O.G. Opitz[1]
R. Thimme[1]
W. Kreisel[1]

Cholestatische Lebererkrankungen: Diagnostik und Therapie der primär sklerosierenden Cholangitis

Cholestatic liver diseases: primary sclerosing cholangitis

Der konkrete Fall

Anamnese und klinischer Befund: Bei einem jetzt 45-jährigen Mann wurde vor 8 Jahren eine Colitis ulcerosa diagnostiziert. Die anfänglichen Beschwerden (Blutbeimengungen im Stuhl) klangen unter Therapie mit Mesalazin 3 g/Tag rasch ab. Derzeit nimmt er noch 1,5 g Mesalazin/Tag. Vor etwa 5 Jahren fiel bei einer Routinekontrolle folgende Laborkonstallation auf: GOT 25 U/l, GPT 28 U/l, alkalische Phosphatase 350 U/l, γGT 180 U/l. Bilirubin 0,9 mg/dl. p-ANCA positiv.

Untersuchungen: Bei der Koloskopie zeigte sich eine inaktive Colitis ulcerosa mit Befall des gesamten Colon, zahlreiche kleine Pseudopolypen zwischen Mitte des Colon transversum und Rectum. Keine höhergradigen Dysplasien. Die ERCP ergab mehrere mittelgradige Stenosen der intrahepatischen Gallengänge. Die extrahepatischen Gallenwege waren unauffällig.

Diagnose, Therapie und Verlauf: Es wurde eine PSC bei Colitis ulcerosa diagnostiziert und eine Therapie mit UDC 4 × 250 mg/Tag eingeleitet (bei weiterhin 3 × 500 mg Mesalazin/Tag). Die Werte besserten sich für die folgenden 4 Jahre. Aktuell stiegen Transaminasen und Cholestaseenzymen wieder an. Bei einer ERCP wurden jetzt zwei hochgradige Stenosen im Gallenwegssystem nachgewiesen: eine im rechten Ductus hepaticus knapp vor der Hepaticusgabel, eine zweite im linken Leberlappen peripher. Die Stenose rechts konnte nach Papillotomie erfolgreich dilatiert werden. Die linksseitige Stenose kann nicht erreicht werden. Nach dem Eingriff kam es zu einer Cholangitis, die mit Ceftriaxon erfolgreich behandelt wurde. Als Therapie erhält der Patient jetzt UDC 4 × 250 mg/Tag, Mesalazin 3 x 500 mg /Tag. Geplant sind eine erneute Koloskopie mit der Fragestellung kolorektales Karzinom oder höhergradige Dysplasien sowie eine CT und MRI des Abdomens mit der Fragestellung: cholangiozelluläres Karzinom.

Primär sklerosierende Cholangitis

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronisch-progressive, cholestatische Lebererkrankung, charakterisiert durch Entzündung, Fibrose und schließlich Strikturen der kleinen, mittleren und großen intra- und extrahepatischen Gallengänge (24). Die Gallengangsentzündung führt zur Cholestase, greift dann auf das Leberparenchym über und resultiert schließlich in einer biliären Zirrhose.

Die Prävalenz der PSC in den westlichen Industrienationen ist unbekannt, sie wird auf 1–6/100 000 geschätzt. Diese Schätzungen basieren auf Prävalenzdaten zur Colitis ulcerosa, denn die PSC ist in ca. 90% mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) assoziiert, insbesondere mit der Colitis ulcerosa (6). Etwa 5% der Patienten mit CED entwickeln eine PSC. Obwohl bei der Colitis ulcerosa beide Geschlechter gleich häufig betroffen sind, sind 70% der Patienten mit PSC Männer, mit einem durchschnittlichen Alter von 40 Jahren bei Diagnosestellung. Patienten mit PSC ohne begleitende CED sind häufiger Frauen.

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der PSC ist weitgehend unbekannt (24). Die starke Assoziation mit CED haben einerseits an eine infektiöse Genese mit Einwanderung von Bakterien über den Darm, andererseits an eine Autoimmunpathogenese denken lassen. Eine chronische virale Infektion wird jedoch ebenso diskutiert wie ein ischämischer Schaden der Gallengänge. Man geht heute von einer genetischen Prädisposition zur PSC aus. Das Auftreten des HLA-DR52 grenzt z.B. die PSC von der primär biliärer Zirrhose (PBC) und der Autoimmunhepatitis (AIH) ab (10). Die PSC ist auch mit HLA-B8 und DR3 assoziiert (24).

