse Infiltrate“ und „Plasmazellen“ sind deutlich seltener, denn sie sind nur in 35% bzw. 45% der Fälle zu sehen. Wird die Anzahl an in derselben Untersuchung auffälligen Merkmalen gezählt (Abb. 31), sind 38% der Probeentnahmen in zwei verschiedenen Kategorien auffällig. Ein kleinerer Anteil sind die Gewebeproben mit einem bzw. drei auffälligen Merkmalen (28% bzw. 21%). Zehn Prozent der Proben waren komplett unauffällig und nur in zwei Prozent der Fälle waren alle vier Kategorien auffällig.

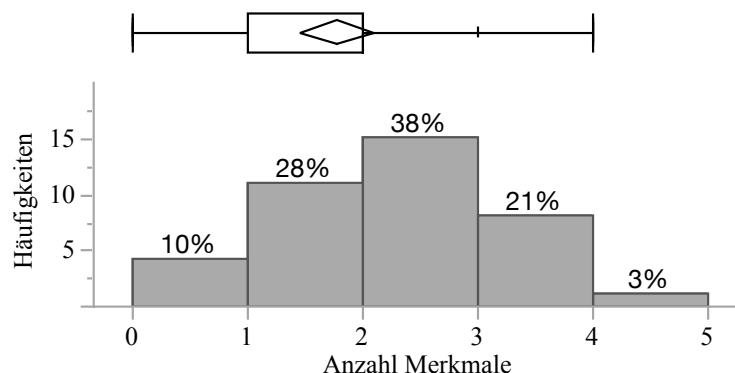


Abbildung 31: Verteilung der histologischen Merkmale

Die Grafik stellt die absoluten und relativen Anteile von den histologischen Befunden nach Anzahl der auffälligen Merkmale dar. Auf der Y-Achse steht der absolute Anteil, auf der X-Achse die Anzahl an pathologischen Merkmalen.

3.2.7 PSC-assoziierte Veränderungen

Die PSC kann zu Cholestase und im Verlauf zum Leberumbau mit anschließenden Veränderungen des funktionell anliegenden Gewebes oder der Organe führen, beispielsweise des Lymphsystems und der Milz. In jedem Bild wurde zweitrangig auf pathologische Zeichen eines solchen Gewebes geachtet und eventuell dokumentiert.

3.2.8 Lymphknoten

Routinemäßig werden auffällige Lymphknoten im Befund jeder radiologischen Untersuchung dokumentiert. War dies nicht der Fall, wurden die Bilder nachbewertet und es

wurde geprüft, ob auffällige, vergrößerte Lymphknoten zu finden waren. Die Suche beschränkte sich auf den Leberhilus (Tab. 18).

Tabelle 18: Lymphknoten

Die Tabelle gibt die absoluten und relativen Anteile der pathologischen und physiologischen Lymphknoten unterteilt nach Bildgebungsmethode wieder. Die letzte Spalte sowie die letzte Zeile geben die Summe (absoluter Wert) der jeweiligen Spalte bzw. Zeile wieder.

UNTERSUCHUNG		pathologisch	physiologisch	Gesamt
SONOGRAPHIE	absolut	115	229	344
	relativ	33,43%	66,56%	
MRCP	absolut	89	148	237
	relativ	37,55%	62,45%	
CT	absolut	4	6	10
	relativ	40,00%	60,00%	
MRT	absolut	4	4	8
	relativ	50,00%	50,00%	
GESAMT	absolut	212	387	599
	relativ	35,39%	64,61%	

Im Laufe der Erkrankung hatten 62 Patienten auffällige Lymphknoten. Insgesamt wurden 599 Bilder auf Lymphknotenveränderungen oder -vergrößerungen geprüft. 387 davon (64,61%) resultierten negativ, d.h. die Lymphknoten zeigten ein physiologisches Bild. In 212 Bildern (35,39%) waren die Lymphknoten auffällig. Eine ähnliche Verteilung zeigten alle Bildgebungsmethoden (50%-66,56 % negative Befunde und 33,43%-50% positive Befunde) bis auf die ERCP, die aufgrund ihrer Messtechnik durch das Endoskop die Lymphknoten nicht darstellen kann.

3.2.9 Leberumbau

Routinemäßig wird das Lebergewebe ebenfalls bewertet und in jedem Befund dokumentiert. War die Bewertung nicht möglich, wurde es auf pathologische Veränderungen geprüft. Es wurde nur zwischen der physiologischen Leberanatomie/-struktur und dem pathologischen Leberumbau differenziert. Auf weitere Unterteilungen (beispielsweise Steatose, Zirrhose, Fibrose) wurde verzichtet (Tab. 19).

Tabelle 19: Leberumbau

Die Tabelle gibt die absoluten und relativen Anteile des Leberumbaus unterteilt nach Bildgebungsmethode wieder. Die letzte Spalte sowie die letzte Zeile geben die Summe (absoluter Wert) der jeweiligen Spalte bzw. Zeile wieder.

UNTERSUCHUNG		pathologisch	physiologisch	Gesamt
SONOGRAPHIE	absolut	284	89	373
	relativ	76,14%	23,86%	
MRCP	absolut	152	61	213
	relativ	71,36%	28,64%	
CT	absolut	0	4	4
	relativ	0,00%	100,00%	
MRT	absolut	8	2	10
	relativ	80,00%	20,00%	
GESAMT	absolut	444	156	600
	relativ	74,00%	26,00%	

80 Patienten zeigten auffällige Befunde bei mindestens einer Untersuchung, in der das Lebergewebe umgebaut worden war. Insgesamt wurden 600 Untersuchungen in Betracht gezogen. Bei der Mehrheit der Fälle (444, 74,00%) war die Leber umgebaut, während sie nur in 26,00% der Fälle (156) keine Auffälligkeiten gezeigt hat. Die Sonographie und die MRCP hatten einen großen Anteil an der Gesamtsumme der miteinbezogenen Untersuchungen und zeigten eine ähnliche Verteilung der Gesamtheit. Die Zahl der CT und MRT liegen weit unter der der Sonographie und MRCP (Insgesamt 14). Die ERCP wurde aufgrund ihres Verfahrens vernachlässigt.

3.2.10 Splenomegalie

Teilweise können Leberprobleme Folgen für die Milz haben. Sie wurde im Rahmen der Arbeit berücksichtigt und bewertet. Die Untersuchung beschränkte sich auf die Unterteilung zwischen pathologischer und physiologischer Größe. Auf weitere eventuelle Unterteilungen und die Maße wurde verzichtet (Tab. 20).

Tabelle 20: Splenomegalie

Die Tabelle gibt die absoluten und relativen Anteile der Splenomegalie unterteilt nach Bildgebungsmethode wieder. Die letzte Spalte sowie die letzte Zeile geben die Summe (absoluter Wert) der jeweiligen Spalte bzw. Zeile.

UNTERSUCHUNG		pathologisch	physiologisch	Gesamt
SONOGRAPHIE	absolut	174	100	274
	relativ	63,50%	36,50%	
MRCP	absolut	91	76	167
	relativ	54,49%	45,51%	
CT	absolut	7	3	10
	relativ	70,00%	30,00%	
MRT	absolut	1	7	8
	relativ	12,5%	87,5%	
GESAMT	absolut	273	186	459
	relativ	59,47%	40,53%	

59 Patienten zeigten im Laufe der Erkrankung eine auffällige Milz. Insgesamt wurden 459 Untersuchungen überprüft und bewertet. 273 davon (59,47%) gaben eine auffällige, vergrößerte Milz wieder, dagegen zeigten 186 (40,53%) eine Milz in physiologischen Maßen. Die Sonographie und die MRCP zeigten ähnliche Werte zur Gesamtheit. Die MRT hat aufgrund der kleineren Anzahl höhere pathologische Befunde wiedergegeben. Die ERCP wurde aufgrund ihres Verfahrens vernachlässigt.

3.2.11 Cholestase

Die Cholestase ist ein Zeichen dafür, dass es sich um einen verminderten oder fehlenden Abfluss der Galle handelt. Sie gehört zur Routineuntersuchung der Leber und wurde in der Arbeit berücksichtigt. Die Befunde, in denen es keine Aussage über Cholestasezeichen gab, wurden nachbewertet (Tab. 21, Abb. 32)

Tabelle 21: Cholestase

Die Tabelle gibt die absoluten und relativen Anteile der Cholestase unterteilt nach Bildgebungsmethode wieder. Die letzte Spalte sowie die letzte Zeile geben die Summe (absoluter Wert) der jeweiligen Spalte bzw. Zeile.

UNTERSUCHUNG		intrahepa- tisch	extrahepa- tisch	beides	physiolo- gisch	Gesamt
SONOGRAPHIE	absolut	145	28	61	148	382
MRCP	absolut	64	35	66	96	261
ERCP	absolut	22	5	41	2	70
CT	absolut	2	2	5	4	13
MRT	absolut	2	2	4	4	12

GESAMT	absolut	235	72	177	254	738
---------------	---------	-----	----	-----	-----	-----

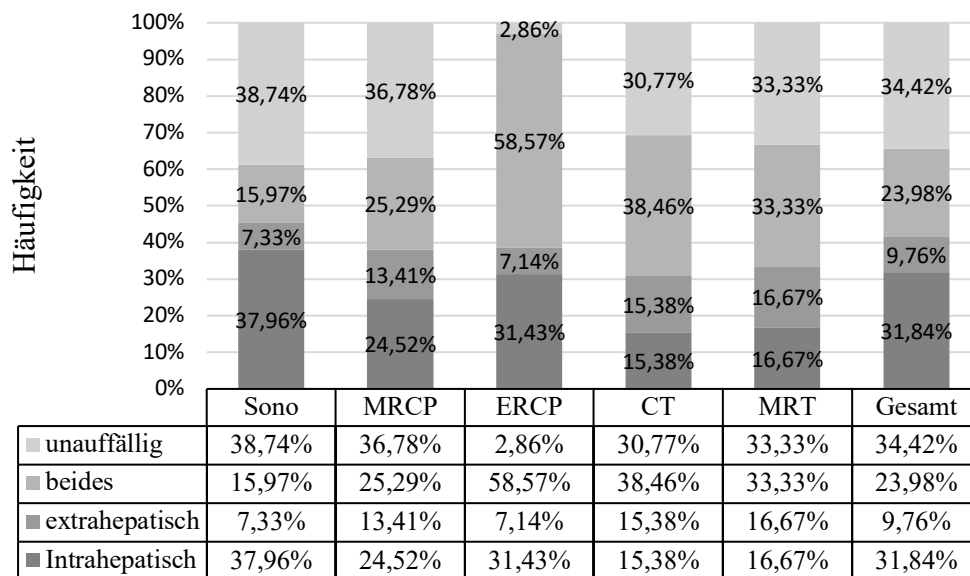


Abbildung 32: Cholestase

Die Abbildung zeigt die relativen Anteile an Befunden nach Bildgebungsmethode sortiert, die für die Erfassung der Cholestase examiniert wurden. Es wurde zwischen unauffälligen und auffälligen Befunden sortiert. Die auffälligen, pathologischen Befunde wurden nach Lokalisation der Cholestase weiterhin unterteilt und die Kategorien sind intrahepatisch, extrahepatisch und beides. Diese Kategorien werden mit den mustergefüllten Farben dargestellt. Der letzte Balken stellt die Gesamtverteilung der Befunde unabhängig von der Bildgebungsmethode dar.

80 Patienten haben Zeichen für eine Cholestase gezeigt. Ungefähr 35% der Untersuchungen (254) ergaben keine Zeichen für eine Cholestase und 235 (31,84%) eine intrahepatische Cholestase. Bei 177 Untersuchungen (23,98%) waren Zeichen für eine intrahepatische und extrahepatische Cholestase zu sehen. Deutlich weniger (9,76%) war der Anteil an der extrahepatischen Cholestase. Die relativen Anteile werden in der Tabelle unterhalb der Grafik wiedergegeben und zeigen alle eine vergleichbare Verteilung bis auf die ERCP.

3.2.12 Gallensteine

In der Arbeit wurde auch berücksichtigt, ob in den Untersuchungen Gallensteine zu beobachten waren. Es wurde auf eine weitere Unterteilung über die Zusammensetzung der Steine verzichtet. Es wurde aber nach Lokalisation unterteilt. In 41 Befunden von 20 Patienten wurden Gallensteine beobachtet. Bei 29 Befunden (70,73%) waren die

Gallensteine in der Gallenblase, bei acht (19,51%) waren sie intrahepatisch lokalisiert und bei vier (9,76%) extrahepatisch.

3.2.13 Andere Raumforderungen

Schließlich wurden die Bilder auch auf andere Auffälligkeiten, beispielsweise Raumforderungen, geprüft. 26 Patienten zeigten in 67 Untersuchungen eine Raumforderung in der Leber (Abb. 33).

