

Neonatale Cholestase

M. Melter, C. Petersen, E. Sturm

- 16.1 Idiopatische neonatale Hepatitis – 424**
- 16.2 Gallengangatresie – 427**
- 16.3 Familiäre intrahepatische Cholestase – 430**
 - 16.3.1 Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC): Pathophysiologie und Genetik – 430
 - 16.3.2 Alagille-Syndrom (Arteriohepatische Dysplasie) – 432
 - 16.3.3 Diagnostik der familiären intrahepatischen Cholestasen – 434
 - 16.3.4 Therapie der familiären intrahepatischen Cholestasen – 435
- 16.4 Behandlung der Cholestase – 436**
 - Literatur – 439**

16.1 Idiopathische neonatale Hepatitis

M. Melter

Als idiopathische neonatale Hepatitis (INH) bezeichnet man Erkrankungen mit konjugierter (direkter) Hyperbilirubinämie, bei der die Vielzahl anderer ätiologischer Ursachen einer sog. neonatalen cholestatischen Erkrankung (NC) (■ Tab. 16.1) ausgeschlossen werden konnten. Alle neonatalen Erkrankungen mit konjugierter Hyperbilirubinämie werden dabei als neonatale Cholestase bezeichnet und umfassen somit auch nichtcholestatische Störungen mit konjugierter Hyperbilirubinämie (z. B. Virushepatitis). Histopathologisch ist die INH durch sog. Riesenzellen gekennzeichnet und wurde deshalb auch als „Riesenzellhepatitis“ bezeichnet. Zunächst wurde die INH in 30–40 % aller Fälle mit neonataler Cholestase diagnostiziert, wegen verbesserter diagnostischer Möglichkeiten nimmt ihr Anteil in jüngeren Studien aber deutlich ab. Das deutet darauf hin, dass die INH keine eigenständige Entität, sondern einen Sammeltopf verschiedener Ursachen einer konjugierten Hyperbilirubinämie darstellt.

■ Epidemiologie

Die Inzidenz der NC wird auf 1 : 2500 Neugeborene geschätzt. Dies entspricht jährlich ca. 300 Erkrankungsfällen in Deutschland.

■ Klinisches Bild

Die INH ist durch allgemeine Symptome und Laborparameter einer neonatalen Cholestase gekennzeichnet und weist keine spezifischen Symptome oder Marker auf. Im Vordergrund steht somit der Ikterus. Da junge Säuglinge ihren Urin noch nicht konzentrieren können und dieser daher physiologischerweise überwiegend „wasserklar“ ist, ist die Beobachtung, dass die Windel immer einen gefärbten Urin (typischerweise nicht „bierbraun“) enthält, ein Hinweis auf eine neonatale Cholestase (■ Abb. 16.1). Darüber hinaus ist ein persistierend acholischer Stuhl letztlich Ausdruck einer schweren Bilirubinexkretionsstörung und wird deshalb auch bei nichtobstruktiven hepatischen Störungen beobachtet (■ Abb. 16.2). Andererseits schließt ein konstant gefärbter Stuhl eine komplette Gallenwegobstruktion praktisch aus, was die hohe Bedeutung einer „Stuhlvisite“ veranschaulicht. Diesen Umstand hat sich ein Screening auf **extrahepatische Gallengangatresie** (GGA) versucht zunutze zu machen. Hierbei sollten Eltern den Stuhl ihres Neugeborenen mit Abbildungen auf einer Karte mit verschiedenen gefärbten Stühlen „abgleichen“ (Crofts et al. 1999). Seit 2009 wird ein ähnliches Vorgehen auch in einem Screeningprogramm in der Schweiz durchgeführt (Wildhaber u. McLin 2010).

Bei INH findet sich eine geringe Knabenwendigkeit, die Neugeborenen weisen darüber hinaus oft eine Hepatosplenomegalie und Dystrophie auf (Sokol et al. 2003).

■ Diagnostik

Laborchemisch finden sich z. T. allgemeine Zeichen einer Cholestase:

- Gallensäuren,
- γ -Glutamyltransferase (γ -GT),

- alkalische Phosphatase und ggf. einer hepatozellulären Störung:
- Alanin-Aminotransferase (ALT),
- Aspartat-Aminotransferase (AST),
- Glutamatdehydrogenase (GIDH).

➤ **Interessanterweise ist in der Gruppe der INH das Bilirubin tendenziell höher als bei einer Gallengangatresie, während sich niedrigere γ -GT-Spiegel finden (Fung u. Lau 1990).**

„Gen-Chips“ könnten zukünftig ergänzend zur klinischen Symptomatik zur Differenzierung zwischen INH und einer Gruppe der wichtigsten genetisch determinierten Erkrankungen mit konsekutiver neonataler Cholestase bedeutsam werden (Liu et al. 2007). Erste Daten deuten darauf hin, dass insbesondere zur Differenzierung zwischen INH und „echten“ cholestatischen Erkrankungen die Differenzierung des Gallensäureprofils im Blut von Patienten mit neonataler Cholestase ein einfaches, aber valides Werkzeug sein könnte (Keil et al. 2011).

Da für eine INH auch keine typischen sonographischen Veränderungen existieren, dient die **Sonographie** im Wesentlichen dazu, andere Ursachen einer neonatalen Cholestase diagnostisch einzugrenzen (Galle-Sludge, Konkremente etc.; ■ Tab. 16.1). Auch physiologischerweise sind bei Neugeborenen die großen intra- und extrahepatischen Gallenwege so zart, dass sie mit bildgebenden Verfahren (Sonographie, Magnetresonananz-Cholangiopankreatographie [MRCP]) nicht sicher darstellbar sind. Da es bei der Gallengangatresie in der Regel nicht zu einer Erweiterung der Gallenwege kommt, ist die Tatsache, dass sich die großen Gallenwege sonographisch nicht darstellen lassen, generell in der Differenzierung zwischen INH und Gallengangatresie nicht geeignet (Melter et al. 2010). Auch der sonographische Nachweis einer normal großen Gallenblase, evtl. auch einer normalen postprandialen Entleerungsdynamik dieser, schließt eine Gallengangatresie nicht aus (Melter et al. 2010). Zudem wird auch bei INH z. T. eine kleine, wenig kontraktile Gallenblase beobachtet (Melter et al. 2010; Altman u. Abramson 1985). Der sonographische Nachweis einer echorreichen tubulären Struktur in der Leberpforte („Triangular cord sign“, TC) wurde vor einigen Jahren in die Diagnostik eingeführt und als spezifisches Merkmal der Gallengangatresie postuliert. Das TC ist hilfreich und weist eine hohe Spezifität, leider aber – auch bei erfahrenen Untersuchern – nur eine geringe Sensitivität (70–85 %) auf. Bei „klassischer“ (nichtsyndromaler) Gallengangatresie könnte das vor allem darauf zurückzuführen sein, dass eine ausgeprägte Vernarbung (und damit eine deutliche Narbenplatte im Leberhilus) zu diesem frühen Zeitpunkt noch nicht besteht.

Die Spezifität der **hepatobiliären Sequenzszintigraphie** (jodfreies Isotop) in der Differenzierung von obstruierenden (insbesondere Gallengangatresie) und nichtobstruierenden neonatalen cholestatischen Erkrankungen (insbesondere INH) ist niedrig, da eine Visualisation der Gallenwege in diesem Alter generell nicht möglich ist und die Ausschei-



■ **Abb. 16.1** Gelb gefärbter Urin eines Neugeborenen. Da Neugeborene ihren Urin nur sehr bedingt konzentrieren können, „beweist“ ein kontinuierlich gelb gefärbter Urin eine konjugierte Hyperbilirubinämie



■ **Abb. 16.2** Entfärbter Stuhl bei neonataler Cholestase bei einem 3 Wochen alten Neugeborenen

dung des Isotops in den Dünndarm als wichtigster Prädiktor zum Ausschluss einer obstruierenden Ursache zwar mit einer hohen Sensitivität (ca. 95 %), aber mit einer geringen Spezifität (50–75 %) assoziiert ist (■ Tab. 16.2). So imitieren sowohl Störungen mit einer überwiegend verminderten Isotopenaufnahme (z. B. parenchymatöse Lebererkrankungen), als auch intra- und andere extrahepatisch obstruierende Erkrankungen die Symptome einer Gallengangatresie evtl. vollständig.

Die MRCP ist hilfreich in der Differenzialdiagnose von INH gegenüber Störungen mit einer Dilatation der (intrahepatischen) Gallenwege (z. B. Caroli-Syndrom). Da aber aufgrund eines inadäquaten Wassergehaltes und eines extrem kleinen Kalibers mittels dieser Technik selbst bei gesunden Neugeborenen typischerweise weder die intra- noch die extrahepatischen Gallenwege sicher visualisiert werden können (s. oben), ist die MRCP derzeit in der Differenzierung zwischen nichtobstruierenden neonatalen cholestatischen

■ **Tab. 16.1** Ursachen einer neonatalen cholestatischen Erkrankung

Ursachen	Beispiele
Biliär-obstruktive Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> – Extrahepatische Gallengangatresie – Gallenganghypoplasie; syndromatisch (Alagille-Syndrom), nichtsyndromatisch – Cholangiodysplastische Syndrome (Caroli-Syndrom, Choledochuszyste, konnatale Leberfibrose) – Neonatale sklerosierende Cholangitis – Syndrom der eingedickten Galle – Choledocholithiasis – Stenosen oder Kompressionen im Bereich der extrahepatischen Gallenwege – Spontane Perforation im Bereich der extrahepatischen Gallenwege
Nichtobstruktive cholestatische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> – Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 1–3 – Benigne rekurrende intrahepatische Cholestase (BRIC) – Gallensäuresynthesedefekte – ARC-Syndrom: Arthrogryposis multiplex congenita, Niereninsuffizienz („renal dysfunction“), Cholestase – Aagaes-Syndrom
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> – Hepatitis A, B, C (?), (B+) D, E – Infektionen mit Zytomegalie-, Epstein-Barr-, Herpes-simplex- (Typen 1, 2, 6), humanen Herpes- (Typen 6, 8), Parvo-, Adeno-, Echoviren; Varizellen, Masern, Mumps, Parainfluenza, HIV etc. – Toxoplasmose, Listeriose, Leptospirose etc. – Sepsis, bakteriell, Endotoxine (z. B. bei nekrotisierender Eterokolitis)
Stoffwechselerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> – Neonatale Hämochromatose – Galaktosämie (Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase-Mangel) – Tyrosinämie Typ 1 – Citrinmangel – Fruktoseintoleranz – Glykogenose Typ 4, (1) – α_1-Antitrypsin-Mangel – Zystische Fibrose – M. Niemann-Pick Typ C – Long-chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-(LCAD-)Mangel – Energiestoffwechselstörungen (z. B. Mitochondriopathien) – Hypopituitarismus – M. Gaucher – M. Wolman – Zellweger-Syndrom

Tab. 16.1 (Fortsetzung) Ursachen einer neonatalen cholestatischen Erkrankung

Ursachen	Beispiele
Toxisch/medikamentös (z. T. auch transplazentar möglich)	<ul style="list-style-type: none"> – Kupfer (Nicht-Wilson-Kupferintoxikationen) – (Totale) parenterale Ernährung – Antibiotika – Antiepileptika – Andere Xenobiotika
Autoimmunerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> – Autoimmunhepatitis – Riesenzellhepatitis mit immunhämolytischer Anämie/Immunthrombozytopenie – Neonataler Lupus erythematodes
Ischämische Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> – Akutes Kreislaufversagen, Schock – Hypoxämie/Asphyxie (ischämischer Reperfusionsschaden)
Infiltrative Hepatopathien	<ul style="list-style-type: none"> – Leukämie – Non-Hodgkin-Lymphom – Histiozytosen: Langerhans-Zell-Histiozytose, hämophagozytische Syndrome etc. – Neuroblastom – Häm-/Lymphangioendotheliomatose – Hepatoblastom/hepatozelluläres Karzinom – Peliosis hepatis
Andere genetische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> – Down-Syndrom – Turner-Syndrom
Idiopathische neonatale Hepatitis (Riesenzellhepatitis)	

Erkrankungen und einer Gallengangatresie ungeeignet und daher in der Diagnostik der neonatalen Cholestase meist entbehrlich (Norton et al. 2002).

Histologisch können bei der INH neben einer oft markanten hepatozytären Riesenzelltransformation unspezifische Veränderungen, beispielsweise zellulär betonte Bilirubinretention, Einzelzellnekrosen, vermehrte Apoptose und extramedulläre Hämatopoese beobachtet werden. Gelegentlich findet sich auch eine variable, portal und periportal betonte zelluläre Infiltration und Fibrose (Desmet 2001). Wenngleich typisch für eine INH, finden sich entsprechende unspezifische histologische Veränderungen aber auch bei anderen neonatalen cholestatischen Erkrankungen, und selbst bei der Gallengangatresie zeigen sich in früh durchgeführten Leberbiopsien (innerhalb der ersten 2 Monate) bei etwa einem Viertel der Patienten Riesenzellen. Andererseits sind selbst duktiläre Proliferation und kanalikuläre „Gallepröpfchen“ letztlich nur das histopathologische Korrelat einer obstruktiven Cholestase (z. B. Syndrom der eingedickten Galle [„inspissated bile syndrome“], (totale) parenterale Ernährung, neonatale sklerosierende Cholangitis) und somit ungeeignet, die Diagnose einer Gallengangatresie zu sichern (Sokol et al. 2003; Deutsch et al. 2001). Zudem findet sich auch bei INH gelegentlich eine

duktiläre Proliferation, wenngleich typische Gallepröpfchen in aller Regel nicht nachweisbar sind.