Eine weitere Assoziation konnte zwischen dem TNFα2 Allel und dem Entstehen einer PSC gezeigt werden (27). Die PSC scheint auch mit der Expression einer ganzen Reihe anderer Zytokine, Adhäsionsmoleküle und Membranproteine assoziiert zu sein (14).

Institut
Medizinische Universitätsklinik Freiburg, Abteilung Innere Medizin II
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dres. h.c. H. E. Blum), Medizinische Universitätsklinik Freiburg

Korrespondenz
Prof. Dr. med. W. Kreisel · Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik · Hugstetter Str. 55 · 79106 Freiburg · Tel.: Tel.: 0761–2703401 · Fax: Fax: 0761–2703259 · E-Mail: kreisel@med1.ukl.uni-freiburg.de

eingereicht: 1.7.2002 · **akzeptiert:** 14.8.2002

Bibliografie
Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 1827–1830 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. **1** Manifestationen der primär sklerosierenden Cholangitis.

Spezifische Manifestationen	Assoziierte Erkrankungen
Müdigkeit	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
Pruritus	Chronisch rezidivierende Pankreatitis
Osteoporose	Sjögren Syndrom
Steatorrhoe	Thyreoiditiden
Vitamin A, D, E, K Mangel	Autoimmunhämolytische Anämie
Cholelithiasis	Zöliakie
Rez. Cholangitiden	Histiozytose X
Sekundär biliäre Zirrhose	Idiopathische Lungenfibrose
Cholangiozelluläres Karzinom	Kolonkarzinom

Klinik

Die PSC ist eine chronisch progrediente Erkrankung des mittleren Lebensalters. Im Gegensatz zur PBC tritt sie jedoch auch schon im Kindesalter auf. Die Mehrzahl der Patienten mit PSC sind zum Zeitpunkt der Diagnose asymptomatisch, obwohl die Erkrankung schon weit fortgeschritten sein kann. Die frühesten Symptome sind Müdigkeit und Juckreiz. Zusätzlich können Fieber, Nachtschweiß und rechtsseitiger Oberbauchschmerz bei 10–15% der Patienten hinzukommen. Diese Symptome gehen häufig mit dem Auftreten bakterieller Cholangitiden einher. Im Verlauf entwickelt sich die Erkrankung zu einer sekundär biliären Zirrhose mit konsekutiver portaler Hypertension und schließlich Leberversagen (22). Die geschätzte mittlere Überlebenszeit bei fortschreitender Erkrankung von Diagnosestellung bis zur Lebertransplantation oder dem Tod durch PSC-assoziierte Komplikationen beträgt etwa 10–15 Jahre (12). Die Klinik der PSC kann sehr variabel sein und ist hauptsächlich durch das Auftreten von Gallengangskomplikationen bedingt.

Cholestase bedingte Symptome sind Pruritus, Steatorrhoe, Mangel an fettlöslichen Vitaminen und Osteoporose. Der Pruritus bei PSC ist sehr häufig und kann die Lebensqualität stark beeinträchtigen. Die Pathogenese des Pruritus ist unklar, diskutiert werden Akkumulation von Gallensäuren oder Anfallen endogener Opiate (18). Die Steatorrhoe mit begleitendem Mangel an fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) ist durch die reduzierte Sekretion konjugierter Gallensäuren bedingt. Ein Vitamin-A-Mangel wurde bei 82% der Patienten mit fortgeschrittener PSC, bis hin zur Nachtblindheit, beschrieben (19). Vitamin-D- und -E-Mangelzustände kommen bei bis zu 50% der Patienten vor (19). Die Osteoporose ist eine Komplikation der fortgeschrittenen PSC (1) mit radiologischen und histologischen Zeichen der Osteopenie, v.a. in LWS, Beckenschaufel und Femur. Bei Patienten, die zur Lebertransplantation (LTX) anstehen, besteht bei bis zu 50% eine Spontanfrakturgefährdung. Sehr wenig weiß man über die Pathogenese der Müdigkeit (18). Diese kann für Patienten so einschränkend werden, dass sie eine Indikation zur LTX darstellt.

Eine begleitende Cholelithiasis nimmt im Verlauf der Erkrankung und in Abhängigkeit vom Alter zu und tritt bei 40–60% aller PSC Patienten auf (8). Viele Patienten haben sowohl Gallenblasen- als auch Gallengangssteine. In Verbindung mit Strikturen führen diese dann häufig zu aufsteigenden rezidivierenden Cholangitiden.