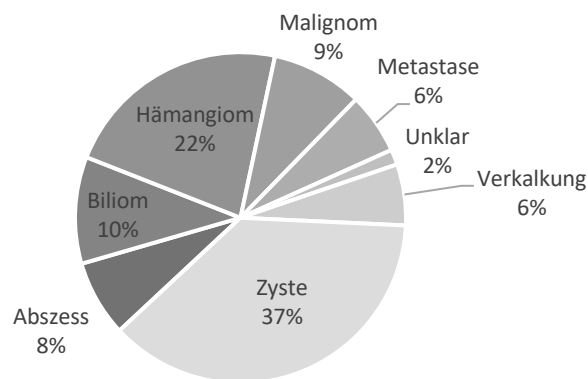


Abbildung 33: Raumforderungen

Das Kreisdiagramm stellt die relativen Anteile an Raumforderung in unserer Stichprobe dar. Die verschiedenen Teile sind beschriftet und geben auch den relativen Wert wieder.

Es wurden sieben verschiedene Raumforderungen und eine unklare Raumforderung im Kollektiv gefunden. Der größte Anteil betrifft Zysten (37%), gefolgt von Hämangiomen (22%), Biliomen (10%) und an vierter Stelle von Malignomen (9%).

3.2.14 Blutwerte

Es wurden schließlich die Laborparameter aller Blutabnahmen gesammelt, die die Abteilung IM1 des UKT den Patienten des Kollektivs entnommen hat. Nur wenige, gezielte Parameter wurden in Betracht gezogen, die relevant für die Arbeit sind. Unter den Stauungsparametern wurden die AP und die γ -GT gemessen, unter den Antikörpern die IgG und die IgM und unter den Tumormarkern die AFP, die CEA und die CA19-9. Alle wurden in Zeitkategorien unterteilt (Tab. 22).

Tabelle 22: Laborparameter

Inter- valle	AP [U/l]			γ-GT [U/l]			IgG [Mg/dl]			IgM [Mg/dl]			AFP [µg/l]			CEA [µg/l]			CA19-9 [kU/l]		
	M.	W.	Ges.	M.	W.	Ges.	M.	W.	Ges.	M.	W.	Ges.	M.	W.	Ges.	M.	W.	Ges.	M.	W.	Ges.
0-5 (60)	156 (86- 323)	225 (126- 310)	191 (95- 315)	142 (53- 290)	85 (42- 149)	109 (49- 271)	1420 (1050- 1730)	1440 (1260- 2005)	1430 (1140- 1788)	101 (71- 173)	172 (131- 239)	143 (76- 191)	2 (1- 3)	2 (2- 3)	2 (1- 3)	1,3 (0,5- 1,7)	0,5 (0,5- 0,5)	0,5 (0,5- 1,5)	12 (8- 20)	15 (8- 21)	13 (8- 20)
6-10 (41)	187 (104- 455)	197 (104- 602)	188 (105- 481)	215 (59- 394)	335 (40- 653)	237 (49- 479)	1440 (1145- 1805)	1330 (1200- 1880)	1420 (1160- 1850)	93 (73- 130)	148 (105- 176)	116 (79- 154)	3 (2- 4)	3 (2- 3)	3 (2- 4)	0,5 (0,5- 1,3)	0,5 (0,5- 1,3)	0,5 (0,5- 1,3)	10 (7- 23)	13 (8- 17)	12 (7- 20)
11- 15 (28)	250 (93- 395)	144 (106- 257)	163 (99- 350)	150 (44- 303)	141 (56- 233)	145 (47- 282)	1180 (996- 1473)	1260 (1170- 1380)	1230 (1065- 1410)	75 (57- 102)	149 (118- 187)	104 (69- 164)	3 (2- 4)	3 (2- 7)	3 (2- 4)	0,5 (0,5- 1,1)	0,5 (0,5- 2,0)	0,5 (0,5- 1,2)	18 (10- 24)	10 (6- 22)	13 (9- 22)
16- 20 (11)	210 (81- 411)	240 (119- 333)	211 (116- 363)	323 (67- 484)	113 (84- 191)	190 (84- 391)	1180 (731- 1265)	1120 (1068- 1238)	1140 (781- 1250)	51 (46- 63)	235 (179- 319)	58 (49- 141)	3 (1- 4)	5 (2- 15)	3 (2- 5)	0,5 (0,5- 1,2)	0,5 (0,5- 2,9)	0,5 (0,5- 1,5)	20 (7- 24)	9 (3- 18)	15 (7- 23)
20+ (8)	190 (150- 273)	144 (115- 184)	181 (144- 270)	144 (60- 290)	160 (128- 198)	151 (73- 281)	1270 (1125- 1465)	1260 (1113- 1360)	1270 (1130- 1390)	76 (65- 114)	146 (127- 162)	86 (68- 132)	3 (2- 4)	2 (1- 3)	3 (2- 3)	0,5 (0,5- 1,7)	0,5 (0,5- 0,9)	0,5 (0,5- 1,4)	13 (8- 28)	5 (5- 6)	11 (7- 24)
Ge- samt (95)	185 (100- 357)	183 (116- 324)	184 (105- 347)	156 (56- 322)	125 (55- 335)	143 (56- 323)	1365 (1053- 1650)	1340 (1190- 1710)	1350 (1120- 1690)	85 (65- 135)	154 (123- 193)	113 (73- 172)	3 (2- 4)	3 (2- 4)	3 (2- 4)	0,5 (0,5- 1,5)	0,5 (0,5- 1,2)	0,5 (0,5- 1,4)	13 (8- 23)	12 (7- 19)	13 (8- 22)

Die Tabelle zeigt den Median (Interquartilabstand) der sieben Laborparameter (AP, γ-GT, IgG, IgM, AFP, CEA, CA19-9) unterteilt in 5 Jahres Abstände von der Erstdiagnose. Die Spalte „Zeitintervalle“ gibt die Zeit in Jahre von der Erstdiagnose und in Klammer die Anzahl an Patienten in dem Intervall wieder. Alle Parameter wurden weiterhin nach Geschlecht unterteilt: M. = männlich, W. = weiblich und Ges. = gesamt

4 Diskussion

Die PSC ist eine seltene, chronische, progressive Lebererkrankung unklarer Ätiologie und variabler Prognose.¹⁰² Der Anstieg der Inzidenz⁴¹ und die Risiken und Kosten der notwendigen Bildgebungsmethoden für die Diagnose und der Verlaufskontrolle¹⁰⁸ dieser Erkrankung machen weitere Studien über sicherere und günstigere radiologische Verfahren erforderlich.

4.1 Studienrahmen

Ziel dieser Arbeit ist, die diagnostische Goldstandards (ERCP und MRCP) mit der Sonographie hinsichtlich der Hauptmerkmale der PSC (beispielsweise des DHC) zu vergleichen.

Diesbezüglich wurden 95 Patienten vom SAP-System des UKT erfasst, die im Jahr 2018 mit einer radiologisch und/oder histologisch gesicherten PSC behandelt wurden. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die trotz einer gesicherten Diagnose die o.g. Kriterien nicht erfüllt haben.

In dieser retrospektiven Arbeit wurden mittels verschiedener radiologischer Verfahren neben den Daten der Demographie und der Krankengeschichte auch die Eigenschaften der intra- sowie extrahepatischen Gallenwege bewertet. Obwohl die *European Association for the Study of the Liver* (EASL) empfiehlt, im Fall einer Cholestase eine Ultraschalluntersuchung als erstes bildgebendes Verfahren durchzuführen, sind die MRCP und ggf. die ERCP der Goldstandard für die Diagnosestellung.¹⁴⁰ Die MRCP ist kostengünstiger zur Früherkennung der verdächtigen Fälle,¹³⁹ aber die ERCP zeigt mit 97% gegenüber den 90% der MRCP eine höhere Sensitivität.^{54,172} Die ERCP ist ein invasives Verfahren, das zusätzlich zur Diagnostik die Möglichkeit einer therapeutischen Intervention und einer Biopsieentnahme bietet, aber auch mehrere Komplikationen zur Folge haben kann.^{108,139,140} Die CT stellt die Gallenwege nur begrenzt dar und kann kleine Irregularitäten des Gewebes insbesondere in einem früheren Stadium der Krankheit nicht erfassen.¹⁷³ Die Sonographie hat sich schon 1995 bei Majoie et al. als ein akzeptables Verfahren für die Bewertung der extrahepatischen Gallengänge erwiesen, während die

intrahepatischen Gallengänge aufgrund der sklerotischen Natur der Erkrankung nicht vergrößert und daher schwer nachweisbar sind.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ Bei jeder Bildgebung wurde daher der DHC sorgfältig untersucht¹⁷³ und der Durchmesser und die Wanddicke wurden als Hauptmerkmale gemessen.¹⁷⁵⁻¹⁷⁷ Die intrahepatischen Gallengänge wurden auf Irregularitäten geprüft, beispielsweise Kalibersprünge oder multifokale, ringförmige Strikturen.¹⁷⁸

Bei der Mehrheit der Patienten wurden die verschiedenen radiologischen Untersuchungen selten mit geringem zeitlichen Abstand durchgeführt, darüber hinaus waren der Krankheitsverlauf sowie ein direkter Vergleich erschwert. Trotz der großen Menge an erfassten Daten hat die Zeitbegrenzung die Zahl an miteinander vergleichbaren Bildgebungen drastisch reduziert.

Obwohl die ERCP wenig eingesetzt wurde, stellt sie einen Störfaktor bei Messungen jeglicher Verfahren in zeitlich geringerem Abstand dar. Die ERCP wird nicht nur als diagnostisches Mittel eingesetzt, sondern auch als therapeutisches, indem ein Stent an der Stelle einer schwerwiegenden Stenose platziert wird. Das Einsetzen des Stents bedeutet einerseits, dass die Cholestase bzw. die angestaute Galle kurz vor dem Eingriff zu einer übermäßigen Vergrößerung der Gallengänge geführt hat, und andererseits, dass der Stent zur Normalisierung bzw. zu einem erhöhten Abfluss der Galle und daher zur Verkleinerung der Gänge beigetragen hat.

Die Sonographie gilt als untersucherabhängiges Verfahren. Diese Eigenschaft spielt eine Rolle in einer retrospektiven Arbeit, da die Daten nicht vom gleichen Untersucher erhoben wurden. Die Fähigkeit des Untersuchers zur Erkennung der Strukturen und zur Beurteilung des Gewebes kann die Messung beeinflussen. Nur die Nachbewertung (Ergänzung der fehlenden Werte) wurde vom gleichen Untersucher durchgeführt. Zusätzlich basierte die Nachbewertung nur auf den im UKT-System gespeicherten Bildern. Eventuelle Auffälligkeiten an anderen, nicht abgebildeten Stellen der Leber waren retrospektiv nicht zu erheben. Die Vergleichbarkeit wurde daher erschwert.

Die retrospektive Eigenschaft dieser Arbeit wirkte sich ebenfalls auf die Vollständigkeit der Daten aus. Ein kleiner Teil der aufnahmewürdigen Untersuchungen wurde wegen

einer Beschränkung der Fragestellung (beispielsweise Sonographie der Leber mit Fragestellung ausschließlich auf die Lebergefäße begrenzt) nicht miteinbezogen, da die abgebildeten Leberanteile die untersuchten Merkmale nicht dargestellt haben. Außerdem stellten sich die Bildgebungen mancher Patienten als lückenhaft dar. Dies ist erstens auf eine schlechte Auffindbarkeit der Bilder in den früheren Jahren der für die Studie ausgewählten Zeitintervalle zurückzuführen, zweitens auf die außerhalb des UKT übernommene Betreuung oder durchgeführten Untersuchungen.

Der 10-Jahres-Beobachtungszeitraum und die 95 Patienten sollten genügen, um den Krankheitsverlauf einer seltenen Erkrankung zu beobachten. Da die Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten in die Studien miteinbezogen wurden, konnten nicht für alle ausreichend Daten gesammelt werden.

Es gibt viele Studien, die in den letzten Jahren die verschiedenen bildgebenden Verfahren miteinander verglichen haben, sowohl retrospektiv als auch prospektiv^{71,179-181}. Die Stichproben liegen bei wenigen Dutzend bis mehreren hundert Patienten. Die Sonographie galt aber schon in den achtziger Jahren als eine unzuverlässige Bildgebungsmethode zur Diagnosestellung und zur Verfolgung des Krankheitsverlaufs, seitdem wurde sie in den Vergleichsstudien kaum berücksichtigt.¹⁷⁵ Die Studienaufbauten über die Sonographie waren damals entweder case reports oder kleine prospektive Studien, die jeweils eine MRT und eine Sonographie der wenigen Patienten verglichen. Unsere Studie bietet eine deutlich größere Anzahl an Patienten und an Bildgebungen an und somit wurde eine sorgfältigere Untersuchung der typischen Merkmale ermöglicht.

4.2 Epidemiologie

In dem kürzlich veröffentlichten Review von Fricker et al. werden die höchste Inzidenz und Prävalenz in Europa und Nordamerika beobachtet. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen⁴³, das Erkrankungsalter liegt durchschnittlich bei 40 Jahren³⁷ und ältere Patienten haben eine niedrige Inzidenz der CED.⁴⁵ In unserer Studie betrug der Männeranteil 64% und der Altersmedian beim Zeitpunkt der CED-Erstdiagnose lag bei 25,5 Jahren, somit wurden die Statistiken der Literatur bestätigt. Niedriger war aber der Altersmedian der PSC-Erstdiagnose in unserer Studie mit 31 Jahren.