➤ **Besonders wichtig ist es, sich zu vergegenwärtigen, dass das Fehlen der beschriebenen histologischen Veränderungen einer obstruktiven Cholestase (s. oben) keinesfalls ausreicht, eine Gallengangatresie auszuschließen.**

Daraus ergibt sich zwingend, dass bei jeder neonatalen Cholestase, bei der eine kontinuierliche Galleausscheidung in den Dünndarm nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden kann, eine sichere Visualisation der extrahepatischen Gallenwege – bis einschließlich der distalen intrahepatischen Gallengänge (Dd. hepaticus dexter und sinister) – obligat ist. Der traditionelle Goldstandard hierfür ist eine (explorative) **Laparotomie** mit direkter Cholangiographie. Allerdings gelingt z. B. bei (sehr) hypoplastischen extrahepatischen Gallengängen trotz Durchgängigkeit (z. B. beim Alagille-Syndrom und bei der neonatalen sklerosierenden Cholangitis) auch intraoperativ eine Cholangiographie einschließlich der Dd. hepaticus dexter und sinister (technisch) nicht immer, was dann zu einer Fehlinterpretation und zur Fehldiagnose einer Gallengangatresie führen kann. Alternativ dazu kann heute in einigen spezialisierten Zentren die endoskopische retrograde Cholangio(Pankreatiko-)graphie (ERCP) auch schon bei Früh- und Neugeborenen (nach eigener Erfahrung zumindest ab ca. 1500 g Körpergewicht) erfolgreich durchgeführt werden (Lang et al. 2009; Melter 2010). Wird dieses Verfahren durch einen erfahrenen Untersucher mittels eines speziellen pädiatrischen Duodenoskops durchgeführt, ist es mit einer extrem hohen Sensitivität (100 %) und Spezifität (>90 %) assoziiert und auch bei einem Körpergewicht von <2000 g sicher und allenfalls mit wenigen, nicht schwerwiegenden Komplikationen vergesellschaftet (Lang et al. 2009; Melter 2010). Mittels einer nach den oben dargestellten Kriterien routinemäßig bei allen Patienten mit neonataler Cholestase durchgeführten ERCP konnte in unserem Zentrum über die letzten Jahre 30–50 % der Patienten eine Laparotomie erspart werden (Lang et al. 2009; Melter 2010). Bei diesen Patienten wurden u. a. folgende Diagnosen gestellt:

- INH,
- γ_1 -Antitrypsin-Mangel,
- neonatale sklerosierende Cholangitis,
- Alagille-Syndrom,
- nichtsyndromatische Gallenganghypoplasie,
- Syndrom der eingedickten Galle,
- Glykogenose Typ 4.

➤ **Abschließend ist wichtig darauf hinzuweisen, dass auch bei Nachweis einer Erkrankung, die eine neonatale Cholestase hinreichend erklärt, das oben dargelegte generelle Prinzip („sichere Visualisation der Gallenwege bei Fehlen einer sicheren intestinalen Galleausscheidung“) nicht aufgegeben werden darf.**

So haben wir mehrfach bei Patienten mit z. B. α_1 -Antitrypsin-Mangel auch eine Gallengangatresie oder zystische Fibrose

■ **Tab. 16.2** Prädiktiver Wert verschiedener Untersuchungstechnike zum Ausschluss einer extrahepatischen Gallengangatresie bei 34 konsekutiven Neugeborenen mit unklarer neonataler Cholestase in einer prospektiven Studie (Melter et al.; unveröffentlichte Daten)

Auswertung	Stuhl entfärbt	Sonographie		HbSS	Histologie	ERCP
		keine GB	TC			
Richtige Befundung +/- (n)	21/2	16/8	3/12	16/5	20/1	21/11
Falsche Befundung +/- (n)	10/1	4/6	0/19	4/1	5/2	1/0
Sensitivität (%)	96	73	14	94	91	100
Spezifivität (%)	17	67	100	56	17	92
Positiver prädiktiver Wert (%)	68	80	100	80	80	96
Negativer prädiktiver Wert (%)	67	57	39	83	33	100

ERCP endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie; GB Gallenblase; HbSS: Hepatobiliäre Sequenzszintigraphie; TC Triangular cord sign.

nachweisen können und gehen davon aus, dass zukünftig solche Assoziationen auch mit anderen Erkrankungen beobachtet werden.

16.2 Gallengangatresie

C. Petersen

Die Gallengangatresie ist eine seltene Erkrankung des Neugeborenen, die als Verschluss der extrahepatischen Gallenwege mit progredienter Fibrosierung der Leber definiert ist. Rechtzeitige Diagnosestellung und chirurgische Therapie sowie eine adäquate postoperative Nachbetreuung erhöhen die Chancen auf ein möglichst langes Überleben mit der eigenen Leber. Aber nur für wenige Patienten ist diese Behandlung kurativ, und die meisten Kinder benötigen früher oder später einen Organersatz. Damit stellt die Gallengangatresie die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation im Kindesalter dar. Eine ursächliche Therapie steht bisher nicht zur Verfügung, da die Ätiologie der Erkrankung noch nicht aufgeklärt werden konnte.

■ Epidemiologie und Genetik

Die **Inzidenz** der Gallengangatresie wird für Europa auf etwa 1 : 18.000 Lebendgeborene geschätzt, wobei Mädchen häufiger betroffen sind. Ethnische Faktoren scheinen für das Erkrankungsrisiko im weltweiten Vergleich eine Rolle zu spielen, während saisonale Häufungen nicht nachzuweisen sind. Obwohl bis zu 15 % der Patienten mit Gallengangatresie diverse

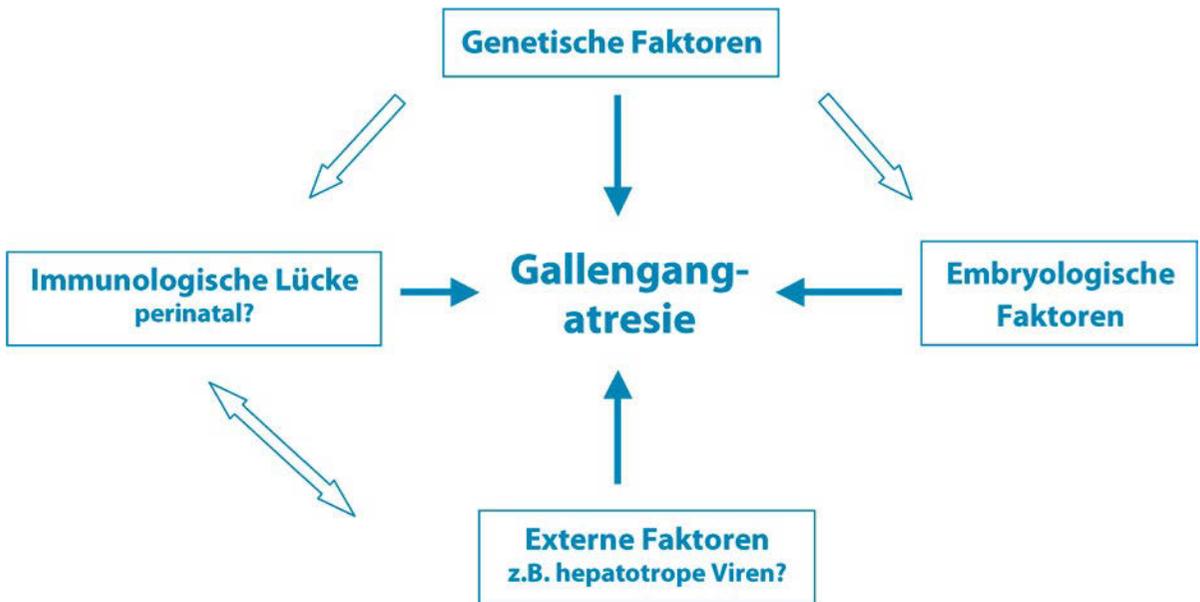
anatomische Varianten ihrer abdominalen Organe aufweisen, gilt diese Erkrankung nicht als kongenital.

Auch eine Vererblichkeit kann nicht angenommen werden, da eine familiäre Häufung extrem selten ist und sogar HLA-identische Zwillinge für die Gallengangatresie diskordant sind. Allerdings ist es denkbar, dass **exogene Faktoren** im Zusammenspiel mit einer genetischen Disposition einen Prozess induzieren, der dann zum Bild der Gallengangatresie führt. Diese Konstellation wäre allerdings auf die Perinatalperiode beschränkt, da bisher kein Patient beschrieben wurde, der zum Zeitpunkt der Erkrankung älter war als 3 Monate.

■ Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ursache und die Pathomechanismen der Gallengangatresie sind bisher unbekannt, so dass man auf retrospektive Erklärungsmodelle angewiesen ist – denn zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beobachtet man die Erkrankung immer in einem bereits fortgeschrittenen Stadium. Ein embryologischer Erklärungsansatz beschränkt sich heute auf die sog. syndromatische Form der Gallengangatresie, welche durch eine gestörte Differenzierung der Duktalplatte bedingt sein könnte. In diesem Zusammenhang wird eine **genetische Disposition** diskutiert, die dann auch für die Polysplenie, einen Situs inversus und andere Lageanomalien abdominaler Organe verantwortlich wäre.

➤ **Da die meisten Patienten nach der Geburt jedoch ein symptomfreies Intervall aufweisen, ist davon auszugehen, dass die Gallengangatresie in der Regel eine erworbene Erkrankung ist.**



■ **Abb. 16.3** Entstehung der Gallengangatresie: mögliche ätiologische Faktoren und deren Interaktionen

Als **exogene Faktoren** werden in erster Linie hepatotrope Viren vermutet, die aber bisher nur sporadisch nachgewiesen wurden.

Unstrittig ist allerdings, dass sich zu jedem bekannten Zeitpunkt der Erkrankung sowohl in der Leber als auch entlang der extrahepatischen Gallenwege eine entzündliche Reaktion abspielt, die nicht nur eine sekundäre Folge der Cholestase ist. Wahrscheinlich triggert ein bisher noch nicht identifiziertes Antigen eine zytotoxische T-Zell-Antwort, die letztlich zu einer Fibrose entlang der intra- und extrahepatischen Gallenwege führt. Zahlreiche Faktoren, die entlang dieser immunologischen Kaskade aktiviert werden, konnten bei Patienten mit Gallengangatresie bisher identifiziert werden. Auch bei diesem Erklärungsansatz geht man davon aus, dass bei genetischer Disposition eine zeitlich limitierte **immunologische Lücke** besteht, in der eine exogene Noxe zum Auslöser für eine fehlgesteuerte Immunantwort wird (■ **Abb. 16.3**). Es stellt sich damit die Frage, ob die Gallengangatresie tatsächlich eine eigenständige Erkrankung oder vielmehr das klinische Korrelat eines anderen, übergeordneten Pathomechanismus ist.

■ **Klinisches Bild**

Das klinische Bild der Gallengangatresie ist unspezifisch, und die betroffenen Neugeborenen unterscheiden sich zunächst nicht von gesunden Kindern mit einem meist harmlosen Neugeborenenikterus. Die typischen Symptome (Ikterus, acholische Stühle, dunkler Urin, fehlende Gewichtszunahme, Hepatomegalie, Aszites) können in einigen Fällen sofort nach der Geburt auftreten, entwickeln sich aber meistens erst innerhalb der ersten Lebenswochen. Dabei unterscheidet sich der klinische Verlauf bei der nichtsyndromatischen Form nicht unbedingt von der sog. syndromatischen Form mit ihren assoziierten anatomischen Varianten. In keinem Fall folgt der

Verlauf der Gallengangatresie einem zeitlich oder pathophysiologisch reproduzierbaren Schema und erlaubt darum auch keine Rückschlüsse auf eine individuelle Prognose. Unbehandelt entwickeln Kinder mit Gallengangatresie binnen weniger Wochen eine **Leberzirrhose** und versterben innerhalb der ersten beiden Lebensjahre an den Komplikationen der portalen Hypertension.

■ **Diagnostik und Differenzialdiagnostik**

Wegen der zunächst noch unspezifischen Symptome wird die Diagnose der Gallengangatresie sehr oft zu spät gestellt. Neben dem meist harmlosen Ikterus prolongatus des Neugeborenen ist die Liste der Differenzialdiagnosen sehr lang. Auch wenn das klinische Bild der Gallengangatresie einer neonatalen Hepatitis am ähnlichsten ist, so kommen neben morphologischen Veränderungen (Choledochuszyste, Syndrom der eingedickten Galle etc.) vor allem **metabolische und Speichererkrankungen** der Leber infrage, außerdem neonatale Entzündungen und zahlreiche andere Erkrankungen.

- **Weil die Gallengangatresie an sich und auch in Relation zu anderen Ursachen extrem selten ist, wird sie oft sehr spät diagnostiziert. Darum gilt die Forderung, dass jedes Neugeborene, dessen Ikterus länger als 2 Wochen besteht, einer weiterführenden Diagnostik zugeführt werden muss.**

Bereits die **Differenzierung des Bilirubins** stellt einen wichtigen Schritt dar, weil ein auf mehr als 20 % erhöhter Anteil konjugierten Bilirubins für eine extrahepatische Ursache der Cholestase spricht. Von den leicht erhöhten **Transaminasenwerten** weist insbesondere eine hohe Aktivität der γ -Glutamyltranspeptidase (γ -GT) auf eine mögliche Gallengangatresie hin.

