

Aus der Klinik für Anästhesiologie
(Prof. Dr. med. M. Quintel)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Sekundär sklerosierende Cholangitis in
kritisch kranken Patienten (SC-CIP) mit
zerebraler Pathologie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
für Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Laura Christiane Berger

aus

Stuttgart

Göttingen 2017

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent/in PD Dr. Jörn Schäper

Ko-Referent/in: Prof. Dr. Harald Schwörer

Drittreferent/in: Prof. Dr. Rainer Mausberg

Datum der mündlichen Prüfung: 17.09.2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Sekundär sklerosierende Cholangitis in kritisch kranken Patienten (SC-CIP) mit zerebraler Pathologie" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Material und Methoden	6
2.1	Studienkonzept.....	6
2.2	Studienkriterien	6
2.2.1	Einschlusskriterien.....	6
2.2.2	Ausschlusskriterien	7
2.3	Datenbanken	7
2.3.1	ICCA.....	7
2.3.2	Ixserv	8
2.4	Patientensuche.....	9
2.5	Datenerhebung.....	11
2.5.1	Basisdaten	11
2.5.2	Klinische Variablen	12
2.5.3	SAPS II und APACHE II Score	14
2.5.4	SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock.....	15
2.5.5	Verfahren zur Diagnosesicherung.....	16
2.6	Datenschutz und Anzeige bei der Ethikkommission.....	17
2.7	Datenauswertung und statistische Methoden.....	17
3	Ergebnisse	18
3.1	Basisdaten	18
3.1.1	Alter und Geschlecht	18
3.1.2	Patientengewicht	18
3.1.3	Vorerkrankung und Vormedikation.....	18
3.1.4	Primäres Krankheitsbild	20
3.2	Klinische Parameter bis Cholestase-Beginn.....	20
3.2.1	Cholestase-Parameter.....	20
3.2.2	SAPS II und APACHE II	20
3.2.3	Sedierung mit Ketamin-Racemat.....	21

3.2.4	Noradrenalin-Therapie.....	21
3.2.5	Antiinfektiva-Therapie.....	22
3.2.6	Beatmung.....	23
3.2.7	Mittlerer arterieller Blutdruck	23
3.2.8	SIRS/Sepsis	23
3.2.9	Parenterale Ernährung.....	24
3.2.10	Transfundierte Erythrozytenkonzentrate.....	24
3.2.11	Dialyse und ECMO.....	24
3.3	Charakterisierung des klinischen Verlaufs bis Cholestase-Beginn	24
3.3.1	Liegedauer auf Intensivstation.....	24
3.3.2	Liegedauer auf Intensivstation bis Cholestase-Beginn.....	25
3.3.3	Sedierungstage bis Cholestase-Beginn.....	25
3.3.4	Antiinfektiva-Tage bis Cholestase-Beginn	26
3.3.5	Beatmungstage bis Cholestase-Beginn	26
3.3.6	Parenterale Ernährungstage bis Cholestase-Beginn	26
3.3.7	Dauer Dialyse und ECMO bis Cholestase-Beginn.....	26
3.3.8	Zusammenfassung durchschnittlicher Anteil Therapietage bis Cholestase-Beginn.....	26
3.3.9	Korrelationsanalyse	27
3.4	Diagnosesicherung.....	28
3.4.1	ERCP/MRCP	28
3.4.2	Erregernachweis.....	29
3.4.3	Zeitraum Cholestase-Beginn bis Diagnosesicherung durch ERCP/MRCP.....	29
4	Diskussion.....	31
4.1	Erkenntnisse aus Basisdaten	31
4.2	Cholestase-Parameter und Cholestase-Beginn	32
4.3	Zusammenfassung möglicher Risikofaktoren	33
4.4	Diagnosesicherung und Behandlung	40
5	Zusammenfassung.....	43
6	Literaturverzeichnis	45

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ICCA Export Patientenakte	8
Abbildung 2: Ixserv Export Laborparameter	9
Abbildung 3: Body-Mass-Index der Patienten (Anzahl; %)	18
Abbildung 4: Vorerkrankungen der Patienten.....	19
Abbildung 5: Vormedikation der Patienten	19
Abbildung 6: Krankheitsschwere-Scores der Patienten bei Aufnahme	21
Abbildung 7: Durchschnittliche Dosierung Ketamin-Racemat pro Patient	21
Abbildung 8: Durchschnittliche Dosierung Noradrenalin pro Patient.....	22
Abbildung 9: Höchstdosierung Noradrenalin für mindestens eine Stunde pro Patient	22
Abbildung 10: Beatmung der Patienten.....	23
Abbildung 11: Verteilung SIRS, Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock	23
Abbildung 12: Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate pro Patient.....	24
Abbildung 13: Pro-Patient-Cholestase-Beginn in Tagen	25
Abbildung 14: Durchschnittlicher Anteil Therapietage bis Cholestase-Beginn	26
Abbildung 15: Beginn der Cholestase (in Tagen) gegen Beatmungstage.....	27
Abbildung 16: Beginn der Cholestase (in Tagen) gegen Antiinfektiva-Tage	28
Abbildung 17: Verfahren zur Diagnosesicherung.....	28
Abbildung 18: Beginn der Cholestase bis Diagnosesicherung durch ERCP oder MRCP (in Monaten)	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Selektion der Patienten für die Studie.....	11
Tabelle 2: Hauptdiagnosen der Patienten.....	20
Tabelle 3: Mikrobiologischer Erregernachweis	29

Abkürzungsverzeichnis

A.	<i>Arteria</i>
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
aHT	arterielle Hypertonie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	alkalische Phosphatase
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Score II
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BMI	Body-Mass-Index
cHI	chronische Herzinsuffizienz
cNI	chronische Niereninsuffizienz
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
CPRS-1	<i>complex regional pain syndrome type 1</i>
ECMO	<i>extracorporeal membrane oxygenation</i>
EK	Erythrozytenkonzentrat
EPT	endoskopische Papillotomie
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ESICM	<i>European Society of Intensive Care Medicine</i>
GCS	Glasgow Coma Score
ICCA	<i>IntelliSpace Critical Care & Anesthesia</i>
IDDM	<i>insulin-dependent diabetes mellitus</i>
KHK	koronare Herzkrankheit
MAD	mittlerer arterielle Blutdruck
MDR3	<i>multidrug resistance-related protein 3</i>
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
NaCl	Natriumchlorid
NIDDM	<i>non insulin-dependent diabetes mellitus</i>

NOC-CIP	<i>non-obstructive cholestasis in critically ill patients</i>
OP	Operation
P_aO_2/F_iO_2	Oxygenierungsindex
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PEEP	<i>positive endexpiratory pressure</i>
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
SAB	Subarachnoidalblutung
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SC	sklerosierende Cholangitis
SC-CIP	<i>secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients</i>
SCCM	<i>Society of Critical Care Medicine</i>
SD	<i>standard deviation</i>
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SIS	<i>Surgical Infection Society</i>
SSC	sekundär sklerosierende Cholangitis
TPE	totale parenterale Ernährung
UDCA	Ursodesoxycholsäure
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase
Z. n.	Zustand nach

1 Einleitung

Als sklerosierende Cholangitiden (SC) werden cholestatische Gallenwegserkrankungen bezeichnet, die über eine Entzündung der intra- und extrahepatischen Gallenwege zu irregulären Strikturen und Dilatationen der Gallengänge zur biliären Zirrhose und letztlich zu Leberversagen führen. Eine SC ist weltweit eine Indikation für eine Lebertransplantation. Die SC wird in die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und in die sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC) unterteilt. Beide Formen gleichen sich morphologisch. Die Ätiologie und Pathogenese der PSC ist unklar (Abdalian und Heathcote 2006). Assoziiert wird eine PSC einerseits mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, andererseits werden in letzter Zeit in genomweiten Assoziationsstudien genetische Ursachen als wahrscheinlich betrachtet (Weismüller und Lankisch 2016). Bei einer SSC ist die Pathogenese in der Regel bekannt. Ein breites Spektrum an Schädigungsmechanismen wurde identifiziert. Die Pathogenese kann ischämisch oder durch biliäre Obstruktion entstehen, auf immunologische, infektiöse oder toxische Ursachen zurückzuführen sein oder durch eine Neoplasie entstehen. Beispiele für die Ätiologie einer SSC sind eine Thrombose der *Arteria (A.) hepatica* nach Cholezystektomie, Lebertransplantation, Choledocholithiasis, Lebermetastasen, verschiedene Autoimmunerkrankungen und Kollagenosen, rezidivierende bakterielle Cholangitiden, Chemotherapeutika oder Morbus Hodgkin, um nur einige zu nennen. Eine SSC tritt epidemiologisch betrachtet eher selten auf. Allerdings liegen nur unizentrierte Studien vor, so dass über die Prävalenz noch keine Aussage getroffen werden kann. Eine anhaltende Cholestase sowie ein Ikterus – insgesamt aber eine eher unspezifische klinische Symptomatik - sind typisch für eine SSC (Hadem et al. 2016). Die *European Association for the Study of the Liver* sieht zum Management cholestatischer Lebererkrankungen bei unklarer Cholestase den Einsatz eines diagnostischen Instrumentariums bestehend aus Sonographie, Antikörperbestimmung, Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) und endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) vor (EASL 2009). Eine gesicherte Diagnose einer SSC ist nur mittels ERCP möglich. Die intrahepatischen Gallenwege zeigen eine unregelmäßige und perlschnurartige Struktur. Die zentralen Gallenwege sind häufig durch *Casts* (Galle-Aussguss-Material) verstopft, was sich durch Kontrastmittelfülldefekte bildhaft darstellt. Differenzialdiagnostisch sind andere cholestatische Erkrankungen zu berücksichtigen. Dazu gehören beispielsweise die akute Hepatitis, septische Cholestase, *drug-induced liver injury* und Gallenwegstrikturen durch Karzinom. Eine Abgrenzung ist schwierig, da der Übergang in eine SSC fließend sein kann. Therapeutisch stehen bei einer SSC wenige Mittel zur Verfügung. Neben der Therapie der Grunderkrankung gehören die endoskopische Entfernung von *Casts*, die Behandlung der Entzündung mit Antibiotika und Antimykotika sowie die Gabe von Ursodesoxycholsäure (UDCA) zu den Behandlungsmöglichkeiten. Eine Lebertransplantation stellt die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit dar (Hadem et al. 2016).

Doch in den letzten Jahren wurde häufiger von Patienten berichtet, die nach einem Intensivaufenthalt – ohne vorausgehende obliterative Gallenwegserkrankung – eine SSC entwickelt haben (Gelbmann und Schoelmerich 2008; Ruemmele et al. 2009). Dieses relativ neue Krankheitsbild wird als *secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients* (SC-CIP) bezeichnet und ist eine gravierende mittelfristige Komplikation der modernen, maximalinvasiven intensivmedizinischen Therapie (Kirchner und Ruemmele 2015). SC-CIP ist eine wichtige Ursache für akutes Leberversagen bei Intensivpatienten, welches bis heute nicht erklärt werden kann und erheblich zu einer schlechten Prognose beiträgt. Betroffen sind Patienten mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung wie z. B. Polytrauma, Verbrennungen oder großen chirurgischen Eingriffen. Im Krankheitsverlauf entwickelt ein kleiner Teil der Intensivpatienten eine anhaltende Cholestase über den Intensivaufenthalt hinaus. Wie bei der oben beschriebenen SSC bilden sich biliäre *Casts*. Die intrahepatischen Gallenwege werden durch die Bildung von fibrotischen Strikturen zerstört, was zu einer Leberzirrhose und schließlich zu Leberversagen führt. Bei einer SC-CIP werden intakte Gallenwege innerhalb von wenigen Tagen durch eine kritische Erkrankung oder durch das intensivmedizinische Management dieser Erkrankung zerstört (Leonhardt et al. 2015b). Der Verlauf ist deutlich progredienter als bei anderen Formen der SSC. Eine gesicherte Diagnose ist auch bei einer SC-CIP nur durch eine ERCP möglich (Leonhardt et al. 2015a; Ruemmele et al. 2009). Einzige kurative Behandlungsmöglichkeit ist eine Lebertransplantation (Hadem et al. 2016).

Die genaue Pathogenese, die zu einer SC-CIP führt, ist noch nicht abschließend geklärt. Die Krankheitsentstehung ist vermutlich multifaktoriell bedingt. Seit 2003 werden verstärkt unizentrierte Studien zur SC-CIP publiziert, die das Krankheitsbild der SC-CIP, ihre möglichen Ursachen und Risikofaktoren beschreiben (Ben-Ari et al. 2015; Engler et al. 2003; Gelbmann et al. 2007; Kulaksiz et al. 2008; Leonhardt et al. 2015b; Voigtlander et al. 2015). Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über drei Studien gegeben, die beispielhaft die wichtigsten Aspekte der Forschung auf dem Gebiet der SC-CIP wiedergeben.

Engler et al. beschreiben in einer unizentrierten Studie der Gastroenterologie der Universität Heidelberg im Jahr 2003 neun Intensivpatienten, die nach Polytrauma, Verbrennung oder großen chirurgischen Eingriffen einen septischen Schock erlitten und eine SC-CIP entwickelten. Alle Patienten wurden über einen längeren Zeitraum (15 – 60 Tagen) beatmet, erhielten Katecholamine und totale parenterale Ernährung (TPE). Eine vorbestehende Lebererkrankung konnte ausgeschlossen werden. Die anhaltende Cholestase war durch stark erhöhte Bilirubin-Gesamtwerte (Mittelwert 10,2 mg/dl) und alkalische Phosphatase-Werte (AP) (Mittelwert 1660 U/l) sowie Gamma-Glutamyltransferase-Werte (γ -GT) (Mittelwert 445 U/l) gekennzeichnet. Alle Patienten wiesen schwere intrahepatische Stenosen und Refrezierungen der kleinen Gallengänge auf; zwei Drittel der Patienten entwickelten eine Leberzirrhose. Die Diagnose der SC-CIP wurde mittels ERCP gestellt. Die Behandlung erfolgte durch Antibiose, endoskopische Extraktion von Füllmaterial und UDCA. Fünf von neun

Patienten überlebten den Beobachtungszeitraum nicht. Eine bakterielle Cholangitis wird als primäre Ursache für die progrediente Zerstörung der Gallenwege ausgeschlossen, da diese sich durch Antibiose und endoskopische Behandlung erfahrungsgemäß schnell bessert. Auch ein kausaler Zusammenhang zur TPE wird als unwahrscheinlich eingestuft, da diese eher mit einer milden und reversiblen Cholestase und Steatose in Verbindung gebracht wird. Engler et al. (2003) halten einen kausalen Zusammenhang zwischen Sepsis bzw. septischem Schock und den Schädigungen der intrahepatischen Gallenwege für sehr wahrscheinlich. Zwei Hauptaspekte werden diskutiert: Einerseits könnte der Verlust der Darmbarriere durch eine sepsisinduzierte Ischämie im intestinalen Trakt möglicherweise eine Translokation von Bakterien und Endotoxinen in die Gallengänge zur Folge haben und damit eine Cholangitis auslösen. Zum anderen entsteht, insbesondere bei schweren Verbrennungen, eine selektive Vasokonstriktion des hepatischen arteriellen Blutflusses, die eine Ischämie und eine kritische Unterversorgung der Leber mit Sauerstoff auslösen kann. Dies könnte wiederum die Entstehung einer SC-CIP begünstigen (Engler et al. 2003).

In einer Studie der Inneren Medizin I und der Pathologie der Universität Regensburg aus dem Jahr 2007 beschreiben Gelbmann et al. eine Gruppe von 26 Patienten ohne Historie einer obstruktiven Gallenwegserkrankung. Bei 24 Patienten wurde mittels ERCP und bei zwei Patienten durch Leberbiopsie eine SC-CIP diagnostiziert. Die ERCP zeigte typische Strikturen und Dilatationen der intrahepatischen Gallenwege sowie biliäre *Casts*. Die mikrobiologische Analyse der Gallenflüssigkeit – Entnahme während ERCP – ergab bei 71% der Patienten eine Besiedelung mit *Enterococcus faecium* oder *faecalis*. Eine Obstruktion der hepatischen Venen und der Pfortader konnte bei allen Patienten mittels Sonographie ausgeschlossen werden. Auch die *A. hepatica* zeigte sich durchgängig. Klinische Daten lagen vollständig bei 17 Patienten vor. Das Einsetzen der Cholestase wurde durch eine Erhöhung der AP-Werte ($1.182,2 \pm 1.058,3$ U/l) und Bilirubin-Gesamtwerte ($10,4 \pm 9,1$ mg/dl) nach Beginn der mechanischen Beatmung nach $9,4 \pm 6,1$ Tage angezeigt. Alle Patienten litten unter einer schweren Initialerkrankung – meist schwere Lungenentzündung, Polytrauma oder Sepsis durch abdominelle Infektion, die eine maximalinvasive intensivmedizinische Behandlung mit mechanischer Beatmung und Katecholamintherapie zur hämodynamischen Stabilisation erforderte. Die Dauer der mechanischen Beatmung umfasste $40,7 \pm 32,9$ Tage. Alle 17 Patienten hatten einen Oxygenierungsindex ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 150 mmHg über mehrere Tage. Alle Patienten wurden mit einem *positive endexpiratory pressure* (PEEP) > 10 cmH₂O behandelt. Zwölf Patienten wurden zeitweise in Bauchlage therapiert. Alle 17 Patienten erhielten bis Cholestase-Beginn eine Katecholamindosis (Adrenalin oder Noradrenalin) $> 0,1$ µg/kg/min. Drei Patienten wurden vor Beginn der Cholestase dialysiert. Von den 26 Patienten überlebten sieben Patienten den Beobachtungszeitraum nicht, vier erhielten eine Lebertransplantation, vier befanden sich auf der Warteliste für eine Transplantation aufgrund einer schweren Cholestase mit stark progredienter SC-CIP. Zehn Patienten entwickelten eine progrediente SC-CIP mit persistierender, moderater Cholestase. Trotz Antibiose konnte die bakterielle

Infektion nicht verhindert oder geheilt werden, obwohl eine Resistenz beider Enterokokken-Typen gegen Vancomycin ausgeschlossen werden konnte. Eine biliäre Infektion als primäre Ursache der SC-CIP wird in der Diskussion ausgeschlossen, da die Cholestase schon wenige Tage nach Beginn der mechanischen Beatmung einsetzt und zu diesem frühen Zeitpunkt eine sepsisinduzierte Cholestase, ohne dass der Galleabfluss beeinträchtigt ist, als sehr unwahrscheinlich erscheint. Das extrahierte *Cast*-Material besitzt einen hohen Proteinanteil, was auf eine Nekrose des Gallenwegsepithels schließen lässt, der aus Sicht der AutorInnen durch einen frühen Ischämie-Schaden des nur durch die *A. hepatica* versorgten Gallenwegsepithels entstehen könnte. Die Kombination von drei Faktoren könnte sich negativ auf die hepatische Perfusion auswirken: Sowohl die Behandlung der akuten respiratorischen Insuffizienz mit einem PEEP > 10 cmH₂O, der erhöhte abdominelle Druck bei Bauchlage und der Einsatz von Vasokonstriktoren in hoher Dosierung. Weitere zusätzliche Faktoren, die in Zusammenhang mit der modernen Intensivmedizin stehen, könnten die Ischämie der Gallenwege verstärken, konnten aber nicht identifiziert werden (Gelbmann et al. 2007).