Es gibt wenige epidemiologische Studien über die PSC im Kindesalter, aber sowohl in der Literatur⁴⁶ als auch in unserer Studie konnte eine niedrigere Inzidenz im Vergleich zu den Erwachsenen beobachtet werden: Ca. ein Fünftel der Patienten war zu dem Zeitpunkt der Erstdiagnose minderjährig.

Die PSC wird in drei Subtypen unterteilt⁶. In der Arbeit wurde auf die Unterscheidung zwischen dem klassischen Subtypen und dem *small-duct* Subtypen verzichtet, nur das Overlap-Syndrom wurde von der Studie ausgeschlossen.

Auch konkordant ergaben sich die Daten über die CED. Weismuller et al. beobachteten, dass ca. 70% der an PSC erkrankten Patienten eine CED hatten und die meisten davon eine CU.⁷⁰ Unser Datensatz zeigte, dass bei ca. 57,00% des Kollektivs eine CED neben einer PSC festgestellt wurde. Davon hatte die Mehrheit (72,00%) eine Colitis ulcerosa, 19,00% hatten MC und die wenigsten (9,00%) eine CI. Eine PSC und eine CED werden häufig in zeitlicher Nähe diagnostiziert. Es kommt aber häufig vor, dass die CED früher entdeckt wird als die PSC.⁷⁴ 38,90% der CED-Diagnosen fielen in ein Zeitintervall von $\pm 2,5$ Jahren vor und nach der PSC-Diagnose und durchschnittlich wurde die CED 1,9 Jahren früher als die PSC gestellt, somit unterstützen unsere Daten die Literatur.

Es gibt keine kurative Therapie für die PSC. Die gängige, aber umstrittene Anwendung der UDC¹⁶⁰ bewirkt eine Verbesserung hinsichtlich der Leberwerte.¹⁶¹ Der größte Teil des Patientenkollektivs nahm UDC ein, nur wenige nahmen andere Medikamente im Rahmen von anderen Studien oder keine Medikamenten ein.

Die kontinuierliche Verschlechterung der Erkrankung führt im Endstadium zur LTX.⁴⁹ Der Zeitraum von der Diagnose bis zum LTX wurde zwischen zehn und 22 beschrieben⁴³ und 10% bis 40% der Transplantate zeigen ein Rezidiv.^{111,112} Kinder benötigen häufig eine LTX und besitzen eine hohe Rezidivrate.¹²⁹ Die transplantierten Patienten des Kollektivs bildeten ein relativ großes Erstdiagnose-LTX -Zeitintervall von 4 bis 38 Jahren. Median und Mittelwert mit jeweils 11,5 und 15,5 Jahren sind konform der Literatur. 36,40% davon zeigten ein Rezidiv und bestätigten damit ebenfalls die Literatur. Im Gegensatz dazu wurde nur ein minderjähriger Patient transplantiert und zeigte kein Rezidiv.

4.3 Bildgebung bei der PSC

Die Diagnose der PSC ist kompliziert, weil die meisten Patienten anfangs asymptomatisch sind oder unspezifische Zeichen wie Fatigue, Pruritus oder Ikterus zeigen. Daher wird die Erkrankung bei bis zu 50% der Patienten als Zufallsbefund durch eine auffällige Bildgebung oder Laborwerte diagnostiziert.¹⁰⁴ Dank modernerer radiologischer Verfahren können die frühen pathologischen Veränderungen der PSC häufiger bei noch asymptomatischen Patienten beobachtet werden, weshalb ihre Anzahl in den letzten Jahren angestiegen ist.⁴¹ Üblicherweise ist daher die Radiologie als Mittel der Wahl zur Diagnostik bevorzugt, obwohl bis zu einem Drittel der Verdachtsfälle eine negative Bildgebung, aber ein auffälliges Biopsat zeigen.⁵¹ In unserer Stichprobe wurden nur fünf Prozent der Patienten mit Biopsie diagnostiziert, dagegen wurden 61,00% nur mit Bildgebung und 34,00% mit beidem diagnostiziert.

Die Radiologie ist schließlich die zuverlässigste Methode zur Verfolgung des Krankheitsverlauf und zur Prävention der PSC-assoziierten Erkrankungen. Unter den bildgebenden Verfahren ist die MRT (und die davon abgeleitete MRCP) der Sonographie der CT und der ERCP dank der vergleichbaren Sensitivität und Spezifität bei wenigen assoziierten Risiken überlegen.^{182,183} Die EASL empfiehlt jährliche oder sogar halbjährliche Kontrollen aufgrund des Malignomrisikos, dafür wird zuerst eine sonographische Darstellung und bei Auffälligkeiten oder Inkongruenz mit der Symptomatik eine weitere radiologische Abklärung (MRT/MRCP) empfohlen.¹³⁸ Dieser Ausgangspunkt spiegelt sich in unserer Stichprobe wider, für diese Studie wurden 768 Bildgebungen herangezogen. Circa die Hälfte davon waren Sonographien und ein Drittel MRT/MRCP. Beide Verfahren zusammen stellen 88% der gesamten Bildgebungen. Korreliert man die Zeitvariable und die Patientenzahl mit diesen Werten, können Aussagen über die durchschnittliche Anzahl an durchgeführten Bildgebungen pro Patient pro Jahr oder über die gesamte Anzahl an Bildgebungen beim UKT über die Jahre getroffen werden. Durchschnittlich hat sich jeder Patient 1,18 Bildgebungen pro Jahr unterzogen, das mit der empfohlenen halbjährlichen/jährlichen Präventionskontrolle übereinstimmt. Der Verlauf der Anzahl an am UKT durchgeführten radiologischen Untersuchungen über den Zeitraum 2008-2018 zeigt einen starken Anstieg, fast um das Dreifache. Einen ähnlichen Anstieg zeigen die zwei rein

diagnostischen, bildgebenden Verfahren: die Sonographie um das Zweieinhalbfache und die MRT/MRCP um das Dreifache. Diese Tatsache betont nochmal die größere Rolle, die die Radiologie für diese Erkrankung spielt, und legt die Notwendigkeit einer kostengünstigen, aber zuverlässigen Alternative dar.

4.4 Ductus Hepatocholedochus

Die Darstellung des DHC ist eine wesentliche Komponente der Gallenbaumbewertung. Sie ist aber aufgrund des anatomischen ovalen Aufbaus¹⁸⁴, der interindividuellen Unterschiede¹⁸⁵ und der radiologischen Verzerrung des wahren Durchmessers¹⁸⁶ nicht einheitlich unter den bildgebenden Verfahren. Horrow et al. haben die obere Grenze des Durchmesser normalwerts bei sechs bis sieben Millimeter für die Sonographie gesetzt, der aber in der CT und MRT/MRCP durchschnittlich ein bis zwei Millimeter größer erscheinen kann.^{187,188} Im Rahmen unserer Studie wurde die obere Grenze bei sechs Millimeter gesetzt und daraus resultierten 255 pathologische Messungen, mit Durchmessern bis zu 25 Millimeter. Obwohl die MRT/MRCP-Messungen deutlich weniger an der Zahl sind als die sonographischen, kann diese Diskrepanz von einem bis zwei Millimeter beobachtet werden, und der Median der Messungen von den jeweiligen Verfahren zeigt einen Unterschied von knapp einem Millimeter.

Ziel der Studie ist die Suche nach der Übereinstimmung zwischen der Sonographie und den Goldstandardverfahren (MRT/MRCP, ERCP), aber ein direkter Vergleich war wegen der retrospektiven Natur der Arbeit unmöglich. Ruiz et al. haben den radiologischen Verlauf der Erkrankung mittels MRT/MRCP über einen Zeitraum von neun Jahren verfolgt und zeigten, dass bei einer Progredienz der Erkrankung die radiologischen Auffälligkeiten alle binnen eines Jahres festzustellen waren, ohne Angaben einer unteren Grenze.¹⁸⁹ Darüber hinaus wurde für den Einschluss der Bildgebung der zeitliche Abstand zwischen der Sonographie und den entsprechenden Goldstandards auf ± 90 Tage gesetzt. Der Verlauf der PSC hängt von vielen Faktoren ab und kann schwer vorhergesagt werden. Der Subtyp der Erkrankung, die Komorbiditäten wie CED, Overlap-Syndrome und Malignome können den Verlauf sowie die Therapie, die Prognose und die radiologischen Korrelate stark beeinflussen.⁴³ Um diese Fehlerquelle zu minimieren, wurden die Goldstandardmessungen am Datum der Sonographie anhand einer linearen Schätzung

interpoliert. Das setzte voraus, dass vor und nach der Sonographie eine Goldstandardmessung erfolgt sein musste und dadurch der Verlauf, progredient oder regredient, berücksichtigt wurde. Die Übereinstimmung wurde zunächst mit der Bland-Altman-Methode gesucht: die absolute Differenz der zu vergleichenden Werte wurde gegen den Mittelwert deren geplottet. Die Streuung der Werte erwies sich als sehr groß, die Standardabweichung betrug 4,10 Millimeter und 95% der Differenzen fielen in ein Intervall zwischen -9,97 und 6,43 Millimeter. In der Literatur werden zwar rasche Veränderungen des DHC-Durchmessers beobachtet, aber nur um wenige Millimeter¹⁸⁷. Die Punktwolke zeigt an keiner Stelle eine Verengung um die Mittelwertlinie und bleibt gestreut. Insgesamt zeigte die Grafik keine starke Übereinstimmung zwischen der Sonographie und den Goldstandardverfahren.

Nachdem die Normalverteilung der absoluten Differenzen überprüft wurde, schloss der durchgeführte t-Test außerdem mit einer fünf prozentigen Irrtumswahrscheinlichkeit aus, dass die Differenz zwischen den von der Sonographie gemessenen Werten und denen der Goldstandardverfahren null beträgt und daher die zwei Untersuchungen nicht gleich messen. Der Mittelwert aller Differenzen betrug -1,77 Millimeter und der Konfidenzintervall umfasste die Werte von -0,88 bis -3,85 Millimeter. Dieser Unterschied in den Messungen wurde häufig beobachtet und ist in der Literatur mehrmals beschrieben worden^{184,186,187}, unsere Daten sind daher mit der Literatur konkordant.

Mögliche Fehlerquellen in dieser Studie können die Patienten mit einem besonders schweren Verlauf darstellen: 47 Messungen bei 14 Patienten zeigten einen Durchmesser über zehn Millimeter und 13 Messungen bei vier Patienten über 15 Millimeter. Solche Patienten hatten überdurchschnittlich viele ERCP, vermutlich zwecks einer Stent-Implantation (genaue Gründe wurden nicht untersucht), die rasch zu einer Verbesserung der Symptomatik und der Hauptstriktur führten. Häufig wird die Sonographie als postoperative Kontrolle benutzt und, sofern der Stent richtig gesetzt wurde, ist die Messung durch den Stent selbst verfälscht oder der DHC wurde an ungewöhnlichen Stellen gemessen. Dafür spräche auch, dass nur ein Drittel der Patienten eine absolute Differenz von mehr als drei Millimeter zeigte. Außerdem führt die Dehnung des DHC aufgrund der Kontrastmittelgabe bei der ERCP zu einer geänderten Messgröße. Andere Störfaktoren stellen die oben genannten Nachteile der Sonographie bei einer retrospektiven Arbeit dar. Die ovale

Form¹⁸⁴ und der schräge Verlauf des DHC können zu ungenauen Messungen führen, insbesondere wenn der Untersucher ihn nur anhand eines axialen Schnitts misst.¹⁸⁷ Zusätzlich könnte eine tiefe Einmündung des Ductus Cysticus zu einer Fehlmessung führen, da der Untersucher beide Gänge in der Messung einschließen könnte.¹⁸⁷ Schließlich können typische Veränderungen der PSC wie Sludge oder Verdickung der DHC-Wand ebenso zu einer Verfälschung der Messung führen.