Wie auch die anderen cholestatischen Lebererkrankungen ist die PSC mit weiteren Autoimmunerkrankungen und Syndromen assoziiert **(Tab.1)**. Am häufigsten gehen chronische entzündliche Darmerkrankungen mit der PSC einher. In ca. 80% liegt eine Colitis ulcerosa vor, in ca. 10–15% ein Morbus Crohn (6, 24). Die CED kann der PSC um Jahre voraus gehen. Bei CED und Cholestase ist mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% mit einer PSC zu rechnen. Umgekehrt kann aber auch die begleitende CED bei PSC lange asymptomatisch verlaufen und nur endoskopisch/histologisch nachweisbar sein. Vorliegen und Aktivität einer CED haben – zumindest in fortgeschrittenem Stadium – keinen Einfluss auf den Verlauf der PSC.

Tab. **2** Autoantikörper der wichtigsten autoimmunen Lebererkrankungen.

PBC	PSC	AIH
AMA	p-ANCA	ANA
(ANA)	(ANA)	SMA
	(SMA)	LKM-1, SLA

Abkürzungen: AMA: Antimitochondriale Antikörper, p-ANCA: perinukleäre antineutrophile cytoplasmatische Antikörper, ANA: Antinukleare Antikörper, SMA: Smooth Muscle Antikörper, SLA: Soluble Liver Antigen, LKM: Liver Kidney Membraneprotein

Eine schwerwiegende Komplikation und auch ein diagnostisches Problem der PSC ist das cholangiozelluläre Karzinom (CCC). Patienten mit PSC haben ein kumulatives Risiko von 10–15% im Laufe ihres Lebens ein CCC zu entwickeln (11). Patienten mit begleitender CED und Zirrhose haben in dieser Gruppe das höchste Risiko (11). Das Auftreten eines CCC ist sehr oft begleitet von einer raschen klinischen Verschlechterung mit Ikterus und Gewichtsverlust. Patienten mit PSC und Colitis ulcerosa haben auch ein deutlich erhöhtes Risiko ein Kolonkarzinom zu entwickeln. Das Risiko liegt 4–6mal höher als bei Colitis ulcerosa alleine (30). Da Colitiden bei PSC asymptomatisch verlaufen können, ist eine engmaschige koloskopische Überwachung der Patienten mit PSC sehr wichtig.

kurzgefasst: **Die PSC tritt zu 70% bei Männern im mittleren Lebensalter auf. Die Pathogenese der Autoimmunerkrankung PSC ist nicht bekannt. Typische Manifestationen sind Müdigkeit, Juckreiz und Osteoporose, Hauptkomplikation ist die bakterielle Cholangitis. Die PSC ist in 80% mit einer Colitis ulcerosa, seltener mit einem M. Crohn assoziiert.**

Diagnostik

Schon in der Frühphase der PSC findet man meist ein klassisches cholestatisches Bild mit Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) und der γGT. GOT- und GPT-Werte sind normalerweise nur gering erhöht. Bilirubinwerte sind im Verlauf der Erkrankung progredient, können aber parallel zur Klinik sehr fluktuierend verlaufen, was meistens mit begleitenden Cholangitiden einhergeht. Wenn die Erkrankung zur sekundär biliären Zirrhose fortschreitet, finden sich Laborparameter passend zur zunehmend eingeschränkten Lebersyntheseleistung. Serologische Parameter bei PSC beinhalten (4, 24): Hypergammaglobulinämie (30%), erhöhtes Serum IgM (40–50%), perinukleäre antineutrophile cytoplasmatische Antikörper (p-ANCA) (65–80%), anti-nukleäre- (ANA) und anti-smooth muscle- (SMA) Antikörper (30%), anti-Cardiolipin-Antikörper und Rheumafaktor. Anti-mitochondriale Antikörper (AMA), charakteristisch für die PBC, sind bei der PSC

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. **3** Histologische Stadien der PSC.

Stadium 1	Schädigung einzelner Gallengänge, Ödem und lymphozytäre Infiltration der Periportalfelder
Stadium 2	Ausgedehntere Gallengangsläsionen, Ausdehnung der Entzündung in das umgebende periportale Parenchym, Mottenfraß-Nekrosen, periportale Fibrose
Stadium 3	Läppchenübergreifende Fibrose, Fehlen oder Degeneration der Gallengänge
Stadium 4	Biliäre Zirrhose

nicht zu finden **(Tab.2)**. Die Sensitivität der Tumormarker CEA und CA 19–9 zur Frühdiagnose des CCC ist leider sehr niedrig (5).