In einer retrospektiven Studie von Leonhardt et al. von der Charité, Berlin, aus dem Jahr 2015(b) werden die Daten von 16 Patienten mit einer durch ERCP gesicherten Diagnose einer SC-CIP untersucht, um mögliche Trigger-Mechanismen dieser Erkrankung zu identifizieren. Die häufigsten Initialkrankheiten sind Polytrauma (sieben), Herzoperationen (vier) und respiratorische Insuffizienz bei *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD) (zwei) sowie weitere Erkrankungen. Der Cholestase-Beginn wird definiert als eine zweifache Erhöhung über dem oberen Normwert von AP, γ -GT und dem Bilirubin-Gesamtwert. Das Verhältnis männliche Patienten zu weiblichen Patienten beträgt elf zu fünf. Kein Patient litt unter einer Vorerkrankung der Leber oder Gallenblase, analog zu den oben genannten Studien. Alle 16 Patienten wurden beatmet. Acht Patienten wiesen einen PEEP > 10 cmH₂O, sieben Patienten einen PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg auf. Die Dauer der Beatmung vor Cholestase-Beginn betrug im Mittel $7,4 \pm 2,4$ Tage. Alle Patienten entwickelten ein *Systemic Inflammatory Response Syndrom* (SIRS) oder eine Sepsis vor Cholestase und wurden mit einer großen Zahl unterschiedlicher Antibiotika behandelt. Unter schwerer Hypotension litten ebenfalls alle Patienten mit einem mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) < 65 mmHg. Der Einsatz von Vasopressoren war bei allen Patienten in niedriger bis mittlerer Dosis erforderlich. TPE erhielten 12 von 16 Patienten, 13 Patienten erhielten Erythrozytenkonzentrate (EK). Darüber hinaus war in 13 von 16 Fällen eine Volumensubstitution mit Kolloidlösung indiziert. Zur Sedierung wurde bei 15 Patienten Ketamin und bei einem Patienten Propofol eingesetzt.

Auch in dieser Studie wird als möglicher Pathomechanismus für die Zerstörung der Cholangiozyten, die das Gallenwegsepithel bilden, ein Ischämie-Schaden des peribiliären Plexus durch schwere Hypotension als wahrscheinlich angesehen. In der Diskussion werden methodisch nur die Faktoren als Hauptursache zugelassen, die bei allen Patienten auftreten, als

Ereignis zeitlich vor Beginn der Cholestase liegen und biologische Plausibilität für die Entstehung einer SC-CIP besitzen. Als Hauptursache für die Zerstörung der Cholangiozyten durch Ischämie wird die hämodynamische Instabilität – $MAD < 65$ mmHg, die bei allen Patienten vor dem Einsetzen der Cholestase aufgetreten ist und mit einer Verschlechterung der Durchblutung des peribiliären Plexus einhergeht, betrachtet. Der Einsatz von Vasopressoren könnte sich verstärkend auf die Ischämie auswirken. Der zweite Pathomechanismus, der als biologisch plausibel diskutiert wird, ist die Zerstörung der Cholangiozyten durch Veränderungen in der Zusammensetzung der Galle (toxische Galle). Ursächlich hierfür könnte ein SIRS/eine Sepsis sein, denn alle Patienten haben im Vorfeld der Cholestase diese Komplikation entwickelt. Die AutorInnen regen an, in zukünftigen Studien den Einsatz von Ketamin als möglichen Risikofaktor zu berücksichtigen, da 15 von 16 Patienten vor Cholestase-Beginn mit Ketamin sediert wurden (Leonhardt et al. 2015b).

In unserer retrospektiven Studie zur SC-CIP mit zerebraler Pathologie stehen erstmalig 30 Patienten mit initial neurologischem Krankheitsbild, die im Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung in der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) an SC-CIP erkrankt sind, im Fokus. Ziel dieser Arbeit ist, Risikofaktoren einer SC-CIP aufzuzeigen, mögliche Pathomechanismen zu beschreiben und auf ihre Relevanz zu überprüfen. Ausgangspunkt der Studie sind die Patientendaten von zwei anästhesiologischen und einer neurologischen Intensivstation der UMG in dem Zeitraum von 01.01.2010 bis zum 02.11.2015. Auswahlkriterien waren die intensivmedizinische Behandlung aufgrund einer zerebralen Pathologie – beispielsweise Schädel-Hirn-Trauma (SHT) oder ischämischer Hirninfarkt, die Entwicklung einer ausgeprägten Cholestase auf Intensivstation und eine gesicherte Diagnose der SC-CIP durch die UMG – Intensivmedizin oder Gastroenterologie - oder eine der weiterbehandelnden Rehabilitationskliniken. Analog zu den oben genannten Studien werden mögliche Risikofaktoren aus den Basisdaten der Patienten wie „Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Vorerkrankungen, Vormedikationen und das primäre Krankheitsbild“ dokumentiert. Die klinischen Risikofaktoren wie „Krankheitsschwere, Cholestasewerte, Verabreichung von Ketamin und Noradrenalin, Antiinfektiva-Therapie, Beatmungsstrategien, Hypotension, SIRS/Sepsis, TPE, transfundierte EK und Dialyse“ werden ausgewertet. Einen besonderen Schwerpunkt der Studie bildet die Betrachtung des klinischen Verlaufs bis Cholestase-Beginn. Die „Liegedauer auf Intensivstation, Anzahl an Beatmungs-, Sedierungs-, Antiinfektiva- und Dialyse-Tagen sowie die Anzahl an parenteralen Ernährungstagen“ werden berechnet und soweit möglich statistisch analysiert. Auch die Diagnosesicherung mittels ERCP oder MRCP wird beschrieben.

2 Material und Methoden

2.1 Studienkonzept

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, in der 30 Patienten untersucht wurden, die im Zeitraum vom 1. Januar 2010 bis 2. November 2015 in der UMG auf einer anästhesiologischen oder neurologischen Intensivstation behandelt wurden.

Alle Patienten hatten während ihres Aufenthaltes auf den Intensivstationen der UMG eine starke Erhöhung bestimmter Cholestase-Parameter entwickelt. Nach Ausschluss anderer möglicher Erkrankungen wurde die Diagnose SC-CIP in der Regel auf den weiter behandelnden Stationen der UMG oder in einigen Fällen in den weiter behandelnden Rehabilitationskliniken gestellt. In dieser Studie werden ausschließlich Patienten mit einer gesicherten SC-CIP-Diagnose betrachtet. Als Beginn der Erkrankung wird retrospektiv das Einsetzen der Cholestase während des Intensivaufenthaltes definiert. In der Studie wird der Zeitraum auf der Intensivstation vor Beginn der Cholestase betrachtet, mit dem Ziel, Risikofaktoren, die zur Entstehung einer SC-CIP führen könnten, aufzuzeigen. Die Auswahl der Risikofaktor-Kandidaten erfolgte vornehmlich auf Basis der wichtigsten Studien in der Literatur. Ihre Relevanz für unser Patientengut wurde überprüft.

2.2 Studienkriterien

2.2.1 Einschlusskriterien

Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, mussten folgende Kriterien erfüllen:

- Behandlung auf der anästhesiologischen (0117/0118) oder neurologischen (1013) Intensivstation der UMG
- Liegezeitraum auf einer der betreffenden Intensivstationen 01.01.2010 bis 02.11.2015
- Neurologisches Krankheitsbild (zerebrale Pathologie)
- Cholestase mit folgenden Parametern und Beginn während des Aufenthalts auf Intensivstation:
Bilirubin-Gesamtwert: Mindestens 2,4 mg/dl (zweifacher oberer Normwert)
und/oder
 γ -GT-Wert: Mindestens 1000 U/l (~16-facher Normwert)
- Gesicherte Diagnose SC-CIP durch ERCP oder MRCP aus der Krankenakte der UMG oder aus der Krankenakte folgender Rehabilitationskliniken: Neurologische Klinik Westend, Bad Wildungen oder Asklepios Kliniken Schildautal, Neurologische Frührehabilitation, Seesen

2.2.2 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zum Studienausschluss von Patienten:

- Vorerkrankungen der Leber oder Gallenblase
- Erkrankung an SC-CIP bereits vor dem Aufenthalt auf einer der genannten Intensivstationen der UMG
- Diagnose SC-CIP nicht eindeutig gesichert

2.3 Datenbanken

2.3.1 ICCA

IntelliSpace Critical Care & Anesthesia (ICCA, Koninklijke Philips Electronics N.V., Amsterdam, Niederlande) ist ein Patientendatenmanagementsystem zur digitalen Erfassung und Dokumentation von patientenbezogenen intensivmedizinischen Daten. In diesem System befindet sich für jeden Patienten, der auf einer der oben genannten Intensivstationen der UMG stationär behandelt wird, eine elektronische Akte, wie in Abbildung 1 beispielhaft dargestellt. Allgemeine Informationen über den Patienten sind unter dem Reiter „Stammdaten“ zusammengefasst; der Patientennamen, die Patientennummer, die Fallnummer, das Geburtsdatum, das Alter, das Geschlecht, Zeitpunkt der Aufnahme mit Datum und Uhrzeit und die jeweilige Station, auf der der Patient liegt. Der Reiter „Ärzte“ beinhaltet beispielsweise das ärztliche Aufnahmeprotokoll, für jeden einzelnen Tag einen detaillierten klinischen Tagesverlauf und den ärztlichen Verlegungsbericht. Es gibt daneben eine Vielzahl weiterer Reiter. Für die vorliegende Studie sind außerdem die vier Reiter „Kurve“, „Pflege“, „Labor“ und „Protokolle“ relevant. Alle Reiter sind durch weitere Gliederungen strukturiert, die Unterpunkte sind alle einzeln ansteuerbar. Unter dem Reiter „Kurve“ sind unter anderem die eingesetzten Medikamente, Infusionen und Perfusoren aufgeführt. Auch die transfundierten Blutprodukte und Vitalparameter (Blutdruck, Atemfrequenz, Herzfrequenz, Temperatur etc.) sind hier erfasst. Der Reiter „Pflege“ gibt Auskunft über die Ausscheidungen und Neurologie. Unter dem Reiter „Labor“ werden die Laborbefunde angezeigt. Im Reiter „Protokolle“ lassen sich unter Beatmung, Einstellwerte, Messwerte und Blutgasanalyse weitere für die Arbeit wichtige Informationen gewinnen.

Stammblatt	Arzt	Verordnung	Kurzblatt ICU	25.11.2012	26.11.2012	17:00	18:00	19:00	20:00	21:00	22:00	23:00	00:00	01:00	02:00	03:00	04:00
Intensivstation AED			Rehydronat Perf. 3 mg in...														
Laborbefunde			Rehydronat Perf. 250 mg in...	6 ml/h													
Medikationsbereich			Rehydronat Perf. 50 mg in 50...												1 ml/h	2 ml/h	
21.11.2012			Perforan Perf. 0,45 mg in...														
Kurzblatt ICU 1425			Perforan Perf. 30 mg														
Aufnahmeprotokoll			Kaliumchlorid Perf. 50 mmol...	2 ml/h													
Ärztliche Interventionen			Diuretik Perf. 100 mg in 50...	8 ml/h													
Medikamente			Kurazol 250/250 mg in...	8 ml/h													
Infusionen			Perforanwechsel*	pur													
Perfusionen			Bluttyp	arteriell													arteriell
Blutprodukte			pH	7,4									7,44				7,43
Wunden/S-Katheter			pCO2	46									45				46
Drainagen			pO2	96									77				100
Säugungen			Hb (BGA)	9,9									10,2				10,8
Auszuh			MethH	1,6									2				2
BGA			CO-H	9,5									0,6				0,8
Vital graphisch			SpO2	96									94				98
Vital (ZVO/Alert) graph			Kalium (BGA)	4,5									4,1				4
Vitalparameter			Natrium (BGA)	148									147				148
Spezialverfahren			Calcium++ (BGA)	1,2									1,2				1,2
Isolation			Glucose (BGA)*	175									145				134
Diagnostik			Lactat (BGA)	8,7									6,7				6,7
Schnell			Base Excess	3,7									6,4				6,2
weitere Anordnungen			HCO3 aktuell	28,5									36,6				36,5
Blutdruck (24h)			PaO2/FiO2-Quotient	240									183				259
Flüssigkeitsbilanz (24h)			Temp (°C)	36,7	36,8	36,7	36,7	36,8	36,9	37	36,7	36,7	36,7	36,7	36,6	36,7	36,7
Gesamtbilanz (24h)			Herzfrequenz	74	70	74	77	75	78	75	75	75	75	79	79	79	78
Nihilres Urinabscheidung			Herzfrequenz														
Statusbilanz			Rhythmusstörung														
			SpO2	97	98	85	96	98	97	95	96	96	96	97	97	97	97
			NIBP														
			ZVD	8 mmHg	16 mmHg	12 mmHg	12 mmHg	7 mmHg	7 mmHg	6 mmHg	10 mmHg	10 mmHg	11 mmHg	10 mmHg	11 mmHg	11 mmHg	11 mmHg
			Blutdruck invasiv	156/59/8...	156/59/8...	148/51/8...	178/62/1...	178/59/8...	181/58/1...	141/45/7...	141/46/7...	148/49/8...	158/53/8...	156/51/8...	153/51/8...	153/51/8...	153/51/8...
			Atmefrequenz	20	22	21	18	19	21	20	19	19	21	21	21	21	23
			Vitalapoptik														

Abbildung 1: ICCA Export Patientenakte

2.3.2 Ixserv

Ixserv (ixmid Software Technologie GmbH, Köln) ist eine Software, die der Informationslogistik im Gesundheitswesen dient. Hier sind die wesentlichen Befunde bezüglich der einzelnen Patienten im Rahmen ihrer gesamten Klinikaufenthalte dokumentiert. Für die vorliegende Arbeit sind hier beispielsweise Laborbefunde, aber auch bakteriologische Gutachten oder Befunde von Untersuchungen, wie in Abbildung 2 exemplarisch für die Laborparameter veranschaulicht, aufzufinden. Im Zusammenhang mit dieser Arbeit sind zum Beispiel die ERCP-Unterlagen mit einer Beurteilung des untersuchenden Arztes relevant.

Name	Einheit	Referenz	Wert
Magnesium (P)	mmol/l	0,66-1,07	
Kreatinin (P)	mg/dl	0,73-1,20	2,97
eGFR (P)		>60	3,72
Hämoglobin (P)	mg/dl	6-20	<20
HbA1c (IFCC) (B)	mmol/mol	20,0-42,0	41
HbA1c (DCCT/NGSP) (B)	%	4,0-6,0	
Protein (P)	g/l	6,6-8,3	4,4
Albumin (P)	g/dl	3,4-5,0	1,8
Cholesterole (P)	mg/dl	<=240	
Triglyceride (P)	mg/dl	<=200	
LDL Cholesterole (P)	mg/dl	<=160	
HDL Cholesterole (P)	mg/dl	>40	
Bilirubin, ges. (P)	mg/dl	<=1,2	
Bilirubin, ions (P)			0,7
Aspartat-Aminotransferase (A) (U)		<=35	
Alanin-Aminotransferase (ALT) (U)		<=45	8
Alkalische Phosphatase (AP) (U)			18
Gamma-Glutamyltransferase (U)		12,44	72
Glutamat-Dehydrogenase (GL)			17
Cholinesterase (CHE) (P)			
Lipase (P)			
Creatinkinase (CK) (P)	U/l	30-200	76
C-reaktives Protein (CRP) (P)	mg/l	<=5,0	256,1
Hämoglobin, freies (P)	mg/dl	<=10	7,7
Eisen (P)			
Transferrin (P)			
Transferrin-Sättigung (TS) (P)			
Ferritin (P)			
Ammoniak (P)			
Vitamin B12 (P)			
Polystore (P)			
Lactat-Dehydrogenase (LDH)			
Spezial-Analytik			
Procalcitonin (PCT) (P)	ug/l	<=0,1	4,2
Drug Monitoring Kardiotaka			
Digoxin (P)			4,2
Darabon (S)	nmol/l	13,0-33,0	34

Abbildung 2: Ixserv Export Laborparameter

2.4 Patientensuche

Wie in Tabelle 1 aufgezeigt, wurde das Patientenkollektiv aus drei Quellen zusammengestellt. In einem ersten Schritt wurde die intensivmedizinische Datenbank ICCA durch die IT-Abteilung der UMG für die Stationen 1013 und 0117/0118 und den Zeitraum 01.01.2010 bis 02.11.2015 nach Begriffen leberbezogener Erkrankungen, die mit SC-CIP korrelieren könnten, durchsucht. Als Suchbegriffe dienen:

- sekundär sklerosierende Cholangitis
- nekrotisierende Cholangitis
- ischämische Cholangiopathie
- Hyperbilirubinämie
- Ikterus
- Sklerenikterus
- ERCP
- Papillotomie
- endoskopische Papillotomie (EPT)
- Leberbiopsie
- MARS (*molecular adsorbents recirculation system*)

Aus dem so erhaltenen Patientenpool wurden dann für die Studie ausschließlich Patienten ausgewählt, welche die Kriterien Cholestase-Beginn, gesicherte Diagnose durch ERCP/MRCP und neurologisches Krankheitsbild (zerebrale Pathologie) nach Sichtung der Patientenakten erfüllten.

Da die SC-CIP-Diagnose häufig erst nach dem Verlassen der Intensivstation gestellt wurde, wurden zwei weitere Quellen für die Ermittlung möglicher Patienten gesichtet.

Zum einen wurden Patienten der gastroenterologischen Klinik der UMG herangezogen, die eine ERCP oder MRCP zur Diagnosesicherung einer SC-CIP durch die Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie bekommen hatten und auf den Stationen 1013 oder 0117/0118 in dem relevanten Zeitraum behandelt worden waren.

Als dritte Quelle wurden Patienten in die Studie aufgenommen, die nach ihrem Intensiv-aufenthalt im relevanten Zeitraum der UMG in die Rehakliniken Neurologische Klinik Westend, Bad Wildungen oder Asklepios Kliniken Schildautal, Neurologische Frührehabilitation, Seesen zur weiteren Rehabilitation verlegt worden waren und dort eine SC-CIP diagnostiziert wurde.

Von den insgesamt 239 Patienten, die aus den drei Datenquellen nach der ersten und zweiten Eingrenzung hervorgingen, blieben nach Durchsicht von ICCA und Ixserv schlussendlich 35 Patienten mit einer gesicherten SC-CIP übrig. 30 Patienten davon hatten eine neurologische Erkrankung, fünf Patienten hatten eine SC-CIP im Rahmen von nicht-neurologischen Erkrankungen entwickelt und wurden daher nicht in das Patientenkollektiv aufgenommen.