Die PSC führt nicht nur zu Veränderungen des Lumens des DHC, sondern auch zur asymmetrischen Verdickung der Wand^{141,190}. Diese ist unter besonderen klinischen Umständen zu beobachten, wie beispielsweise bei der Komorbidität mit CED oder bei erhöhter AP.¹⁹¹ Die symmetrische Verdickung der Wand alleine ist aber ein unspezifisches pathologisches Zeichen, das auch von anderen Pathologien (z.B. CCC, Pankreatitis, SSC) verursacht werden kann.^{175,176} In Rahmen der Arbeit wurde die Dicke der Wand gemessen und die verschiedenen radiologischen Verfahren miteinander verglichen. Laut des Bland-Altman-Plots wurde keine Übereinstimmung zwischen Sonographie und Goldstandard gefunden, der Mittelwert ist in diesem Fall positiv und betrug 1,31 Millimeter. Der Konfidenzintervall ging von -1,59 bis 4,19 Millimeter. Die Verteilung wurde auf ihre Normalität geprüft, welche nicht beobachtet werden konnte, und es wurde daher auf einen t-Test verzichtet. Die Tatsache, dass die Messung der Wanddicke nicht zur Routineuntersuchung gehört, führte dazu, dass deutlich weniger Untersuchungen verwertbar waren. Außerdem lag der Wertebereich deutlich unter dem des Durchmessers und dies erschwerte eine genaue und fehlerfreie Nachbewertung. In der Literatur gibt es keine einheitlichen Angaben über die Normalwerte der Wand und die Kriterien zur Bewertung einer Verdickung sind auch mangelhaft. Ito et al. beobachteten eine Verdickung der Wand bei MRT/MRCP bei 50% der Patienten, wobei der Grenzwert ab 1,5 Millimeter als pathologisch betrachtet wurde^{192,193}. Dagegen beobachteten Majoie et al. das gleiche sonographische Merkmal bei 94,40% der Patienten wobei der Grenzwert zwei Millimeter betrug. Circa die Hälfte der Werte der Stichprobe befand sich zwischen einem und drei Millimeter bis zu einem Maximum von neun Millimeter. Werden die gleichen Grenzwerte an den entsprechenden radiologischen Verfahren bei unserer Studie angewandt, weisen 17 Patienten (18,68%) bzw. 67 Patienten (73,63%) im Verlauf mindestens in einer Bildgebung eine pathologische Wanddicke bei MRT/MRCP und Sonographie auf. Die

Fehler- und Störquellen sowie die Grenzen sind die der Sonographie. Zusätzlich spielen noch die Auflösung und die Artefakte eine sehr große Rolle, weil eine Fehlschätzung von \pm einem Millimeter eine Vergrößerung bzw. Verkleinerung des Wertes um 100% bedeuten würde. Unter Umständen kann das Lumen des Gallengangs aufgrund einer sehr starken Verdickung verlegt sein und ist schwer von intraluminalem Sludge zu unterscheiden.^{177,194}

4.5 Kalibersprünge

Laut den Empfehlungen der EASL¹³⁸ sollte die PSC bei Patienten mit einem cholestatischen Bild (erhöhte AP und γ -GT und typischen Zeichen in der Bildgebung) nach Ursachenausschluss von sekundären Cholangitiden¹³⁷ diagnostiziert werden. Die typischen Zeichen in der Bildgebung sind Kalibersprünge: ringförmige Strikturen mit überproportionalen Dilatationen flussaufwärts, entlang des gesamten Gallenbaums, die das klassische perlschnürartige Aussehen geben.^{36,177,178,190,194} Verschiedene Studien befassten sich mit der Lokalisation solcher Auffälligkeiten und konnten pathologische Zeichen bei allen beobachteten Patienten nachweisen.^{132,190,192,195} Unsere Studie zeigte aber 21 Patienten (22,34%) ohne radiologische Auffälligkeiten, daher ist unser Ergebnis diskordant mit der Literatur.

Die Stichprobe dieser Studie besteht aus einer heterogenen Gruppe von Patienten, deren Diagnose und Verlauf sehr unterschiedlich sind. Ein Bruchteil unserer Kohorte wurde kürzlich oder mittels Biopsie diagnostiziert und andere lassen sich unregelmäßig untersuchen oder unterbrechen die Behandlung beim UKT. Das Verständnis solcher Variablen für diese Studie ist hochrelevant und zusätzlich zu den kürzlich besprochenen technischen bzw. radiologischen Grenzen und Störquellen der untersuchten bildgebenden Verfahren müssen noch weitere Faktoren dargelegt werden. Das UKT ist ein Zentrum für seltene Erkrankungen, viele Patienten werden in anderen medizinischen Einrichtungen diagnostiziert und setzen dann die Behandlung am UKT fort. Die externe Bildgebung mit den Auffälligkeiten wurde für die Studie nicht berücksichtigt. Der Beginn der Erkrankung zeigt häufig unklare oder grenzwertige Befunde, die Sonographie ist anfangs nicht sehr sensitiv, weil sie nur größere pathologische Veränderungen darstellen kann. Nach den EASL-Leitlinien sollte eine MRCP oder vor allem eine ERCP nur bei einer klaren

medizinischen Indikation durchgeführt werden, daher wird bei einer beginnenden oder nicht progredienten PSC nur eine Ultraschalluntersuchung gemacht.

Bei den restlichen 75 Patienten könnte die Lokalisation der Kalibersprünge notiert werden. Der Befall der intrahepatischen Gallenwege ist am häufigsten und wird auf 77% bis 82% geschätzt, die extrahepatischen auf 50% bis 64%.^{177,192} Unsere Patienten zeigten einen intrahepatischen und extrahepatischen Befall von 92,00% bzw. 62,67% und somit zeigen sie eine Ähnlichkeit zur Literatur. Die alleinigen intrahepatischen Veränderungen sind möglich, aber relativ selten (<25%), und noch kontrovers diskutiert wird der alleinige extrahepatische Befall, der bei weniger als fünf Prozent der Fälle vorliegen soll.^{190,195} Ähnlich ist die extrahepatische Ausprägung der PSC dieser Studie mit acht Prozent, die intrahepatische ist dagegen mit 37,33% höher. Die Kalibersprünge sind in der MRT, insbesondere in der MRCP, deutlich zu sehen. Noch sensitiver ist aber die ERCP, die als endoskopisches Verfahren die Dilatationen und Stenosen mittels Kontrastmittel hervorhebt. Die Gabe des Kontrastmittels in den Gallengängen kann aber zur Verfälschung führen, indem es flussabwärts durch einen von einem Ballon blockierten Gang aufgrund des erhöhten Drucks des Kontrastmittels übermäßig dilatiert wird. Das Endoskop kann bis zum Ductus hepaticus dexter bzw. sinister geschoben werden und eine exzessive Verabreichung des Kontrastmittels kann zu intrahepatischen Verfälschungen des Cholangiogramms führen.

Mit einem ähnlichen Procedere wie beim DHC wurde die Übereinstimmung zwischen Sonographie und Goldstandard (MRT/MRCP und ERCP) statistisch berechnet. Die kategorial qualitativen Daten wurden mit der Kappa-Methode überprüft. Es wurde keine Übereinstimmung gefunden, weder allgemein (Kappa-Koeffizient = 0,12) noch extrahepatisch (Kappa-Koeffizient = -0,16) noch intrahepatisch (Kappa-Koeffizient = 0,14). Die Klassifikationstabellen zeigten, wie die Sonographie einen großen Teil der durch den Goldstandard pathologisch bewerteten Befunde auch als pathologisch erfasste, aber der Anteil an pathologischen Befunden, die von der Sonographie als gesund bewertet wurden, war ebenso groß. Dies spiegelt die mangelnde Sensitivität der Sonographie im Vergleich zu anderen radiologischen Verfahren wider. Es ist allgemein anerkannt, dass die Sonographie eine gute Methode für die Darstellung der extrahepatischen Gallenwege ist, der Kappa-Koeffizient ist für die Übereinstimmung in der Lokalisation aber deutlich schlechter. Die oben genannten Fehler- und Störungsquellen gelten auch hier.

4.6 Intrahepatische Gallenwege

Die PSC betrifft die gesamten Gallenwege, sowohl intrahepatisch als auch extrahepatisch. Die Visualisierung und die Beurteilung des gesamten Gallenbaums sind daher essentiell für die Beurteilung der Progression der Krankheit. Im Gegensatz zur MRT/MRCP und zur ERCP stößt man mit den schmalkalibrigen intrahepatischen Gallenwegen an die Grenzen der Sonographie. Mehrere Studien belegen die Möglichkeit eines falschen physiologischen Befundes der intrahepatischen Gallenwege.^{38,141,175-177,194} Eine zuverlässige PSC-Erstdiagnose resultiert daher erschwert. Nach der Diagnosestellung ist allerdings der Ultraschall ein gutes und risikofreies Mittel zur Verlaufskontrolle der extrahepatischen Gallenwege^{173,175,176} und der Gallenblase.³⁸

Bei der Nachbewertung der für diese Studie in Betracht gezogenen Bilder wurden, so wie beim DHC, der Durchmesser und die Wanddicke der intrahepatischen Gallenwege gemessen. Sienz et al. setzen die Maße für den Durchmesser der zentralen intrahepatischen Gallengänge kleiner als drei Millimeter¹⁸⁸, die kleineren Gänge sind nur schwer darstellbar. So wie bei dem DHC gibt es keine Referenzwerte für die intrahepatische Wanddicke, Studien dazu wurden in der Literatur nicht gefunden. Sie wurde daher auf eine qualitative Bewertung begrenzt und es wurde eine Übereinstimmung zwischen Sonographie und Goldstandard gesucht. Der Kappa-Koeffizient wurde berechnet und betrug 0,095, aber keine Übereinstimmung konnte beobachtet werden. Die Durchmessermessung wurde ebenfalls auf eine Übereinstimmung hin überprüft und dank der quantitativen Daten konnte die Bland-Altman-Methode geplottet werden. Insgesamt konnte ein allgemeiner Befall der intrahepatischen Gallenwege dargestellt werden, da die Hälfte der Messungen zwischen drei und 4,8 Millimeter lag, also über der Drei-Millimeter-Grenze. Die Streuung der Differenzen war aber sehr groß, die Übereinstimmungsgrenzen liegen mit 5,57 (obere) und -11,17 Millimeter (untere) sehr weit auseinander und keine Verengung der Streuung wurde in der Grafik beobachtet.

Im Rahmen dieser Studie zeigte die Sonographie keine ausreichende Übereinstimmung über die zwei erhobenen intrahepatischen Merkmale. Konkordant zur Literatur ist schließlich die Schwierigkeit der genauen Darstellung und Bewertung der kleinen intrahepatischen Gallenwege. Gründe dafür können die fehlenden Angaben zur Lokalisation der Auffälligkeiten, die Messung des Durchmessers an der größten Stelle und die

fehlenden Kriterien bzw. Referenzwerte in der Literatur für solche pathologischen Veränderungen sein. Andere an den Verfahren gebundene Gründe wurden vorher in der Arbeit ausführlich besprochen und werden an dieser Stelle übersprungen.

4.7 PSC-assozierte Veränderungen

4.7.1 Histologie

Die histologische Untersuchung wird durch Leberbiopsie oder mit der ERCP-gekoppelten Bürstenzytologie durchgeführt. Sie gehört nicht zu den Routineuntersuchungen, weil die Gewinnung des Gewebes technische Expertise benötigt und Schwierigkeiten sowie Komplikationsrisiken mit sich bringt.¹⁰⁴ Außerdem sind die in der Literatur beschriebenen histologischen Zeichen unregelmäßig zu finden und relativ unspezifisch.^{41,138} Sie wird bei unklaren Fälle zur diagnostischen Bestätigung eingesetzt. Der histopathologische Befund wird häufig nur als mit der PSC „vereinbar“ beschrieben.¹⁰⁸ In unserer Stichprobe hat circa ein Drittel der Patienten eine histologische Sicherung der Erkrankung. Das Merkmal „onion-skin Fibrose“ wurde am häufigsten (circa 70% der Patienten) beobachtet und somit wird die Literatur bestätigt. Die anderen drei beobachteten Merkmale waren unspezifischer und bis auf die Lamina propria waren begrenzte Entzündungszeichen seltener festzustellen. Eine ausführlichere Beurteilung der Ergebnisse geht über das Ziel der Studie hinaus, weshalb darauf verzichtet wurde.

4.7.2 Lymphknoten

Perihepatische Lymphknoten gehören zur Routineuntersuchung der Lebererkrankungen und wurden gemessen. 62 Patienten (65,96%) zeigten auffällige Lymphknoten, dies ähnelt den Befunden der Literatur (>77%).^{141,192} Die Sonographie und die MRT/MRCP zeigten in unserer Studie ähnliche Anteile an pathologischen bzw. physiologischen Lymphknoten (33,43% bzw. 37,55% und 66,56% bzw. 62,45%).

4.7.3 Leberumbau

Der natürliche Krankheitsverlauf der PSC ist sehr variabel und über die Zeit der Fibrose und Zirrhose bis zur Endstadiumslebererkrankung mit hepatischer Dekompensation hinweg unvorhersehbar.^{36,38,41} Angulo et al. beobachteten innerhalb von fünf Jahren vom Krankheitsbeginn an¹⁹⁶ eine Progression zur Leberzirrhose, Wiesner et al. und andere

Studien mit ähnlichen Ergebnisse zeigten eine Zirrhose bei 43% der asymptomatischen Patienten und bei 69% der symptomatischen.¹⁵³ 80 Patienten (85,10%) zeigten im Verlauf eine radiologisch bestätigte Leberzirrhose. Hier ergaben die Sonographie und die MRT/MRCP wieder ähnliche Anteile an festgestellten Leberumbauzeichen (76,14% bzw.71,36%).

4.7.4 Splenomegalie

Eine andere häufig beobachtete pathologische Veränderung ist die Splenomegalie. Diese wird nicht primär von der PSC verursacht, wird aber als Prognosefaktor benutzt.¹⁸⁰ 59 Patienten (62,77%) zeigten eine Splenomegalie, was aber deutlich über dem von Rawla et al. beobachteten Anteil liegt (39%).¹⁰² Die Messung der Milz durch die Sonographie gilt als etabliertes und zuverlässiges Verfahren.