Die endoskopisch retrograde Cholangiographie (ERC) ist die Methode der Wahl zur Diagnose der PSC. Die Diagnose gilt als gesichert, wenn sich der charakteristische Wechsel von Strikturen und Dilatationen in intra- oder/und extrahepatischen Gallengängen darstellen lässt und sekundäre Ursachen (wie rezidivierende bakterielle Cholangitiden) ausgeschlossen sind. Die PSC-typischen biliären Strikturen können kurz- oder langstreckig sein und in jedem Teil des Gallengangssytems vorkommen. In einer Studie (23) waren 87% der Strikturen in den intra- und extrahepatischen Gallengängen, 11% nur in intrahepatischen Gallengängen und 2% nur in extrahepatischen Gallengängen lokalisiert. Gallenblase und Ductus cysticus können in etwa 5–15% ebenfalls befallen sein. Bei einigen PSC-Patienten kann das ERC-Bild jedoch normal sein, so z.B. bei Patienten mit „small duct PSC". Diese Variante ist vermutlich eine Frühform der PSC, die ausschließlich die kleinen Gallengänge befällt und eine bessere Prognose hat (2).

Wenn eine ERC nicht gelingt, kann eine perkutane Darstellung dilatierter Gallengänge mittels PTC (perkutane transhepatische Cholangiographie) erfolgen. Abnorme Gallengänge können z.T. auch schon sonographisch gesehen werden. Auch die Magnet Resonanz Cholangiographie (MRC) ist bei zunehmend besserer Bildqualität eine Alternative zur ERC (3).

Eine Leberbiopsie kann die Diagnose der PSC sichern helfen, ist jedoch nur bei „small duct PSC" erforderlich. Das spezifische histologische Korrelat der PSC ist die fibröse Obliteration der kleinen Gallengänge mit konzentrisch angeordnetem, zwiebelschalenartigem Narbengewebe. Häufig sind die histologischen Veränderungen aber unspezifisch. Die Leberbiopsie hat ihre Bedeutung in der Stadieneinteilung und Abschätzung der Prognose der PSC. Die Stadieneinteilung gleicht der der PBC (**Tab. 3**).

Therapie

Es gibt keine kausale Therapie der PSC. Deshalb müssen sich die Therapiebemühungen auf die Behandlung PSC-assoziierter Symptome und Komplikationen konzentrieren (20).

Medikamentöse Therapie: Ursodeoxycholsäure (UDC), 1985 in die Therapie der PSC eingeführt, ist das Mittel der Wahl in Früh- und Spätstadien der Erkrankung (7,17,26). UDC ist eine hydroxylierte Gallensäure, die schon in der Therapie der PBC erfolgreich eingesetzt wurde. Die optimale Dosis bei PSC beträgt 15–20 mg/kg KG und ist in dieser höheren Dosierung inzwischen auch in den USA bestätigt worden, nachdem der Nutzen der UDC Therapie in europäischen Studien schon länger etabliert war. Die Behandlung

Tab. **4** Therapie des Pruritus.

Erste Wahl	UDC	15–20 mg/Tag
	Cholestyramin	4–16 g/Tag
	Cholestipol	5–30 g/Tag
Zweite Wahl	Naloxon	2–3 x 0,4 mg/Tag
	Naltrexon	50 mg/Tag
	Ondansetron	3 x 4–3x8 mg/Tag
Dritte Wahl	Rifampicin	300–500 mg/Tag
	Phenobarbital	100–200 mg/Tag
	Metronidazol	3 x 250 mg/Tag
Vierte Wahl	Plasmapherese/MARS	
	Lebertransplantation	

erfolgt lebenslang, Unterbrechungen führen nach kurzer Zeit zu Rezidiven. Unter UDC kommt es zu einer signifikanten Verbesserung von AP und γGT, aber auch des Bilirubins, das jedoch als diagnostischer Marker bei der PBC eine größere Rolle spielt. Auch eine signifikante Besserung histologischer Veränderungen wie z.B. der entzündlichen Infiltrate in den Periportalfeldern konnte gezeigt werden. Gallengangsstenosen und Strikturen bleiben unbeeinflusst. UDC hat darüber hinaus einen antiproliferativen Effekt, so dass diese Therapie eventuell eine Rolle in der Prävention von Kolonkarzinomen bei PSC-Patienten spielen könnte (32).