Tabelle 1: Selektion der Patienten für die Studie

Datenquellen	1		2	3	
	Intensivmedizin UMG		UMG Klinik für Gastroenterologie	Reha Klinik Bad Wildungen	Reha Klinik Seesen
1. Eingrenzung	Patienten auf 1013	Patienten auf 0117/0118	Patienten auf 1013, 0117/0118 im relevan- ten Zeitraum	Patienten auf 1013, 0117/0118 im relevanten Zeitraum	
2. Eingrenzung	Datenbanksuche nach leber- bezogenen Begriffen		SC-CIP vorhanden	SC-CIP vorhanden	
↓	↓	↓	↓	↓	↓
239	47	149	21	15	7
3. Eingrenzung	SC-CIP vorhanden und Ein- /Ausschlusskriterien der Stu- die erfüllt*		übrige Ein-/Aus- schluss-kriterien der Studie erfüllt*	übrige Ein-/Ausschlusskriterien der Studie erfüllt*	
↓	↓	↓	↓	↓	↓
35	2	11	11	7	4
4. Eingrenzung	Neurologisches Krankheits- bild vorhanden		Neurologisches Krank- heitsbild vorhanden	Neurologisches Krankheitsbild vorhanden	
↓	↓	↓	↓	↓	↓
30	2	9	8	7	4

*unabhängig von neurologischem Krankheitsbild

2.5 Datenerhebung

2.5.1 Basisdaten

Folgende Variablen wurden für jeden Patienten aus ICCA extrahiert und dokumentiert: Aufnahme Intensivstation, Aufnahme datum mit genauer Uhrzeit, Geschlecht, Alter, Gewicht, BMI (Berg et al. 2014) sowie: Aufnahme diagnose, Vorerkrankungen und Vormedikation.

Bei den Vorerkrankungen wurde unterteilt in:

- Kardiovaskuläre Vorerkrankungen wie koronare Herzkrankheit (KHK), Arrhythmie, arterielle Hypertonie (aHT), chronische Herzinsuffizienz (CHI),

- Vitium, Infarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), angeborene Herzfehler und andere kardiovaskuläre Vorerkrankungen
- renale Vorerkrankungen wie chronische Niereninsuffizienz (cNI) und andere Erkrankungen der Niere
 - Diabetes mellitus mit der Unterscheidung Typ 1 *insulin-dependent diabetes mellitus* (IDDM) und Typ 2 *non insulin-dependent diabetes mellitus* (NIDDM), Organschäden durch Diabetes mellitus verursacht und andere Erkrankungen, die Diabetes mellitus betreffen
 - Pulmonale Vorerkrankungen wie COPD, Asthma bronchiale, Heimbeatmung und andere Erkrankungen der Lunge
 - Vorerkrankungen, die das Immunsystem betreffen wie Karzinome, Metastasen und der Zustand nach (Z. n.) Transplantation
 - Neurologische Vorerkrankungen wie Apoplex, Demenz und andere das Nervensystem betreffende Erkrankungen
 - Vorerkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 - Hepatische Vorerkrankungen
 - Alkoholabusus, Nikotinabusus

Bei Medikation vor Aufnahme wurden folgende Medikamente aus den Akten für die vorliegende Studie dokumentiert:

- Lipidsenker
- Betarezeptorenblocker
- ACE-Hemmer
- Antidiabetika
- Diuretika
- Bronchodilatoren
- Antiarrhythmika
- Antikoagulantien
- "Andere Medikamente" (als Sammelbegriff für sonstige Medikamente)

Die Anzahl der Behandlungstage auf der anästhesiologischen und/oder neurologischen Intensivstation wurden ebenfalls für die Analyse im Rahmen dieser Arbeit herangezogen.

2.5.2 Klinische Variablen

Der Beginn der Cholestase und somit der SC-CIP wurde für diese Studie definiert als der Zeitpunkt, an dem erstmals

1. ein γ -GT-Wert im vierstelligen Bereich und/oder
2. eine Verdopplung des Bilirubin-Gesamtwertes zum oberen Normwert vorlag.

Der Beginn einer SC-CIP setzt also retrospektiv betrachtet ein, bei einem Bilirubin-Gesamtwert $\geq 2,4$ mg/dl und/oder einem γ -GT-Wert ≥ 1000 U/l und vorliegender gesicherter Diagnose durch ERCP oder MRCP. Die AP wurde nicht als Indikator für eine Cholestase her-

angezogen, da dieses Enzym nur sehr selten auf den beiden Intensivstationen - 1013 (neurologisch) und 0117/0118 (operativ)- gemessen wird. Die Verdopplung des Bilirubin-Gesamtwertes wurde nur als Parameter gewählt, wenn andere Ursachen für eine Bilirubinämie wie beispielsweise eine Hämolyse ausgeschlossen werden konnten.

Die Zeitspanne bis zur Erkrankung wurde in Tagen angegeben, sowohl der Aufnahmezeitpunkt als auch der Tag, an dem die Cholestase begann, wurden nicht mitgezählt. Der Aufnahmezeitpunkt, Tag 0, wurde nicht in die Berechnung miteinbezogen, da die Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf die Intensivstation aufgenommen wurden und bei keinem Patienten als voller Tag gezählt werden konnte. Am Tag, der als Cholestase-Beginn definiert wurde, erfolgte die Blutabnahme bereits um 5 Uhr morgens, so dass auch dieser Tag nicht in die Berechnung aufgenommen wurde.

In dem ermittelten Zeitraum wurden die Sedierungstage (Sedierung mit Ketamin-Racemat 50 mg/ml, Propofol 20 mg/ml und Midazolam 5 mg/ml), Beatmungstage, Tage unter Antinfektiva, Tage unter TPE, Dialyse-Tage und *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) Tage berechnet. Zudem wurden potentielle Einflussfaktoren wie die Anzahl an transfundierten EK, ein MAD unter 65 mmHg für mindestens eine Stunde unter Volumen- und/oder Katecholamintherapie, ein P_aO_2/F_iO_2 von jeweils unter 200 mmHg und unter 100 mmHg, ein PEEP über 10 mbar, das Vorhandensein eines SIRS, einer Sepsis, einer schweren Sepsis und eines septischen Schocks erfasst.

Für weitere Analysen wurde mit Unterstützung der IT-Abteilung die kumulative Dosis für Ketamin-Racemat (Ketanest® 2500 mg in 50 ml pur) pro Patient in dem Betrachtungszeitraum errechnet. Die Gesamtdosiswerte waren aber wenig aussagefähig, da Gewicht und Dauer der Sedierung der Patienten sehr unterschiedlich waren. Die durchschnittliche Ketamin-Racemat-Dosierung wurde daher für jeden Patienten in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht und Stunde an den Sedierungstagen im Betrachtungszeitraum ermittelt. Die Unterteilung in hohe (≥ 3 mg/kg KG/h), mittlere (0,41-2,9 mg/kg KG/h) und niedrige Dosis ($\leq 0,4$ mg/kg KG/h) erfolgte in Anlehnung an die S2-Leitlinien von 2005 „Analgesie und Sedierung in der Intensivstation“ der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (Martin et al. 2005).

Auch für Noradrenalin (3 mg in 47 ml Natriumchlorid (NaCl) 0,9 %, 6 mg in 44 ml NaCl 0,9 % oder 9 mg in 41 ml NaCl 0,9 %) wurde von der IT-Abteilung der UMG pro Patient in dem vorgegebenen Zeitraum eine kumulative Dosis errechnet. Diese Werte wurden dann in Durchschnittswerte in Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht und Minute auf Basis der notierten Noradrenalin-Verabreichungstagen in dem Betrachtungszeitraum umgerechnet.

Für das Berechnen der maximalen Dosierung von Noradrenalin wurde die höchste Rate für mindestens eine Stunde aus ICCA abgelesen und anschließend in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ umgerechnet. Die Unterteilung in niedrige ($< 0,05$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), mittlere (0,05-0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und hohe ($> 0,2$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) Dosis wurde aus der Literatur übernommen (Leonhardt et al. 2015a).

Zudem wurde berechnet, wie lange es nach Beginn der Cholestase gedauert hatte, bis die Diagnose SC-CIP durch ERCP oder MRCP gestellt wurde. In diese Berechnung ging sowohl der Tag, an dem die Cholestase begann, als auch der Tag, an dem die ERCP- oder MRCP-Untersuchung stattgefunden hatte, mit ein.

Schließlich wurde ermittelt, ob ein Erregernachweis im Rahmen der ERCP durchgeführt wurde.

2.5.3 SAPS II und APACHE II Score

Scoring-Systeme wurden entwickelt, um die subjektive Einschätzung eines Arztes über den aktuellen Zustand des Patienten durch ein objektives System zu untermauern. Sie dienen zur Risikoabschätzung der Patientensituation anhand klinischer Daten.

Der Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) wurde 1993 entwickelt, um in klinischen Studien eine Einordnung des physiologischen Zustands des Patienten zu ermöglichen und die statistische Wahrscheinlichkeit der Mortalität eines Patienten abschätzen zu können (Le Gall et al. 1993). In den SAPS II Score fließen die Aufnahmeart (ungeplante Operation (OP), medizinisch, geplante OP), das Alter, chronische Leiden (AIDS, metastasierendes Karzinom, hämatologische Erkrankung), elf physiologische Parameter - Körpertemperatur, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, P_aO_2/F_iO_2 bei beatmeten Patienten, Serum Harnstoff, Urinausscheidung, Leukozytenzahl, Serum Natrium, Serum Kalium, Serum Bikarbonat, Bilirubin-Gesamtwert - sowie der Glasgow Coma Score (GCS) ein. Der GCS dient zur Abschätzung einer Bewusstseins- und Hirnfunktionsstörung nach einem Schädel-Hirn-Trauma. Beim GCS wird der initiale GCS, den der erstversorgende Arzt erhoben hatte, eingerechnet. Für die übrigen Parameter fließen in die Bewertung jeweils die schlechtesten Werte innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation ein. Für die Ermittlung werden den einzelnen Parametern Punktwerte zugewiesen, die zu einem Gesamtpunktwert des Scores addiert werden. Punktwerte von 0 bis 163 sind möglich. Eine Punktzahl ≥ 65 steht für eine hohe Krankheitsschwere und geht mit einer Mortalität von über 75 % einher.

Der Acute Physiology and Chronic Health Score II (APACHE II) ist ein weiteres allgemeines Maß, um die Schwere einer Erkrankung abzuschätzen (Knaus et al. 1985). Insgesamt setzt sich der APACHE II aus drei verschiedenen Anteilen zusammen: dem Acute Physiology Score, den Age Points und dem Chronic Health Score. In den Acute Physiology Score gehen wieder der initiale GCS und elf physiologische Parameter - Körpertemperatur, mittlerer arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Sauerstoff-Fraktion abhängig von der Einatemluft, bei $< 50\%$ wird der arterielle Sauerstoffpartialdruck und bei $\geq 50\%$ wird der alveolo-arterielle Sauerstoffgradient herangezogen, Hämatokrit, Leukozytenzahl, Serum Natrium, Serum Kalium, Serum Kreatinin und pH-Wert - ein. Die Age Points bilden das Alter des Patienten ab. Für den Chronic Health Score ist es wichtig, ob eine chronische Organinsuffizienz und/oder eine Immunsuppression vorliegt. Des Weiteren bildet er auf einer

Punktskala von 0 bis 5 den operativen Status des Patienten ab: nicht operiert, postoperativ nach elektiver OP und postoperativ nach Notfall-OP. Weiterhin geht in die Berechnung des Chronic Health Score ein, ob eine akute Niereninsuffizienz vorliegt. Für dieses Scoring-System werden wieder die schlechtesten Werte innerhalb der ersten 24 Stunden nach Intensivaufnahme berücksichtigt. Es kann eine Punktzahl zwischen 0 und 71 erreicht werden. Eine Punktzahl ≥ 25 geht bei diesem Score mit einer hohen Krankheitsschwere und einer Mortalität von über 50 % einher.

2.5.4 SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock

Zur Klassifizierung eines SIRS, einer Sepsis, einer schweren Sepsis und eines septischen Schocks wurden die Diagnosekriterien der *American College of Chest Physicians (ACCP)/Society of Critical Care Medicine (SCCM)* Konsensus-Konferenz von 1992 und der SCCM, *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*, ACCP, *American Thoracic Society (ATS)* und *Surgical Infection Society (SIS)* Konsensus-Konferenz von 2001 herangezogen:

I. SIRS

mindestens zwei Kriterien aus:

- Fieber $> 38\text{ °C}$ oder Hypothermie $< 36\text{ °C}$
- Herzfrequenz $> 90/\text{min}$
- Hyperventilation: Atemfrequenz $> 20/\text{min}$ oder: $\text{P}_a\text{CO}_2 < 32\text{ mmHg}$
- Leukozytose $> 12.000/\text{mm}^3$ oder Leukopenie $< 4.000/\text{mm}^3$

II. Sepsis

dokumentierte oder vermutete Infektion und einige der folgenden Kriterien:

➤ generelle Parameter:

- Fieber $> 38,3\text{ °C}$ oder Hypothermie $< 36\text{ °C}$
- Herzfrequenz $> 90/\text{min}$
- Tachypnoe: $> 30/\text{min}$
- veränderte geistige Verfassung
- signifikantes Ödem oder positiver Flüssigkeitshaushalt $> 20\text{ ml/kg}$ über 24 h
- Hyperglykämie (Plasma Glukose $> 110\text{ mg/dl}$), kein Diabetes

➤ Entzündungsparameter:

- Leukozytose $> 12.000/\text{mm}^3$ oder Leukopenie $< 4.000/\text{mm}^3$ oder $> 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild
- Plasma C-reaktives Protein $> 2\text{ standard deviation (SD)}$ über dem normalen Wert
- Plasma Procalcitonin $> 2\text{ SD}$ über dem normalen Wert

➤ Hämodynamische Parameter:

- arterielle Hypotension: systolischer Blutdruck $< 90\text{ mmHg}$, MAD $< 70\text{ mmHg}$ oder ein systolischer Blutdruckabfall $> 40\text{ mmHg}$
- gemischte venöse Sauerstoffsättigung $> 70\%$
- Herzindex $> 3,5\text{ l min}^{-1}\text{ m}^{-2}$

➤ Organdysfunktionsparameter:

- arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300\text{ mmHg}$
- akute Oligurie: Harnausscheidung $< 0,5\text{ ml kg}^{-1}\text{ h}^{-1}$ für mindestens 2 Stunden

- Kreatininanstieg $\geq 0,5$ mg/dl
- Gerinnungsstörungen: *international normalized ratio* $> 1,5$ oder partielle Thromboplastinzeit > 60 Sekunden
- *Ileus*: abwesende Darmgeräusche
- Thrombozytopenie $< 100.000/\text{mm}^3$
- Hyperbilirubinämie: Plasma Bilirubin-Gesamtwert > 4 mg/dl
- **Gewebeparaparameter:**
 - Hyperlaktatämie > 3 mmol/l
 - verminderte Rekapillarierungszeit oder kapillare Marmorierung

III. Schwere Sepsis

Sepsis mit Organkomplikation(en) und einem Kriterium aus:

- Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium
- Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$ bei Ausschluss einer akuten Blutung oder immunologischer Ursachen
- Arterielle Hypoxämie: $\text{P}_a\text{O}_2 \leq 75$ mmHg oder ein $\text{P}_a\text{O}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ -Verhältnis von ≤ 250 mmHg unter Sauerstoffapplikation bei Ausschluss einer manifesten Herz- oder Lungenerkrankung
- Renale Dysfunktion: Diurese von $\leq 0,5$ ml/kg/h für mindestens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $>$ zweifach oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches
- Metabolische Azidose: *Base Excess* ≤ 5 mmol/l oder eine Laktatkonzentration $>$ eineinhalbmal oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches

IV. Septischer Schock

Sepsis mit Hypotension:

- systolischer arterieller Blutdruck < 90 mmHg, ein mittlerer arterieller Blutdruck < 60 mmHg oder ein systolischer Blutdruckabfall > 40 mmHg trotz Vasopressoreinsatz, Hypotonie ist nicht durch andere Ursachen zu erklären

(Bone et al. 1992; Levy et al. 2003)

2.5.5 Verfahren zur Diagnosesicherung

Die ERCP dient der Darstellung der Gallen- und Pankreasgänge. Zuerst wird mit einem Endoskop die *Papilla Vateri* aufgesucht, hier münden der *Ductus choledochus* und der *Ductus pancreaticus* ins *Duodenum*. Durch Kontrastmittel, das über die Papille in die Gallenwege und den Pankreasgang appliziert wird, können die Gänge röntgenologisch dargestellt werden. Zudem können, wenn erforderlich, direkt kleinere Eingriffe - wie zum Beispiel das Entfernen von *Casts* - oder Probeentnahmen vorgenommen werden (Hengesbach et al. 2013).

Die MRCP ist eine kontrastmittelunterstützte Magnetresonanztomographie der Gallenwege und des Bauchspeicheldrüsengangs. Das Kontrastmittel wird intravenös verabreicht. Hierbei können im Gegensatz zur ERCP keine diagnostischen oder therapeutischen Eingriffe vorgenommen werden. Es fällt keine Strahlenbelastung an (Hengesbach et al. 2013).

2.6 Datenschutz und Anzeige bei der Ethikkommission

Die Durchführung der Studie gemäß den Richtlinien „Datenschutzmaßnahmen bei Forschungsvorhaben und in klinischen Prüfungen“ der medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen wurde am 25.11.2015 der Ethik-Kommission und dem Datenschutzbeauftragten angezeigt (Antragsnummer 6/12/15An). Ein gesondertes Ethikvotum war aufgrund der retrospektiven Auswertung nicht personenbezogener Daten nicht erforderlich.

2.7 Datenauswertung und statistische Methoden

Gemäß den geltenden Datenschutzrichtlinien wurden die Daten der für die Studie relevanten Patienten anonymisiert auf einem UMG-eigenen Server zur weiteren Bearbeitung gespeichert. Diese erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2016 (Microsoft, Redmond, USA).

Da die Patientenzahl in der vorliegenden Studie mit 30 Patienten relativ gering war, wurden die Daten ausführlich deskriptiv beschrieben. Die hierfür erstellten Diagramme wurden mit Excel erstellt. Die statistische Auswertung (Spearman-Korrelation) und die Darstellung der statistisch evaluierten Daten erfolgten mittels der Software Statistica, Version 12 englisch 2015, (StatSoft, Tulsa, USA). Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=5\%$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Basisdaten

3.1.1 Alter und Geschlecht

Die Patientenkohorte bestand aus 30 Patienten. Davon waren 21 männliche und neun weibliche Patienten.

Das Alter der Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation lag im Median bei 59 Jahren. Die Altersspanne reichte von 27 bis 83 Jahre.

3.1.2 Patientengewicht

Zur Berechnung des Patientengewichtes wurde der BMI (kg/m^2) verwendet. Kein Patient der Studie war untergewichtig ($\text{BMI} < 18,5$), elf Patienten waren normalgewichtig ($\text{BMI} 18,5\text{-}24,9$) und 19 Patienten übergewichtig ($\text{BMI} \geq 25$) (Abbildung 3). Die Kategorie Übergewicht wurde weiter unterteilt in Präadipositas ($\text{BMI} 25\text{-}29,9$; 14 Patienten), Adipositas Grad I ($\text{BMI} 30\text{-}34,9$; zwei Patienten), Adipositas Grad II ($\text{BMI} 35\text{-}39,9$; ein Patient) und Adipositas Grad III ($\text{BMI} \geq 40$; zwei Patienten).

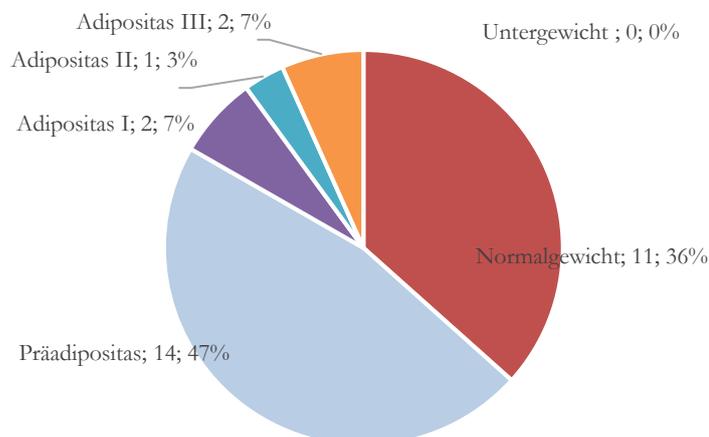


Abbildung 3: Body-Mass-Index der Patienten (Anzahl; %)

3.1.3 Vorerkrankung und Vormedikation

Nur sieben von 30 Patienten hatten bei Aufnahme keine Vorerkrankungen. In Abbildung 4 sind die erhobenen Vorerkrankungen der restlichen Patienten aufgeführt. Hier waren Mehrfachnennungen möglich, sodass die Gesamtzahl der Vorerkrankungen deutlich größer als die Anzahl der Patienten ist. Es bestand eine Häufung bei den Vorerkrankungen aHT (57%),

KHK (20%), Alkohol- (20%) und Nikotinabusus (17%). Ein Patient mit Z. n. Cholezystektomie wurde in die Studie eingeschlossen, da bei der Aufnahme keine Anzeichen erkennbar waren, dass die Cholezystektomie zu Beschwerden geführt hatte.

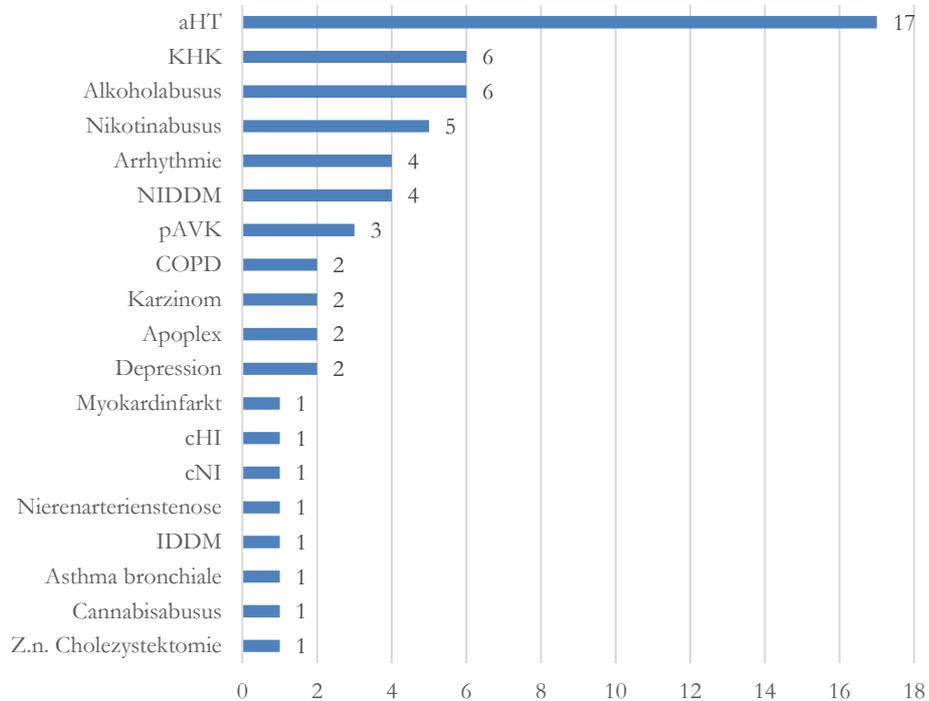


Abbildung 4: Vorerkrankungen der Patienten

Bis zur Aufnahme nahmen zwölf von 30 Patienten keine Medikamente ein. Abbildung 5 zeigt, welche Medikamentengruppen von den verbleibenden 18 Patienten eingenommen wurden. Sieben Patienten nahmen andere als die genannten Medikamente ein.

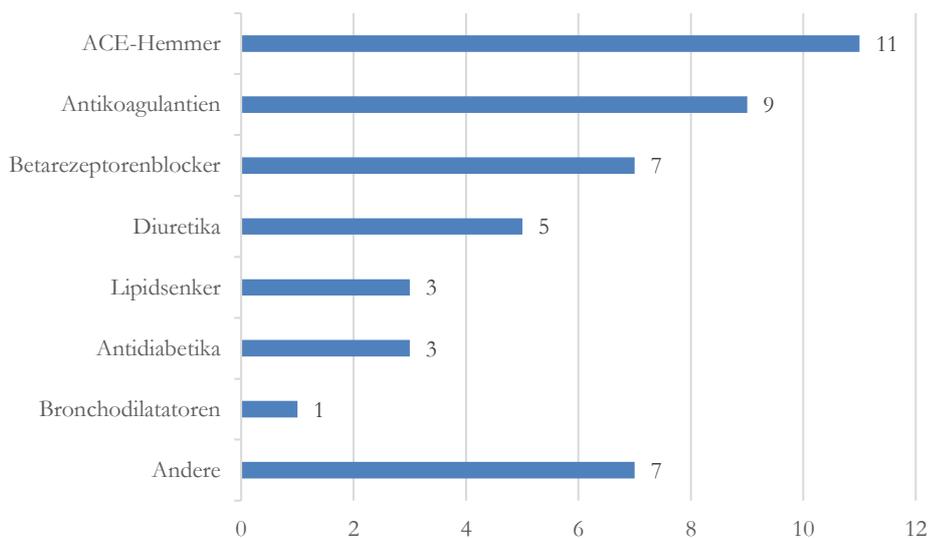


Abbildung 5: Vormedikation der Patienten

3.1.4 Primäres Krankheitsbild

Die vorliegende Studie untersuchte Einflussfaktoren der SC-CIP bei kritisch kranken Patienten mit neurologischem Krankheitsbild. Tabelle 2 zeigt die Hauptdiagnosen bei Aufnahme auf die Intensivstation.

Tabelle 2: Hauptdiagnosen der Patienten

Hauptdiagnosen	Anzahl	%
Schädel-Hirn-Trauma	15	50
Ischämischer Hirninfarkt	9	30
Intrazerebrale parenchymatöse Blutung	2	6,7
Aneurysmatische Subarachnoidalblutung	4	13,3

Die Hauptdiagnose SHT konnte anhand des initialen GCS weiter unterteilt werden in leichtes SHT (GCS 13-15, drei Patienten), mittelschweres SHT (GCS 9-12, sieben Patienten) und schweres SHT (GCS \leq 8, fünf Patienten).

3.2 Klinische Parameter bis Cholestase-Beginn

3.2.1 Cholestase-Parameter

Bei 23 Patienten wurde durch einen γ -GT-Wert \geq 1000 U/l und bei vier Patienten durch eine Bilirubinverdopplung (\geq 2,4 mg/dl) der Beginn der Cholestase festgelegt. Bei drei Patienten waren gleichzeitig beide Parameter erhöht. Bei zwei Patienten konnten Sepsis oder Hämolyse als beeinflussende Faktoren für die Erhöhung des Bilirubins nicht ausgeschlossen werden. Bei diesen beiden Patienten wurde der γ -GT-Wert als Leitwert für die Cholestase gewählt.

3.2.2 SAPS II und APACHE II

Innerhalb der ersten 24 Stunden auf Intensivstation wiesen 83% der Patienten einen SAPS II Score, der nicht mit einer hohen Krankheitsschwere einhergeht, auf. Zum gleichen Zeitpunkt zeigten 70% der Patienten einen APACHE II Score auf, der ebenfalls nicht mit einer hohen Krankheitsschwere assoziiert ist (Abbildung 6).

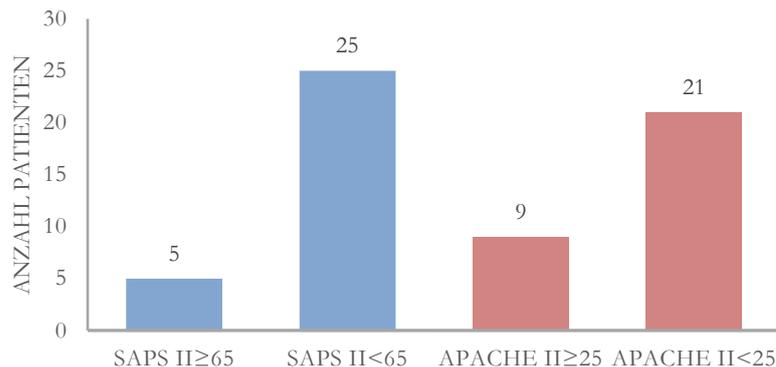


Abbildung 6: Krankheitsschwere-Scores der Patienten bei Aufnahme

3.2.3 Sedierung mit Ketamin-Racemat

Alle Patienten wurden mit den Medikamenten Midazolam, Propofol und/oder Ketamin-Racemat sediert.

Gesamtdosismengen an Ketamin-Racemat betragen je nach Patient 29 bis 173 g. Wie in Abbildung 7 dargestellt, bekamen 86,3% der Patienten eine hohe Sedierungsdosis (≥ 3 mg/kg KG/h), 13,7% eine mittlere Dosierung (0,41-2,9 mg/kg KG/h) und kein Patient eine niedrige Dosis ($\leq 0,4$ mg/kg KG/h) an Ketamin-Racemat.

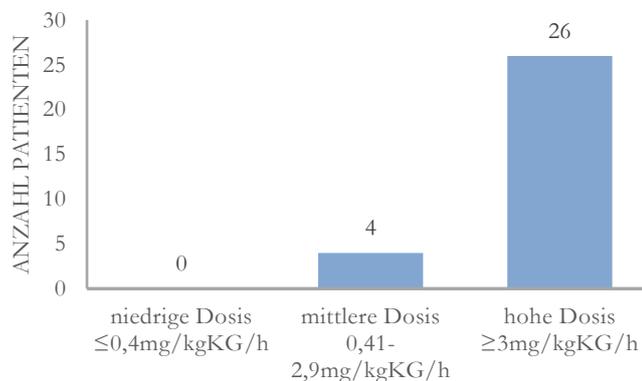


Abbildung 7: Durchschnittliche Dosierung Ketamin-Racemat pro Patient

3.2.4 Noradrenalin-Therapie

Im Betrachtungszeitraum wurde 27 von 30 Patienten Noradrenalin verabreicht. Auch hier wurde eine kumulative Dosis für jeden Patienten errechnet, die von 0 mg bis 300 mg reichte. 10% der Patienten erhielten kein Noradrenalin, 17% der Patienten eine niedrige, 63% eine mittlere und 10% eine hohe durchschnittliche Dosierung Noradrenalin (Abbildung 8).

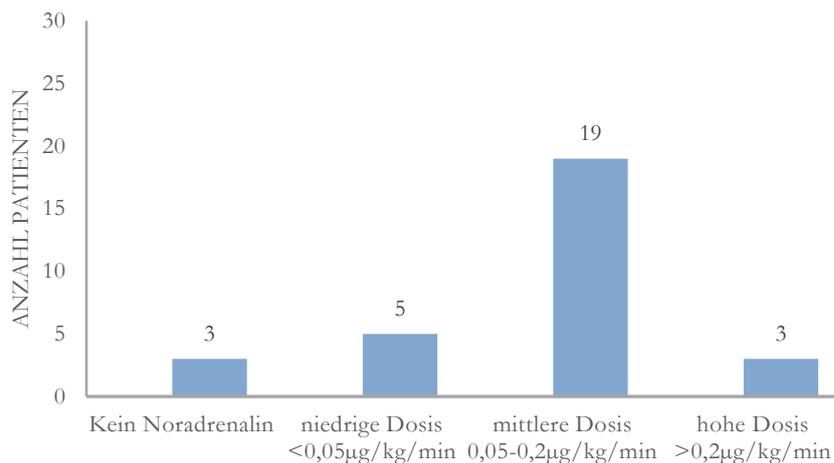


Abbildung 8: Durchschnittliche Dosierung Noradrenalin pro Patient

Zudem wurde die Höchstdosierung für mindestens eine Stunde errechnet. Drei Patienten wurde demnach eine niedrige, 14 Patienten eine mittlere und zehn Patienten eine hohe Dosis Noradrenalin für mindestens eine Stunde verabreicht, wie in Abbildung 9 veranschaulicht.

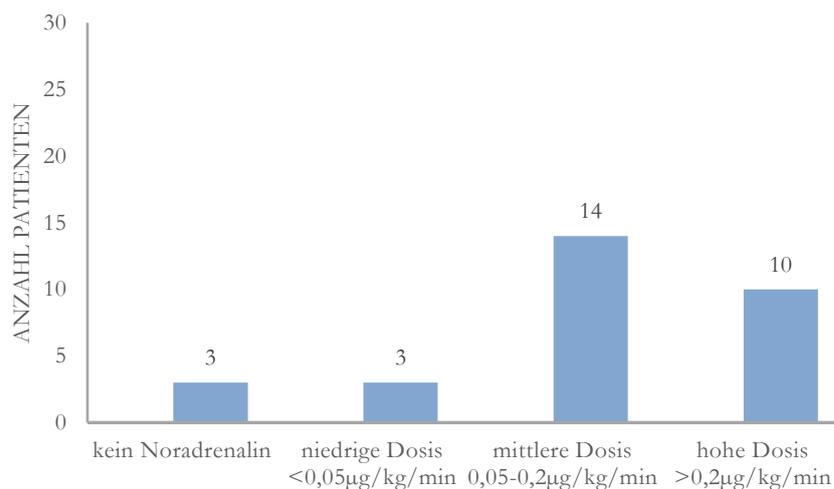


Abbildung 9: Höchstdosierung Noradrenalin für mindestens eine Stunde pro Patient

3.2.5 Antiinfektiva-Therapie

Eine antibiotische und/oder antimykotische Medikamenten-Therapie erhielten 29 (96,7%) der 30 Patienten.

3.2.6 Beatmung

Alle Patienten wurden beatmet. Der P_{aO_2}/F_{iO_2} war bei allen 30 Patienten < 200 mmHg und bei 21 Patienten (70 %) < 100 mmHg während die Patienten am Beatmungsgerät angeschlossen waren. Der PEEP betrug bei neun Patienten (30 %) für mehr als eine Stunde > 10 mbar (Abbildung 10).

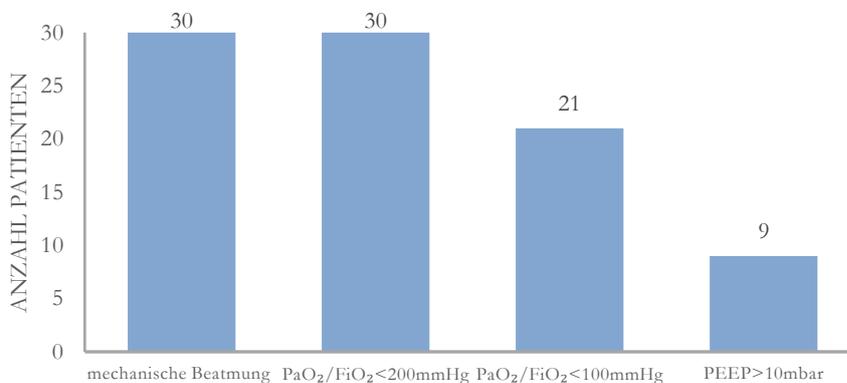


Abbildung 10: Beatmung der Patienten

3.2.7 Mittlerer arterieller Blutdruck

Der mittlere arterielle Blutdruck betrug bei drei Patienten (10%) für mehr als eine Stunde weniger als 65 mmHg trotz Volumen- und/oder Katecholamintherapie. Bei 27 (90%) war der MAD im Betrachtungszeitraum ≥ 65 mmHg.

3.2.8 SIRS/Sepsis

Ein SIRS bekamen 43,3% der Patienten, eine Sepsis entwickelten 28 (93,3%) Patienten, 27 Patienten sogar eine schwere Sepsis. Von den 27 Patienten mit schwerer Sepsis erlitten 17 zudem einen septischen Schock, wie in Abbildung 11 verdeutlicht.

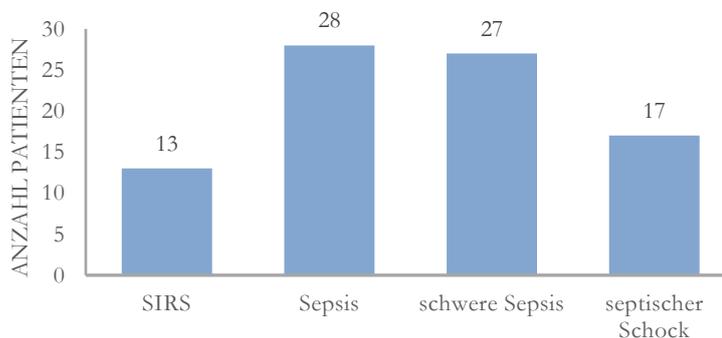


Abbildung 11: Verteilung SIRS, Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock

3.2.9 Parenterale Ernährung

Parenteral ernährt wurden neun Patienten (30%). Die übrigen 21 Patienten (70%) benötigten keine parenterale Ernährung

3.2.10 Transfundierte Erythrozytenkonzentrate

Eine Transfusion von EKs war bei 18 Patienten (60%) nicht erforderlich. Dagegen erhielten zwölf Patienten (40%) EK-Transfusionen. Abbildung 12 zeigt die Verteilung der Anzahl an transfundierten EKs.

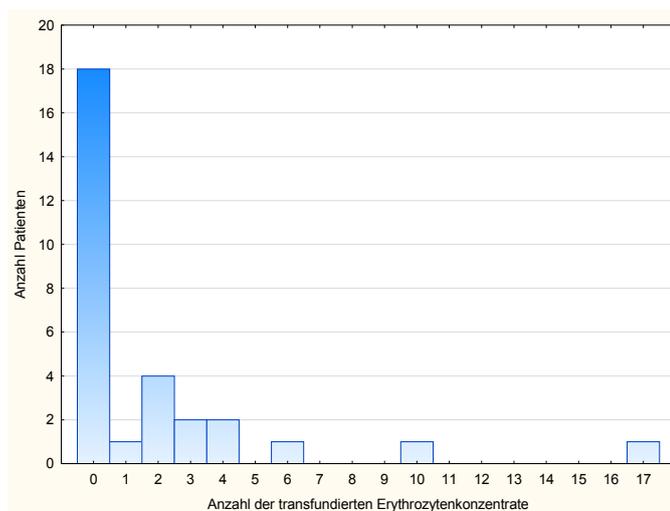


Abbildung 12: Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate pro Patient

3.2.11 Dialyse und ECMO

Lediglich zwei Patienten (6,7%) mussten einer Dialyse-Therapie unterzogen werden. Kein Patient benötigte eine ECMO-Therapie.

3.3 Charakterisierung des klinischen Verlaufs bis Cholestase-Beginn

3.3.1 Liegedauer auf Intensivstation

Die Patienten lagen durchschnittlich 32,6 Tage auf einer der Intensivstationen. Die mediane Liegedauer auf Intensivstation betrug 29,5 Tage. Die Spannweite reichte von 19 bis 58 Tagen. Die Patienten wurden anschließend auf eine Normalstation der UMG oder in eine Rehabilitationsklinik verlegt. Keiner der Patienten verstarb während des betrachteten Intensiv-aufenthaltes.

3.3.2 Liegedauer auf Intensivstation bis Cholestase-Beginn

In Abbildung 13 ist für jeden Patienten der jeweilige Tag des Cholestase-Beginns dargestellt.

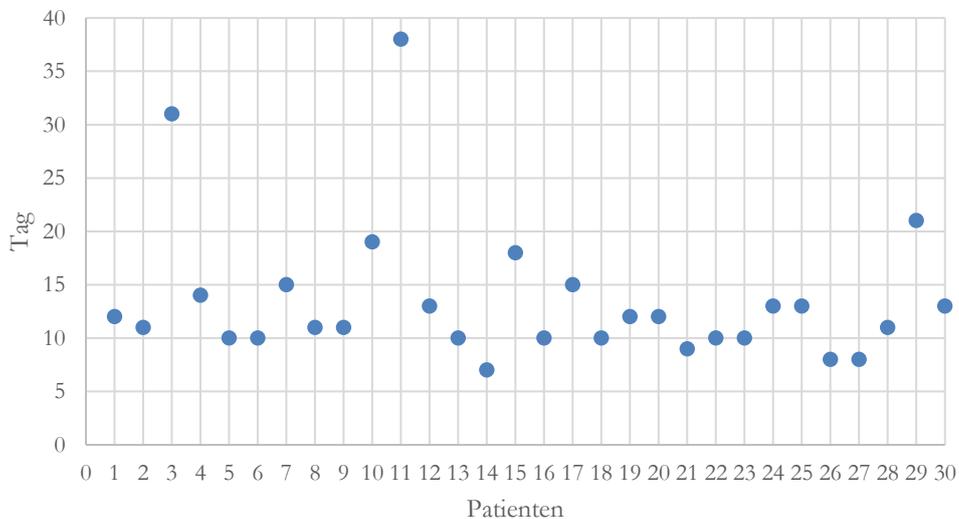


Abbildung 13: Pro-Patient-Cholestase-Beginn in Tagen

Im Durchschnitt betrug die Zeitspanne von Krankenhausaufnahme bis Cholestase-Beginn $13,5 (\pm 6,6)$ Tage, Median 11,5 Tage.

Nach Unterteilung der Patienten anhand ihrer Krankheitsschwere (SAPS II und APACHE II) in jeweils zwei Gruppen (hohe Krankheitsschwere und keine hohe Krankheitsschwere) und Berechnung der durchschnittlichen Dauer in Tagen bis Cholestase-Beginn, setzte die Cholestase bei Patienten mit einer hohen Krankheitsschwere erst später (SAPS II ≥ 65 nach 15,6 Tagen und APACHE II ≥ 25 nach 17,9 Tagen) als in der jeweiligen Vergleichsgruppe ein. Allerdings waren in den Gruppen mit hoher Krankheitsschwere, die Extremwerte (siehe obenstehende Abbildung 13) enthalten. In dem Wert SAPS II ≥ 65 war der Extremwert 31 Tage bis Cholestase-Beginn und in dem Wert APACHE II ≥ 25 die beiden Extremwerte 31 und 38 Tage bis Cholestase-Beginn enthalten.

Nach Berechnung ohne diese Extremwerte glichen sich die Scores im Hinblick auf den Beginn der Cholestase auf SAPS II ≥ 65 nach 11,75 Tagen und APACHE II nach 13,1 Tagen an.

3.3.3 Sedierungstage bis Cholestase-Beginn

Im Durchschnitt wurden die Patienten 9,8 Tage sediert, Standardabweichung 2,6 Tage. Der Median lag bei 10 Tagen. Die Sedierungsspanne reichte von 5 bis 15 Tagen.

3.3.4 Antiinfektiva-Tage bis Cholestase-Beginn

Im Durchschnitt wurden die Patienten 9,5 (\pm 6) Tage mit Antiinfektiva therapiert. Der Median lag bei 9,5 Tagen. Die Spanne der Antiinfektiva-Tage reichte von 0 bis 35 Tagen.

3.3.5 Beatmungstage bis Cholestase-Beginn

Im Durchschnitt wurden die Patienten 12,1 (\pm 3,8) Tage beatmet. Der Median lag bei 11 Tagen. Die Spannweite der Beatmung reichte von 7 bis 24 Tagen.

3.3.6 Parenterale Ernährungstage bis Cholestase-Beginn

Im Durchschnitt wurden die Patienten 1,9 (\pm 3,5) Tage parenteral ernährt. Der Median lag bei 0 Tagen. Die Spannweite reichte von 0 bis 13 Tagen.

3.3.7 Dauer Dialyse und ECMO bis Cholestase-Beginn

Im Durchschnitt wurden die Patienten 0,3 (\pm 1,3) Tage dialysiert. Der Median lag bei 0 Tagen. Die Spannweite reichte von 0 bis 7 Tagen. Kein Patient erhielt eine ECMO-Therapie.

3.3.8 Zusammenfassung durchschnittlicher Anteil Therapietage bis Cholestase-Beginn

Im Folgenden ist der durchschnittliche Anteil an Therapietagen bis zum Cholestase-Beginn, das heißt der Zeitpunkt an dem die SC-CIP laborchemisch auffällig wurde, jeweils für die einzelnen Maßnahmen: Sedierung, Beatmung, Gabe von Antiinfektiva, parenterale Ernährung, Dialyse und ECMO dargestellt (Abbildung 14).

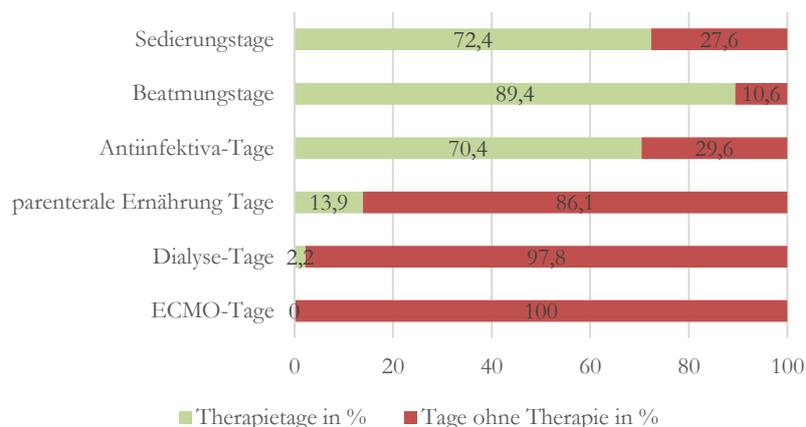


Abbildung 14: Durchschnittlicher Anteil Therapietage bis Cholestase-Beginn

3.3.9 Korrelationsanalyse

Die metrischen Variablen Sedierungstage, Beatmungstage, Antiinfektiva-Tage, Dialyse-Tage und ECMO-Tage wurden mit dem Betrachtungszeitraum (Beginn der Cholestase in Tagen) korreliert. Ziel war es, mit Hilfe dieser statistischen Methoden einen möglichen Zusammenhang zwischen den jeweiligen Therapietagen und dem Cholestase-Beginn aufzuzeigen.

Signifikant korrelierte der Beginn der Cholestase mit den Beatmungstagen ($p < 0,001$) und den Antiinfektiva-Tagen ($p < 0,001$). Für diese beiden Korrelationen wurde zur Veranschaulichung jeweils ein Scatterplot-Diagramm erstellt.

Bei den Beatmungstagen bestand eine hoch positive Korrelation zum Cholestase-Beginn in Tagen (Spearman-Korrelationskoeffizient $R=0,948495$), wie in Abbildung 15 aufgezeigt.

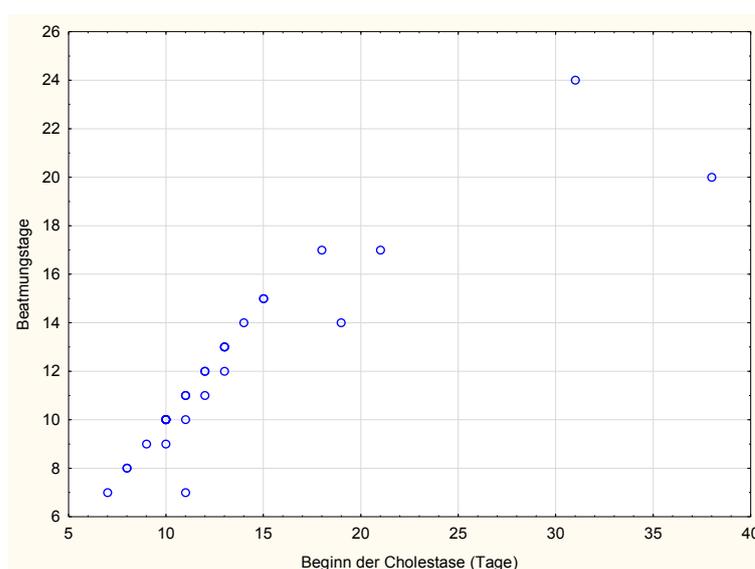


Abbildung 15: Beginn der Cholestase (in Tagen) gegen Beatmungstage

Ebenfalls signifikant, korrelierten die Antiinfektiva-Tage und der Cholestase-Beginn in Tagen (Spearman-Korrelationskoeffizient $R=0,792990$), dargestellt in Abbildung 16.

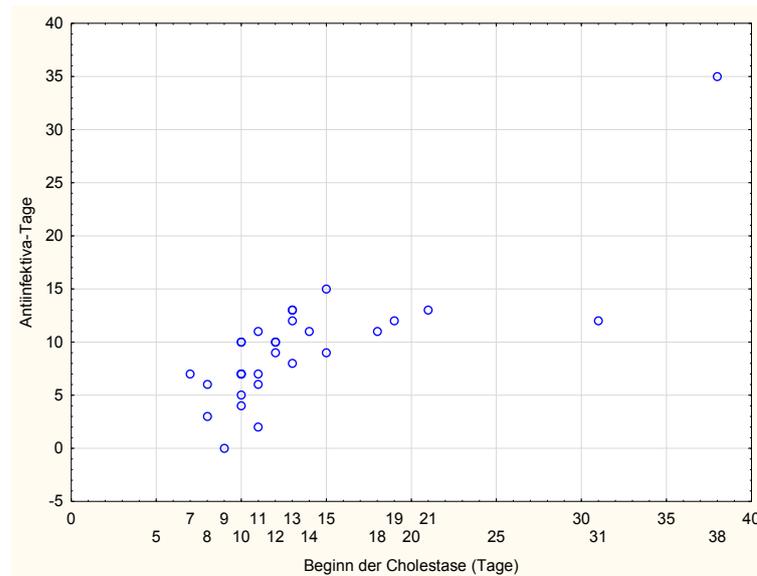


Abbildung 16: Beginn der Cholestase (in Tagen) gegen Antiinfektiva-Tage

3.4 Diagnosesicherung

3.4.1 ERCP/MRCP

Bei insgesamt 28 Patienten wurde eine ERCP zur Diagnosesicherung durchgeführt, 21 ERCP-Untersuchungen wurden in der UMG und sieben ERCP-Untersuchungen in der Asklepios Stadtklinik Bad Wildungen durchgeführt. Bei zwei Patienten wurde eine MRCP zur Diagnosesicherung in den Asklepios Kliniken Schildautal Seesen herangezogen (Abbildung 17).

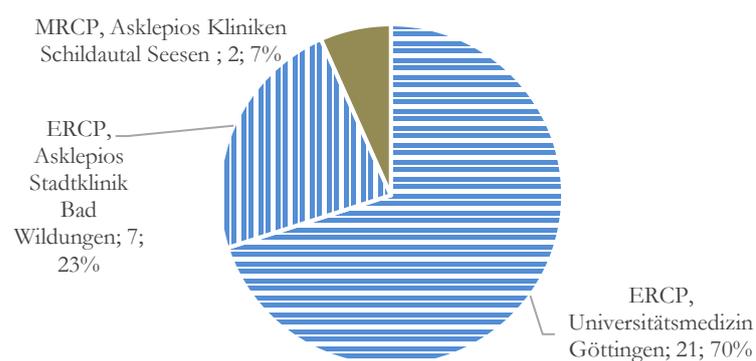


Abbildung 17: Verfahren zur Diagnosesicherung

3.4.2 Erregernachweis

Bei 28 ERCP-Untersuchungen wurde 22 Mal kein Erregernachweis, bei den restlichen sechs ERCPs wurde ein Erregernachweis der Gallenflüssigkeit durchgeführt. In allen sechs Fällen wurde mindestens ein Erreger nachgewiesen.

Tabelle 3 enthält eine Übersicht über die nachgewiesenen Erreger bei den sechs Patienten. Dieser erfolgte in fünf von sechs Fällen nicht bei der diagnosesichernden ERCP, sondern einer weiteren, zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführten ERCP.

Tabelle 3: Mikrobiologischer Erregernachweis

Patient	Mikrobiologischer Erregernachweis von:	Bei Diagnosesicherung:
Patient 1	<i>Enterococcus faecalis</i>	später
	<i>Candida albicans</i>	
	<i>Staphylococcus epidermis</i>	
Patient 2	<i>Enterococcus faecium</i>	später
	<i>Staphylococcus epidermis</i>	
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	
Patient 3	<i>Escherichia coli</i>	ja
Patient 4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	später
	<i>Candida famata</i>	
Patient 5	<i>Enterobacter cloacae</i>	später
	<i>Streptococcus mitis</i>	
Patient 6	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	später
	<i>Enterococcus faecium</i>	

3.4.3 Zeitraum Cholestase-Beginn bis Diagnosesicherung durch ERCP/MRCP

Bei zwölf Patienten (40%) erfolgte die Diagnosesicherung durch ERCP oder MRCP innerhalb des ersten Monats nach Beginn der Cholestase. Bei zehn Patienten (33,3%) wurde diese innerhalb des zweiten Monats, jeweils bei drei Patienten (10%) innerhalb des dritten und vierten Monats und bei jeweils einem Patienten (3,3%) innerhalb des fünften und des zwölften Monats nach Beginn der Cholestase vorgenommen, wie in Abbildung 18 verdeutlicht.

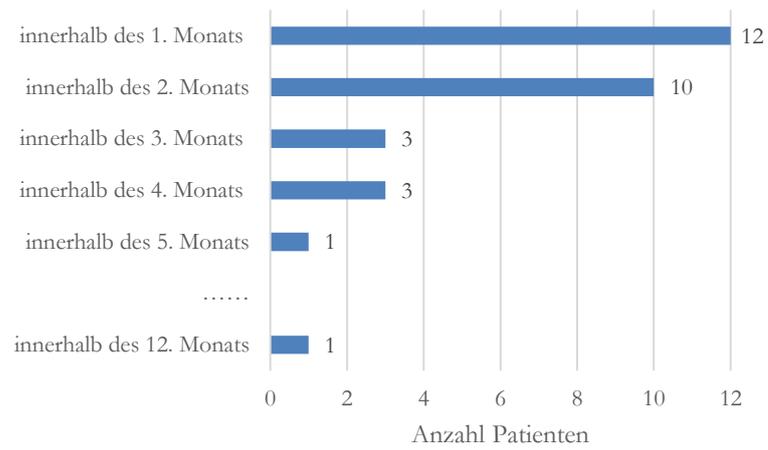


Abbildung 18: Beginn der Cholestase bis Diagnosesicherung durch ERCP oder MRCP (in Monaten)

4 Diskussion

4.1 Erkenntnisse aus Basisdaten

Die Patientenkohorte bestand aus 30 Patienten, davon 70% männlich und 30% weiblich. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei $58,3 \pm 14,2$ Jahren, der Median bei 59 Jahren. Die Geschlechts- und Altersverteilung entspricht weitestgehend den Daten in der Literatur (Ben-Ari et al. 2015; Leonhardt et al. 2015b; Voigtlander et al. 2015; Weig et al. 2012). Festzuhalten ist, dass deutlich mehr Männer als Frauen von der Erkrankung betroffen zu sein scheinen. Die Ursachen sind bis jetzt nicht bekannt (Kirchner und Ruemmele 2015).

Fettleibigkeit und intraperitoneales Fett wurden bei Weig et al. (2012) als Risikofaktoren für die Entstehung von SC-CIP vermutet. In unserer Studie waren lediglich fünf Patienten (17%) fettleibig ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), sodass wir diese Vermutung mit unseren Ergebnissen nicht untermauern können.

Von den Patienten waren 77% vorerkrankt, 23% der Patienten hatten keine Vorerkrankungen. Bei unseren Patienten dominierten die kardiovaskulären Erkrankungen mit aHT (57%) und KHK (20%). Vor Aufnahme nahmen 60% der Patienten Medikamente ein, die übrigen 40% nahmen keine Medikamente ein. ACE-Hemmer (37%) und Antikoagulantien (30%) waren die am häufigsten verordneten Medikamente zur Therapie der – wie oben erwähnt – stark vertretenen kardiovaskulären Erkrankungen. Alkohol- und Nikotinabusus mit 20% bzw. 17% wurden relativ häufig genannt. Zu den Ausschlusskriterien unseres Studiendesigns zählte das Vorhandensein einer hepatologischen Vorerkrankung in Anlehnung an die Beschreibung des Krankheitsbildes anderer Autoren (Ben-Ari et al. 2015; Benninger et al. 2005; Engler et al. 2003; Gelbmann et al. 2007; Jaeger et al. 2006; Kirchner und Ruemmele 2015; Kulaksiz et al. 2008; Leonhardt et al. 2015b). Lediglich bei einem der eingeschlossenen Patienten war eine lange zurückliegende Cholezystektomie ohne Beschwerden bekannt. Wie und ob eine bestehende Lebererkrankung und eine SC-CIP zusammenhängen, kann nicht gesagt werden (Hadem et al. 2016). Die Betrachtung dieser Fragestellung gehörte ebenfalls nicht zur Zielsetzung unserer Studie. Vorerkrankungen und Vormedikationen lassen aufgrund ihrer Heterogenität ebenfalls keine Rückschlüsse auf einen möglichen Zusammenhang zur Entwicklung einer SC-CIP zu.

Um die Krankheitsschwere bei Einlieferung der Patienten auf Intensivstation einordnen zu können, wurden die Krankheitsschwere-Scores SAPS II und APACHE II im Rahmen dieser Studie erhoben. Unsere Annahme, dass SC-CIP besonders häufig als Komplikation bei Patienten mit einer initial hohen Krankheitsschwere auftreten würde, hat sich ähnlich wie bei Weig et al. (2012) nicht bestätigt und spielt aus unserer Sicht bei der Entstehung einer SC-CIP keine entscheidende Rolle.

4.2 Cholestase-Parameter und Cholestase-Beginn

Die anfänglichen Anzeichen für die Entwicklung einer SC-CIP sind rasch steigende Cholestasewerte und die Symptome *Icterus*, *Pruritus*, Bauchschmerzen im rechten oberen abdominalen Quadranten (Ruemmele et al. 2009). In der Literatur werden die Cholestase-Parameter Bilirubin-Gesamtwert, γ -GT-Wert, AP-Wert und die Transaminase-Werte Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) beschrieben.

Neuere Studien indizieren, dass bei einer SC-CIP der Beginn der Cholestase durch einen deutlich erhöhten γ -GT-Wert eingeleitet werden könnte (Leonhardt et al. 2015a). Cholestatische Erkrankungen werden aber auch häufig mit einer frühen Erhöhung der AP assoziiert (Gelbmann und Schoelmerich 2008; Gelbmann et al. 2007; Ruemmele et al. 2009; Weig et al. 2012). In dieser Studie wurde auf den AP-Wert als Indikator verzichtet, da der Wert auf den beiden Intensivstationen der UMG selten gemessen wurde und somit nicht herangezogen werden konnte. Für die vorliegende Studie wurde ein γ -GT-Wert ≥ 1000 U/l (Gelbmann und Schoelmerich 2008; Hadem et al. 2016; Ruemmele et al. 2009) und/oder ein Bilirubin-Gesamtwert $\geq 2,4$ mg/dl (Leonhardt et al. 2015b) als Cholestase-Beginn definiert. Ein γ -GT-Wert ≥ 1000 U/l liegt 16-fach über dem oberen Normwert und war bei 87% unserer Patienten zu Beginn der Cholestase zu verzeichnen, lediglich 23% der Patienten wiesen eine Erhöhung des Bilirubin-Gesamtwerts $\geq 2,4$ mg/dl auf. Eine gleichzeitige Erhöhung beider Parameter über den definierten Schwellenwerten trat nur bei 10% der Patienten auf. In unserer Studie zeigt sich analog zu den erwähnten Studien, dass sich ein stark erhöhter γ -GT-Wert als Leitwert für eine sich entwickelnde SC-CIP anbietet.

Die Zeitspanne bis Cholestase-Beginn betrug in unserer Studie 13,5 Tage. Der Median lag bei 11,5 Tagen. Leonhardt et al. (2015b) dagegen definieren in ihrer Studie den Beginn der Cholestase schon bei einer Verdopplung des oberen γ -GT-Normwertes und erhalten somit einen deutlich früheren Zeitpunkt – der Median liegt bei sieben Tagen. Hier sind die beiden Studien zwar nur begrenzt vergleichbar, da die Definition des Schwellenwertes für den Cholestase-Beginn – bei Leonhardt schon bei einer Verdopplung und der in unserer Studie bei einer 16-fachen Erhöhung des oberen Normwertes – unterschiedlich festgelegt wurde. Wird allerdings auch die Darstellung des Verlaufs der Leberenzymwerte eines typischen SC-CIP-Patienten bei Leonhardt et al. (2015a) betrachtet, so wird hier nach etwa zehn Tagen ein γ -GT-Wert ≥ 1000 U/l erreicht und damit eine ähnliche Entwicklung wie in unserer Studie (Median 11,5 Tage) aufgezeigt. Zudem macht der rasante Anstieg des γ -GT-Wertes deutlich, wie rasch sich eine SC-CIP, nicht nur bei unseren Patienten, entwickelt. Auch in anderen Studien variieren der Zeitpunkt des Cholestase-Beginns sowie die als Indikatoren herangezogenen Cholestase-Parameter bei einer SC-CIP. Nach zehn bis zwanzig Tagen kommt es bei Hadem et al. (2016) zur Cholestase. Bei Jaeger et al. (2006) wird der Cholestase-Beginn mit einem Median von 6,5 Tagen angegeben. Bei Kulaksiz et al. (2008) liegt die Bandbreite

des Cholestase-Beginns zwischen einer und vier Wochen. Es gibt bis jetzt noch keine Kombination von Laborparametern, die eine SC-CIP zuverlässig vorhersagen könnte (Kirchner und Ruummele 2015). Dies ist auch ein Grund, warum die Diagnose der Erkrankung leicht versäumt werden kann (Ruummele et al. 2009). Bei einer SC-CIP normalisieren sich die Leberenzymwerte/Cholestase-Parameter nicht (Kirchner und Ruummele 2015; Voigtlander et al. 2015) und die Symptome bleiben bestehen (Ruummele et al. 2009). Der in dieser Untersuchung dargestellte prägnante Anstieg des γ -GT-Wertes ≥ 1000 U/l innerhalb von 7-20 Tagen einer Intensivtherapie ist ein hilfreicher Indikator für eine sich entwickelnde SC-CIP und sollte umgehend zu einer wegweisenden Diagnostik (ERCP/MRCP) führen. Zwar etablierte sich γ -GT als Leitwert, aber die Schwellenwerte, die den Beginn der Cholestase definieren, werden in den einzelnen Studien unterschiedlich gewählt. Nicht nur die Vergleichbarkeit der Studien wird somit erschwert, auch der Zeitpunkt eines möglichen Beginns einer SC-CIP ist damit unterschiedlich definiert. Möglicherweise ist auch schon eine Verdopplung des γ -GT-Werts als Leitwert für eine mögliche SC-CIP – wie bei Leonhardt et al. (2015b) – sinnvoll, um frühzeitig ein Monitoring auf der Intensivstation einzuleiten, und um bei persistierender Erhöhung des γ -GT-Werts eine Verdachtsdiagnose an die weiterbehandelnden Stationen oder Rehabilitationskliniken weiterzugeben.

4.3 Zusammenfassung möglicher Risikofaktoren

Ketamin ist ein gut analgetisch, aber nur schwach hypnotisch wirksames Anästhetikum. Zwar werden Spontanatmung und Schutzreflexe unter Ketamin kaum beeinflusst, aber eine Ketaminmonotherapie wird von unangenehmen Traumerlebnissen oder deliranten Erregungen begleitet. Therapeutisch erfolgt aus diesem Grund zusätzlich die Gabe von Benzodiazepinen oder Propofol (Spies et al. 2009). Auch die Patienten in dieser Studie erhielten eine kombinierte Therapie von Ketamin, Propofol und Midazolam. Ketamin wird parenteral verabreicht und bei diagnostischen und chirurgischen Eingriffen sowie in der Analgosedierung eingesetzt (Livertox 2016). In der neurologischen Intensivmedizin spielt Ketamin eine wichtige Rolle. Ketamin könnte sogar die Eigenschaft besitzen, den intrakraniellen Druck erfolgreich bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (SAB) zu reduzieren (Von der Brellie et al. 2017). Aufgrund seiner halluzinogenen Wirkung ist Ketamin, besonders in Asien, auch als Rauschmittel bekannt (Livertox 2016). Pharmakologisch betrachtet ist die Wirkungsweise von Ketamin sehr komplex. Am besten erforscht ist die zentral analgetische Wirkung von Ketamin im Zusammenspiel mit N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren im Gehirn (Noppers et al. 2011). Aber der Wirkungszusammenhang mit zahlreichen anderen Rezeptoren ist noch nicht hinreichend bekannt. Ketamin gilt als sicher und gut verträglich. Über eine Reihe von Nebenwirkungen, meist temporärer Natur – wird aber in der Literatur berichtet, darunter auch neuerdings lebertoxische Nebenwirkungen (Radvansky et al. 2015; Turkish et al. 2013; Yu et al. 2014). Diese könnten bei der Entstehung der SC-CIP eine Rolle spielen.

Schon 1980 berichteten Dundee et al. in einer Studie über eine ungewöhnliche Erhöhung der Cholestase-Parameter nach gynäkologischen Operationen (mittlere Dauer 30 ± 2 min) unter Ketamin. In dieser Studie erhielten 34 Patientinnen ohne Lebererkrankungen und mit Leberenzymwerten in der Norm vor OP nach dem Zufallsprinzip eine Narkose mit oder ohne Ketamin. Die Ketamin-Dosis lag bei 3,6-3,7 mg/kg KG/OP-Dauer 30 Minuten. Postoperativ wurden am dritten/vierten und am 13. bis 15. Tag vier Leberenzymwerte gemessen. Während in den beiden Gruppen bei sieben bzw. acht Patientinnen lediglich ein Leberenzymwert erhöht war, gab es in der Ketamin-Gruppe weitere sechs Patientinnen mit mindestens zwei deutlich erhöhten Cholestase-Parametern. Am auffälligsten waren γ -GT – bis zu 7-fach über dem Normwert sowie ALT – bis zweifach über Normwert, wobei der Testunterschied am dritten/vierten Tag am signifikantesten war. Als ursächlich für diese Veränderungen im hepatobiliären System wurde die Gabe von Ketamin angesehen. Ob aber die Ketamin-induzierte Erhöhung der Leberwerte bei dieser Patientengruppe auf eine Zellnekrose zurückzuführen war oder ob sie eher durch reversible Prozesse, wie z. B. einen erhöhten Leberstoffwechsel, ausgelöst wurden, sind neben der Vermutung, dass die systemische Ausschüttung von Katecholaminen durch Ketamin sich auf den Leber-Blutfluss auswirkte, auch heute noch aktuelle Erklärungsansätze (Dundee et al. 1980). Festzuhalten ist aus unserer Sicht aber, dass bereits eine hohe Dosis Ketamin ≥ 3 mg bei einer im Vergleich zu unserer Studie sehr kurzen Anwendungsdauer zu einer deutlichen Erhöhung von γ -GT führen kann. Alle Patienten in unserer Studie erhielten mindestens eine mittlere Dosis, 26 von 30 Patienten erhielten Ketamin über 3 mg/kg KG/h. Zudem wurden in unserer Studie weit höhere Ketamingaben von bis zu 7,91 mg/kg KG/h dokumentiert. Auch wenn die Pathogenese weiterhin unbekannt ist, erscheinen Komplikationen im biliären System durch den Einsatz von Ketamin in hohen Dosen wahrscheinlich.

Die Nebenwirkungen von Ketamin auf die Leber sind auch durch Fallschilderungen von Ketamin-Abusus hauptsächlich aus Hongkong und Taiwan in den letzten Jahren in den Fokus gerückt (Lo et al. 2011; Turkish et al. 2013; Wong et al. 2014). Bisher waren als Nebenwirkungen bei Ketamin-Abusus eher Nieren- und Blasenenerkrankungen mit Entzündungen, Zystitis und morphologischen Veränderungen der Blasenwand bekannt. Turkish et al. (2013) schildern einen Fall von Ketamin-Abusus eines 21-jährigen Mannes mit einer Krankengeschichte mit akutem Nierenversagen, einer beidseitigen *Hydronephrose*, rezidivierender *Pyelonephritis* sowie dauerhaft erhöhten Leberwerten. Als Zeichen für die anhaltende Cholestase, die sich nur zeitweise unter Antibiose besserte, wurden Höchstwerte von AP 537 U/l und γ -GT 1544 U/l erreicht. Eine *Hepatitis* sowie andere Lebererkrankungen konnten ausgeschlossen werden. Eine Leberbiopsie zeigte deutliche konzentrische Fibrosen um Gallenwege unterschiedlicher Größe, übereinstimmend mit einer PSC oder SSC. Die interlobulären Gallengänge wiesen verdickte Basalmembranen und leichte Entzündungsproblematiken auf. Nach mehrmonatiger Abstinenz besserten sich die Leberwerte deutlich. Eine MRCP zeigte normale intra- und extrahepatische Gallenwege ohne Dilatation oder Obstruktion. Turkish et al.

(2013) weisen aber explizit darauf hin, dass eine unauffällige MRCP nach Absetzen von Ketamin mit einem Zustand wie bei einer Cholangitis der kleinen Gallenwege zu vergleichen ist. Eine Cholangiographie fällt dann trotz biliärer Obstruktion in der Regel negativ aus. Diese Fallstudie stellt einen direkten Zusammenhang zwischen den bei Ketamin-Abusus und einer sklerosierenden Cholangitis zu beobachtenden Leberschäden her. Auch Wong et al. (2014) beschreiben in ihrer Querschnittsstudie an 297 Patienten, Durchschnittsalter 25 ± 4 Jahre, aus dem urologischen Behandlungszentrum für Jugendliche des *Prince of Wales Hospital*, Hongkong mit dauerhaftem, chronischen Ketamin-Abusus und Dysfunktionen im Urogenitaltrakt, dass 9,8% der Patienten eine Cholestase (Bilirubin, AP und/oder ALT zweifach über oberem Normwert) entwickelten. Schädigungen der großen und kleinen Gallenwege sowie eine Leberfibrose bei zwei Patienten wurden diagnostisch über MRCP und/oder Leberbiopsien abgesichert. Wong et al. (2014) kommen zu dem Ergebnis, dass Ketamin-Abusus zu Schädigungen des hepatobiliären Systems bis hin zur Fibrose führen kann.

Alle Patienten unserer Studie haben mittlere, meist hohe Ketamingaben über einen längeren Zeitraum im Rahmen ihres Intensivaufenthaltes erhalten und eine SC-CIP entwickelt. Auch wenn dies kaum mit einem Missbrauch dieser Substanz über Monate oder Jahre vergleichbar sein dürfte, untermauert unsere Studie die Hypothese, dass Ketamin bei der Entstehung einer SC-CIP beteiligt sein könnte. Auch Leonhardt et al. (2015b) schließen in ihrer Studie, in der 15 von 16 Patienten Ketamin-Infusionen vor Cholestase-Beginn erhielten, einen ungünstigen Effekt von Ketamin auf den Krankheitsverlauf nicht aus. Das amerikanische *National Institutes of Health*, Bethesda, hat die von Turkish et al. (2013) beschriebene Fallstudie in die *Livertox Database* aufgenommen. Bei chronischem oder intermittierendem Einsatz von Ketamin werden mögliche Nebenwirkungen des biliären Systems mit Unregelmäßigkeiten in den intra- und extrahepatischen Gallengängen aufgeführt, ähnlich wie bei den bekannten Nebenwirkungen in den Harnwegen. Die Pathogenese dieser Komplikationen ist nicht bekannt. Aber es wird vermutet, dass die hohen Konzentrationen von Ketamin-Metaboliten in Urin und Galle einen direkten toxischen Schaden an der Schleimhaut verursachen könnten. Ketamin wird in der Leber über das Zytochrom-P450-System metabolisiert. Es ist denkbar, dass der Schaden an den Epithelzellen der Gallenwege durch Ketamin selbst oder durch ein möglicherweise toxisches Zwischenprodukt bei der Ketamin-Metabolisierung entsteht. Bei Absetzen des Ketamins bessern sich die Leberwerte in der Regel langsam. Ein allein durch Ketamin ausgelöstes Leberversagen oder eine auf Ketamin zurückzuführende Leberzirrhose ist allerdings nicht bekannt (Livertox 2016).

Auch beim Einsatz von S-Ketamin in der chronischen Schmerztherapie bei *complex regional pain syndrome type 1* (CPRS-1) Patienten wird über eine lebertoxische Wirkung berichtet. Sechs CPRS-1 Patienten wurde für 100 Stunden S-Ketamin in einer Dosierung von 10-20 mg/h im Abstand von 16 Tagen verabreicht. Nach der zweiten Behandlung trat bei drei von sechs Patienten eine Erhöhung der vier Cholestase-Parameter dreifach über dem Normwert auf. Dies führte zum Abbruch der Studie, da ein repetitiver langfristiger Einsatz von Ketamin-

Infusionen innerhalb kurzer Zeit das Risiko von Leberzellschäden darstellt (Noppers et al. 2011).

Ketamin besitzt einen weiteren Nebeneffekt, der im Rahmen der auslösenden Faktoren einer SC-CIP eine Rolle spielen könnte. Ketamin stimuliert indirekt das kardiovaskuläre System durch Aktivierung des sympathischen Systems und bewirkt damit unter anderem die systemische Ausschüttung von Katecholaminen. Die kardiovaskuläre Stimulation setzt schon bei niedrig dosierten Ketamin-Infusionen ein und ist charakterisiert durch Tachykardie und Bluthochdruck (Niesters et al. 2014). Dieser vasokonstriktorische Effekt ist in der Intensivmedizin nicht unwillkommen, doch er kann zur Erhöhung des intraabdominellen Druckes und einer Minderversorgung im Splanchnikus-Gebiet führen (Thomas et al. 2014). Gerade das biliäre Epithel reagiert empfindlich und schnell auf ischämische Schädigung, da die Gallenwege und insbesondere die intrahepatischen Gallengänge ausschließlich arteriell über die *A. hepatica* versorgt werden (Gelbmann und Schoelmerich 2008).

Katecholamine werden in der Intensivmedizin zur Kreislaufstabilisierung und Schockbehandlung verabreicht. Alle in der Literatur bis 2009 beschriebenen SC-CIP-Fälle erhielten eine Katecholamintherapie (Ruemmele et al. 2009). Gelbmann und Schoelmerich et al. (2008) gingen von einer Beeinträchtigung der mesenterialen Durchblutung durch hohe Katecholamingaben und damit von einer möglichen Rolle der Katecholamine bei der Pathogenese einer SC-CIP aus. Allerdings erhielten in unserer Studie nur 10% der Patienten eine hohe Dosis Noradrenalin, 63% eine mittlere und 16% eine niedrige Dosis. Den restlichen 10% wurde kein Noradrenalin verabreicht. Auch bei Betrachtung der Höchstdosierung von Noradrenalin für mindestens eine Stunde, haben in unserer Studie lediglich ein Drittel der Patienten eine hohe Dosis bekommen. Hohe Dosen Noradrenalin spielen in unserer Studie – ähnlich wie bei Leonhardt et al. (2015b) – keine entscheidende Rolle. Von der Brellie et al. (2017) weisen in ihrer Studie zur Sedierung von SAB-Patienten unter Ketamin darauf hin, dass die Dosierung von Vasopressoren unter Ketamin bei 56,3% der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Ketamin signifikant reduziert werden konnte. Möglicherweise ist auch nicht die Höhe der Dosis, sondern die Dauer der Behandlung entscheidend (Kirchner et al. 2012). In ihrem Kongressbeitrag (Kongress Viszeralmedizin 2012, gemeinsamer Kongress der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie) legten Kirchner et al. (2012) ihre Auswertungen von 50 septischen Intensivpatienten dar, die eine SC-CIP oder eine *non-obstructive cholestasis in critically ill patients* (NOC-CIP) entwickelten hatten. Während Patienten mit SC-CIP mit mittleren Dosierungen signifikant länger behandelt wurden, erhielten Patienten mit NOC-CIP eine höhere Dosierung von Katecholaminen in einem kürzeren Zeitraum. Da wir in unserer Studie keine Kontrollgruppe hatten, können wir hier keine Aussage treffen. Festzuhalten bleibt aber, dass die Gabe von Noradrenalin in unserer Studie kein Einflussfaktor im engeren Sinne ist, da nicht alle Patienten mit Katecholaminen therapiert wurden bzw. nur ein kleinerer Teil Noradrenalin in hoher Dosierung erhielt.

Ein weiterer möglicher Risikofaktor, der ebenfalls mit der niedrigen Ischämietoleranz der intrahepatischen Gallenwege, insbesondere des Gallenwegsepithels, in Verbindung gebracht wird, ist die Beatmungsstrategie (Engler et al. 2003; Gelbmann et al. 2007; Kulaksiz et al. 2008; Leonhardt et al. 2015b; Weig et al. 2012). In unserer Studie wurden ebenfalls alle Patienten beatmet. Bei 70% der Patienten lag der P_aO_2/F_iO_2 sogar unter 100 mmHg. Zwar unterscheiden sich die Studien in Einteilung und Verteilung der Werte, aber alle untermauern die These, dass eine ischämische Schädigung des Gallenwegsepithels mit seinen empfindlichen Cholangiozyten durch Störungen in der Makrozirkulation (*A. hepatica*) und/oder Mikrozirkulationsstörungen des peribiliären vaskulären Plexus z. B. durch reduzierte Oxygenierung des arteriellen Blutflusses zur Pathogenese der SC-CIP entscheidend beiträgt (Kirchner und Ruemmele 2015). Zudem ist die Regenerationsfähigkeit der Cholangiozyten reduziert (Thomas et al. 2014). Im Gegensatz zur dualen Versorgung des Leberparenchyms durch die *A. hepatica* und die Pfortader, werden die intra- und extrahepatischen Gallenwege ausschließlich durch Verästelungen der *A. hepatica*, dem peribiliären vaskulären Plexus, versorgt (Deltenre und Valla 2006). Eine Ischämie der Gallenwege als Risikofaktor für eine SC-CIP, z. B. durch eine ausgeprägte Oxygenierungsstörung, ist aus unserer Sicht wahrscheinlich.

In der letzten Zeit wurde auch der Bedeutung des venösen Abflusses mehr Beachtung geschenkt (Thomas et al. 2014). Auch eine schwere hämodynamische Instabilität mit einem MAD unter 65 mmHg trotz Volumen- und/oder Katecholamintherapie für mehr als eine Stunde kann zu einer Minderversorgung im Splanchnikus-Gebiet führen. Leonhardt et al. (2015b) beschrieben in ihrer Studie ein Kollektiv von 16 Patienten (100%) mit einem MAD < 65 mmHg für ein bis zwei Stunden. In unserer Studie lagen nur 10% der Patienten für mehr als eine Stunde in diesem Bereich. Ein sehr niedriger MAD als Risikofaktor lässt sich hier also nicht belegen. Möglicherweise reicht aber eine weniger schwere hämodynamische Instabilität schon aus, um eine Ischämie in den intrahepatischen Gallenwegen auszulösen. Auch ein Anstieg des intrathorakalen Druckes z. B. durch Erhöhung des PEEP kann zu einer Drosselung der Durchblutung führen (Thomas et al. 2014). Bei 30% unserer Patienten lag zwar der PEEP > 10 mbar, aber nicht signifikant genug, um hier Einschätzung des PEEP als Risikofaktor für die Entstehung einer SC-CIP vorzunehmen.

Bei 29 von 30 Patienten wurde eine Antiinfektiva-Therapie im Rahmen eines SIRS bzw. einer Sepsis durchgeführt. Ähnlich wie in anderen Studien wurden viele verschiedene Antibiotika-substanzen/-klassen im Rahmen der empirischen und erregerspezifischen Sepsis-Therapie eingesetzt (Kulaksiz et al. 2008; Leonhardt et al. 2015b). Aus diesem Grund halten Leonhardt et al. (2015b) die pathogenetische Bedeutung einer Antibiotika-Therapie im Allgemeinen für gering. Dies wird durch die vorliegende Untersuchung ebenfalls bestätigt.

Der Cholestase-Beginn mit γ -GT-Werten ≥ 1000 U/l in unserem Patientengut zeigt, dass die Schädigung des biliären Systems zu einem sehr frühen Zeitpunkt (Median 11,5 Tage, durchschnittliche Zeitspanne 12,1 Tage) während der intensivmedizinischen Behandlung eintritt. Der Fokus unserer Studie liegt aus diesem Grund auf dem Zeitraum von Beginn des

Intensivaufenthaltes bis zum Einsetzen der Cholestase, um herauszufiltern, welche Ereignisse in diesem frühen Stadium eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese einer SC-CIP spielen könnten. Pro Patient wurde die Anzahl der Sedierungs-, Antiinfektiva-, Beatmungs-, TPE-, Dialyse- und ECMO-Tage vor Cholestase-Beginn erfasst und der durchschnittliche Anteil der Therapietage bis Cholestase-Beginn berechnet. In den anschließenden Korrelationsanalysen fand sich nur in zwei Fällen ein signifikanter Spearman-Korrelationskoeffizient. TPE-, ECMO- und Dialyse-Tage sowie die Anzahl an Sedierungstagen korrelierten nicht mit dem Beginn der Cholestase (in Tagen). Diese Faktoren können demnach in unserer Studie nicht als Risikofaktoren bewertet werden. Hoch positiv korrelierten allerdings der Beginn der Cholestase (in Tagen) mit den Beatmungstagen (Spearman-Koeffizient $R=0,948495$) sowie signifikant der Beginn der Cholestase (in Tagen) mit der Anzahl der Antiinfektiva-Tage ($R=0,792990$). Die hoch positive Korrelation des Cholestase-Beginns mit den Beatmungstagen untermauert das Phänomen, dass die meisten der Patienten im Zeitraum der Cholestase-Entstehung beatmet waren. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Beatmung und Entstehung einer SC-CIP muss im Rahmen dieses statistischen Verfahrens zurückhaltend interpretiert werden. Der oben erläuterte Zusammenhang zwischen P_aO_2/F_iO_2 und möglicher Schädigung der Cholangiozyten durch eine Ischämie der Gallenwege bekommt durch die zeitliche Zuordnung allerdings ein noch größeres Gewicht für die Pathogenese einer SC-CIP. Die signifikante Korrelation des Cholestase-Beginns mit der Anzahl der Antiinfektiva-Tage erscheint sehr interessant, da eine Rolle antibiotischer Substanzen bei der Pathogenese einer SC-CIP in der Literatur – und auch in unserer Studie – eher ausgeschlossen wird. Interpretiert man die Antiinfektiva-Tage als Indikator für das Vorliegen einer Sepsis und bezieht mit ein, dass alle Patienten ein SIRS (43,3%) und/oder eine Sepsis (93,3%) bzw. einen septischen Schock (56,7%) vor Cholestase-Beginn entwickelten, so stellt ein SIRS oder eine Sepsis einen möglichen zentralen Risikofaktor bei der Entwicklung einer SC-CIP dar.

Die eingesetzten Antiinfektiva zur Herdsanierung waren sehr heterogen – wie bereits erläutert - und lassen keinen Rückschluss auf einen Zusammenhang zur Entstehung einer SC-CIP zu. Allerdings stellen diese Substanzen, da sie durch die Leber metabolisiert werden, eine zusätzliche Belastung für die Leber dar (Recknagel et al. 2012). Klinische Untersuchungen in den vergangenen Jahren erweiterten das pathophysiologische Verständnis von SIRS und Sepsis deutlich. Denn weniger die zugrundeliegende Infektion ist für die Schwere sowie ungünstige Prognose der Sepsis verantwortlich, sondern vielmehr die außer Kontrolle geratene Reaktion des Organismus auf diese Infektion. Die initialen Ereignisse sind je nach Auslöser z. B. schweres Trauma und/oder Toxin sowie Reaktionslage des Patienten unterschiedlich; die Reaktion des Organismus kann aber zu einem systemischen inflammatorischen *Response* Syndrom führen. Bei der Sepsis handelt es sich primär um eine Interaktion zwischen Krankheitserregern (z. B. Bakterien, bzw. deren Bestandteilen) und Leukozyten, die im Wesentlichen proinflammatorische Zytokine freisetzen. Die freigesetzten Mediatoren führen aber auch zu einer systemischen Aktivierung der Hämostase. Die Aktivierung von Monozyten,

Makrophagen sowie des Endothels stehen dabei im Zentrum des pathophysiologischen Modells. Die plasmatischen Kaskadensysteme – Gerinnungs- und Fibrinolyse-System- werden aktiviert, wobei die bei Sepsis beobachtete Gerinnungsaktivierung und Fibrinolysehemmung ihrerseits mit Leukozyten und Endothel interagiert und zur zunehmenden Beeinträchtigung der Mikrozirkulation beiträgt. Als klinisches Korrelat resultieren Organdysfunktionszustände. Neuere Studien legen nahe, dass neben der Bildung von mikrovaskulären Thromben, Endothelschädigungen sowie Aggregate von Leukozyten und Thrombozyten Anteil an der zur Organdysfunktion führenden Einschränkung der Perfusion im Bereich der Mikrozirkulation haben (Trappe und Riess 2005). Dies entspräche einem durch SIRS/Sepsis – induzierten Ischämieperfusionsschaden, der sich auch an dem Gallenwegsepithel manifestieren kann.

Die Leber spielt in der Wirtsantwort auf lebensbedrohliche Infektionen eine Schlüsselrolle (Lescot et al. 2012). Ihre Kapazität, toxische Substanzen mit der Galle auszuschleiden, scheint sehr empfindlich gegenüber inflammatorischen Prozessen zu sein. Bei einer Sepsis liegt häufig eine Störung der Gallebildung und der Exkretion von Toxinen vor (Bauer und Qualmann 2015). Auch SIRS kann die Gallenviskosität, das Gleichgewicht von Mukus, Bilirubin und Cholesterinkristallen, empfindlich stören und zu Gallenstau führen (Parry und Muiesan 2003). Auf molekularer Ebene wird die Herunterregulation von Transportproteinen an der Plasmamembran der Hepatozyten und die dadurch gestörte Produktion von Gallenflüssigkeit erforscht. Auch das Gallenwegsepithel ist aktiv an der Bildung der Galle beteiligt. Die kanalikuläre Galle der Hepatozyten wird von den Cholangiozyten in duktiläre Galle modifiziert. Die molekularen Mechanismen des Transportes über das Gallenwegsepithel sind noch nicht ausreichend geklärt, aber eine Störung bei der duktilären Gallebildung wird als Ursache von cholestatischen Erkrankungen vermutet (Elsing et al. 2003). Ist das fein abgestimmte Gleichgewicht zwischen Gallensäuren und Schutzmechanismen gestört, können die aggressiven hydrophoben Eigenschaften der Gallensäuren die Zellmembran der Cholangiozyten zerstören. Ein wichtiger Schutzfaktor ist beispielsweise die hepatozelluläre Sekretion von Phospholipiden über die Phospholipid-Exportpumpe *multidrug resistance-related protein 3* (MDR3). Wird das Transportprotein MDR3 herunterreguliert, geht der Anteil an Phospholipiden zurück und toxische Galle kann entstehen. Die Produktion toxischer Galle könnte ein wichtiger Faktor sein, der zu einer SC-CIP führen kann (Trauner et al. 2008). Toxische Galle kann auch aus Sicht von Leonhardt et al. (2015b) das biliäre Epithel empfindlich schädigen und vermutlich zu einer SC-CIP führen. Faktoren, die die Bildung von Transportproteinen hemmen können sind proinflammatorische Zytokine, Endotoxine und Ischämie (Trauner et al. 2007). Experimentelle Inflammationsmodelle zeigen diese Richtung auf, auch wenn dieser Zusammenhang noch nicht vollständig bewiesen ist. In einer klinischen Studie zeigte sich bei der Entwicklung eines SIRS die Freisetzung von Zytokinen und in jedem dieser Fälle entwickelte sich eine Cholestase. SIRS könnte also ein Risikofaktor für die Entwicklung to-

xischer Galle und damit einer SC-CIP sein (Leonhardt et al. 2015b). In unserer Studie entwickelten alle Patienten wie oben beschrieben nach Auftreten von SIRS und/oder Sepsis ebenfalls eine Cholestase. Zytokinfreisetzung wurde in unserer Studie nicht erfasst. Proinflammatorische Zytokine ($\text{TNF}\alpha$, IL-1 oder IL-6) können auch den hepatobiliären Transporter *multidrug resistance-related protein 2*, verantwortlich für die Bilirubin-Ausscheidung, hemmen. Zusätzlich führen Entzündungsmediatoren zu einer Herunterregulierung der Gallesalzexportpumpe BSEP. Beide Faktoren beeinflussen ebenfalls die Zusammensetzung der Galle (Keitel und Häussinger 2010). Ergebnisse aus der Grundlagenforschung zu Leberdysfunktionen bei Sepsis an Tiermodellen zeigen, dass eine Cholestase schon in einem sehr frühen Stadium der Sepsis auftritt und sowohl den Abbau körpereigener als auch körperfremder Substanzen beeinträchtigt. Dies könnte durch eine Veränderung des Gallensäurespektrums im Blutplasma aufgezeigt werden. Dieser Ansatz könnte auf Sicht neue Diagnosemethoden für eine deutlich frühere Diagnose von Leberdysfunktionen liefern (Recknagel et al. 2012). Proinflammatorische Zytokine werden nicht nur bei SIRS/Sepsis freigesetzt, sondern auch bei Polytrauma, schweren Verbrennungen, kardiologischen Operationen und großen Operationen. Umfangreiche Gewebeverletzung kann ebenfalls ein Auslöser für die Gerinnungskaskaden sein und zur Hyperkoagulation führen (Brohi et al. 2008). Insbesondere neurologische Traumata sind mit proinflammatorischer Zytokinfreisetzung verbunden (Hinson et al. 2015).

4.4 Diagnosesicherung und Behandlung

In der vorliegenden Studie wurde zu 93% eine Diagnosesicherung durch eine ERCP und zu 7% eine Diagnosesicherung durch eine MRCP herangezogen.

Der Goldstandard der Diagnosesicherung bei Patienten mit Verdacht auf SC-CIP ist die ERCP (Ruemmele et al. 2009). Zu sehen sind hier unregelmäßige, perlenschnurartige Veränderungen der intrahepatischen Gallenwege und Kontrastmittelfüllungsdefekte in den zentralen Gallenwegen, die als *Casts* bezeichnet werden. Die ERCP bietet die Möglichkeit diese *Casts*, soweit zugänglich, zu entfernen. Bei instabilen Patienten mit Verdacht auf SC-CIP wird die Indikation für eine ERCP sehr kritisch gestellt, da es zu einer Papillotomie assoziierten Blutung und Infektion der Gallenwege kommen kann (Hadem et al. 2016). Bei einer MRCP kann es nicht zu der Komplikation einer septischen Cholangitis kommen (Imam et al. 2013). Kulaksiz et al. (2008) bestätigen, dass die MRCP helfen könnte die Erkrankung zu diagnostizieren, aber bezweifeln, dass eine MRCP bereits sehr kleine Kalibrierveränderungen der Gallenwege darstellen kann. Zudem hat die MRCP nur diagnostische und keine therapeutischen Möglichkeiten. Die Sensitivität einer Leberbiopsie ist geringer als bei einer ERCP (Voigtlander et al. 2012).

In der Studie von Voigtlander et al. (2015) wurde gezeigt, dass die Aspiration von Gallenflüssigkeit und der anschließende Erregernachweis sehr wichtig für die Anpassung der antibiotischen und antimykotischen Therapie sind. Kirchner und Rümmele (2015) haben bei fast allen Patienten Bakterien und/oder *Candida*-Spezies in der Gallenflüssigkeit nachgewiesen. Auch in unserer Studie war ein Erregernachweis, sofern dieser durchgeführt wurde, immer positiv. Am häufigsten wurden Enterokokken (*Enterococcus faecium* oder *Enterococcus faecalis*), Staphylokokken (*Staphylococcus epidermidis*) und Hefepilze (*Candida albicans* und *Candida famata*) nachgewiesen. Auch bei Voigtlander et al. (2015) und Gelbmann et al. (2007) dominierte eine Infektion mit *Enterococcus faecium* und *Enterococcus faecalis* bei einem Großteil der Patienten.

Bei 73% unserer Patienten erfolgte die Diagnosesicherung innerhalb von zwei Monaten nach Beginn der Cholestase, bis auf einen Patienten wurden die restlichen Fälle innerhalb von fünf Monaten diagnostiziert. Extensive *Cast*-Bildung führt zu Gallenstau und die hepatokanalikuläre Cholestase verursacht Obstruktion, bakterielle Cholangitis und Fibrose (Kirchner und Rümmele 2015). Gelbmann et al. (2007) legten eine biochemische Analyse von *Casts* von Patienten mit SC-CIP nach Lebertransplantation vor. Zwei Typen von *Casts* wurden identifiziert: Typ 1 bestand hauptsächlich aus Kollagen, vermutlich entstanden durch nekrotisches Gallenwegsepithelium, Typ 2 enthielt Gallekomponenten mit hohem Bilirubingehalt, vermutlich aus der obstruktiven Phase der SC-CIP. Der Verlauf einer SC-CIP stellt sich also in der *Cast*-Bildung dar. Ischämische und toxische Prozesse verursachen vermutlich die Zerstörung des Gallenwegsepithels in der Anfangsphase, während sich in Typ 2 die durch Obstruktion der Gallenwege eingeleitete, von Entzündungsprozessen begleitete Zerstörung des Leberparenchyms wiederfindet.

Die Möglichkeiten der Behandlung sind bei Patienten mit SC-CIP begrenzt (Voigtlander et al. 2012). Durch die ERCP mit EPT des *Sphinkter Oddi* und die Entfernung von *Casts* mit Hilfe von Ballonkatheter oder Dormiakörbchen kommt es zu einem verbesserten Galleabfluss (Jaeger et al. 2006). Die Gallenwege können zusätzlich mit einer nasobiliären Sonde mit salzhaltiger Lösung gespült werden (Gelbmann und Schoelmerich 2008). Um einen besseren Galleabfluss zu gewährleisten, können auch *Stents* eingesetzt werden (Kulaksiz et al. 2008). Zusätzlich kann mit der Gabe von mindestens 13-15 mg/kg KG/Tag UDCA therapiert werden (Gelbmann und Schoelmerich 2008). Zum einen soll die Gallebildung gefördert, zum anderen toxische Gallesalze aus dem enterohepatischen Kreislauf verdrängt werden (Li und Crawford 2004). Der Stellenwert von UDCA bei SC-CIP ist unklar. Bei anderen cholestatischen Erkrankungen wie beispielsweise der PSC hat sie aber einen positiven Effekt (Gelbmann und Schoelmerich 2008). Diese Maßnahmen können zu einer Verbesserung der laborchemischen Werte und der klinischen Symptomatik führen. Die fortschreitende Zerstörung und Sklerosierung der Gallenwege kann so aber nicht verhindert werden (Jaeger et al. 2006). In einem Fall in Frankreich wurde zusätzlich 100 mg Fenofibrat pro Tag mit Erfolg verabreicht. In der Studie zeigt UDCA allein wenig bis keine Wirkung auf die Cholestase,

aber die zusätzliche Gabe von Fenofibrat, aus einem völlig anderen Therapiegrund, führte zu einer erstaunlichen Verringerung des γ -GT-Wertes. Der Wirkungsmechanismus der Fibrate ist allerdings noch unklar (Belenotti et al. 2013). Rezidivierende Cholangitiden gehören häufig zum Krankheitsbild. Bei Voigtlander et al. (2015) erhielten die meisten Patienten bereits vor ERCP eine antibiotische Therapie, in 64% der Fälle musste die bestehende Therapie entsprechend dem Erregernachweis ausgeweitet oder modifiziert werden. *Enterococcus faecium* wurde, wenn entdeckt, bei mehr als 50% nicht suffizient abgedeckt. In 27% der Fälle wurde ein Antimykotikum hinzugefügt. Nach diesen Ergebnissen wäre eine initiale antimikrobielle Therapie mit Vancomycin und Piperacillin/Tazobactam \pm Fluconazole eine effektive Therapie bei Patienten mit SC-CIP. Ein anderer Ansatz wäre die Gabe von Vancomycin und Ceftazidim, um auch *Extended Spectrum β -Lactamase*-produzierende Bakterienstämme abzudecken. Bei Nichtanschlagen einer Antibiotika-Therapie sollte auf jeden Fall ein Antimykotikum in Betracht gezogen werden (Voigtlander et al. 2015). Ruemmele et al. (2009) schreiben, dass biliäre Infektionen mit hohen Dosen an Antibiotika behandelt werden müssen, damit die in den Gallenwegen ankommenden Medikamentenkonzentrationen ausreichend hoch sind. Die Progression der SC-CIP ist allerdings nicht zu verhindern und eine Lebertransplantation ist die einzige Heilungsoption (Kirchner und Ruemmele 2015).

5 Zusammenfassung

Diese Studie hat zur Zielsetzung, Risikofaktoren für die Entstehung einer SC-CIP aufzuzeigen und auf ihre Relevanz zu überprüfen.

Die Studie ist eine retrospektive Datenanalyse (01/2010 bis 11/2015) von klinischen Variablen aus dem Patientendatenmanagementsystem ICCA. Die Patientensuche durch die drei Datenquellen ergab 239 Patienten, von denen 30 die Kriterien einer SC-CIP mit zerebraler Pathologie erfüllten. Die Erfassung klinischer Variablen erfolgte im Zeitfenster von Beginn des Intensiv Aufenthaltes bis Beginn der Cholestase. Der Cholestase-Beginn wurde definiert: Bilirubin-Gesamtwert $\geq 2,4$ mg/dl und/oder γ -GT-Wert ≥ 1000 U/l. Die Diagnosesicherung erfolgte durch ERCP oder MRCP.

Die Hauptergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: 70% der Patienten waren männlich, 83% der Patienten wiesen innerhalb der ersten 24 Stunden auf Intensivstation einen SAPS II, der nicht mit einer hohen Krankheitsschwere einhergeht, auf. Ein Ketamin-Racemat in hoher Dosierung (≥ 3 mg/kg KG/h) erhielten 87%. Alle Patienten wurden beatmet. Der P_aO_2/F_iO_2 lag bei allen Patienten < 200 mmHg. Bei lediglich 10% der Patienten betrug der MAD für mehr als eine Stunde < 65 mmHg trotz Volumen- und/oder Katecholamintherapie. Der Beginn der Cholestase wurde bei 23 Patienten durch einen γ -GT-Wert ≥ 1000 U/l festgelegt. Alle Patienten entwickelten ein SIRS oder eine Sepsis. Signifikant korrelierten der Beginn der Cholestase mit den Beatmungstagen ($p < 0,001$ und $R=0,948495$) sowie mit den Antiinfektiva-Tagen ($p < 0,001$ und $R=0,792990$).

Wir beschreiben das bisher größte Kollektiv an Patienten mit SC-CIP und zerebraler Pathologie. Eine statistische Evaluation von Risikofaktoren war bedingt durch die geringe Fallzahl nicht möglich. Zuvor postulierte Auslöser in kritisch kranken Patienten, wie Anzahl transfundierter EK, MAD < 65 mmHg, Adipositas, prolongierte Bauchlage und PEEP > 10 mbar konnten jedoch für dieses Patientenkollektiv ausgeschlossen werden. Im Gegensatz zu anderen Studien konnte eine hohe Katecholamindosierung als Risikofaktor nicht belegt werden. Noradrenalin ist in unserer Studie kein Einflussfaktor im engeren Sinn, da nicht alle Patienten mit Katecholaminen therapiert wurden. Wir konnten - wie andere Studien auch - keinen gemeinsamen pathogenen Weg der Antiinfektiva-Therapie erkennen. TPE-, ECMO- und Dialyse-Tage sowie die Anzahl an Sedierungstagen korrelierten nicht mit dem Beginn der Cholestase (in Tagen). Somit können diese Faktoren in dem untersuchten Patientenkollektiv nicht als Risikofaktoren bewertet werden.

Die Krankheitsschwere ist multifaktoriell bedingt. Der in dieser Untersuchung dargestellte prägnante Anstieg des γ -GT-Wertes ≥ 1000 U/l innerhalb von 7-20 Tagen einer Intensivtherapie ist ein hilfreicher Indikator für eine sich entwickelnde SC-CIP. SIRS/Sepsis und ein geringer P_aO_2/F_iO_2 , als Auslöser für eine Ischämie der Gallenwege, konnten als potentielle

Einflussfaktoren bestätigt werden. Neuroprotektive Sedierungen mit hoher Ketamin-Dosis sollten kritisch hinterfragt und als potentieller Auslöser einer SC-CIP angesehen werden.

Wenn ein Erregernachweis bei ERCP durchgeführt wurde, war dieser stets positiv. Die Möglichkeiten der Behandlung sind bei SC-CIP-Patienten begrenzt. Die Progression der SC-CIP ist nicht zu verhindern und eine Lebertransplantation die einzige Heilungsoption.

6 Literaturverzeichnis

Literatur

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

Belenotti P, Guervilly C, Grandval P, Benyamine A, Ene N, Serratrice J, Petit P, Laugier R, Papazian L, Weiller PJ (2013): [Ischemic cholangitis in intensive care unit: favourable outcome with ursodesoxycholic acid and fenofibrate]. *Rev Med Interne* 34, 110-113

Ben-Ari Z, Levingston D, Weitzman E, Haviv-Yadid Y, Cohen-Ezra O, Weiss P, Zuckerman E, Inbar Y, Amitai M, Rimon U, et al. (2015): Secondary sclerosing cholangitis following major burn. *Ann Hepatol* 14, 695-701

Benninger J, Grobholz R, Oeztuerk Y, Antoni CH, Hahn EG, Singer MV, Strauss R (2005): Sclerosing cholangitis following severe trauma: description of a remarkable disease entity with emphasis on possible pathophysiologic mechanisms. *World J Gastroenterol* 11, 4199-4205

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ (1992): Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. the accp/sccm consensus conference committee. american college of chest physicians/society of critical care medicine. *Chest* 101, 1644-1655

Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Schultz MJ, Levi M, Mackersie RC, Pittet JF (2008): Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma* 64, 1211-1217; discussion 1217

Deltenre P, Valla DC (2006): Ischemic cholangiopathy. *J Hepatol* 44, 806-817

Dundee JW, Fee JP, Moore J, McIlroy PD, Wilson DB (1980): Changes in serum enzyme levels following ketamine infusions. *Anaesthesia* 35, 12-16

EASL (2009): EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 51, 237-267

Elsing C, Schlenker T, Stremmel W (2003): Diagnostik der Cholangiopathien. *Dtsch Arztebl* 100, A 2955-2959

Engler S, Elsing C, Flechtenmacher C, Theilmann L, Stremmel W, Stiehl A (2003): Progressive sclerosing cholangitis after septic shock: a new variant of vanishing bile duct disorders. *Gut* 52, 688-693

Gelbmann CM, Schoelmerich J (2008): Sekundär sklerosierende Cholangitis bei Intensivpatienten. *Gastroenterologie* 1, 45-50

Gelbmann CM, Ruemmele P, Wimmer M, Hofstadter F, Gohlmann B, Endlicher E, Kullmann F, Langgartner J, Schoelmerich J (2007): Ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 102, 1221-1229

Hadem J, Schneider A, Manns MP: sekundär sklerosierende Cholangitis. In: Manns MP, Schneidewind S (Hrsg.): *Praxis der Hepatologie*. Springer, Berlin Heidelberg 2016, 221-226

Hengesbach S, Hinkelbein J, Genzwürker H, Neuhaus C, Kollrack Y, Knauß A: *Checkliste Medical Skills*. Thieme, Stuttgart 2013

Hinson HE, Rowell S, Schreiber M (2015): Clinical evidence of inflammation driving secondary brain injury: a systematic review. *J Trauma Acute Care Surg* 78, 184-191

Imam MH, Talwalkar JA, Lindor KD (2013): Secondary sclerosing cholangitis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Liver Dis* 17, 269-277

Jaeger C, Mayer G, Henrich R, Gossner L, Rabenstein T, May A, Guenter E, Ell C (2006): Secondary sclerosing cholangitis after long-term treatment in an intensive care unit: clinical presentation, endoscopic findings, treatment, and follow-up. *Endoscopy* 38, 730-734

Keitel V, Häussinger D (2010): neue Erkenntnisse zu Gallensäuretransportern in der Leber – Relevanz für die Klinik? *HepNet Journal* 2, 10-11

Kirchner GI, Ruemmele P (2015): Update on Sclerosing Cholangitis in Critically Ill Patients. *Viszeralmedizin* 31, 178-184

Kirchner GI, Ruemmele P, Wimmer M, Göhlmann B, Hartl J, Langgartner J, Salzberger B, Gelbmann CM (2012): Cholestatische Lebererkrankungen bei septischen Intensivpatienten: Nicht-obstruktive Cholestase versus Sekundär sklerosierende Cholangitis. *Z Gastroenterol* 50, V19

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985): APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13, 818-829

Kulaksiz H, Heuberger D, Engler S, Stiehl A (2008): Poor outcome in progressive sclerosing cholangitis after septic shock. *Endoscopy* 40, 214-218

Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993): A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama* 270, 2957-2963

Leonhardt S, Veltzke-Schlieker W, Adler A, Schott E, Eurich D, Faber W, Neuhaus P, Seehofer D (2015a): Secondary Sclerosing Cholangitis in Critically Ill Patients: Clinical Presentation, Cholangiographic Features, Natural History, and Outcome: A Series of 16 Cases. *Medicine (Baltimore)* 94, e2188

Leonhardt S, Veltzke-Schlieker W, Adler A, Schott E, Hetzer R, Schaffartzik W, Tryba M, Neuhaus P, Seehofer D (2015b): Trigger mechanisms of secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Crit Care* 19, 131

Lescot T, Karvellas C, Beaussier M, Magder S (2012): Acquired liver injury in the intensive care unit. *Anesthesiology* 117, 898-904

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G (2003): 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 29, 530-538

Li MK, Crawford JM (2004): The pathology of cholestasis. *Semin Liver Dis* 24, 21-42

Lo RS, Krishnamoorthy R, Freeman JG, Austin AS (2011): Cholestasis and biliary dilatation associated with chronic ketamine abuse: a case series. *Singapore Med J* 52, e52-55

Niesters M, Martini C, Dahan A (2014): Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol* 77, 357-367

Noppers IM, Niesters M, Aarts LP, Bauer MC, Drewes AM, Dahan A, Sarton EY (2011): Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: a report of 3 cases. *Pain* 152, 2173-2178

Parry SD, Muiesan P (2003): Cholangiopathy and the biliary cast syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15, 341-343

Radvansky BM, Shah K, Parikh A, Sifonios AN, Le V, Eloy JD (2015): Role of ketamine in acute postoperative pain management: a narrative review. *Biomed Res Int* 2015, 749837

Recknagel P, Gonnert FA, Westermann M, Lambeck S, Lupp A, Rudiger A, Dyson A, Carre JE, Kortgen A, Krafft C, et al. (2012): Liver dysfunction and phosphatidylinositol-3-kinase signalling in early sepsis: experimental studies in rodent models of peritonitis. *PLoS Med* 9, e1001338

Ruemmele P, Hofstaedter F, Gelbmann CM (2009): Secondary sclerosing cholangitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6, 287-295

Thomas RS, Voigtlander T, Lankisch TO (2014): Sekundär-sklerosierende Cholangitis bei und nach intensivmedizinischer Behandlung und in der Neurologischen Frührehabilitation. *Aktuelle Neurologie* 41, 140-145

Trappe U, Riess H (2005): Intensive Care and Renal Insufficiency, Interdisciplinary S2 Guidelines. *Hämostaseologie* 25, 175-182

Trauner M, Fickert P, Wagner M (2007): MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis* 27, 77-98

Trauner M, Fickert P, Halilbasic E, Moustafa T (2008): Lessons from the toxic bile concept for the pathogenesis and treatment of cholestatic liver diseases. *Wien Med Wochenschr* 158, 542-548

Turkish A, Luo JJ, Lefkowitz JH (2013): Ketamine abuse, biliary tract disease, and secondary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 58, 825-827

Voigtlander T, Negm AA, Schneider AS, Strassburg CP, Manns MP, Wedemeyer J, Lankisch TO (2012): Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: model of end-stage liver disease score and renal function predict outcome. *Endoscopy* 44, 1055-1058

Voigtlander T, Leuchs E, Vonberg RP, Solbach P, Manns MP, Suerbaum S, Lankisch TO (2015): Microbiological analysis of bile and its impact in critically ill patients with secondary sclerosing cholangitis. *J Infect* 70, 483-490

Von der Bröle C, Seifert M, Rot S, Tittel A, Sanft C, Meier U, Lemcke J (2017): Sedation of Patients with Acute Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage with Ketamine Is Safe and Might Influence the Occurrence of Cerebral Infarctions Associated with Delayed Cerebral Ischemia. *World Neurosurg* 27, 374-382

Weig T, Schubert MI, Gruener N, Dolch ME, Frey L, Miller J, Johnson T, Irlbeck M (2012): Abdominal obesity and prolonged prone positioning increase risk of developing sclerosing cholangitis in critically ill patients with influenza A-associated ARDS. *Eur J Med Res* 17, 30

Weismüller TJ, Lankisch T: Primär sklerosierende Cholangitis. In: Manns MP, Schneidewind S (Hrsg.): *Praxis der Hepatologie*. Springer, Berlin Heidelberg 2016, 101-107

Wong GL, Tam YH, Ng CF, Chan AW, Choi PC, Chu WC, Lai PB, Chan HL, Wong VW (2014): Liver injury is common among chronic abusers of ketamine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12, 1759-1762.e1751

Yu WL, Cho CC, Lung PF, Hung EH, Hui JW, Chau HH, Chan AW, Ahuja AT (2014): Ketamine-related cholangiopathy: a retrospective study on clinical and imaging findings. *Abdom Imaging* 39, 1241-1246

Internetquellen

Bauer M, Qualmann B (2015): Hepatozyten-spezifisches Targeting von PI3-Kinase zur Prävention des septischen exkretorischen Leberversagens. <http://www.cscck.uniklinikum-jena.de/Forschung/Gezielte+Strategien+gegen+Organversagen+%7C+Damage/NanoDyeLivery.html>, Zugriff am 29.05.2016

Berg A, Bischoff S, Colombo-Benkmann M, Ellrott T, Hauner H, Heintze C, Kanthak U, Kunze D (2014): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Prävention und Therapie der Adipositas. http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/S3_Adipositas_Praevention_Therapie_2014.pdf, Zugriff am 10.06.2016

Livertox (2016): Drug Record Ketamine. <https://livertox.nlm.nih.gov//Ketamine.htm>, Zugriff am 22.06.2016

Martin J, Bäsell K, Bürkle H, Hommel J, Huth G, Kessler P, Kretz FJ, Putensen C, Quintel M, Tonner P, et al. (2005): Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin– Kurzversion. <http://www.ai-online.info/aionline/?wicket:interface=AI-Artikel:0:pdfVersion::ILinkListener::>, Zugriff am 14.05.2016

Spies C, Waydhas C, Martin J (2009): Leitlinie Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin. <http://www.anaesthesieintensivmedizin-charite.de/docs/sedation-german.pdf>, Zugriff am 09.06.2016

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich nun, nach Abschluss meiner Dissertation, den Personen einen besonderen Dank aussprechen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionschrift nicht möglich gewesen wäre:

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. Jörn Schäper. Bei ihm möchte ich mich nicht nur für die Betreuung dieser Arbeit bedanken, sondern auch für die allzeit offene und freundliche Kommunikation und die vielen hilfreichen und konstruktiven Gespräche und Telefonate, durch die ich den Kern dieser Arbeit Schritt für Schritt aufbauen und formen konnte. Den intensiven Austausch habe ich stets als äußerst bereichernd wahrgenommen.

Ebenso danke ich Prof. Dr. Michael Quintel für die Supervision des Themas und das anleitende Gespräch in der frühen Phase der Erstellung dieser Arbeit.

Ich danke zudem PD Dr. Bernd Kitze aus der Neurologischen Abteilung der UMG sowie Prof. Dr. Volker Ellenrieder, Prof. Dr. Harald Schwörer und Dr. Ardian Mekolli von der Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie der UMG für den konstruktiven Diskurs und den Zugang zu weiteren Patientendaten.

Ferner danke ich Marion Friedrichs aus der IT-Abteilung der UMG für die Eingrenzung auf die datentechnisch relevanten Patienten, Bernhard Stork für die technische Unterstützung im Umgang mit ICCA, Bodo Schulz für die Bereitstellung von Patientenakten sowie der Statistikbetreuung des Instituts für medizinische Statistik der UMG.

Abschließend gilt mein Dank der Neurologischen Klinik Westend, Bad Wildungen sowie der Abteilung Neurologische Frührehabilitation der Asklepios Kliniken Schildautal, Seesen für die Hinweise zum Auftreten der Erkrankung SC-CIP.