4.7.5 Cholestase

Die Cholestase ist ein typisches Zeichen der PSC aufgrund des obliterativen fibrotischen Umbaus des periduktalen Gewebes. Die Cholestase ist aber ein unspezifisches Zeichen, das von zahlreichen anderen Faktoren und Pathologien verursacht werden kann. 80 Patienten (85,10%) zeigten typische Cholestasezeichen, der Anteil an unauffällig bewerteten Bildern war für die Sonographie und für die MRT/MRCP sehr ähnlich (38,74% bzw 36,78%). Der Anteil an auffälligen Befunden und deren Lokalisation war aber unterschiedlich. Die Sonographie zeigte bei 37,96% der Bilder intrahepatische Cholestasezeichen, die MRT/MRCP nur 24,52%. Dagegen wurde eine extrahepatische Cholestase bei 25,29% der MRT/MRCP und bei 15,97% der Sonographien beobachtet. Die ERCP zeigte bei wiederum 31,43% der Fälle eine intrahepatische und bei 58,57% eine extrahepatische Cholestase. Der große Anteil an extrahepatisch auffälligen Bildern der ERCP könnte sich durch die oben genannte Fehlschätzung aufgrund des Ballons und des Kontrastmittels erklären. Der höhere Anteil an intrahepatischen Cholestasezeichen der Sonographie könnte sich auch dadurch erklären, dass mangels Normalwerten des intrahepatischen Durchmessers der Gallengänge, diese als pathologisch betrachtet wurden, sobald die intrahepatischen Gallengänge zu sehen waren. Die geringere Zuverlässigkeit der Sonographie zur Darstellung der intrahepatischen Gallenwege wurde zuvor ausführlich beschrieben.

4.7.6 *Gallensteine*

Said et al. beobachteten Gallensteine bei bis zu 41% der Patienten.¹⁴⁹ 20 Patienten (21,28%) dieser Studie zeigten Gallensteine im Verlauf der beobachteten Zeitintervalle. Die Ergebnisse stimmen mit der der Literatur überein.

4.7.7 *Raumforderungen*

Die PSC erhöht das Risiko der Entstehung eines Malignoms, wie CCC oder KRK¹⁴⁸, und Tumore sind die Haupttodesursachen (44%) bei Patienten mit PSC.⁴¹ Die Inzidenz eines hepatobiliären Karzinoms ist 1,5% pro Jahr und 13% bei über sechs Jahren.¹⁴⁸ In unserer Studie wurden nur drei Patienten mit einem Malignom diagnostiziert. Es wurde auf die weiteren Details über die Malignome verzichtet.

4.7.8 *Blutwerte*

Die PSC wird häufig infolge pathologischer Laborwerte diagnostiziert.³⁸ Die AP und die γ -GT können erhöht sein und zeigen somit ein cholestatisches Bild. Die IgG und IgM können auch erhöht sein, obwohl diese Erhöhung nicht bei allen Patienten zu beobachten ist.³⁷ Aufgrund des größeren Malignomrisikos bei der PSC werden die Tumormarker regelmäßig gemessen. Das CA19-9 und das CEA deuten auf ein CCC hin¹²¹, das AFP auf ein HCC.¹²⁵ Die Laborkontrollen der Patienten der Studien wurden berücksichtigt und eine Erhöhung des Stauungsparameters konnte unabhängig von dem zeitlichem Abstand von der Erstdiagnose dargestellt werden. Die AP und die γ -GT zeigten teilweise nur eine leichte Erhöhung. Dies erklärt sich mit der Therapie mit der UDC, die laut Literatur eine Verbesserung der Laborwerte bewirkt.¹⁶¹ Alle Medianwerte der Immunglobuline IgG und IgM sind im Normalbereich und nur in Einzelfällen konnte eine pathologische Erhöhung gesehen werden. Die drei Tumormarker zeigten in der Mehrheit der Fälle keinen pathologischen Anstieg, denn es haben nur drei Patienten ein Malignom entwickelt. Für keine der untersuchten Parameter konnte über die Jahre ein aufsteigender bzw. absteigender Trend beobachtet werden.

4.8 Schlussfolgerungen

Die ausgewerteten Daten ergaben ein umfassendes Bild der typischen radiologischen Zeichen der PSC unter den verschiedenen Bildgebungsverfahren, die eine große Rolle zur Therapieplanung, Prognosestellung und Prävention spielen. Es konnte keine Übereinstimmung bei den genannten Merkmalen gefunden werden, obwohl die Sonographie teilweise ein ausreichendes Gesamtbild erfassen kann. Die Sonographie zeigt ein enormes Potential, insbesondere wenn sie in Kombination mit den Laborwerten oder mit neueren Verfahren wie der Kontrastmittelsonographie oder der Ultraschallelastographie angewandt wird. Die Erstellung einheitlicher Kriterien zur Beurteilung der Leberultraschallsonographie könnte daher zu einer guten Erfassung des Zustandes und der Progression der Erkrankung führen. Die Ersetzung des Goldstandards oder eine einfachere Verfolgung im ambulanten Bereich sind wünschenswert, somit könnten die Patienten geringeren Risiken, körperlichen und psychischen Belastungen sowie weniger Untersuchungen ausgesetzt werden.

5 Zusammenfassung

Durch den vermehrten Einsatz der MRT/MRCP wird immer häufiger eine primär sklerosierende Cholangitis diagnostiziert.⁴¹ Angesichts des unvorhersehbaren Verlaufs der Erkrankung sind regelmäßige radiologische Kontrollen essenziell zur frühzeitigen Behandlung der eventuellen Komplikationen und zur Prognosestellung.¹⁴⁸ Das Goldstandardverfahren ist seit einigen Jahren die MRCP, da sie bei weniger Komplikationen und geringeren Kosten im Vergleich zur ERCP eine ähnliche Sensitivität und Spezifität hat.¹⁹⁰ Die Sonographie stellt eine schnelle und komplikationsfreie Bildgebungsmethode dar, weshalb die EASL eine regelmäßige Ultraschallkontrolle als Routineuntersuchung empfiehlt¹³⁸, obwohl die Darstellung intrahepatischer Gallenwege erschwert ist.¹⁴¹

Das Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich zwischen den Goldstandards (MRCP/ERCP) und der Sonographie anhand bestimmter Merkmale wie des Durchmessers und der Wanddicke des DHC und der intrahepatischen Gallenwege, sowie der Kalibersprünge. Dafür wurden retrospektiv aus den Jahren 2008-2018 die Daten der Patienten mit einer PSC analysiert, die im Jahr 2018 am UKT behandelt wurden. Die radiologischen Bilder wurden in Absprache mit der Abteilung für Radiologie und für Innere Medizin I der Medizinische Klinik vervollständigt.

Nach der Begrenzung der Zeitvariable und nach der Interpolation des Goldstandardwertes zeigt die Sonographie mit den verschiedenen Goldstandards eine Ähnlichkeit bei der Befunderhebung. Es zeigt sich aber für keine der oben genannten Merkmale eine Übereinstimmung. Es konnte aber bestätigt werden, dass die Sonographie ein bis zwei Millimeter weniger als der Goldstandard misst, wie in der Literatur beschrieben wurde.¹⁸⁷ Auch andere PSC-assoziierte Veränderungen wie Lymphadenopathie, Leberumbau oder Splenomegalie wurden beobachtet.

Zusammenfassend kann die Sonographie die PSC-typischen, mit dem Goldstandard übereinstimmenden, pathologischen Veränderungen nicht mit ausreichender Genauigkeit erfassen. Sie stellt aber die typischen Merkmale ab einem bestimmten Progressionsgrad dar, die für die Prognosestellung und Verlaufskontrolle ausreichend sind. Die Erstellung von Kriterien zur sonographischen Bewertung des Patientenzustands und zur Prognosestellung erfordert weitere prospektive Studien.

6 Literaturverzeichnis

1. Tabibian JH, Masyuk AI, Masyuk TV, O'Hara SP, LaRusso NF. Physiology of cholangiocytes. *Comprehensive Physiology*. Jan 2013;3(1):541-565.
2. Roberts SK, Ludwig J, Larusso NF. The pathobiology of biliary epithelia. *Gastroenterology*. Jan 1997;112(1):269-279.
3. Lazaridis KN, Strazzabosco M, Larusso NF. The cholangiopathies: disorders of biliary epithelia. *Gastroenterology*. Nov 2004;127(5):1565-1577.
4. O'Hara SP, Tabibian JH, Splinter PL, LaRusso NF. The dynamic biliary epithelia: molecules, pathways, and disease. *Journal of hepatology*. 2013;58(3):575-582.
5. Birnbaum A, Suchy FJ. The intrahepatic cholangiopathies. Paper presented at: Seminars in liver disease 1998.
6. Lazaridis KN. The Cholangiopathies Konstantinos. *Mayo Clin Proc*. Vol 90 2015:791-800.
7. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *Journal of hepatology*. 2013;58(3):593-608.
8. Eurotransplant. Annual Report 2018. 2019; https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ET_Jaarverslag_2018_6.pdf.
9. Neuberger J. Liver transplantation for cholestatic liver disease. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2003/04/01 2003;6(2):113-121.
10. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver Transplantation*. 2016;22(8):1136-1142.
11. Khungar V, Goldberg DS. Liver Transplantation for Cholestatic Liver Diseases in Adults. *Clinics in Liver Disease*. 2016;20(1):191-203.
12. Kraus TW, Mieth M, Schneider T, et al. Cost distribution of orthotopic liver transplantation: single-center analysis under DRG-based reimbursement. *Transplantation*. 2005;80(1S):S97-S100.
13. Cheung AC, Lorenzo Pisarello MJ, LaRusso NF. Pathobiology of biliary epithelia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. Apr 2018;1864(4 Pt B):1220-1231.
14. Han Y, Glaser S, Meng F, et al. Recent advances in the morphological and functional heterogeneity of the biliary epithelium. *Experimental Biology and Medicine*. 2013;238(5):549-565.
15. Luo Z, Jegga AG, Bezerra JA. Gene-disease associations identify a connectome with shared molecular pathways in human cholangiopathies. *Hepatology*. 2018;67(2):676-689.
16. Tam PK, Yiu RS, Lendahl U, Andersson ER. Cholangiopathies—Towards a molecular understanding. *EBioMedicine*. 2018;35:381-393.
17. Reichert MC, Hall RA, Krawczyk M, Lammert F. Genetic determinants of cholangiopathies: Molecular and systems genetics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2018/04/01/ 2018;1864(4, Part B):1484-1490.

18. Popper H, Kent G, Stein R. Ductular cell reaction in the liver in hepatic injury. *Journal of the Mount Sinai Hospital, New York*. 1957;24(5):551.
19. Priester S, Wise C, Glaser SS. Involvement of cholangiocyte proliferation in biliary fibrosis. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. Jun 15 2010;1(2):30.
20. Desmet VJ. Ductal plates in hepatic ductular reactions. Hypothesis and implications. III. Implications for liver pathology. *Virchows Archiv*. 2011;458(3):271-279.
21. Desmet VJ. Ductal plates in hepatic ductular reactions. Hypothesis and implications. II. Ontogenic liver growth in childhood. *Virchows Archiv*. 2011;458(3):261-270.
22. Taylor SA, Assis DN, Mack CL. The Contribution of B Cells in Autoimmune Liver Diseases. Paper presented at: Seminars in liver disease 2019.
23. Boulter L, Govaere O, Bird TG, et al. Macrophage-derived Wnt opposes Notch signaling to specify hepatic progenitor cell fate in chronic liver disease. *Nature medicine*. 2012;18(4):572.
24. Desmet VJ. Ductal plates in hepatic ductular reactions. Hypothesis and implications. I. Types of ductular reaction reconsidered. *Virchows Archiv*. 2011;458(3):251-259.
25. Omenetti A, Yang L, Li Y-X, et al. Hedgehog-mediated mesenchymal–epithelial interactions modulate hepatic response to bile duct ligation. *Laboratory investigation*. 2007;87(5):499.
26. Omenetti A, Diehl AM. Hedgehog signaling in cholangiocytes. *Current opinion in gastroenterology*. May 2011;27(3):268.
27. Thompson MD, Monga SP. WNT/ β -catenin signaling in liver health and disease. *Hepatology*. 2007;45(5):1298-1305.
28. Menon S, Holt A. Large-duct cholangiopathies: aetiology, diagnosis and treatment. *Frontline gastroenterology*. 2019;10(3):284-291.
29. Pisarello MJL, Loarca L, Ivanics T, Morton L, LaRusso N. MicroRNAs in the cholangiopathies: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of clinical medicine*. Aug 26 2015;4(9):1688-1712.
30. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011/06/01/ 2011;10:S29-S36.
31. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *The Lancet*. 2009/11/14/ 2009;374(9702):1704-1713.
32. Russell RT, Pinson CW. Surgical management of polycystic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13(38):5052-5059.
33. Kwok MK, Lewin KJ. Massive hepatomegaly in adult polycystic liver disease. *Am J Surg Pathol*. 1988/04// 1988;12(4):321-324.
34. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *The Lancet*. 2014/06/21/ 2014;383(9935):2168-2179.
35. Hoffmann C. Verschluss der gallenwege durch verdickung der wandungen. *Arch Pathol Anat Physiol*. 1867;49:206-215.
36. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis—a comprehensive review. *Journal of hepatology*. 2017;67(6):1298-1323.
37. Primary sclerosing cholangitis, Hepato-Gastro et Oncologie Digestive(2018).

38. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis, *Gut*(2019).
39. Tabibian JH, Ali AH, Lindor KD. Primary Sclerosing Cholangitis, Part 1: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Features, and Treatment. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. May 2018;14(5):293-304.
40. Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(5):1590-1599.
41. Fricker ZP, Lichtenstein DR. Primary Sclerosing Cholangitis: A Concise Review of Diagnosis and Management. *Dig Dis Sci*. Vol 64. 2019/02/07 ed2019:632-642.
42. Boonstra K, Van Erpecum KJ, Van Nieuwkerk KMJ, et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. Vol 182012:2270-2276.
43. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. Vol 582013:2045-2055.
44. Lindkvist B, Benito de Valle M, Gullberg B, Björnsson E. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. *Hepatology*. 2010;52(2):571-577.
45. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2015;22(3):230-236.
46. Deneau M, Jensen MK, Holmen J, Williams MS, Book LS, Guthery SL. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatology*. 2013;58(4):1392-1400.
47. Björnsson E, Olsson R, Bergquist A, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2008;134(4):975-980.
48. Næss S, Björnsson E, Anmarkrud JA, et al. Small duct primary sclerosing cholangitis without inflammatory bowel disease is genetically different from large duct disease. *Liver International*. 2014;34(10):1488-1495.
49. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(12):1161-1170.
50. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology*. 2002;35(6):1494-1500.
51. Culver EL, Chapman RW. Systematic review: Management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms - IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. Vol 332011:1273-1291.
52. Björnsson E, Boberg K, Cullen S, et al. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. *Gut*. 2002;51(5):731-735.
53. Broomé U, Glaumann H, Lindstöm E, et al. Natural history and outcome in 32 Swedish patients with small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). *Journal of hepatology*. 2002;36(5):586-589.
54. Angulo P, Pearce DH, Johnson CD, et al. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. Vol 33. 2000/11/04 ed2000:520-527.

55. Gotthardt D, Runz H, Keitel V, et al. A mutation in the canalicular phospholipid transporter gene, ABCB4, is associated with cholestasis, ductopenia, and cirrhosis in adults. *Hepatology*. 2008;48(4):1157-1166.
56. Ludwig J. Small-duct primary sclerosing cholangitis. Paper presented at: Seminars in liver disease 1991.
57. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology*. 2003;38(1):210-217.
58. Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *Journal of hepatology*. 2000;33(4):537-542.
59. Lewin M, Vilgrain V, Ozenne V, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. *Hepatology*. 2009;50(2):528-537.
60. Abdalian R, Dhar P, Jhaveri K, Haider M, Guindi M, Heathcote EJ. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: evaluating the role of routine magnetic resonance imaging. *Hepatology*. 2008;47(3):949-957.
61. Al-Chalabi T, Portmann B, Bernal W, McFarlane I, Heneghan M. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;28(2):209-220.
62. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001;33(3):544-553.
63. Abdo AA, Bain VG, Kichian K, Lee SS. Evolution of autoimmune hepatitis to primary sclerosing cholangitis: a sequential syndrome. *Hepatology*. 2002;36(6):1393-1399.
64. Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(7):1516.
65. Kingham JG, Abbasi A. Co-existence of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: a rare overlap syndrome put in perspective. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2005;17(10):1077-1080.
66. Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. Case report: a case of coexisting primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: a new overlap of autoimmune liver diseases. *Digestive diseases and sciences*. 2001;46(9):2043.
67. Jeevagan A. Overlap of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis—a rare coincidence or a new syndrome. *International journal of general medicine*. 2010;3:143.
68. Floreani A, Motta R, Cazzagon N, et al. The overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Digestive and Liver Disease*. 2015;47(5):432-435.
69. Björnsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology*. 2007;45(6):1547-1554.
70. Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, et al. Patient age, sex, and inflammatory bowel disease phenotype associate with course of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. Vol 1522017:1975-1984.

71. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, et al. Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. Vol 1512016:660-669.e664.
72. Loftus E, Harewood G, Loftus C, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2005;54(1):91-96.
73. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis detected by magnetic resonance cholangiography in patients with long-term inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2016;151(4):660-669. e664.
74. Schaeffer DF, Win LL, Hafezi-Bakhtiari S, Cino M, Hirschfield GM, El-Zimaity H. The phenotypic expression of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis differs in the distribution of colitis. *Digestive diseases and sciences*. 2013;58(9):2608-2614.
75. Moncrief KJ, Savu A, Ma MM, Bain VG, Wong WW, Tandon P. The natural history of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis after liver transplantation—a single-centre experience. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010;24(1):40-46.
76. Papatheodoridis G, Hamilton M, Mistry P, Davidson B, Rolles K, Burroughs A. Ulcerative colitis has an aggressive course after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 1998;43(5):639-644.
77. Wörns MA, Lohse AW, Neurath MF, et al. Five cases of de novo inflammatory bowel disease after orthotopic liver transplantation. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(8):1931.
78. Navaneethan U, Venkatesh P, Lashner B, Shen B, Kiran R. The impact of ulcerative colitis on the long-term outcome of patients with primary sclerosing cholangitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(9):1045-1053.
79. Navaneethan U, Choudhary M, Venkatesh P, et al. The effects of liver transplantation on the clinical course of colitis in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(9):1054-1063.
80. Marelli L, Xirouchakis E, Kalambokis G, Cholongitas E, Hamilton MI, Burroughs AK. Does the severity of primary sclerosing cholangitis influence the clinical course of associated ulcerative colitis? *Gut*. 2011;60(9):1224-1228.
81. Treeprasertsuk S, Kowdley KV, Luketic VA, et al. The predictors of the presence of varices in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010;51(4):1302-1310.
82. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310-335.
83. Angulo P, Grandison GA, Fong DG, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2011;140(1):180-188.
84. Raszaja-Wyszomirska J, Kucharski R, Zygmunt M, Safranow K, Miazgowski T. The impact of fragility fractures on health-related quality of life in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatitis monthly*. Apr 2015;15(4):e25539.
85. Card TR, Solaymani-Dodaran M, West J. Incidence and mortality of primary sclerosing cholangitis in the UK: a population-based cohort study. *Journal of hepatology*. 2008;48(6):939-944.

86. Trussoni CE, Tabibian JH, Splinter PL, O'Hara SP. Lipopolysaccharide (LPS)-induced biliary epithelial cell NRas activation requires epidermal growth factor receptor (EGFR). *PLoS One*. 2015;10(4):e0125793.
87. Pol S, Romana CA, Richard S, et al. Microsporidia infection in patients with the human immunodeficiency virus and unexplained cholangitis. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(2):95-99.
88. Terjung B, Söhne J, Lechtenberg B, et al. p-ANCAs in autoimmune liver disorders recognise human β -tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ. *Gut*. 2010;59(6):808-816.
89. Christensen B, Micic D, Gibson PR, et al. Vedolizumab in patients with concurrent primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease does not improve liver biochemistry but is safe and effective for the bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018;47(6):753-762.
90. Tabibian JH, O'Hara SP, Trussoni CE, et al. Absence of the intestinal microbiota exacerbates hepatobiliary disease in a murine model of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2016;63(1):185-196.
91. Tabibian JH, O'hara SP, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis and the microbiota: current knowledge and perspectives on etiopathogenesis and emerging therapies. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2014;49(8):901-908.
92. Rossen NG, Fuentes S, Boonstra K, et al. The mucosa-associated microbiota of PSC patients is characterized by low diversity and low abundance of uncultured Clostridiales II. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;9(4):342-348.
93. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(17):1217-1227.
94. Deutschmann K, Reich M, Klindt C, et al. Bile acid receptors in the biliary tree: TGR5 in physiology and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2018;1864(4):1319-1325.
95. Yoo K-S, Lim WT, Choi HS. Biology of cholangiocytes: from bench to bedside. *Gut and liver*. Sep 15 2016;10(5):687.
96. Yang X, Cullen SN, Li JH, Chapman RW, Jewell DP. Susceptibility to primary sclerosing cholangitis is associated with polymorphisms of intercellular adhesion molecule-1. *Journal of hepatology*. 2004;40(3):375-379.
97. Wiencke K, Louka AS, Spurkland A, et al. Association of matrix metalloproteinase-1 and-3 promoter polymorphisms with clinical subsets of Norwegian primary sclerosing cholangitis patients. *Journal of hepatology*. 2004;41(2):209-214.
98. Ji S-G, Juran BD, Mucha S, et al. Genome-wide association study of primary sclerosing cholangitis identifies new risk loci and quantifies the genetic relationship with inflammatory bowel disease. *Nature genetics*. 2017;49(2):269.
99. Harrison R, Hubscher S. The spectrum of bile duct lesions in end-stage primary sclerosing cholangitis. *Histopathology*. 1991;19(4):321-327.
100. Ludwig J, Barham SS, Larusso NF, Elveback LR, Wiesner RH, McCall JT. Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hepatology*. 1981;1(6):632-640.
101. Fickert P, Pollheimer MJ, Beuers U, et al. Characterization of animal models for primary sclerosing cholangitis (PSC). *Journal of hepatology*. 2014;60(6):1290-1303.

102. Rawla P, Samant H. Primary sclerosing cholangitis. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
103. Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(5):1155.
104. Broome U, Olsson R, Lööf L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 1996;38(4):610-615.
105. Tischendorf JJW, Hecker H, Krüger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *American Journal of Gastroenterology*. Vol 1022007:107-114.
106. 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. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(5):1042.
107. Braden B, Faust D, Ignee A, Schreiber D, Hirche T, Dietrich CF. Clinical relevance of perihepatic lymphadenopathy in acute and chronic liver disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. Vol 422008:931-936.
108. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG clinical guideline: Primary sclerosing cholangitis. *American Journal of Gastroenterology*. Vol 1102015:646-659.
109. Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, Färkkilä MA. Malignancies in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2013;48(12):1405-1413.
110. Khosroshahi A, Wallace Z, Crowe J, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(7):1688-1699.
111. Hildebrand T, Pannicke N, Dechene A, et al. Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a retrospective multicenter analysis. *Liver Transplantation*. 2016;22(1):42-52.
112. Bjøro K, Brandsæter B, Foss A, Schrumpf E. Liver transplantation in primary sclerosing cholangitis. Paper presented at: Seminars in liver disease 2006.
113. Ravikumar R, Tsochatzis E, Jose S, et al. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Journal of hepatology*. 2015;63(5):1139-1146.
114. Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World journal of gastroenterology: WJG*. Jan 7 2012;18(1):1.
115. Cholongitas E, Shusang V, Papatheodoridis GV, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver transplantation*. 2008;14(2):138-143.
116. Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(9):2070.
117. Taghavi SA, Majd SK, Sianati M, Sepehrimanesh M. Prevalence of IgG-4-associated cholangiopathy based on serum IgG-4 levels in patients with primary sclerosing cholangitis and its relationship with inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol*. Nov 2016;27(6):547-552.

118. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management, *Gastroenterology*(2013).
119. Angulo P, Peter JB, Gershwin ME, et al. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 2000;32(2):182-187.
120. Wilschanski M, Chait P, Wade JA, et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology*. 1995;22(5):1415-1422.
121. Coelho R, Silva M, Rodrigues-Pinto E, et al. CA 19-9 as a Marker of Survival and a Predictor of Metastization in Cholangiocarcinoma. *GE-Portuguese Journal of Gastroenterology*. 2017;24(3):114-121.
122. Malaguarnera G, Paladina I, Giordano M, Malaguarnera M, Bertino G, Berretta M. Serum markers of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Disease markers*. 2013;34(4):219-228.
123. Liang B, Zhong L, He Q, et al. Diagnostic accuracy of serum CA19-9 in patients with cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. Nov 18 2015;21:3555.
124. Venkatesh PGK, Navaneethan U, Shen B, McCullough AJ. Increased serum levels of carbohydrate antigen 19-9 and outcomes in primary sclerosing cholangitis patients without cholangiocarcinoma. *Digestive Diseases and Sciences*. Vol 582013:850-857.
125. Li Y, Li D-J, Chen J, et al. Application of joint detection of AFP, CA19-9, CA125 and CEA in identification and diagnosis of cholangiocarcinoma. *Asian pac J Cancer prev*. 2015;16(8):3451-3455.
126. Charatcharoenwittaya P, Enders FB, Halling KC, Lindor KD. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. Vol 482008:1106-1117.
127. Jaklitsch M, Petrowsky H. The power to predict with biomarkers: carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) and carcinoembryonic antigen (CEA) serum markers in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Translational gastroenterology and hepatology*. 2019;4:23.
128. Valentino PL, Feldman BM, Walters TD, et al. Abnormal liver biochemistry is common in pediatric inflammatory bowel disease: prevalence and associations. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(12):2848-2856.
129. Batres LA, Russo P, Mathews M, Piccoli DA, Chuang E, Ruchelli E. Primary sclerosing cholangitis in children: a histologic follow-up study. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2005;8(5):568-576.
130. Ranieri V, McKay K, Walmsley M, Senior R, Thorburn D, Kennedy E. Primary sclerosing cholangitis and psychological wellbeing: a scoping review. Paper presented at: Seminars in liver disease2019.
131. Katon WJ. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2011;13(1):7.
132. PSC Support. The voice for patients in PSC research. 2020; <https://www.pscsupport.org.uk/the-voice-for-psc-patients-in-research/>.
133. Zakharia K, Tabibian A, Lindor KD, Tabibian JH. Complications, symptoms, quality of life and pregnancy in cholestatic liver disease. *Liver International*. 2018;38(3):399-411.