Sonographisch werden andere strukturelle Anomalien der Leber und der Gallenwege ausgeschlossen; die Gallenblase kann auch in einem frühen Stadium der Gallengangatresie bereits atretisch sein. Allerdings ist dieser Befund nicht pathognomonisch, und auch das **Triangular cord sign** (► Abschn. 16.1) ist nicht obligatorisch nachzuweisen.

Die **Leberszintigraphie** ist lediglich zur Verifizierung der fehlenden Galleausscheidung in den Darm sowie zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen Lebererkrankungen von Bedeutung. Dagegen ist die **Leberbiopsie** hilfreich, wenn sie im Fall einer Gallengangatresie u. a. eine kanalikuläre Cholestase, Entzündungen innerhalb der Portalfelder sowie eine Proliferation der Gallenwege aufzeigt. Allerdings sind auch diese Befunde nicht beweisend für das Vorliegen einer Gallengangatresie, da sich diese durch die Atresie im Bereich der extrahepatischen Gallenwege definiert.

Letztendlich kann die Gallengangatresie nur intraoperativ zweifelsfrei nachgewiesen oder durch eine offene Cholangiographie ausgeschlossen werden. Allerdings besteht die Möglichkeit, nichtverschlossene extrahepatische Gallenwege auch weniger invasiv darzustellen. Eine endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) erfolgt zwar in Allgemeinanästhesie, erspart aber in bis zu 20 % der Verdachtsfälle eine Probelaparatomie. Die Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie (MRCP), die bisher jedoch nur an wenigen Zentren verfügbar sind, ist zwar noch weniger invasiv, ist aber wegen der zu geringen Auflösung bis heute noch keine Alternative. Beiden Verfahren ist aber gemeinsam, dass eine Gallengangatresie ausgeschlossen wird, wenn sich die Gallenwege bis in den intrahepatischen Verlauf zweifelsfrei darstellen lassen. In jedem anderen Fall sind eine operative Revision des Lig. hepatoduodenale sowie eine intraoperative Cholangiographie unerlässlich. Diese diagnostischen Schritte sollten so früh wie möglich erfolgen, denn eine rechtzeitige Diagnosestellung ist die zentrale Voraussetzung für einen günstigen Verlauf. Screeninguntersuchungen, die hier von Vorteil wären, haben sich bisher nicht etablieren lassen.

■ Therapie und Prognose

Bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts galt die Gallengangatresie bis auf wenige Ausnahmen als inoperabel. Lediglich Patienten mit einer isolierten Atresie des distalen Ductus choledochus konnten mit einer **biliodigestiven Anastomose** kurativ behandelt werden. Voraussetzung dafür war jedoch, dass die proximalen Gallenwege prästenotisch dilatiert waren und noch einen restlichen Gallefluss aufwiesen. Und auch diese Patienten profitierten nur dann von der Operation, wenn sie im weiteren Verlauf keine Leberzirrhose entwickelten.

Erst die Einführung der nach Morio Kasai benannten **Portoenterostomie** schuf auch für die bis dahin hoffnungslosen Fälle eine therapeutische Option. Das Prinzip der von ihm entwickelten Technik besteht darin, dass die Reste der extrahepatischen Gallenwege sowie eine Narbenplatte aus der Leberpforte entfernt werden. Nur wenn es gelingt, bei der Exzision dieses Gewebes möglichst viele kleinere Gallenwege mit ausreichend weitem Lumen anzuschneiden, kann ein suffizienter

Gallefluss wieder einsetzen. Die dann aus der angeschnittenen Leberpforte abtropfende Galle wird mit einer trichterförmig in die Leberpforte eingenähten Dünndarmschlinge aufgefangen und über eine biliodigestive Y-Roux-Schlinge in den oberen Dünndarm abgeleitet. Diese muss etwa 50 cm lang sein, um das Risiko einer ascendierenden Cholangitis zu minimieren. Die ursprüngliche Technik der Kasai-Operation wurde im Verlauf der Jahre mehrfach modifiziert und erweitert. Diese Veränderungen haben sich jedoch nicht bewährt, und die bereits 1959 publizierte Methode ist heute der Goldstandard, wobei lediglich die Präparation in der Leberpforte etwas weiter ausgedehnt wird als bei der Erstbeschreibung.

Die Prognose der Patienten mit Gallengangatresie bleibt auch nach Einführung der Kasai-Operation unkalkulierbar. In größeren Serien aus Japan und Europa wird eine **10-Jahres-Überlebensrate** mit der eigenen Leber von bis zu 55 % erreicht, wobei allerdings weniger als die Hälfte der Patienten ikterusfrei ist.

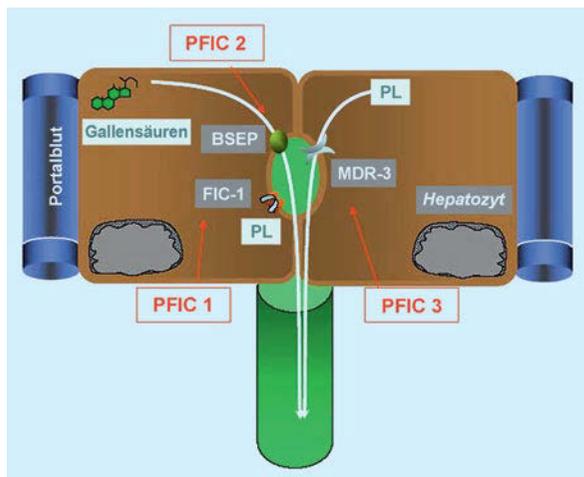
Erste Langzeituntersuchungen zeigen, dass 20 Jahre nach der Portoenterostomie nahezu alle Patienten eine **Leberzirrhose** ausbilden. Trotz allem gibt es insbesondere aus Japan Fallberichte über Patienten mit Gallengangatresie, die auch als Erwachsene klinisch beschwerdefrei leben und sogar selbst wieder (gesunde) Kinder haben.

Die **individuelle Prognose** ist bis heute nicht kalkulierbar. Anscheinend folgt die Gallengangatresie keinem nachvollziehbaren Algorithmus, der sich auf den Einzelfall anwenden ließe. Weder der Zeitpunkt der Kasai-Operation noch der Fibrosegrad der Leber korreliert direkt mit dem Langzeitverlauf. Trotzdem gilt die Forderung nach einer frühen Diagnosestellung und einer optimalen chirurgischen Therapie der Gallengangatresie, um alle Optionen für einen günstigen Verlauf zu bewahren.

► **Nationale Studien konnten zeigen, dass ein Überleben mit der eigenen Leber direkt mit der Behandlungsfrequenz des betreffenden Zentrums korreliert.**

Obwohl sich die individuelle Prognose eines Patienten mit Gallengangatresie leider nicht abschätzen lässt, hängt der Behandlungserfolg nicht nur von einer technisch korrekt durchgeführten Operation, sondern ganz wesentlich auch von der **Rückbildung der intrahepatischen Veränderungen** ab. Diese scheinen an den Verlauf der entzündlichen Reaktion gekoppelt zu sein, so dass die postoperative Phase zunehmend durch antiinfektiöse und antiinflammatorische Therapien ergänzt wird. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Prophylaxe einer postoperativen Cholangitis. Die postoperative Behandlung mit Kortikosteroiden ist eine weitverbreitete adjuvante Therapie, deren Wirksamkeit jedoch auch in prospektiv randomisierten Studien nicht nachgewiesen werden konnte. Frühestens 6 Monate nach der Operation erlauben normale Werte für Bilirubinspiegel und γ -GT-Aktivität eine tendenzielle Einschätzung bezüglich eines günstigen Verlaufs.

Unabhängig vom unmittelbar postoperativen Verlauf bedürfen Patienten mit Gallengangatresie einer angepassten, kalorienreichen **Ernährung** mit mittelkettigen Triglyceriden. Die



■ **Abb. 16.4** Hepatobiliärer Transport von Gallensäuren und anderen Gallebestandteilen durch zwei schematisch dargestellte Hepatozyten um einen Gallekanalikululus: Nach Aufnahme aus dem portalen Blut werden die Gallensäuren an der kanalikulären Seite durch das Transportprotein BSEP in die Galle ausgeschieden. Das BSEP fällt bei PFIC Typ 2 als Gallensäuretransporter aus. Bei PFIC Typ 1 besteht eine Störung in der Funktion des FIC1-Proteins. Bei PFIC Typ 1 und -2 resultieren die Defekte an den Transportproteinen in einer Akkumulation von Gallensäuren in den Hepatozyten und dadurch in einer Zellschädigung. Bei Typ 3 liegt ein Defekt des MDR-Proteins 3 (MDR3) vor. MDR3 ist für den Transport von Phospholipiden (PL) in den Gallekanalikululus verantwortlich. Diese Phospholipide sind für den Schutz der Gallengangzellwände entscheidend. Bei PFIC Typ 3 wirken Gallensäuren auf die ungeschützten Zellwände ein, es kommt zu Cholangitis und Fibrose

Substitution fettlöslicher Vitamine sowie eine unterstützende Gabe von Chologoga sind ebenfalls erforderlich.

Eine dramatische Verbesserung der Überlebenschancen ergab sich für Patienten mit Gallengangatresie erst mit der Einführung der **Lebertransplantation**. Dadurch beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate heute >90 %, mit weiterhin steigender Tendenz. Verbesserte Operationstechniken und eine angepasste Immunsuppression erlauben eine erfolgreiche Lebertransplantation auch bei Säuglingen. Außerdem entlasten die zunehmende Verwendung von Split-Lebern und die Lebendspende das ohnehin begrenzte Angebot an Spenderorganen. Die Fortschritte in der Transplantationsmedizin senken die untere Alters- und Gewichtsgrenze für eine Lebertransplantation weiter ab, während eine optimierte Betreuung der Kinder nach der Kasai-Operation das Überleben mit ihrer eigenen Leber verlängert. Somit tragen beide Faktoren dazu bei, eine immer noch klaffende Behandlungslücke zu schließen.

Zusammenfassend ist allerdings festzustellen, dass Diagnostik und Behandlung bei Kindern mit Gallengangatresie immer noch unbefriedigend sind, da die chirurgische Therapie meist zu spät erfolgt und zudem bei unbekannter Ätiologie der Gallengangatresie nur die Symptome und niemals die Ursache behandelt. Dies gilt selbstverständlich auch für die trotz alledem unverzichtbare Lebertransplantation. Bei kriti-

scher Betrachtung der aktuellen Entwicklung gibt es zurzeit jedoch keine andere Option, als die **sequenzielle Therapie** fortzusetzen, die für nahezu alle Patienten mit Gallengangatresie eine primäre Kasai-Operation sowie eine optimale postoperative Behandlung voraussetzt, um ein möglichst langes Überleben mit der eigenen Leber zu ermöglichen. Nur so werden günstige Voraussetzungen für eine Lebertransplantation geschaffen, die früher oder später bei den meisten Patienten erforderlich wird.

■ Ausblick

Die Behandlung der Gallengangatresie wird erst dann eine durchgreifende Änderung erfahren, wenn die Ätiologie der Erkrankung aufgeklärt ist. Die heute noch symptomorientierte Therapie, an deren Ende meistens der Ersatz des betroffenen Organs steht, könnte dann vielleicht durch einen kausalen Behandlungsansatz ersetzt oder das Auftreten der Erkrankung sogar verhindert werden. Bis dahin ist es aber noch ein langer Weg, und in der Zwischenzeit ist es geboten, die Behandlung der betroffenen Patienten weiter zu optimieren sowie im interdisziplinären und internationalen Dialog sowohl die klinische als auch die Grundlagenforschung voranzutreiben.

16.3 Familiäre intrahepatische Cholestase

E. Sturm

Familiäre intrahepatische Cholestasen formen eine Gruppe von Erkrankungen mit ähnlichen klinischen Charakteristika und einem familiären Auftreten. Allen diesen Erkrankungen liegt eine Störung der hepatozellulären Gallesekretion oder des intrahepatischen Galletransports durch eine Fehlbildung der Gallenwege zugrunde. Bei vielen Formen der familiären intrahepatischen Cholestase mit monogenetischem Hintergrund wurde der zugrunde liegende genetische Defekt identifiziert. Dies hat wesentlich zum Verständnis der Physiologie und Pathophysiologie des Galletransports beigetragen und ermöglicht in vielen Fällen den gezielten Einsatz diagnostischer Verfahren. Eine frühzeitige und sichere Diagnosestellung trägt zu einer günstigeren Prognose bei, da die spezifische Therapie effektiver eingesetzt werden kann.