Immunsuppressive oder antifibrogene Therapiestrategien waren bei der PSC bisher nicht erfolgreich. Kombinationstherapien mit immunsuppressiven Medikamenten und UDC müssen in größeren Studien erst bestätigt werden, sind aber eventuell eine Option (29).

Die Behandlung des Pruritus sollte sich nach dessen Schweregrad richten **(Tab.4)** (17,18). Neben UDC sollten beim milden Pruritus unspezifische Maßnahmen wie warme Bäder, Antihistaminika und Cholestyramin angewandt werden, bei mittlerem bis schwerem Pruritus sollte zusätzlich ein Versuch mit Opiatantagonisten (z.B. Naloxon) oder Enzyminduktoren (z.B. Rifampicin oder Phenobarbital) gemacht werden. Als Ultima Ratio kommen Plasmapherese, MARS-Therapie („Leberdialyse") oder die Lebertransplantation in Frage. Die Osteoporose wird mit einer Kombination von Vitamin D und Calcium therapiert (13). Bei postmenopausalen Patientinnen sind Östrogene und Bisphosphonate eine Therapieoption (28). Der Mangel an fettlöslichen Vitaminen durch die PSC-assoziierte Steatorrhoe sollte ausgeglichen werden.

Endoskopische Therapie: Hochgradige Stenosen der extrahepatischen Gallengänge kommen bei bis zu 20% der PSC-Patienten vor (21). Diese Strikturen können erfolgreich mittels endoskopischer Ballondilatation oder Stenteinlage angegangen werden (23,33). Eine endoskopische Dilatation verbessert Laborparameter und reduziert die Rate an Cholangitiden. Eine Studie konnte zeigen, dass die Kombinationstherapie von endoskopischer Dilatation und UDC zu einer signifikanten Verlängerung des transplantationsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer vorhergesagten Überlebensrate führen kann (31). Chirurgische Maßnahmen wie die Choledochojejunostomie sollten Ausnahmefällen vorbehalten bleiben, da sie das postoperative Risiko für Infektionen erhöhen und durch Vernarbungen der Leberpforte eine spätere Transplantation erschweren (9).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. **5** Overlapsyndrome (Syndrome mit Charakteristika zweier Lebererkrankungen).

AIH/PBC
AIH/PSC
AIH/AIC
AIH/HepC
AIH: Autoimmunhepatitis, PBC: Primär biliäre Zirrhose, PSC: Primär sklerosierende Cholangitis, AIC: Autoimmuncholangitis, HepC: Hepatitis C

Lebertransplantation: Für Patienten mit fortgeschrittener PSC ist die Lebertransplantation die einzige therapeutische Option. Nach der European Liver Transplant Registry wurden zwischen 1988 und 1997 16% der Lebertransplantationen wegen PSC durchgeführt. Die Indikation zur Transplantation ist gegeben, wenn schwer therapierbare Cholangitisschübe oder Komplikationen einer portalen Hypertension auftreten (z.B. Ösophagusvarizenblutung, Aszites, hepatische Enzephalopathie), oder wenn der begründete Verdacht auf ein cholangiozelluläres Karzinom besteht und sich nicht ausräumen lässt. Die 5-Jahres-Überlebensraten bei PSC Patienten sind gut und betragen inzwischen 60–90%. Gallengangsstrikturen treten nach LTX bei PSC Patienten häufiger auf als nach LTX wegen anderer Indikationen, so dass vermutet wird, dass die PSC im Transplantat rezidivieren kann (15). Unklar ist die Transplantationssituation beim fortgeschrittenen CCC (25). Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt hier nach LTX lediglich 20%.

kurzgefasst: **Eine kausale Therapie existiert nicht. Die Cholestase und die assoziierten Komplikationen können behandelt werden. UDC gilt als medikamentöse Basistherapie, endoskopische Maßnahmen (Dilatationen, Stents) werden bei Gallengangsstrikturen eingesetzt. Die Lebertransplantation ist eine Therapieoption bei fortschreitender PSC.**

Überlappungssyndrome (Overlapsyndrome)

Es gibt zur Zeit keine eindeutige Definition der Überlappungssyndrome. Man verwendet diesen Begriff, wenn man bei einem Patienten Charakteristika zweier im weitesten Sinne „autoimmuner" Lebererkrankungen nachweisen kann. Eine der beiden Erkrankungen eines Überlappungssyndroms ist notwendigerweise eine Autoimmunhepatitis (AIH, Typ 1 oder 2) **(Tab.5)** (16).

Literatur

1 Angulo P, Fong D, Keach J et al. Predictors and rate of progression of bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. Hepatology, 2000; 32: 308A
2 Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. Hepatology, 2002; 35: 1494–1500
3 Angulo P, Pearce DH, Johnson CD et al. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol, 2000; 33: 520–527
4 Angulo P, Peter JB, Gershwin ME et al. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. J Hepatol, 2000; 32: 182–187
5 Bergquist A, Glaumann H, Persson B, Broome U. Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. Hepatology, 1998; 27: 311–316
6 Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Am J Gastroenterol, 2001; 96: 1116–1122
7 Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, Weinzierl M, Pape GR, Sauerbruch T, Paumgartner G. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. Hepatology, 1992; 16: 707–714
8 Brandt DJ, MacCarty RL, Charboneau JW et al. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. AJR Am J Roentgenol, 1988; 150: 571–574
9 Cameron JL, Pitt HA, Zinner MJ et al. Resection of hepatic duct bifurcation and transhepatic stenting for sclerosing cholangitis. Ann Surg, 1988; 207: 614–622
10 Czaja AJ, Santrach PJ, Breanndan Moore S. Shared genetic risk factors in autoimmune liver disease. Dig Dis Sci, 2001; 46: 140–147
11 de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. N Engl J Med, 1999; 341: 1368–1378
12 Farrant JM, Hayllar KM, Wilkinson ML, Karani J, Portmann BC, Westaby D, Williams R. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology, 1991; 100: 1710–1717
13 Floreani A, Chiaramonte M, Giannini S et al. Longitudinal study on osteodystrophy in primary biliary cirrhosis (PBC) and a pilot study on calcitonin treatment. J Hepatol, 1991; 12: 217–223
14 Grant AJ, Lalor PF, Hubscher SG, Briskin M, Adams DH. MAdCAM-1 expressed in chronic inflammatory liver disease supports mucosal lymphocyte adhesion to hepatic endothelium (MAdCAM-1 in chronic inflammatory liver disease). Hepatology, 2001; 33: 1065–1072
15 Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Hepatology, 1999; 30: 1121–1127
16 Heathcote J. Overlap syndromes and changing diagnosis. Manns M, Paumgartner G, Leuschner U, Kluwer, Dordecht (Hrsg). Boston, London: Immunology and liver. 2000: 288–295
17 Holtmeier J, Leuschner U. Medical treatment of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Digestion, 2001; 64: 137–150
18 Jones EA, Bergasa NV. The pathogenesis and treatment of pruritus and fatigue in patients with PBC. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1999; 11: 623–631
19 Jorgensen RA, Lindor KD, Sartin JS et al. Serum lipid and fat-soluble vitamin levels in primary sclerosing cholangitis. J Clin Gastroenterol, 1995; 20: 215–219
20 Kaplan MM. Toward better treatment of primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med, 1997; 336: 719–721
21 Kaya M, Petersen BT, Angulo P et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol, 2001; 96: 1059–1066
22 Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. Mayo Clin Proc, 2000; 75: 688–694
23 Lee JG, Schutz SM, England RE, Leung JW, Cotton PB. Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. Hepatology, 1995; 21: 661–667
24 Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med, 1995; 332: 924–933
25 Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. Transplantation, 2000; 69: 1633–1637
26 Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N et al. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology, 2001; 121: 900–907
27 Mitchell SA, Grove J, Spurkland A et al. Association of the tumour necrosis factor alpha -308 but not the interleukin 10–627 promoter polymorphism with genetic susceptibility to primary sclerosing cholangitis. Gut, 2001; 49: 288–294
28 Olsson R, Mattsson LA, Obrant K, Mellstrom D. Estrogen-progestogen therapy for low bone mineral density in primary biliary cirrhosis. Liver, 1999; 19: 188–192
29 Schramm C, Schirmacher P, Helmreich-Becker I et al. Combined therapy with azathioprine, prednisolone, and ursodiol in patients with primary sclerosing cholangitis. A case series. Ann Intern Med, 1999; 131: 943–946
30 Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: A meta-analysis. Gastrointest Endosc, 2002; 56: 48–54
31 Stiehl A, Rudolph G, Sauer P et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study. J Hepatol, 1997; 26: 560–566
32 Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. Ann Intern Med, 2001; 134: 89–95
33 de van Milligen Wit AW, van Bracht J, Rauws EA et al. Endoscopic stent therapy for dominant extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. Gastrointest Endosc, 1996; 44: 293–299

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.