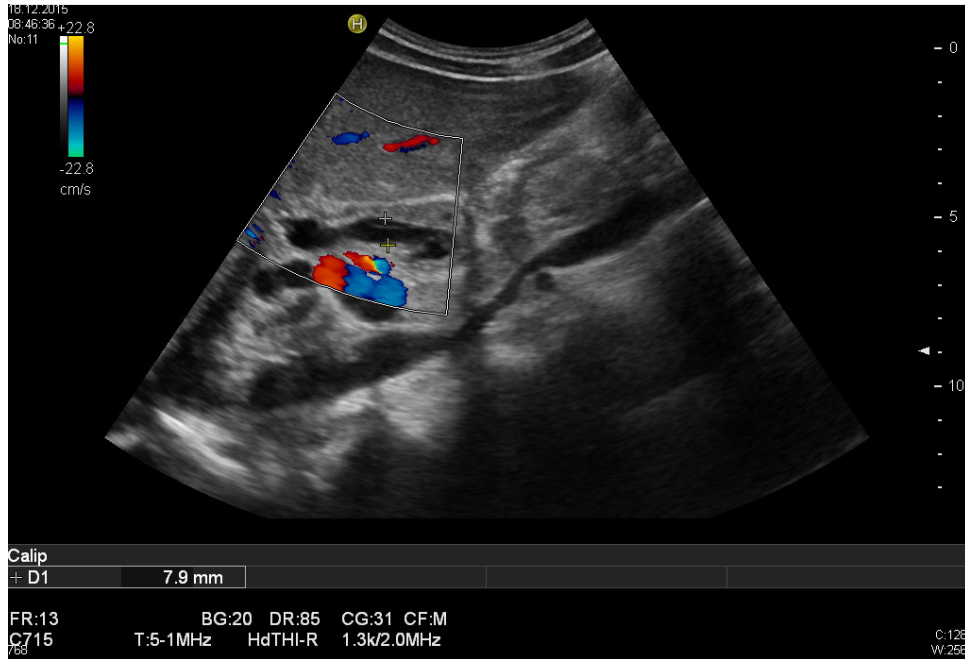
134. van Os E, van den Broek WW, Mulder PG, ter Borg PC, Bruijn JA, van Buuren HR. Depression in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 2007;46(6):1099-1103.
135. Gotthardt DN, Rupp C, Bruhin M, et al. Pruritus is associated with severely impaired quality of life in patients with primary sclerosing cholangitis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2014;26(12):1374-1379.
136. Cheung AC, Patel H, Meza-Cardona J, Cino M, Sockalingam S, Hirschfield GM. Factors that influence health-related quality of life in patients with primary sclerosing cholangitis. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(6):1692-1699.
137. Sclerosing cholangitis: A focus on secondary causes, *Hepatology*(2006).
138. Liver EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology*. Vol 512009:237-267.
139. Talwalkar JA, Angulo P, Johnson CD, Petersen BT, Lindor KD. Cost-minimization analysis of MRC versus ERCP for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. Vol 402004:39-45.
140. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline, Endoscopy(2017).
141. Barreiros AP, Chiorean L, Braden B, Dietrich CF. Ultrasound in Rare Diffuse Liver Disease. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. Vol 52: Georg Thieme Verlag; 2014:1247-1256.
142. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology*. 2008;134(3):706-715.
143. Narula N, Vasudev M, Marshall JK. IgG 4-Related Sclerosing Disease: A Novel Mimic of Inflammatory Bowel Disease. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55(11):3047-3051.
144. Dastis SN, Latinne D, Sempoux C, Geubel AP. Ulcerative colitis associated with IgG4 cholangitis: similar features in two HLA identical siblings. *Journal of hepatology*. 2009;51(3):601-605.
145. Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T, et al. Endoscopic retrograde cholangiography does not reliably distinguish IgG4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis or cholangiocarcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(9):800-803. e802.
146. Oh HC, Kim MH, Lee KT, et al. Clinical clues to suspicion of IgG4-associated sclerosing cholangitis disguised as primary sclerosing cholangitis or hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:1831-1837.
147. Porayko MK, Wiesner RH, LaRusso NF, et al. Patients with asymptomatic primary sclerosing cholangitis frequently have progressive disease. *Gastroenterology*. 1990;98(6):1594-1602.
148. Bergquist A, Ekbohm A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 2002;36(3):321-327.
149. Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 2008;48(4):598-605.
150. Torre LA, Siegel RL, Islami F, Bray F, Jemal A. Worldwide burden of and trends in mortality from gallbladder and other biliary tract cancers. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(3):427-437.

151. Torres J, de Chambrun GP, Itzkowitz S, Sachar D, Colombel JF. colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(5):497-508.
152. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 2009;50(1):158-164.
153. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology*. 1989;10(4):430-436.
154. Zein CO, Lindor KD, Angulo P. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2004;39(1):204-210.
155. Lindström L, Hultcrantz R, Boberg KM, Friis-Liby I, Bergquist A. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(7):841-846.
156. Hilscher M, Enders FB, Carey EJ, Lindor KD, Tabibian JH. Alkaline phosphatase normalization is a biomarker of improved survival in primary sclerosing cholangitis. *Annals of hepatology*. 2016;15(2):246-253.
157. Ponsioen C, Vrouenraets S, Prawirodirdjo W, et al. Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a Dutch population. *Gut*. 2002;51(4):562-566.
158. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. Paper presented at: Mayo Clinic Proceedings 2000.
159. Watanabe T, Hirano K, Tada M, et al. Short-term prognostic factors for primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2015;22(6):486-490.
160. Wunsch E, Trottier J, Milkiewicz M, et al. Prospective evaluation of ursodeoxycholic acid withdrawal in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2014;60(3):931-940.
161. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(10):691-695.
162. Ali AH, Tabibian JH, Lindor KD. Update on pharmacotherapies for cholestatic liver disease. *Hepatology communications*. 2017;1(1):7-17.
163. Fickert P, Pollheimer MJ, Silbert D, et al. Differential effects of norUDCA and UDCA in obstructive cholestasis in mice. *Journal of hepatology*. 2013;58(6):1201-1208.
164. Fickert P, Wagner M, Marschall HU, et al. 24-norUrsodeoxycholic acid is superior to ursodeoxycholic acid in the treatment of sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. *Gastroenterology*. 2006;130(2):465-481.
165. Vadasz Z, Kessler O, Akiri G, et al. Abnormal deposition of collagen around hepatocytes in Wilson's disease is associated with hepatocyte specific expression of lysyl oxidase and lysyl oxidase like protein-2. *Journal of hepatology*. 2005;43(3):499-507.
166. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PDR. Primary Sclerosing Cholangitis: Meta-Analysis of Diagnostic Performance of MR Cholangiopancreatography. *Radiology*. Vol 256 2010:387-396.

167. de Wit AMvM, Rauws EA, van Bracht J, et al. Lack of complications following short-term stent therapy for extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. *Gastrointestinal endoscopy*. 1997;46(4):344-347.
168. Wagner S, Gebel M, Meier P, et al. Endoscopic management of biliary tract strictures in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy*. 1996;28(07):546-551.
169. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown Jr R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59(3):1144-1165.
170. Murad SD, Kim WR, Harnois DM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology*. 2012;143(1):88-98. e83.
171. Tackmann R, Schuetz G, Hamm B, Dewey M. Berichtsqualität diagnostischer klinischer Studien: STARD (Standards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies). Paper presented at: RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren 2010.
172. 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*. Vol 4. 2006/04/18 ed2006:514-520.
173. Enns R. The use of ERCP versus MRCP in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology & hepatology*. 2008;4(12):852.
174. Seo N, Kim SY, Lee SS, et al. Sclerosing cholangitis: clinicopathologic features, imaging spectrum, and systemic approach to differential diagnosis. *Korean journal of radiology*. 2016;17(1):25-38.
175. Majoie CBLM, Smits NJ, Phoa SSKS, Reeders JWAJ, Jansen PLM. Primary sclerosing cholangitis: sonographic findings. *Abdominal Imaging*. Vol 20: Springer-Verlag; 1995:109-112.
176. Majoie C, Smits N, Phoa S, Reeders J, Jansen P. Primary sclerosing cholangitis: sonographic findings. *Abdominal imaging*. 1995;20(2):109-112.
177. Khoshpouri P, Habibabadi RR, Hazhirkarzar B, et al. Imaging Features of Primary Sclerosing Cholangitis: From Diagnosis to Liver Transplant Follow-up. *RadioGraphics*. 2019;39(7):1938-1964.
178. Dyson JK, Beuers U, Jones DE, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *The Lancet*. 2018;391(10139):2547-2559.
179. Boyd S, Tenca A, Jokelainen K, et al. Screening primary sclerosing cholangitis and biliary dysplasia with endoscopic retrograde cholangiography and brush cytology: Risk factors for biliary neoplasia. *Endoscopy*. Vol 48: Georg Thieme Verlag; 2016:432-439.
180. Ehlken H, Wroblewski R, Corpechot C, et al. Spleen size for the prediction of clinical outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2016;65(7):1230-1232.
181. Navaneethan U, Jegadeesan R, Nayak S, et al. ERCP-related adverse events in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointestinal Endoscopy*. Vol 812015:410-419.

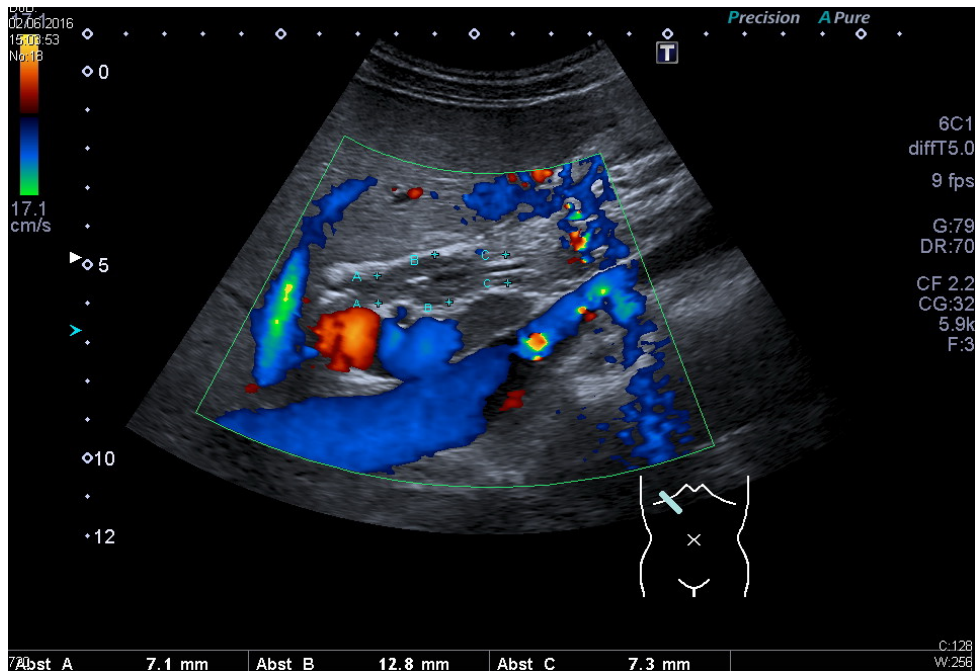
182. Tabibian JH, Ali AH, Lindor KD. Primary Sclerosing Cholangitis, Part 2: Cancer Risk, Prevention, and Surveillance. *Gastroenterology & hepatology*. 2018;14(7):427.
183. Ali AH, Tabibian JH, Nasser-Ghods N, et al. Surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2018;67(6):2338-2351.
184. Wachsberg RH, Kim KH, Sundaram K. Sonographic versus endoscopic retrograde cholangiographic measurements of the bile duct revisited: importance of the transverse diameter. *AJR. American journal of roentgenology*. 1998;170(3):669-674.
185. Perret RS, Sloop GD, Borne JA. Common bile duct measurements in an elderly population. *Journal of ultrasound in medicine*. 2000;19(11):727-730.
186. Niederau C, Sonnenberg A, Mueller J. Comparison of the extrahepatic bile duct size measured by ultrasound and by different radiographic methods. *Gastroenterology*. 1984;87(3):615-621.
187. Horrow MM. Ultrasound of the extrahepatic bile duct: issues of size. *Ultrasound quarterly*. 2010;26(2):67-74.
188. Sienz M, Ignee A, Dietrich CF. Reference values in abdominal ultrasound-biliopancreatic system and spleen. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. Vol 49:2011:845-870.
189. Ruiz A, Lemoine S, Carrat F, Corpechot C, Chazouillères O, Arrivé L. Radiologic course of primary sclerosing cholangitis: Assessment by three-dimensional magnetic resonance cholangiography and predictive features of progression. *Hepatology*. Vol 59: John Wiley and Sons Inc.; 2014:242-250.
190. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. Vol 51. 2010/01/27 ed2010:660-678.
191. Carroll BA, Oppenheimer DA. Sclerosing cholangitis: sonographic demonstration of bile duct wall thickening. *American Journal of Roentgenology*. 1982;139(5):1016-1018.
192. Ito K, Mitchell D, Outwater E, Blasbalg R. Primary sclerosing cholangitis: MR imaging features. *AJR. American journal of roentgenology*. 1999;172(6):1527-1533.
193. Teefey S, Baron R, Rohrmann C, Shuman W, Freeny P. Sclerosing cholangitis: CT findings. *Radiology*. 1988;169(3):635-639.
194. Carl Reading TPJ, Chandan Vangala. Primary Sclerosing Cholangitis. 2018; https://sonoworld.com/ArticleDetails/Primary_Sclerosing_Cholangitis.aspx?ModuleCategoryId=165.
195. MacCarty R, LaRusso N, Wiesner R, Ludwig J. Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography. *Radiology*. 1983;149(1):39-44.
196. Angulo P, Larson DR, Therneau TM, LaRusso NF, Batts KP, Lindor KD. Time course of histological progression in primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(11):3310-3313.