16.3.1 Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC): Pathophysiologie und Genetik

Unter physiologischen Umständen übernimmt die kanalikuläre Membran der Hepatozyten eine Schlüsselfunktion bei der Ausscheidung von Gallebestandteilen. Der Transport vom Plasma- zum Gallekompartiment erfolgt gegen osmotische und chemische Gradienten. Um diesen Transport aufrechtzuerhalten, befinden sich in dieser Membran spezialisierte **Transportproteine**, die anionische und kationische Substrate unter Verbrauch von Energie in die Galle pumpen. Die Sekre-

Tab. 16.3 Formen der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC)

Erkrankung	Chromosomale Lokalisation	Ursächliches Gen	Phänotyp	Behandlung
FIC1-Mangel PFIC Typ 1	18q21	<i>FIC1 (ATP8B1)</i> – Aminophospholipidtranslokator	Zunächst episodisch, danach kontinuierlich Cholestase, Ikterus, Diarrhö, Pankreatitis und Pruritus; Kleinwuchs; granuläre Struktur der Galle, normale Aktivität der γ -GT	Ursodesoxycholsäure, partielle externe Gallenableitung, Lebertransplantation
BSEP-Mangel PFIC Typ 2	2q24	<i>BSEP (ABCB11)</i>	Neonatale Hepatitis, progressive Cholestase, extremer Pruritus, Kleinwuchs, lobuläre und portale Fibrose; BSEP-Protein nicht detektierbar, normale Aktivität der γ -GT	Ursodesoxycholsäure, partielle externe Gallenableitung, Lebertransplantation
MDR3-Mangel PFIC Typ 3	7q21	<i>MDR3 (ABCB4, PGY3)</i>	Cholestase, portale Hypertension; Gallengangproliferation und Fibrose; MDR-3 nicht detektierbar, Aktivität der γ -GT erhöht	Ursodesoxycholsäure, Lebertransplantation
Gallensäuresynthesedefekte	8q2.3	Δ 4-3-Oxosteroid-5 β -Reduktase, 3 β -Hydroxy-C27-Steroiddehydrogenase/-isomerase, 24,25-Dihydroxycholanoic-cleavage-Enzym	Cholestase und neonatale Hepatitis; Aktivität der γ -GT und Serumgallensäurenkonzentration normal, selten erhöht	Cholsäure, Chenodesoxycholsäure, Ursodesoxycholsäure, einzeln oder in Kombination, je nach Subtyp

BSEP „bile salt excretory pump“; *FIC1* „familial intrahepatic cholestasis“; γ -GT γ -Glutamyltranspeptidase; *MDR* „multidrug resistance“; *PGY* P-Glykoprotein.

tion in den Gallekanalikus ist der wichtigste Abschnitt beim Transport von Gallensäuren und anderen Gallebestandteilen vom Blut zur Galle. Das Protein „bile salt excretory pump“ (BSEP) transportiert monovalente Gallensäuren. Am Phospholipidtransport sind das MDR3- (Multidrug-resistance-Glykoprotein 3) und das FIC1-Protein (Familiär-intrahepatische Cholestasis-I-Protein) beteiligt.

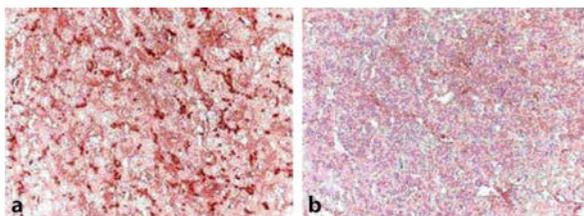
Defekte in den *FIC1*-, *BSEP*- und *MDR3*-Genen sind für klinisch unterschiedliche Formen der PFIC, deren erste Beschreibung im Jahre 1969 durch Clayton erfolgte, verantwortlich (Abb. 16.4). In einer isoliert lebenden Religionsgemeinschaft der Amish im US-Bundestaat Pennsylvania erkrankten mehrere Kinder einer Familie im ersten Lebensjahr mit Cholestase, Pruritus, Steatorrhö und Gedeihstörung. Im Verlauf der Erkrankung entwickelte sich im frühen Kindesalter eine Leberzirrhose. Durch den Namen der betroffenen Familie erhielt die Erkrankung den Namen „Byler disease“. Obwohl diese Bezeichnung zunächst als Synonym für alle Formen der familiären intrahepatischen Cholestase verwendet wurde, erwies sich die weitergehende Nomenklatur als problematisch. Die Byler-Krankheit ist daher heute nur eine Unterform in einer Gruppe von Erkrankungen mit ähnlichem klinischen Bild, aber unterschiedlichen Pathomechanismen. Die Bezeichnung „progressive familiäre intrahepatische Cholestase“ hat den Vorteil eines mehr übergeordneten Begriffs, ist jedoch streng genommen nur anwendbar, wenn mindestens 2 Angehörige einer Familie betroffen sind.

Die verschiedenen Formen der PFIC sind in Tab. 16.3 dargestellt.

FIC1-Mangel (ATP8B1-Mangel, PFIC Typ 1)

Bei FIC1-Mangel besteht die Cholestase zunächst episodisch, in späteren Phasen kontinuierlich. Die Patienten sind kleinwüchsig und leiden zusätzlich zu Cholestase und Juckreiz unter Diarrhö, Pankreatitis und Gehörverlust. Auffällig ist ein initial **blander histologischer Befund** des Lebergewebes. Die großen Gallengänge sind in ihrer Morphologie nicht verändert. Es bestehen eine kanalikuläre Cholestase ohne Hepatozytendegeneration, entzündliche Infiltrate und Fibrose. Elektronenmikroskopisch lässt sich eine Hypoplasie der kanalikulären Mikrovilli erkennen, außerdem ein verdicktes perikanalikuläres Netz von Mikrofilamenten sowie auffallend granulär veränderte Galle (sog. Byler-Galle). Charakteristisch ist eine normale Serumaktivität der γ -Glutamyltranspeptidase (γ -GT) bei gleichzeitig signifikanter Erhöhung anderer Cholestaseparameter wie der Gallensäurenkonzentration im Serum. Die Natriumkonzentration beim Schweißtest kann erhöht sein.

Der Defekt ließ sich dem *FIC1*-Lokus auf Chromosom 18 zuordnen (q21-q22). Die Expression des *FIC1*-Proteins, für das dieses Gen kodiert, ist in Pankreas, Dünndarm und Magen hoch und in der Leber gering. Dies erklärt die häufig auftretenden, nichtleberspezifischen Manifestationen wie Pankreatitis, aber auch Innenohrschwerhörigkeit. Es ist noch nicht



■ **Abb. 16.5** Immunhistochemische Untersuchung von Lebergewebe mit einem Antikörper gegen BSEP. **a** Lebergewebe einer gesunden Kontrollperson mit bräunlicher Anfärbung des BSEP-Proteins an Gallekanalikululi. Diese Färbung ist im Lebergewebe eines Patienten mit PFIC Typ 2 (**b**) nicht sichtbar

geklärt, inwiefern Mutationen im *FIC1*-Gen zur Pathophysiologie der PFIC Typ 1 beitragen.

BSEP-Mangel (ABCB11-Mangel, PFIC Typ 2 (Byler-Syndrom))

Bei PFIC-Patienten mit geringer γ -GT-Aktivität im Serum außerhalb der Amish-Gemeinden in den USA, aber auch in Europa und Asien, wurde noch ein anderer Genotyp identifiziert. Bei diesen Patienten fanden sich Mutationen auf Chromosom 2q24. Das betroffene Gen kodiert für das **BSEP-Protein**. Verschiedene Mutationen können zu unterschiedlichen Verläufen dieser Erkrankung führen. Im Lebergewebe ist dieses Protein meist nicht nachweisbar (■ **Abb. 16.5**). Histologisch findet man in frühen Stadien das Bild einer Riesenzellhepatitis mit progressiver Fibrose und in späteren Stadien Gallengangproliferate. Klinisch sind auch diese Patienten kleinwüchsig und leiden an einem teilweise extremen Juckreiz. Extrahepatische Manifestationen sind selten. Ikterus kann episodisch oder kontinuierlich auftreten, eine Hepatosplenomegalie liegt oft vor. Die Erkrankung verläuft progressiv, so dass häufig in der ersten Lebensdekade eine terminale Leberzirrhose entsteht.

MDR3-Mangel (ABCB4-Mangel, PFIC Typ 3)

Dieser dritte Typ der PFIC-Erkrankungen unterscheidet sich klinisch von anderen Formen. Die Aktivität der γ -GT im Serum ist deutlich erhöht, und der histologische Befund des Lebergewebes zeigt deutliche Gallengangproliferationen sowie eine portale und periportale Fibrose. Mutationen im Gen, das für das **MDR3-Protein** kodiert (Chromosom 7q21), führen zu einer unzureichenden Expression dieses Proteins an der kanalikulären Membran der Hepatozyten. Dadurch kommt es zu einem Mangel an Phospholipiden und an Mizellen- oder Vesikelbildung in der Galle. Dies hat zur Folge, dass ungebundene Gallensäuren die Epithelzellen der Gallengänge beschädigen, was zum klinischen Bild einer Cholangitis führt. Abhängig von der Mutation des *MDR3*-Gens werden Patienten im Kindes- oder erst im Erwachsenenalter symptomatisch. Pruritus und Minderwuchs sind weniger stark ausgeprägt, dafür stehen Komplikationen durch portale Hypertension im Vordergrund, etwa Blutungen aus gastroösophagealen Varizen. In Familien betroffener Patienten ist die Prävalenz

von Gallensteinerkrankungen und der Schwangerschaftscholestase erhöht.

Benigne rekurrende intrahepatische Cholestase (BRIC)

Obwohl bei BRIC wiederholt Episoden mit Cholestase auftreten, entwickelt sich in den meisten Fällen keine chronische Lebererkrankung. Episodisch erhöhte Werte der Gallensäurekonzentration im Serum scheinen keinen bleibenden Schaden zu verursachen, was für die Anwesenheit kompensatorischer Mechanismen spricht, welche die toxische Wirkung der Gallensäureakkumulation vorübergehend neutralisieren können. Während cholestatischer Episoden sind die Patienten deutlich ikterisch und leiden unter erheblichem Juckreiz sowie unter Steatorrhö und Gewichtsverlust. Wie bei PFIC Typ 1 ist die Aktivität der γ -GT nicht erhöht. Pankreatitis, Diabetes mellitus und Nierensteine kommen bei Patienten mit BRIC häufiger vor. Wie bei PFIC Typ 1 sind in den meisten Fällen **Mutationen des *FIC1*-Gens** für die BRIC verantwortlich. Bei einigen Patienten konnten Mutationen des *BSEP*-Gens festgestellt werden.

Gallensäurensynthesedefekte (PFIC Typ 4)

Gallensäurensynthesedefekte können phänotypisch der PFIC Typ 2 ähneln. So können Defekte der 3β -Hydroxy-C27-Steroiddehydrogenase/-isomerase das Bild einer neonatalen Riesenzellhepatitis verursachen. Auch ein Mangel an $\Delta 4$ -3-Oxosteroid- 5β -Reduktase und an 3β - $\Delta 5$ -C27-Hydroxysteroidoxidoreduktase sowie Mutationen des 24,25-Dihydroxycholanol-cleavage-Enzyms verursachen ein Krankheitsbild mit neonataler Cholestase und progressivem Ikterus, erhöhten Transaminasenwerten und Hyperbilirubinämie durch konjugiertes Bilirubin. Die Aktivität der γ -GT ist in der Mehrzahl der Fälle normal. Ätiologisch liegen diesen Erkrankungen ein durch ungenügende Gallensäurensynthese **unzureichender Gallefluss** sowie eine **toxische Wirkung** der akkumulierten Metabolite zugrunde. C27-Hydroxylase-Defekte führen zur zerebrotendinösen Xanthomatose, einer autosomal-rezessiv vererbten Lipidspeichererkrankung. Cholestanol und Cholesterol lagern sich im zentralen Nervensystem und in Gefäßen ab, was zu einer progressiven neurologischen Erkrankung und zur Atherosklerose führt, nicht jedoch zu einer neonatalen Cholestase.

16.3.2 Alagille-Syndrom (Arteriohepatische Dysplasie)

■ Epidemiologie und Genetik

Das Alagille-Syndrom wurde erstmals 1973 und 1975 durch Watson und Miller sowie Alagille beschrieben. Sie berichteten über Patienten mit neonataler **Cholestase** in Assoziation mit einer kongenitalen Herzerkrankung, meist einer peripheren Pulmonalstenose. Nach bisherigen Untersuchungen ist das Alagille-Syndrom eine seltene Erkrankung, die mit einer Häufigkeit von 1 : 100.000 auftritt. Wahrscheinlich wird die

Inzidenz unterschätzt, da nur Patienten mit deutlichen Symptomen erfasst wurden.

Das Alagille-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit kompletter Penetranz, aber variabler Expression. Beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen. Der Anteil spontaner De-novo-Mutationen ist noch nicht genau definiert, er wird auf >50 % geschätzt. Der Gendefekt wurde zunächst auf dem **JAG1-Gen** lokalisiert. Dieses liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 20 (20p12) und kodiert für das Protein Jagged 1. Dieses Protein fungiert als Ligand für ein transmembranöses Rezeptorprotein, Notch 1, das in vielen der bei Alagille-Syndrom betroffenen Organe exprimiert wird, so auch im kardiovaskulären System und in den Gallengängen. Jagged 1 und Notch 1 spielen bei interzellulärer Signaltransduktion, Embryogenese und Zelldifferenzierung eine wichtige Rolle. Signale über den Notch-Rezeptor tragen bei der Organentwicklung zusammen mit anderen Signalgebern entscheidend zu Zelldifferenzierung, Zellproliferation und Apoptose bei. Mutationen des **JAG1-Gens** können durch Haploinsuffizienz zur Pathogenese beitragen. Dabei kommt es als Konsequenz großer Deletionen und funktionell relevanter Mutationen im betroffenen Gen zu einer ungenügenden Konzentration des kodierten Proteins. Der Phänotyp des Alagille-Syndroms ist sehr variabel, es besteht keine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Phänotypische Charakteristika konnten bisher nicht bestimmten Genotypen zugeordnet werden. Neuerdings konnten bei Patienten mit Alagille-Syndrom auch Mutationen im **NOTCH2-Gen** nachgewiesen werden.

Mutationsanalysen ermöglichen eine **genetische Diagnostik** des Alagille-Syndroms. Sie sind jedoch aufgrund der variablen Lokalisation der Genmutationen aufwendig. Häufig werden De-novo-Mutationen identifiziert. Bei der Feststellung einer Mutation bei einem Probanden ist auch eine Identifikation betroffener, klinisch unauffälliger Verwandter leichter möglich. Auch bei Patienten mit isolierten kardialen und zerebrovaskulären Erkrankungen wurden Mutationen des **JAG1-Gens** festgestellt.

■ Klinisches Bild

Viele Betroffene fallen bereits im Säuglingsalter durch eine **Hyperbilirubinämie** durch konjugiertes Bilirubin auf. Eine ausgeprägte Cholestase kann zu acholischen Stühlen und dunklem Urin führen. Charakteristisch ist eine Fazies mit breiter Stirn, tief liegenden Augen, Hypertelorismus und schmalen Kinn (► Abschn. 19.1, ■ Abb. 19.1). Skelettveränderungen sind häufig, darunter Schmetterlingswirbel (■ Abb. 16.6), meist in der thorakalen Wirbelsäule. Außerdem können Spina bifida occulta, kurze distale Phalangen, Klinodaktylie und eine verkürzte Ulna auftreten. Ophthalmologische Befunde schließen ein Embryotoxon posterior (prominente Schwalbe-Linie am anterioren Kammerwinkel) ein; dies ist jedoch nicht pathognomonisch. Kalzifizierte extrazelluläre Ablagerungen am N. opticus (Drusen) sind dagegen beim Alagille-Syndrom, nicht jedoch bei anderen cholestatischen Erkrankungen zu finden.



■ **Abb. 16.6** Schmetterlingswirbel in der thorakalen Wirbelsäule bei einem Patienten mit Alagille-Syndrom (Pfeilmarkierungen). Mit freundl. Genehmigung von Dr. A. Martijn, Universitätsklinik Groningen, Niederlande

Unter den **kardialen Veränderungen** finden sich häufig Pulmonalarterienstenosen, aber auch eine ausgeprägte Hypoplasie der Pulmonalarterie sowie Fallot-Tetralogie, Pulmonalklappenstenose, Aortenstenose, Ventrikelseptumdefekt, Vorhofseptumdefekt und Lungenvenenfehlmündung. Die Ausprägung der kardialen Symptomatik kann sehr unterschiedlich sein.

► **Eine genaue Beurteilung der kardialen Funktion ist bei Patienten, die in Hinblick auf eine mögliche Lebertransplantation untersucht werden, besonders wichtig.**

Im Vordergrund der klinischen Symptomatik steht häufig die **ausgeprägte Cholestase** mit teilweise extremem Juckreiz und Fettmalabsorption. Kleinwuchs und Gedeihstörung können durch eine intrauterine oder syndrombedingte Wachstumsstörung, aber auch durch Fettmalabsorption und exokrine Pankreasinsuffizienz bedingt sein. Über die im Vordergrund stehenden kardialen und hepatogenen Symptome hinaus können noch weitere Veränderungen bestehen. Konzentrationsstörungen des Urins, Nephrolithiasis, hypoplastische Nieren und membranöse Nephropathie weisen auf eine renale Beteiligung hin. Vasculäre Fehlbildungen können die Aorta und das zerebrale Gefäßsystem, aber auch die Lebergefäße betreffen. Mentale Entwicklungsverzögerungen sind u. U. Teil des Syndroms. Durch Verbesserung der Ernährung und erfolgreiche Therapie der chronischen Beschwerden, insbesondere des Juckreizes, lassen sich Verhaltensänderungen und eine Besserung der mentalen Entwicklung erreichen. Xanthome entstehen häufig aufgrund der extremen Hypercholesterinämie.

■ Prognose

Die Prognose wird vorwiegend durch die kardiovaskulären und hepatischen Veränderungen bestimmt. Bei vielen Pati-

enten verläuft das Alagille-Syndrom im Kindesalter günstig. Die **Mortalität** von 20–30 % ist durch kardiovaskuläre Komplikationen, interkurrente Infektionen und die Progression der Lebererkrankung bedingt.

16.3.3 Diagnostik der familiären intrahepatischen Cholestasen

■ Anamnese

Alle familiären Cholestaseformen können sich primär durch einen **Icterus prolongatus** im Neugeborenenalter präsentieren. Bei den meisten Patienten mit Alagille-Syndrom entsteht in der Säuglingsperiode ein Ikterus. PFIC Typ 1 und 2 beginnen häufig im 1. Lebensjahr. Die Kinder fallen durch Ikterus oder extremen Juckreiz auf. Unentwegtes Kratzen kann erhebliche Hautläsionen verursachen, außerdem schlafen die Kinder durch den hartnäckigen Pruritus schlecht. Häufig zieht dies sekundäre Entwicklungsverzögerungen nach sich. Das Alagille-Syndrom kann sich durch die unterschiedliche Ausprägung der Symptome in jedem Alter manifestieren. Bei vielen Patienten wird eine unzureichende Gewichtszunahme dokumentiert. Auch ohne Koagulopathie neigen Patienten mit einem Alagille-Syndrom zu intrazerebralen Blutungen, dies kann auch die Erstmanifestation darstellen. Häufig liefert die Familienanamnese wertvolle Informationen; aufgrund von Spontanmutationen kann sie beim Alagille-Syndrom aber auch unauffällig sein.

■ Laboruntersuchungen

Einige der Standardleberfunktionsparameter eignen sich gut zur Differenzierung der familiären Cholestasen. Die **Aktivität der γ -GT** ist dabei von entscheidender Bedeutung (■ Tab. 16.3). Bei PFIC Typ 1 und 2 sowie bei den häufigeren Formen der Gallensäuresynthesedefekte ist die γ -GT-Aktivität normal oder gering erhöht. Bei PFIC Typ 3 und beim Alagille-Syndrom ist die Enzymaktivität signifikant höher (>10-Faches des oberen Referenzwerts). Bei allen familiären Cholestaseerkrankungen liegen die Aktivitäten von ASAT (Aspartataminotransferase), ALAT (Alaninaminotransferase) und alkalischer Phosphatase sowie die Bilirubinkonzentration im fortgeschrittenen Stadium deutlich über dem Normbereich. Die Gesamtkonzentration der Gallensäuren im Plasma ist bei PFIC und Alagille-Syndrom immer deutlich erhöht, nur bei einigen Gallensäuresynthesedefekten ist sie normal. Der Nachweis anormaler Gallensäurespezies oder -metaboliten durch chromatographische oder massenspektrometrische Analysen kann bei der weiteren Analyse hilfreich sein. Die **Lipidkonzentrationen** im Plasma eignen sich ebenfalls zur Differenzierung: Beim Alagille-Syndrom sind extreme Cholesterinkonzentrationen im Plasma auffallend. Dies ist durch das Vorliegen von Lipoprotein X in hohen Konzentrationen bedingt. Bei PFIC ist die Cholesterinkonzentration dagegen normal. Bei PFIC Typ 3 ist der Quotient aus Phospholipid- und Gallensäurenkonzentration in der Galle deutlich erniedrigt.

■ Histologie

Die histologische Beurteilung des Lebergewebes kann entscheidende Hinweise zur **Differenzierung der familiären Lebererkrankungen** geben: Bei PFIC können je nach Subtyp verschiedene Veränderungen vorliegen. In frühen Stadien finden sich bei PFIC Typ 1 und 2 kaum Veränderungen der Gallenwege, jedoch eine blande Cholestase oder eine neonatale Hepatitis mit Riesenzellen. In späten Stadien zeigt sich eine ausgeprägte Fibrose oder Zirrhose, seltener in Kombination mit Gallengangproliferaten. Bei PFIC Typ 3 dagegen steht auch in frühen Stadien die Beschädigung der Gallenwege im Sinne einer Cholangitis mit granulozytären Infiltraten und progressiver portaler Fibrose im Vordergrund. Es können zudem Gallengangproliferate sichtbar sein.

In spezialisierten Zentren ist eine **immunohistochemische Untersuchung** zum Nachweis der bei PFIC mutierten Proteine möglich. Bei PFIC Typ 2 ist bei der Mehrheit der Patienten das BSEP-Protein und bei Typ 3 häufig das MDR3-Protein nicht detektierbar. Beim Alagille-Syndrom ist typischerweise die Anzahl der kleinen, portalen Gallengänge vermindert. Leider findet sich dieser Befund der Gallenganghypoplasie nur bei 60 % der Kinder unter 6 Monaten, aber zu 95 % bei älteren Patienten. Die Differenzierung des Alagille-Syndroms von der Gallengangatresie ist sehr wichtig und für die weitere Betreuung und Behandlung des Patienten entscheidend. Häufig findet sich bei Patienten mit Alagille-Syndrom bei der nuklearmedizinischen Beurteilung eine unzureichende Exkretion des Tracers in den Dünndarm. Daher kommt der histologischen Beurteilung bei der Abgrenzung des Alagille-Syndroms gegenüber der biliären Atresie eine entscheidende Rolle zu. Bei der Gallengangatresie finden sich vor allem Gallengangproliferate; eine Hypoplasie ist dagegen sehr ungewöhnlich. Mehrkernige Riesenzellen sind bei beiden Erkrankungen anzutreffen. Obwohl Alagille-Syndrom und Gallengangatresie in sehr seltenen Fällen zusammen auftreten können, finden sich beim Alagille-Syndrom hypoplastische, aber durchgängige extrahepatische Gallenwege. Daher trägt eine cholangiographische Bildgebung häufig zur Differenzierung dieser Diagnosen bei. Bei unspezifischen Befunden bei sehr jungen Säuglingen ist eine Wiederholung der Biopsie nach 2–3 Wochen zu erwägen. Dabei ist jedoch auch die bessere Prognose durch die chirurgische Behandlung der Gallengangatresie vor dem 60. Lebensjahr zu berücksichtigen.

Anhand des klinischen Bildes, der Labordiagnostik und der Histologie lassen sich in der Mehrheit der Fälle die Subtypen der hereditären Cholestaseerkrankungen gut differenzieren.

- **Durch eine sorgfältige präoperative Diagnostik ist die Anlage einer Portoenterostomie nach Kasai (► Abschn. 16.2) bei Patienten mit Alagille-Syndrom zu vermeiden. Dieser Eingriff verschlechtert die Prognose der Patienten. 60 % Prozent der mittels Portoenterostomie behandelten Kinder müssen später lebertransplantiert werden.**

16.3.4 Therapie der familiären intrahepatischen Cholestasen

■ Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Behandlung von Kindern mit PFIC Typ 1–3 ändert in der Mehrheit der Fälle nichts am progressiven Verlauf der Erkrankung. Detaillierte Therapiestudien, die den Genotyp mit Ansprechen auf unterschiedliche Behandlungen korrelieren, existieren noch nicht. Eine Untergruppe von Patienten mit PFIC Typ 2 scheint von **Ursodesoxycholsäure** zu profitieren; es kommt zu einer Verbesserung des Juckreizes. Ursodesoxycholsäure ist eine hydrophile Gallensäure und kann bei weniger ausgeprägten Formen der PFIC Typ 3, z. B. bei Heterozygoten, die schädigende Wirkung von lipophilen Gallensäuren auf die Gallengangzellen vermindern. Beim Alagille-Syndrom lassen sich der Pruritus und die Hypercholesterolämie durch Ursodesoxycholsäure nur in wenigen Fällen bessern.

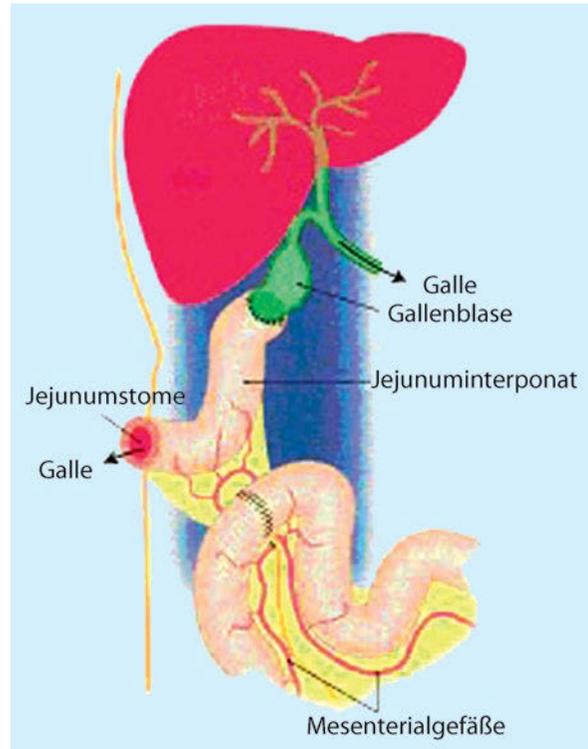
Abhängig vom Subtyp ist bei Gallensäuresynthesedefekten eine Therapie mit **primären Gallensäuren** (Cholsäure bei β -Hydroxy-C27-Steroiddehydrogenase-/isomerase-Defekt) ohne oder – bei Δ 4-3-Oxosteroid-5 β -Reduktase-Mangel – mit Ursodesoxycholsäure sinnvoll. Bei PFIC und Alagille-Syndrom kann **Rifampicin** in einer Dosis von 10 mg/kg KG als Antipruritikum eingesetzt werden. Im Erwachsenenalter bestehen Erfahrungen mit Naltrexon, einem oral wirksamen Morphinantagonisten, gegen den Juckreiz; die Erfahrungen im Kindesalter sind jedoch begrenzt.

■ Ernährungstherapie

Gedeihstörungen müssen durch eine konsequente Ernährungs- und Substitutionstherapie behandelt werden. Durch die Malabsorption langkettiger Fettsäuren können Nahrungssupplemente mit **mittelkettigen Triglyceriden** Vorteile bieten. Ein Mangel an essenziellen Fettsäuren lässt sich durch parenterale Gaben ausgleichen. Zahlreiche Patienten sind nicht in der Lage, selbstständig ausreichend Nahrung zu sich zu nehmen, um eine ausreichende Entwicklung und ein adäquates Wachstum zu gewährleisten. In diesem Fall kann sich eine Nahrungszufuhr per Sonde oder perkutane Gastrostomie als vorteilhaft erweisen. Auf eine ausreichende Zufuhr fettlöslicher Vitamine ist zu achten.

■ Chirurgische Therapie

Eine **partielle externe biliäre Ableitung** (PEBA; ■ Abb. 16.7) wird als Behandlung bei Kindern mit Juckreiz aufgrund einer familiären cholestatischen Lebererkrankung bei PFIC Typ 1 und 2 sowie beim Alagille-Syndrom eingesetzt. Dabei wird ein etwa 15 cm langes Jejunumsegment proximal an die Gallenblase anastomosiert, distal entsteht ein Stoma an der Bauchwand. Damit wird etwa die Hälfte der täglich sezernierten Menge an Galle nach extern abgeführt und verworfen. Die meisten der so behandelten Patienten mit familiären Cholestaseerkrankungen erfahren durch diese Behandlung eine signifikante Verminderung des Juckreizes. Bei einigen Patienten ist auch eine Rückbildung fibrotischer Veränderungen des



■ **Abb. 16.7** Partielle externe biliäre Ableitung (PEBA) bei PFIC Typ 1 und 2 sowie Alagille-Syndrom: Positionierung eines Jejunuminterponats zwischen der Gallenblase und einem Stoma. Dieser Eingriff dient dazu, die Wiederaufnahme von Gallensäuren durch den Darm zu vermindern. Dies führt wahrscheinlich zu einer Verminderung des Gallensäurenpoools im Körper

Lebergewebes beschrieben. Eine Kombinationstherapie der PEBA mit Ursodesoxycholsäure und/oder Rifampicin kann die Effektivität der Behandlung noch steigern, insbesondere bei Patienten mit Alagille-Syndrom. Im Stadium der terminalen oder präterminalen Leberinsuffizienz mit Zirrhose sollte eine PEBA jedoch nicht mehr erfolgen. In diesen Stadien ist nur selten eine Verbesserung der Symptomatik zu erzielen, und das Risiko für Komplikationen wie Cholangitis steigt. In diesen Fällen ist eine Lebertransplantation in Erwägung zu ziehen. Eine „interne“ Ableitung durch die Anlage einer ileokolischen Anastomose und damit teilweiser funktioneller Ausschaltung des Ileums wurde ebenfalls durchgeführt. Diese Methode ist jedoch weniger effektiv. Studien über den Langzeitverlauf nach diesem Eingriff existieren noch nicht.

Für Patienten mit familiären Cholestaseerkrankungen und terminalem Leberversagen, aber auch mit einem therapieresistenten Pruritus kommt als Behandlung eine **Lebertransplantation** infrage. Im Rahmen einer eingehenden Voruntersuchung sollte die Eignung des betreffenden Patienten für diese Form der Behandlung überprüft werden (Details ► Kap. 19). Patienten mit Alagille-Syndrom weisen häufig signifikante vaskuläre und kardiale Fehlbildungen auf. Bei der Vorbereitung auf eine Transplantation ist das Ausmaß dieser

Fehlbildungen in Bezug auf hämodynamische Komplikationen vor, während und nach der Transplantation genau zu evaluieren. Durch die extrahepatische Manifestation des Alagille-Syndroms sind auch andere Untersuchungen indiziert, etwa zur Beurteilung der Nierenfunktion. Patienten mit PFIC, die nicht auf eine medikamentöse Therapie oder eine PEBA ansprechen oder dafür nicht geeignet sind, sollten frühzeitig an ein Transplantationszentrum überwiesen werden. Verwandte Lebendspender sind beim Alagille-Syndrom sehr genau auf mögliche Gallenwegs- oder Gefäßanomalien hin zu untersuchen. Eine Lebendspende bei PFIC ist möglich und wurde in vielen Fällen bereits erfolgreich durchgeführt. Jedoch ist unklar, ob für das Transplantat eines heterozygoten Spenders das Risiko der Entstehung eines Cholestasesyndroms erhöht ist.

16.4 Behandlung der Cholestase

M. Melter

Pruritus ist ein häufiges Symptom cholestatischer Erkrankungen und seine Behandlung ist ein wesentlicher Bestandteil der Cholestasetherapie.

■ Pathophysiologie des chologischen Pruritus

Wenngleich das Symptom Pruritus prinzipiell bei allen Formen von Cholestase auftreten kann, so sind doch vor allem Patienten mit intrahepatischen Formen einer Cholestase (z. B. Alagille-Syndrom oder benigne rekurrende intrahepatische Cholestase, BRIC) davon betroffen, während z. B. bei extrahepatischer Gallengangatresie der chologene Pruritus seltener beobachtet wird. Bei Erwachsenen fand sich darüber hinaus, dass der Juckreiz vor allem an den Handinnenflächen und Fußsohlen, zirkadian mit besonderer Intensität am Abend und der frühen Nacht und zumindest bei primär biliärer Zirrhose geschlechtsabhängig mit deutlicher Frauenwendigkeit (ggf. Einfluss weiblicher Hormone) auftritt (Bergasa et al. 2000; Lucey et al. 1986). Auch scheinen bestimmte Nahrungsbestandteile (hoher Kohlenhydratanteil?), Phasen akuter Erkrankungen (z. B. Luftweginfekte), schwüles Wetter und Winter die Intensität des Juckreizes zu erhöhen, während das Ausmaß der Cholestase keinen Einfluss auf den Grad des Juckreizes zu haben scheint (Bergasa et al. 2000; Swain 1999; Bergasa 2005; Bergasa u. Jones 1995; Jones u. Bergasa 1999).

Generell werden 6 Gruppen von Juckreiz unterschieden (Stander et al. 2007):

1. dermatologischer Juckreiz: verursacht durch primäre Hauterkrankungen;
2. systemischer Juckreiz: verursacht durch systemische Erkrankungen (z. B. Infektionen, Malignome, Schwangerschaft);
3. neurologischer Juckreiz: ursächlich durch Läsionen des peripheren oder zentralen Nervensystems;
4. psychogener Juckreiz: bei psychiatrischen Erkrankungen (z. B. Schizophrenie, Depression);
5. Mischformen aus 1–4;
6. andere Formen: keine definierbare Ursache.

Der chologene Pruritus ist der Gruppe des systemischen Juckreizes zuzuordnen. Seine Ätiologie ist weitgehend ungeklärt. Es wird vermutet, dass bei Cholestase entweder der Transport (oder Metabolismus?) von hepatisch synthetisierten pruritogenen Substanz(en) kompromittiert ist, oder Cholestase (bzw. bestimmte damit assoziierte Faktoren wie z. B. detergente Gallensäuren) zu einer hepatozellulären Störung mit konsekutiver Freisetzung solcher Substanzen führt, die dann im Blut (und/oder Gewebe) akkumuliert werden (Ghent 1987). Wesentliche diesbezügliche Kandidaten sind (hydrophobe) Gallensäuren oder deren Derivate, die evtl. in Bindung an epidermale Proteine/Makrophagen pruritogen wirken könnten. Unterstützt wird diese Hypothese durch die Beobachtung, dass eine Injektion von Gallensäuren in menschliche Haut mit einem Pruritus assoziiert ist (Kirby et al. 1974). Allerdings weist ein Teil der Patienten mit hohen Serumgallensäurenkonzentrationen keinen Pruritus auf, bei einem Teil der Patienten kommt es trotz fortbestehender Cholestase und deutlich erhöhten Serumgallensäurensiegeln zu einem spontanen Nachlassen des chologischen Pruritus. Es findet sich keine Korrelation zwischen Serumgallensäurenspiegel und dem Grad des chologischen Pruritus. Bei primär biliärer Zirrhose kann der Pruritus z. B. schon lange vor der Diagnose auftreten, während in der terminalen Phase mit deutlich erhöhten Serumgallensäurenwerten die Symptomatik nachlässt. Anionenaustauscher (wie z. B. Cholestyramin, s. unten) wirken auch bei cholestaseunabhängigem Juckreiz (z. B. im Rahmen eines chronischen Nierenversagens oder bei Polycythämia vera), und unter Galleableitung kommt es oft schon innerhalb von 24 h zu einem dramatischen Rückgang des Pruritus, während die Serumgallensäurenspiegel hierzu nicht parallel abfallen (Melter et al. 2000; Beuers et al. 2006). All diese Fakten sprechen zumindest gegen Gallensäuren als alleinigen pathomechanistischen Faktor des chologischen Pruritus.

In zahlreichen tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Cholestase antinozizeptive Effekte induzieren kann. Dabei fand sich, dass verschiedene Rezeptorliganden zu einer Initiierung oder Modulation der Juckreizempfindung beitragen. Hierbei könnten Bradykinin, Histamin, Serotonin, Prostaglandin E₂, endogene Opioide, Endocannabinoide und Endovanilloide bei Cholestase ein Milieu erzeugen, dass eine pruritogene neuronale Aktivität begünstigt (Kremer et al. 2008). Genetische, hormonelle und Umweltfaktoren könnten dann ihrerseits den individuellen Beginn und das Ausmaß des chologischen Pruritus bestimmen. In einer jüngst veröffentlichten Arbeit konnte gezeigt werden, dass der potente neuronale Aktivator Lysophosphatidylsäure (LPS) und das Enzym Autotaxin, welches Lysophosphatidylcholin in LPS umwandelt, in Seren von Patienten mit chologem Pruritus signifikant erhöht gemessen werden und LPS bei Mäusen, denen dieses intrakutan injiziert wird, einen Juckreiz auslöst (Kremer et al. 2008).

■ Therapie

Für die meisten der cholestatischen Erkrankungen im Kindesalter ist eine kausale Therapie nicht existent. Da der primäre Therapieansatz einer Elimination der postulierten

Pruritogene nicht möglich ist, ist die Therapie überwiegend empirisch und meist unbefriedigend. Die Behandlung mit lokalen Therapeutika (UVB-Behandlung, Lidocain etc.), Antihistaminika, Carbamazepin und anderen bleibt in aller Regel ohne Erfolg.

Der chologene Pruritus ist oft schwer zu behandeln und schränkt die Lebensqualität der Betroffenen (Schlafstörungen etc.) erheblich ein, so dass diese nicht selten auch depressiv und sogar suizidal sind. In solchen Fällen kann ein therapieresistenter chologener Pruritus auch ohne schwere globale Leberschädigung Indikation zu einer Lebertransplantation sein.

Zur Überprüfung der Effektivität einer Therapie sollte regelmäßig der Grad des Juckreizes erhoben werden. Wir nutzten hierzu einen Score, der auf subjektiven (Juckreiz), vor allem aber auf objektiven Parametern (Ausmaß von Kratzefloreszenzen) beruht (Kardorff et al. 1996).

■ ■ Ursodeoxycholsäure (UDCA)

UDCA ist eine hydrophile Gallensäure, die unter physiologischen Bedingungen nur in geringer Konzentration (bis 3 % der Gallensäuren) in der Galle des Menschen gefunden wird. Sie wird erfolgreich in der Behandlung von Gallensteinen und zahlreichen anderen cholestatischen und entzündlichen Lebererkrankungen eingesetzt. UDCA gilt heute auch im Kindesalter als Standardtherapie bei allen cholestatischen Erkrankungen (Kardorff et al. 1996).

Unabhängig von der Ursache kommt es bei einer Cholestase zu einer Alteration der Gallensäurehomöostase mit Abnahme der hepatischen und serologischen Konzentration der im Darm synthetisierten sekundären Gallensäuren. Parallel wird die Halbwertszeit der vermindert ausgeschiedenen primären Gallensäuren verlängert. Hieraus resultiert ein mehr hydrophober Gallensäurepool. Hydrophobe Gallensäuren aggregieren schon bei niedrigeren Konzentrationen, was wegen der geringeren osmotischen Potenz mit einem deutlich verminderten Gallefluss assoziiert ist. Die retenierten hydrophoben Gallensäuren führen zu funktionellen und strukturellen Störungen der Hepatozyten (Oelberg u. Lester 1986).

UDCA wird erst im alkalischen Milieu des Dünndarms langsam gelöst, nach portaler Aufnahme in die gallelöslichen Formen Tauro- (TUDCA) und Glyko-UDCA konjugiert und dann in die Galle ausgeschieden. So wird via enterohepatischem Kreislauf der Gallensäurepool vergrößert und in seiner Zusammensetzung zugunsten der UDCA-Konjugate verändert. Darüber hinaus induziert UDCA einen HCO_3^- -reichen Gallefluss (Cholorese) und eine verbesserte Konjugation. Durch eine Verdrängung hydrophober Gallensäuren aus dem Gallensäurepool und den Hepatozyten wirkt UDCA hepatoprotektiv (Heumann 1993). Zusätzlich scheint UDCA bestimmte Membrantransporter direkt zu beeinflussen und membranstabilisierende und antiapoptotische Effekte aufzuweisen. Schließlich wird angenommen, dass TUDCA über eine Suppression der Klasse-II-MHC-Antigene der Hepatozyten und einer konsekutiv verminderten Zytokinfreisetzung einen immunmodulatorischen, antiinflammatorischen Effekt besitzt (Yoshikawa et al. 1992). Bei der UDCA-Therapie ist zu bedenken, dass der im Dünndarm nicht resorbierte Anteil

eventuell eine chologene Diarrhö bewirken kann und/oder im Kolon bakteriell zu hydrophoben Gallensäuren umgewandelt wird, was einen paradoxen Effekt der Therapie erklären kann.

UDCA ist bei primär biliärer Zirrhose, primär sklerosierender Cholangitis und chronischer Graft-versus-Host-Krankheit mit einem verminderten Pruritus, einem verbesserten körperlichen Befinden, einer verzögerten Entwicklung von Komplikationen sowie einer verbesserten Lebersynthesfunktion und einer signifikanten Verminderung der serologischen Cholestaseparameter und Transaminasenerhöhung assoziiert (de Caestecker et al. 1991). Bei primär biliärer Zirrhose kann UDCA einen Progress der Fibrose verhindern, was die Bedeutung eines frühzeitigen Therapiebeginns unterstreicht. Ein positiver Einfluss auf die morphologischen Veränderungen der primär sklerosierenden Cholangitis konnten nicht belegt werden. In den wenigen, unkontrollierten Studien über den Stellenwert der UDCA-Behandlung bei Kindern mit cholestatischen Erkrankungen konnte ebenfalls eine Reduktion der Transaminasen, Cholestaseparameter und des Pruritus gezeigt werden (Balistreri et al. 1992).

Bei Patienten mit **extrahepatischer Gallengangatresie** kann UDCA weder das Überleben noch die Indikation zu einer Lebertransplantation beeinflussen, verlängert möglicherweise aber das transplantationsfreie Überleben und vermindert die Prätransplantationsmorbidity (Kardorff et al. 1996; Balistreri et al. 1992). Bei zystischer Fibrose, progressiv familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC; ► Abschn. 16.3) und anderen chronischen cholestatischen Erkrankung verbessert UDCA den Pruritus, den Ernährungszustand, den Gallefluss und die Laborparameter der Cholestase und hepatozellulären Schädigung und kann den Progress zur Leberzirrhose verzögern, aber nicht verhindern (Kardorff et al. 1996; Cotting et al. 1990). Im Gegensatz dazu scheint eine rechtzeitige UDCA-Therapie bei PFIC Typ 3 kurativ (Jacquemin et al. 1997). Während es nicht selten zu einem Anstieg der Serumgesamtgallensäuren kommt – der auf eine Akkumulation der UDCA zurückgeführt wird – werden schwerwiegende Nebenwirkungen praktisch nicht beobachtet (Kardorff et al. 1996; Cotting et al. 1990).

UDCA stellt heute das Therapeutikum der ersten Wahl bei pädiatrischen Patienten mit signifikanter Cholestase dar. Während die allgemeine Dosisempfehlung für Erwachsene 10–20 mg/kg KG beträgt, wurde bei Kindern der größte Effekt bei einer Dosis von bis zu 30 mg/kg KG beobachtet (Balistreri et al. 1992). Wir empfehlen bei allen Kindern mit Cholestase (20–)25–30 mg/kg KG in (2–)3 Einzeldosen täglich. Eine Reduktion der Dosis sollte nur bei relevanten Nebenwirkungen (chologene Diarrhö, paradoxer Gallensäureanstieg) vorgenommen werden. Darüber hinaus behandeln wir Kinder im ersten Jahr nach einer Lebertransplantation mit täglich 10–15 mg/kg KG, ebenfalls in (2–)3 Einzeldosen.

■ ■ Enzyminduktion

Die Cholestase ist mit einer Inhibition fremdstoffmetabolisierender Enzyme (Monooxygenasen) assoziiert, was die Rationale für die Verwendung von enzyminduzierenden Substanzen darstellt.

Phenobarbital Bei chronischer Anwendung bewirkt Phenobarbital eine Erhöhung der hepatischen Monooxygenase und damit eine Induktion des xenobiotischen Metabolismus, worauf eine Stimulierung der Biotransformation mutmaßlicher Pruritogene beruhen könnte. Phenobarbital wurde kasuistisch erfolgreich in der Prävention der Cholelithiasis eingesetzt.

Wesentliches Problem in der Behandlung mit Phenobarbital ist deren zentral dämpfende Wirkung. Darüber hinaus kommt es durch die induzierte Enzymaktivität zu einem beschleunigten Abbau von diversen Therapeutika und zu einer vermehrten Hydroxylierung von Vitamin D zu inaktiven Metaboliten (cave: Rachitis). Phenobarbital wird in einer Dosis von 3–10 mg/kg KG in 1–2 Einzeldosen täglich verabreicht. Der Blutspiegel sollte dabei 10–20 µg/ml nicht überschreiten.

Rifampicin Rifampicin ist ein Antibiotikum und gehört zu den Pregnan-X-Rezeptoren mit hoher Induktionspotenz für das Zytochrom P₄₅₀-3A4. Es bewirkt bei cholestatischen Lebererkrankungen eine effektivere Verminderung des Pruritus und Verbesserung der Cholestaseparameter und Transaminasen als Phenobarbital (Yerushalmi et al. 1999). Sein antipruritogener Effekt tritt innerhalb des ersten Monats ein. Hierbei scheinen insbesondere Patienten mit Alagille-Syndrom anzusprechen.

Wenngleich vor allem mit einer Hepato- und Nephrotoxizität zu rechnen ist, kann selbst eine Langzeitbehandlung auch bei Kindern insgesamt als sicher angesehen werden (Yerushalmi et al. 1999). Rifampicin wird in einer Dosis von 10 mg/kg KG in 2 Einzeldosen täglich verabreicht.

■ ■ Intestinale Binder

Cholestyramin und Colestipol Bei Cholestyramin handelt es sich um ein Anionenaustauscherharz, das nach oraler Verabreichung nicht resorbiert wird und über eine Bindung verschiedener Substanzen, einschließlich Cholesterin und hydrophober Gallensäuren (und eines „Pruritogens“?) zu deren verminderter intestinaler Absorption und vermehrter fäkaler Ausscheidung führt, mit konsekutiv induzierter hepatischer Gallensäurensynthese. Insbesondere wenn UDCA nicht zu einer Verminderung des chologischen Pruritus führt, kann Cholestyramin zusätzlich verabreicht werden. Allerdings vermindert es nicht nur die Absorption hydrophober Gallensäuren, sondern auch von UDCA (Rust et al. 2000). Cholestyramin und UDCA sollten deshalb zumindest zu unterschiedlichen Zeitpunkten eingenommen werden. Gleiches gilt für andere Substanzen – z. B. Thyroxin, Digoxin, fettlösliche Vitamine – die ebenso in ihrer Resorption beeinflusst werden. Da auch Bicarbonat gebunden wird, muss der Säure-Basen-Status der Patienten regelmäßig überwacht und ggf. ausgeglichen werden. Die Wirkung von Cholestyramin ist oft nur temporär und dessen schlechter Geschmack und die cholestyraminbedingte Obstipation beeinflussen die klinische Toleranz zusätzlich. Es wird in einer Dosis von 0,25–0,5 g/kg KG in täglich 3–4 Einzeldosen verabreicht. Bei gleichzeitiger Verabreichung von

UDCA sollte ein zeitlicher Abstand zu diesem von mindestens 4–5 h eingehalten werden.

Guarkernmehl Guarkernmehl ist ein für den Menschen unverdauliches Polysaccharid, welches oral verabreicht die fäkale Ausscheidung von Gallensäuren und anderen potenziellen Pruritogenen erhöht. Guarkernmehl wird als Geliermittel/Backmittel zur Erhöhung der Wasserbindung verwandt. Ein überreichlicher Verzehr kann zu Flatulenz und abdominalen Schmerzen führen. In einer kontrollierten Studie bewirkte Guarkernmehl (15 g/Tag) nebenwirkungsfrei eine effektive Juckreizminderung bei Schwangerschaftscholestase (Riikonen et al. 2000).

■ ■ Partielle biliäre Diversion

Eine medikamentöse Langzeittherapie kann in den meisten Fällen das Fortschreiten der cholestatischen Lebererkrankung nicht verhindern. Interessant sind deshalb neuere chirurgische Verfahren, die eine partielle biliäre Diversion herbeiführen, indem Galle über ein zwischen Gallenblase und Bauchwand interponiertes Jejunum- oder Appendixkondukt nach außen abgeleitet wird (Whittington u. Whittington 1988; Rebhandl et al. 1999). Dabei fließt ca. 50 % der Galle weiterhin in das Duodenum, so dass die Verdauung in der Regel physiologisch verläuft. Hypothetisch wird durch den so unterbrochenen enterohepatischen Kreislauf der intrahepatische Pool an toxischen Substanzen, z. B. hydrophobe Gallensäuren, reduziert (Whittington u. Whittington 1988). Die partielle biliäre Diversion wird derzeit erfolgreich bei PFIC angewandt (Melter et al. 2000). Ihre Bedeutung bei anderen cholestatischen Erkrankungen ist bisher nicht definiert, wenngleich es kasuistisch auch nach eigener Erfahrung zu einer Besserung der Symptomatik beim Alagille-Syndrom kommen kann (Whittington u. Whittington 1988). Die meisten PFIC-Patienten sind bereits wenige Tage postoperativ von ihrem quälenden Juckreiz befreit. Wird die partielle biliäre Diversion durchgeführt, bevor es zu einer fortgeschrittenen Leberfibrose gekommen ist, kann es zu einer kompletten Normalisierung aller Parameter der Cholestase und Leberzellschädigung, aber auch anderer Stoffwechselfparameter (z. B. des Fettstoffwechsels) und des Wachstums kommen. Die partielle biliäre Diversion kann den Progress der Erkrankung langfristig suffizient aufhalten, evtl. sogar stoppen (Melter et al. 2000). Da die Prognose der PFIC bei partieller biliärer Diversion direkt mit dem Ausmaß des Leberumbaus assoziiert ist, sollte dieser Eingriff vor Eintritt einer fortgeschrittenen Leberfibrose erfolgen. Wir setzen die Therapie mit UDCA auch nach erfolgreicher partieller biliärer Diversion fort, was wahrscheinlich ein wesentlicher Faktor für die in unserem Kollektiv beobachteten guten Langzeitergebnisse ist (Melter et al. 2000).

Als Alternative zur partiellen biliären Diversion insbesondere bei cholezystektomierten Patienten wurde auch eine Operationstechnik mit funktionellem Ausschalten des terminalen Ileums („ilealer Bypass“) durch eine ileokolische oder ileoileale Seit-zu-Seit-Anastomose eingeführt (Hollands et al. 1998). Nach unserer und der Erfahrung anderer (persönliche

Mitteilungen) scheint diese Therapie allerdings im Langzeitverlauf nicht geeignet, den Progress einer PFIC aufzuhalten.

■ ■ Modulation des Neurotransmittersystems

Opiatantagonisten Die systemische Applikation von Morphin ruft gelegentlich einen Pruritus hervor. Da eine Cholestase wohl Opiatrezeptoren induziert, wird ein Opiatagonist postuliert, der die zentralen Mechanismen des chologen Pruritus medieren könnte (Jones u. Bergasa 1990).

Naloxon ist ein Opiatantagonist, der zu einer signifikanten Verminderung des Pruritus bei cholestatischen Patienten führt, aber nur parenteral applizierbar und damit für eine Langzeittherapie ungeeignet ist (Bergasa et al. 1999). Demgegenüber sind Naltrexon (Nemexin, 25–50 mg/Tag) und Nalmefene (max. 40 mg/Tag in 2 Einzeldosen) auch oral wirksam. Für alle Präparate gilt, dass Entzugssymptome durch eine einschleichende Therapie weitestgehend vermieden werden können (Jones u. Bergasa 2000). Butorphanol (USA: Stadol NS) ist ein in Erprobung befindliches Nasenspray.

Hypnotika Wahrscheinlich über eine Inhibition der Modulation der Spinalwurzeln durch endogene opiatartige Liganden führt Propofol kurzfristig zu einem verminderten Pruritus (Borgeat et al. 1993). Da auch dieses Präparat nur parenteral applizierbar und nur kurzzeitig wirksam ist, ist es für eine Langzeittherapie ungeeignet.

■ ■ Serotoninwirkungsmodifikatoren

Eine kasuistisch für Ondansetron (Zofran), einen Serotoninantagonisten, beobachtete Wirksamkeit bei chologem Pruritus konnte in kontrollierten Studien nach oraler und i.v. Verabreichung (3-mal 4–8 mg/Tag) nicht sicher belegt werden (Muller et al. 1998). Basis für den möglichen antipruritogenen Effekt selektiver Serotoninreabsorptionshemmer (Paroxetin, Sertralin) scheint die Downregulierung exzitatorischer Rezeptoren zu sein.

Dronabiol Der Cannabinoid-B₁-Rezeptor-Agonist Dronabiol (Marinol, nur als Import erhältlich, Startdosis 5 mg zur Nacht) führt nach Einzelbeobachtungen zu einer Reduktion des chologen Pruritus für 4–6 (Neff et al. 2002). Erklären ließe sich eine antipruritogene Wirkung dieser Substanz durch die enge Interaktion zwischen Opioid- und Cannabisrezeptoren.

■ ■ Extrakorporale Methoden

Extrakorporale Verfahren, wie die Albumindialyse (MARS, „molecular adsorbent recycling system“) und andere wurden lediglich in der Akutbehandlung der Symptomatik bei Patienten mit benigner rekurrender intrahepatischer Cholestase (und anderen Erkrankungen) erfolgreich eingesetzt. Im Langzeitverlauf ist eine Bedeutung nicht belegt.

■ ■ Therapie der verminderten Fettresorption

Eine längerfristige Cholestase ist mit dem Risiko einer Malabsorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen assoziiert. Da mittelkettige Triglyceride (MCT) auch ohne Mizellation mit

Gallensäuren resorbiert werden können, sollte bei Kindern mit cholestatischen Erkrankungen ein großer Anteil (mind. 40 %) der zugefügten Nahrungsfette als MCT verabreicht werden. Darüber hinaus sollte ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) entsprechend ausgeglichen werden. Diesbezüglich ist unsere Erfahrung, dass trotz schwerer Cholestase eine orale Substitution (bei deutlich erhöhter Zufuhr) fast immer möglich ist. Dabei sollte Vitamin D als Calcitriol (1,25-OH₂-Vitamin D) in einer Dosis von täglich 0,05–0,2 µg/kg KG verabreicht werden, weil dieses bei Cholestase besser resorbiert wird und keiner hepatischen Hydroxylierung bedarf. Vitamin A verabreichen wir in einer Dosis von täglich 5000–25000 IE, Vitamin E in einer täglichen Dosis von 25–50 IE/kg KG als α-Tocopherol oder 15–25 IE/kg KG als Tocofersolan, Vitamin K in einer Dosis von 2,5–5 mg 2- bis 7-mal wöchentlich.

Therapie des Pruritus

- 1. Wahl: UDCA
- 2. Wahl: Phenobarbital, Cholestyramin, Rifampicin
- 3. Wahl: Naltrexon (Ondansetron)
- Ultima Ratio: Lebertransplantation (Plasmapherese/MARS)

Literatur

Literatur zu Abschn. 16.1

- Altman RP, Abramson S (1985) Potential errors in the diagnosis and surgical management of neonatal jaundice. *J Pediatr Surg* 20: 529–534
- Crofts DJ, Michel VJ, Rigby AS, Tanner MS, Hall DM, Bonham JR (1999) Assessment of stool colour in community management of prolonged jaundice in infancy. *Acta Paediatr* 88: 969–974
- Desmet V (2001) The cholangiopathies. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds) *Liver disease in children*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 39–62
- Deutsch GH, Sokol RJ, Stathos TH, Knisely AS (2001) Proliferation to paucity: evolution of bile duct abnormalities in a case of Alagille syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 4: 559–563
- Fung KP, Lau SP (1990) Differentiation between extrahepatic and intrahepatic cholestasis by discriminant analysis. *J Paediatr Child Health* 26: 132–135
- Keil S, Vermehren J, Grothues D et al. (2011) Massenspektrometrische Analyse von Serumgallensäuren in der Differentialdiagnostik (cholestatischer) Lebererkrankungen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 159: 272
- Lang T, Knopke B, Grothues D et al. (2009) ERCP im Kindes-/Jugendalter: Erfahrungen in einem kindergastroenterologischen Zentrum. *Klin Paediatr* 221: 101
- Liu C, Aronow BJ, Jegga AG et al. (2007) Novel resequencing chip customized to diagnose mutations in patients with inherited syndromes of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 132: 119–126
- Melter M (2010) Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatographie (ERCP). In: Behrens R (Hrsg) *Endoskopie in der pädiatrischen Gastroenterologie – Lehrbuch und Atlas*. Nutricia, Erlangen, S 276–296

- Melter M, Knoppke B, Grothues D, Schneble F (2010) Leber, Gallenwegsystem. In: Feldkamp A, Resch A (Hrsg) Pädiatrische Ultraschalldiagnostik. Ecomed, Heidelberg, S 1–36
- Norton KI, Glass RB, Kogan D et al. (2002) MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis: initial results. *Radiology* 222: 687–691
- Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM (2003) Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 37: 4–21
- Wildhaber BE, McLin VA (2010) Schweizerisches Screeningprogramm für Gallengangatresie. *Schweiz Med Forum* 10: 480–482

Literatur zu Abschn. 16.2

- Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N et al. (1999) Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology* 30: 606–611
- Davenport M, Puricelli V, Farrant P et al. (2004) The outcome of the older (> or = 100 days) infant with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 39: 575–581
- Hartley JL, Davenport M, Kelly DA (2009) Biliary atresia. *Lancet* 374(9702): 1704–1713
- Davenport M, Stringer MD, Tizzard SA et al. (2007) Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids after Kasai portocenterostomy for biliary atresia. *Hepatology* 46(6): 1821–1827
- Davenport M, Ong E, Sharif K et al. (2011) Biliary atresia in England and Wales: results of centralization and new benchmark. *J Pediatr Surg* 46(9): 1689–1694
- Grabhorn E, Schulz A, Helmke K et al. (2004) Short- and long-term results of liver transplantation in infants aged less than 6 months. *Transplantation* 78: 2341–2352
- Nio M, Ohi R, Miyano T et al. (2003) Five- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *J Pediatr Surg* 38: 997–1000
- Perlmutter DH, Shepherd RW (2002) Extrahepatic biliary atresia: a disease or a phenotype? *Hepatology* 35: 297–304
- Petersen C (2004) Surgery in biliary atresia – futile or futuristic? *Eur J Pediatr Surg* 14: 226–229
- Petersen C (2006) Pathogenesis and treatment opportunities for biliary atresia. *Clin Liver Dis* 10: 73–88
- Petersen C, Harder D, Melter M et al. (2008) Postoperative high-dose steroids do not improve mid-term survival with native liver in biliary atresia. *Am J Gastroenterol* 103(3): 712–719
- Reuben A (2003) The sensei of Sendai: correcting the uncorrectable. *Hepatology* 37: 952–955
- Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM (2003) Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 37: 4–21
- Jansen PL, Strautnieks SS, Jacquemin E et al. (1999) Hepatocanalicular bile salt export pump deficiency in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 117(6): 1370–1379
- Jansen PL, Muller M, Sturm E (2001) Genes and cholestasis. *Hepatology* 34: 1067–1074
- Kamath BM, Loomes KM, Oakey RJ et al. (2002) Facial features in Alagille syndrome: specific or cholestasis facies? *Am J Med Genet* 112(2): 163–170
- Kamath BM, Spinner NB, Emerick KM et al. (2004) Vascular anomalies in Alagille syndrome: a significant cause of morbidity and mortality. *Circulation* 109(11): 1354–1358
- Kasahara M, Kiuchi T, Inomata Y et al. (2003) Living-related liver transplantation for Alagille syndrome. *Transplantation* 75(12): 2147–2150
- Kaye AJ, Rand EB, et al (2010) Effect of Kasai procedure on hepatic outcome in Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 51(3): 319–321
- Klomp LW, Vargas JC, van Mil SW et al. (2004) Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis. *Hepatology* 40(1): 27–38
- Lykavieris P, Crosnier C, Trichet C, Meunier-Rotival M, Hadchouel M (2003) Bleeding tendency in children with Alagille syndrome. *Pediatrics* 111(1): 167–170
- Pawlikowska L, Strautnieks S et al (2010) Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol* 53(1): 170–178
- Piccoli DA, Spinner NB (2001) Alagille syndrome and the Jagged1 gene. *Semin Liver Dis* 21(4): 525–534
- Stapelbroek JM, Peters TA et al (2009) ATP8B1 is essential for maintaining normal hearing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(24): 9709–9714
- Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS et al. (1998) A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 20(3): 233–238
- de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E et al. (1998) Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 95(1): 282–287

Literatur zu Abschn. 16.4

- Balistreri WF, Kader HH, Ryckman FC, Heubi JE, Setchell KDR, UDCA Study Group (1992) Ursodeoxycholic acid therapy in paediatric patients with chronic cholestasis. In: Lentze M, Reichen R (eds) Paediatric cholestasis – novel approaches to treatment. Kluwer, Dordrecht, pp 333–343
- Bergasa NV (2005) The pruritus of cholestasis. *J Hepatol* 43: 1078–1088
- Bergasa NV, Jones EA (1995) The pruritus of cholestasis: potential pathogenic and therapeutic implications of opioids. *Gastroenterology* 108: 1582–1588
- Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL, Wells MC, Jones EA (1999) Oral nalme-fene therapy reduces scratching activity due to the pruritus of cholestasis: a controlled study. *J Am Acad Dermatol* 41: 431–434
- Bergasa NV, Mehlman JK, Jones EA (2000) Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 14: 643–655
- Beuers U, Gerken G, Pust T (2006) Biliary drainage transiently relieves intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 44: 280–281
- Borgeat A, Wilder-Smith OH, Mentha G (1993) Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus associated with liver disease. *Gastroenterology* 104: 244–247
- Caestecker JS de, Jazrawi RP, Petroni ML, Northfield TC (1991) Ursodeoxycholic acid in chronic liver disease. *Gut* 32: 1061–1065

Literatur zu Abschn. 16.3

- Arnell H, Papadogiannakis N et al. (2010) Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 51(4): 494–499
- Colliton RP, Bason L, Lu FM et al. (2001) Mutation analysis of Jagged1 (JAG1) in Alagille syndrome patients. *Hum Mutat* 17(2): 151–152
- Emond JC, Whittington PF (1995) Selective surgical management of progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease). *J Pediatr Surg* 30(12): 1635–1641
- Jacquemin E, Hermans D, Myara A et al. (2001) Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 25(3): 519–523

- Cotting J, Lentze MJ, Reichen J (1990) Effects of ursodeoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and longstanding cholestasis. *Gut* 31: 918–921
- Ghent CN (1987) Pruritus of cholestasis is related to effects of bile salts on the liver, not the skin. *Am. J. Gastroenterol.* 82: 117–118
- Heuman DM (1993) Hepatoprotective properties of ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 104: 1865–1870
- Hollands CM, Rivera-Pedrogo FJ, Gonzalez-Vallina R et al. (1998) Ileal exclusion for Byler's disease: an alternative surgical approach with promising early results for pruritus. *J Pediatr Surg* 33: 220–224
- Jacquemin E, Hermans D, Myara A et al. (1997) Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 25: 519–523
- Jones EA, Bergasa NV (1990) The pruritus of cholestasis: from bile acids to opiate agonists. *Hepatology* 11: 884–887
- Jones EA, Bergasa NV (1999) The pruritus of cholestasis. *Hepatology* 29: 1003–1006
- Jones EA, Bergasa NV (2000) Evolving concepts of the pathogenesis and treatment of the pruritus of cholestasis. *Can J Gastroenterol* 14: 33–40
- Kardorff R, Melter M, Rodeck B, Brodehl J (1996) Langfristige Ursodeoxycholsäurebehandlung cholestatischer Lebererkrankungen des Kindesalters – klinische und biochemische Effekte. [Long-term ursodeoxycholic acid treatment of cholestatic liver diseases in childhood – clinical and biochemical effects]. *Klin Pädiatr* 208: 118–122
- Kirby J, Heaton KW, Burton JL (1974) Pruritic effect of bile salts. *Br Med J* 4: 693–695
- Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RP, Pusch T (2008) Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs* 68: 2163–2182
- Lucey MR, Neuberger JM, Williams R (1986) Primary biliary cirrhosis in men. *Gut* 27: 1373–1376
- Melter M, Rodeck B, Kardorff R et al. (2000) Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 95: 3522–3528
- Muller C, Pongratz S, Pidlich J et al. (1998) Treatment of pruritus in chronic liver disease with the 5-hydroxytryptamine receptor type 3 antagonist ondansetron: a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 10: 865–870
- Neff GW, O'Brien CB, Reddy KR et al. (2002) Preliminary observation with dronabinol in patients with intractable pruritus secondary to cholestatic liver disease. *Am J Gastroenterol* 97: 2117–2119
- Oelberg DG, Lester R (1986) Cellular mechanisms of cholestasis. *Annu Rev Med* 37: 297–317
- Rebhandl W, Felberbauer FX, Turnbull J et al. (1999) Biliary diversion by use of the appendix (cholecystoappendicostomy) in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 28: 217–219
- Riikonen S, Savonius H, Gylling H et al. (2000) Oral guar gum, a gel-forming dietary fiber relieves pruritus in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79: 260–264
- Rust C, Sauter GH, Oswald M et al. (2000) Effect of cholestyramine on bile acid pattern and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. *Eur J Clin Invest* 30: 135–139
- Stander S, Weisshaar E, Mettang T et al. (2007) Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 87: 291–294
- Swain MG (1999) Pruritus and lethargy in the primary biliary cirrhosis patient. In: Neuberger J (ed) *Primary biliary cirrhosis*, West End Studios, Eastbourne, pp 75–81
- Whittington PF, Whittington GL (1988) Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterol* 95: 130–136
- Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D, Karrer FM (1999) Use of rifampin for severe pruritus in children with chronic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 29: 442–447
- Yoshikawa M, Tsujii T, Matsumura K (1992) Immunomodulatory effects of ursodeoxycholic acid on immune responses. *Hepatology* 16: 358–364