7 Anhang



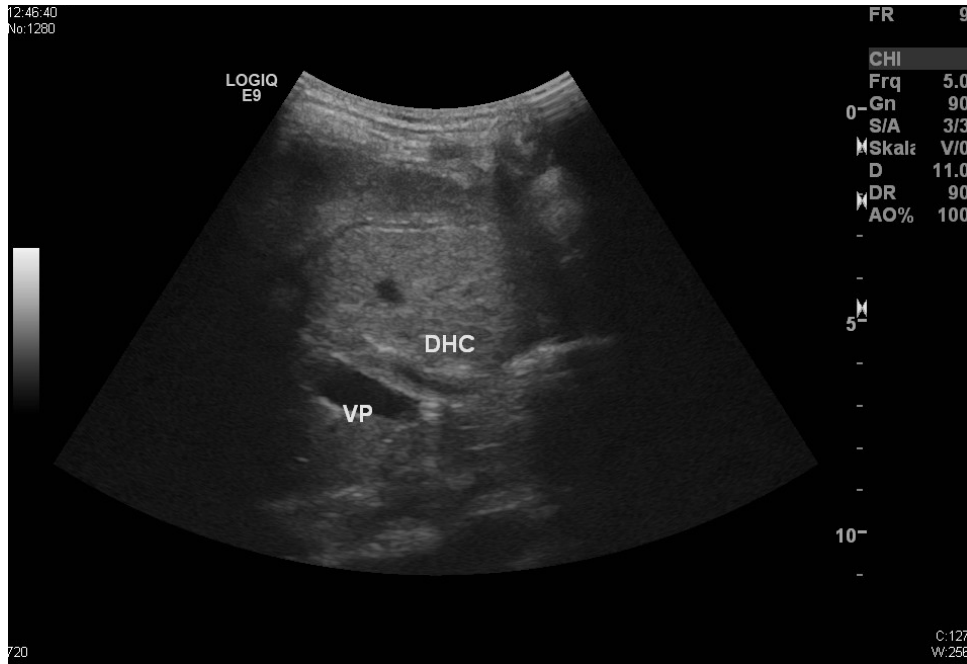
Anhang 1: Pathologischer Durchmesser des DHC

Oberbauch-Längsschnitt rechts. Das Bild zeigt den DHC mit pathologischem Durchmesser (Messung: 7,9mm) und einem eindeutigen Kalibersprung. Die Farbdopplerdarstellung macht deutlich, dass die gemessene Struktur kein Blutgefäß ist.



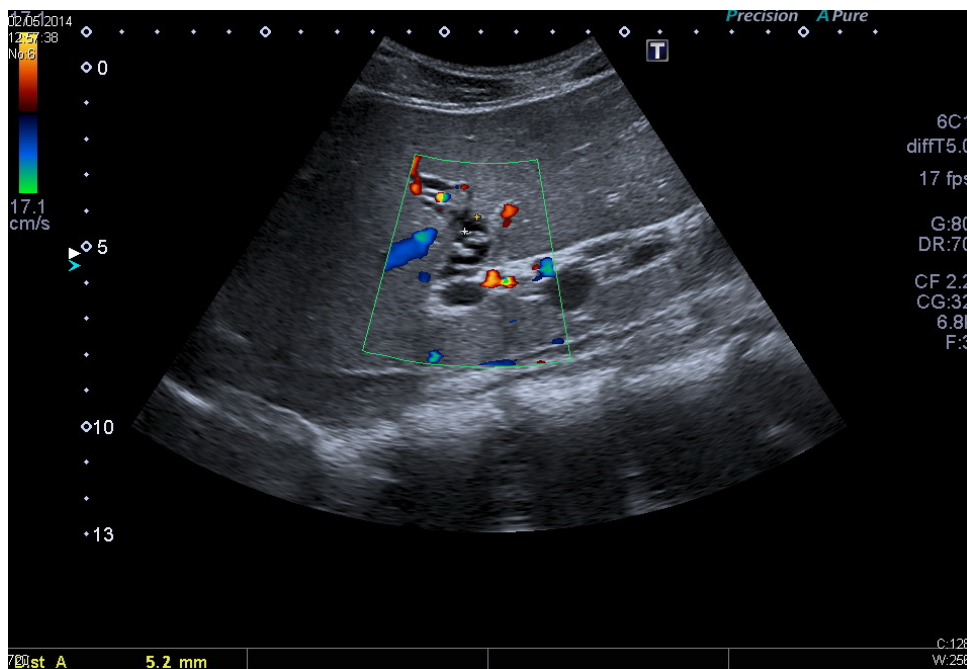
Anhang 2: Pathologische Wanddicke des DHC

Oberbauch-Längsschnitt rechts. Das Bild zeigt den DHC mit einer pathologischen Verdickung der Wand und einem schmalen Restlumen. Die Messung erfolgte zwischen den externen Wänden des DHC. Die Farbdopplerdarstellung schließt aus, dass es sich um ein Blutgefäß handelt.



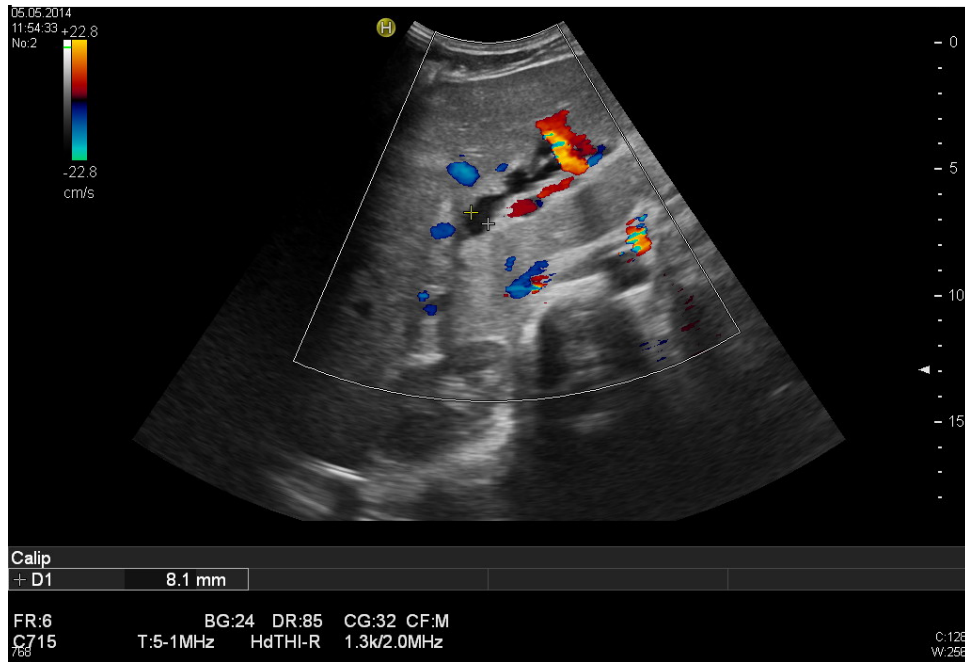
Anhang 3: Pathologische Wanddicke des DHC

Oberbauch-Schrägschnitt rechts. Hier sind der DHC und die Vena portae dargestellt mit pathologischer Wandverdickung des DHC.



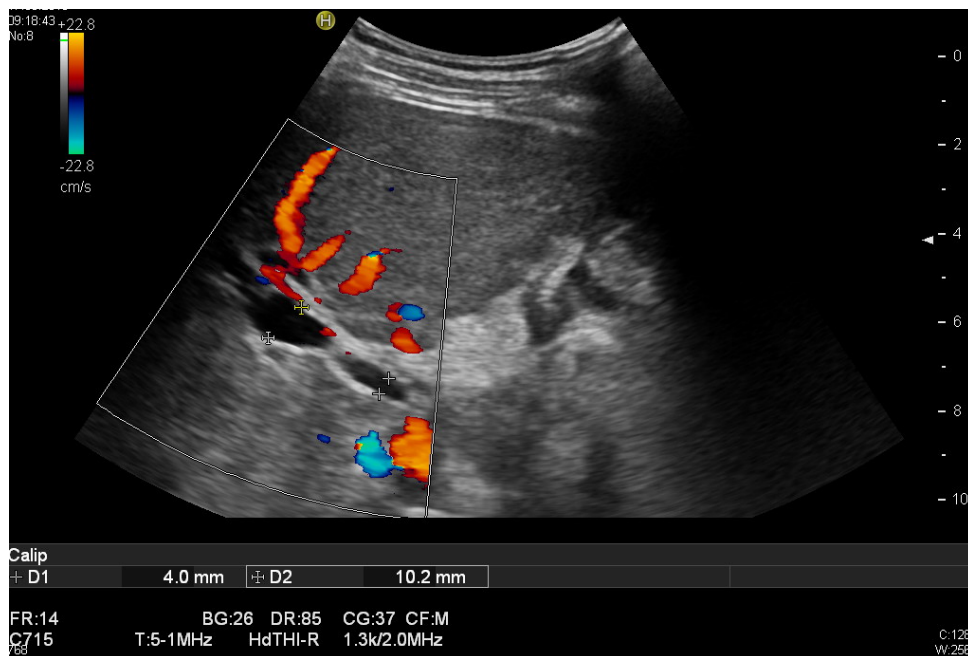
Anhang 4: Intrahepatische Kalibersprünge mit pathologischem Durchmesser

Oberbauch-Längsschnitt rechts. Das Bild zeigt pathologisch unregelmäßig erweiterte intrahepatische Gallengänge mit Kalibersprung. Der Durchmesser beträgt bis 5,2mm. Der Farbdoppler hilft, einen Gallengang von einem Blutgefäß zu unterscheiden.



Anhang 5: Intrahepatische Kalibersprünge mit pathologischem DHC-Durchmesser

Oberbauch-Querschnitt links. Intrahepatisch pathologische Veränderungen: der Durchmesser des intrahepatischen Ganges ist vergrößert (8,1mm) und zeigt das typische perlschnurartige Aussehen. Der Farbdoppler hilft dabei, einen Gallengang von einem Blutgefäß zu unterscheiden.



Anhang 6: Kalibersprünge intrahepatisch-DHC

Oberbauch-Schrägschnitt rechts. Das Bild zeigt den Übergang vom rechtshepatischen Hauptgang zum DHC. Der intrahepatische Teil ist dilatiert, der Durchmesser beträgt 10,2mm. Nach dem Kalibersprung ist der DHC unauffällig und weist weder einen vergrößerten Durchmesser (4,0mm) noch eine Verdickung der Wand auf. Der Farbdoppler wird zum Gefäßausschluss verwendet.

8 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Studie wurde an der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt und von Prof. N. Malek als Doktorvater und von Prof. E. Fröhlich als Tutor betreut.

Die Konzeption der Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. E. Fröhlich, Arzt der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikum Tübingen.

Die Datenerhebung wurde an der Medizinischen Klinik von mir in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. E. Fröhlich der Medizinischen Klinik I und mit Prof. Dr. M. S. Horger des Instituts für Radiologie der Medizinischen Klinik durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Beratung durch das Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

Tübingen, den 10.09.2020

Riccardo Dona Fridel

9 Danksagung

Herzlichen Dank an Herrn Prof. Dr. N.P. Malek für die Betreuung der Arbeit und für die Möglichkeit, in der Abteilung I der Medizinischen Klinik promovieren zu dürfen.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Prof. E. Fröhlich für die Geduld und die zahlreichen Ratschläge. Dank ihm konnte ich diese Arbeit fertigstellen.

Ich möchte mich bei der Abteilung für Radiologie der Medizinischen Klinik bedanken, insbesondere bei Prof. M. Horger für die mühevollen Bewertung der Bilder.

Ich bedanke mich außerdem bei Dr. Blumenstock. Sein Rat und seine Vorschläge über die Statistiken dieser Arbeit waren unverzichtbar.

Schließlich möchte ich mich auch bei meiner Familie für die Unterstützung und bei meinen Freunden, insbesondere Canel und Simon, für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanken.