

Aus der Universitätsklinik für Allgemeine Chirurgie Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Becker

und

Aus der Universitäts-Kinderklinik Tübingen

Abteilung Kinderchirurgie mit Poliklinik

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. P. Schweizer

**Prospektive klinische und histologische Studie zur
Pathogenese, Therapie und Prognose der
Extrahepatischen Gallengangsatresie.**

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

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

**vorgelegt von
Michael Hermann Josef Schweizer
aus**

**Tettnang
2000**

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Th. Gottwald
2. Berichterstatter: Frau Professor Dr. C. P. Le Coultr

Inhaltsverzeichnis:

1.	Einleitung:	1
1.1.	Definition des Krankheitsbildes.	1
1.2.	Historische Daten.	1
1.3.	Therapieansätze.	1
1.4.	Die formale Genese	3
1.5.	Die Frage nach der Pathogenese der EHGA.	4
1.6.	Die Frage nach der Ätiologie der EHGA.	5
1.6.1.	Theorie 1: Die EHGA ist Folge einer prä-, peri- oder postnatalen Ischämie.	5
1.6.2.	Theorie 2: Die EHGA hat eine prä- peri- oder postnatale infektiöse (virale) Genese.	5
1.6.3.	Theorie 3: Die EHGA ist eine kongenitale Hemmungsmißbildung.	6
1.6.4.	Theorie 4: Die EHGA hat eine genetische Ätiologie.	7
1.6.5.	Theorie 5: Die EHGA wird durch pathologische Gallensäuren hervorgerufen.	8
1.6.6.	Theorie 6: Die EHGA ist toxisch bedingt.	8
1.6.7.	Theorie 7: Die EHGA ist Folge eines Pankreassaftrefluxes.	8
1.7.	Diagnose der EHGA.	9
2.	Fragestellung und Ziel:	12
3.	Methodik:	13
3.1.	Patientenkollektive:	13

3.1.1.	Das Patientenkollektiv der "Tübinger Serie" (auswertbar hinsichtlich Pathogenese und Prognose).	13
3.1.2.	Das Patientenkollektiv aus 9 internationalen Zentren.	15
3.2.	Erfassung und Auswertung der Daten:	15
3.2.1.	Erfassung von Befunden zur Beantwortung der Frage nach der Ätiologie und Pathogenese.	15
3.2.2.	Auswertung der Daten hinsichtlich der Prognose.	16
3.2.3.	Gruppierung der Patienten.	16
3.2.4.	Auswertung der Daten nach Befundkorrelationen.	17
3.2.5.	Definition des Begriffs "postoperativer Gallefluß".	17
3.2.6.	Definition des Fibrosegrades der Leber.	18
3.2.7.	Definition der Leberfortenmorphologie, Fixation, Färbung und Auswertung der Leberfortenexzidate.	19
3.2.8.	Molekularbiologische Untersuchungen zur viralen Genese.	21
3.3.	Statistische Auswertung:	22
3.3.1.	Suche nach signifikanten Einflußgrößen.	22
3.3.2.	Analyse der Überlebenszeit nach dem Fibrosegrad der Leber und der Schnittmustermorphologie der Leberforte.	23
4.	Ergebnisse:	24
4.1.	Ergebnisse zur Frage nach der Ätiologie und Pathogenese:	24
4.1.1.	Ist die Gallengangsatresie eine fötal-embryonal entstandene, also angeborene Fehlbildung oder eine perinatal erworbene Erkrankung?	24
4.1.2.	Ist die Gallengangsatresie eine familiär-erbliche Erkrankung?	25
4.1.3.	Was sagt die Zwillingsforschung zur Entstehung der EHGA?	26

4.1.4. Ist die Gallengangsatresie Folge einer entzündlichen Genese?	27
4.1.5. Ist die EHGA Resultat einer Hemmungsmissbildung?	27
4.1.6. Ist die EHGA toxisch durch Umweltgifte verursacht?	28
4.2. Ergebnisse zur Frage nach der Prognose operierter Patienten mit EHGA.	28
4.2.1. Einfluß des Alters bei Operation auf den Leberfibrosegrad.	28
4.2.2. Einfluß des Alters bei Operation auf die Morphologie der Leberpforte.	29
4.2.3. Einfluß des Alters bei Operation auf den postoperativ erreichten Gallefluß.	30
4.2.4. Beziehung zwischen der Leberfibrose zum Zeitpunkt der Operation und dem Gallenfluß nach Hepatportoenterostomie.	30
4.2.5. Einfluß der Morphologie der Leberpforte auf den Gallefluß nach Hepatportoenterostomie.	33
4.2.6. Prognose bestimmende Determinante: Fibrosegrad oder Morphologie der Leberpforte?	35
4.2.7. Abhängigkeit der Prognose vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation.	36
4.2.8. Lebensqualität 10 Jahre nach Hepatportoenterostomie und Lymphdrainage.	37
4.2.9. Langzeitüberlebensrate.	37
4.3. Die Beziehung der Gallengangsrudimente in den lateralen Zonen der Leberpforte zu den portalen und arteriellen Gefäßen der Leberpforte.	39
5. Diskussion:	41
5.1. Erkenntnisse zur Ätiologie und Pathogenese.	41
5.1.1. Hat die EHGA eine entzündliche (virale) Genese?	41

5.1.2. Ist die EHGA genetisch begründet?	43
5.1.3. Ist die Gallengangsatresie Folge einer Ischämie?	44
5.1.4. Wird die EHGA durch pathologische Gallensäuremuster hervorgerufen?	44
5.1.5. Ist die Gallengangsatresie Folge einer toxischen Schädigung?	45
5.1.6. Ist die Gallengangsatresie Folge eines Pankreassaftrefluxes?	45
5.1.7. Ist die Gallengangsatresie Folge einer Angiofibromatose?	46
5.1.8. Ist die EHGA Resultat einer Hemmungsmissbildung?	46
5.2. Aussagen zur Prognose operierter Kinder mit EHGA.	47
5.2.1. Abhängigkeit der Prognose vom Alter des Patienten bei der Operation.	48
5.2.1.1. Einfluß des Alters bei Operation auf den Fibrosegrad.	48
5.2.1.2. Einfluß des Alters zum Zeitpunkt der Operation auf den postoperativ erreichten Gallefluß.	48
5.2.2. Die Beziehung zwischen dem Grad der Leberfibrose zum Zeitpunkt der Operation und dem Gallefluß nach Hepatoportoenterostomie.	48
5.2.3. Einfluß der Morphologie der Leberpforte auf den Gallefluß nach Hepatoportoenterostomie.	49
5.2.4. Prognosebestimmende Determinante.	51
5.2.5. Die Prognose in einer Synopsis.	53
5.3. Ist die Lebertransplantation eine Alternative oder Ergänzung zur Hepatoportoenterostomie?	54
6. Schlußfolgerung.	57
7. Literatur.	59

Abkürzungen:

Abb.	Abbildung
ADV	Adenovieren
alk. Phosphatase	alkalische Phosphatase
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Ebstein-Barr Virus
EHGA	Extrahepatische Gallengangsatresie
EV	Enterovieren
EvG	Elastica van Giesson Färbung
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GAPDH	Glyzerinaldehydphosphatdehydrogenase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
HBV	Hepatitis B Virus
HCMV	Humanes Cytomegalievirus
HCL	Salzsäure
HCV	Hepatitis C Virus
HGV	Hepatitis G Virus
HHV6	Humanes Herpes Virus Typ 6
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPE	Hepatopertoenterostomie
HSV1	Herpes simplex Virus Typ 1
HSV2	Herpes simplex Virus Typ 2
IHGH	Intrahepatische Gallengangshypoplasie
LAP	Leuzin-Arylamidase
LDH	Laktat-Dehydrogenase
µm	Mikrometer
MG	Masson-Goldner Färbung
n	Anzahl
PCR	Polymerase Kettenreaktion
Std Dev	Standard Deviation
Tab.	Tabelle
TBIDA	99 mTcm-trimethylbromo-iminodiacetsäure Szintigraphie
vG	van Giesson-Färbung

Prospektive klinische und histologische Studie zur Pathogenese, Therapie und Prognose der Extrahepatischen Gallengangsatresie.

1. Einleitung:

1.1. Definition des Krankheitsbildes:

In der Differentialdiagnose cholestatischer Erkrankungen Neugeborener spielt die Extrahepatische Gallengangsatresie (EHGA) die entscheidende Rolle (2). Die Diagnose EHGA bezeichnet einen kongenitalen oder auch perinatal erworbenen, kompletten oder segmentalen Verschluß der extrahepatischen Gallengänge. Als Folge des Verschlusses kommt es zur Behinderung des Galleabflusses, zur Cholestase, die im weiteren Verlauf zu biliären Leberstrukturveränderungen und Leberfunktionsstörungen führt. Mit der Entwicklung einer Portalen Hypertension und durch das Fehlen der Gallensäuren im Darm kommt es zur intestinalen Resorptionsstörung, besonders von Vitamin K. Die Häufigkeit der EHGA wird mit 1:15.000 Lebendgeborenen (34) angegeben. Ohne chirurgische Intervention sterben diese Kinder nach durchschnittlich 19 Monaten an den Folgen einer Leberzirrhose und der daraus resultierenden Portalen Hypertension (32,94,133).

1.2. Historische Daten:

Erstmals wurde eine EHGA 1852 von Donop (17) beschrieben. 1928, 76 Jahre später, gelang es W.E. Ladd (53) zum ersten mal eine korrigierbare EHGA erfolgreich zu operieren. Die unkorrigierbaren Formen entzogen sich jedoch bis 1959 einer erfolgreichen Operation (41,42).

1.3. Therapieansätze:

Allen "alten" Operationsansätzen (1,5,22,31,51,71,92,112,119,120,135) einschließlich der Hepatojejunostomie nach Longmire (58), lag das Prinzip der biliodigestiven Galleableitung oder der Ableitung der Galle nach außen zugrunde. Sie blieben

jedoch ohne Erfolg, weil sie, wie sich später herausstellte, einen wesentlichen Faktor der anatomischen Verhältnisse der Leberpforte außer acht gelassen haben. Die Leberparenchymwunden verschlossen sich narbig (58), die künstlichen Gallengängchen wurden bindegewebig umwuchert und die Lymphbahnanastomosen verödeten. Kasai wies 1959 (41) darauf hin, daß bei einer EHGA bis zur 12. Woche in der Leberpforte häufig noch Gallengänge mit einem rudimentären Lumen vorhanden sind (10,12,45,56,104), Leberparenchymläsionen sich zwar narbig verschließen, die aufpräparierten Gallengängchen der Leberpforte bei einem ausreichenden Gallefluß jedoch offen bleiben, nur in der Leberpforte Gallengänge vom linken und rechten Leberlappen münden und nur hier Gallengangsrudimente beider Leberlappen eröffnet werden können. Die anatomischen und pathophysiologischen Grundlagen der EHGA erarbeitete Schweizer (95) im Tierexperiment und leitete sie zudem aus Leberpräparationen und klinischen Befunden am Menschen ab. Das Prinzip der Hepatportoenterostomie besteht in der Entfernung einer narbigen Verschlußplatte aus der Leberpforte (wahrscheinlich identisch mit der primären Gallengangsplatte) und der Eröffnung der aus der Leber drainierenden Gallengangsrudimente. Das Ziel ist es, möglichst viele Gallengangsrudimente mit einem maximalen Restlumen [erfolgversprechend ist ein Gesamtquerschnitt größer als 400 µm (98)] zu eröffnen und so einen ausreichenden Gallefluß zu ermöglichen. Die Leberpforte wird nach Eröffnung mit einer nach Roux ausgeschalteten Dünndarmschlinge anastomosiert, die dann als Gallengangssatz dient. Diese Operationstechnik wurde nach 1959 vielfach modifiziert (23,44,89,118,121), ein Hinweis darauf, daß die erzielten Resultate nicht zufriedenstellend waren. In der Bundesrepublik Deutschland wurde die Methode durch Schweizer (100) anatomiegerecht modifiziert, weiterentwickelt und als Standardmethode in die Behandlung der EHGA eingeführt. Im Tierexperiment wurden nach Extirpation der extrahepatischen Gallenwege starke Verwachsungen zwischen der Leberpforte und Darmwänden oder auch Netzanteilen beobachtet. Tiere mit solchen Verwachsungen wiesen postoperativ signifikant seltener einen Ikterus auf als die Tiergruppe ohne oder nur geringen Verwachsungen (97,100). In Übereinstimmung mit der Literatur (56,72,117) folgerte Schweizer daraus, daß Galle beim Gallestau auch über neu gebildete Anastomosen der Lymphbahnen der Leberpforte und des Darms abfließen und in den Darm sezerniert

werden kann. Um zusätzlich zur Hepatoportojejunostomie einen Lymphabfluß zu erreichen wird die Serosa vom Ligamentum hepatoduodenale und dem zu anastomosierenden, nach Roux ausgeschalteten Darmsegment entfernt und breit aufeinander genäht, so daß sich beide Lymphbahnsysteme berühren und Anastomosen ausbilden können (100).

Diese modifizierte Hepatoportojejunostomie nach Schweizer führte bei einem Teil der Patienten zum Erfolg, bei anderen nicht. Auch bei Kindern, die zunächst von der Operation profitierten, wurde nach einigen Jahren festgestellt, daß sich die Leber weder strukturell noch funktionell erholte, ja sogar die Leberfibrose bis zur Zirrhose fortschritt (3,69), so daß diese Patienten der Lebertransplantation zugeführt werden mußten. Nach der größten prospektiven Serie aus einer Institution, die Schweizer 1998 vorlegte, können 22,44% der Kinder mit der Hepatoportojejunostomie geheilt werden. Sie erreichten inzwischen das Erwachsenenalter (70) und haben zum Teil schon eigene Kinder. Ursachen für den Erfolg (47,55,118) oder Mißerfolg (40,76) sollen mit dieser Arbeit ergründet werden.

1.4. Die formale Genese:

Aufgrund intraoperativer Befunde, die häufig durch Obduktionsbefunde bestätigt wurden, werden verschiedene Typen der EHGA unterschieden (Abb. 1.1). Kasai (39,43) und Schweizer (96) systematisierten die EHGA aufgrund histologischer Serienschnitte. Als Klassifizierungsprinzip gilt der Ort und die Kombination der Atresie, der Strangbildung oder der Aplasie. So werden 4 anatomische Haupttypen unterschieden. Der Typ I bezeichnet die partielle oder auch komplette Atresie des Ductus choledochus, der Typ IIa die isolierte Obliteration der Ductus hepatici und des Ductus hepaticus communis bei offenem Ductus choledochus und Ductus cysticus, der Typ IIb den Verschluß oder das Fehlen des Ductus choledochus, des Ductus cysticus und des Ductus hepaticus communis, der Typ III schließlich die Atresie oder auch Aplasie des Ductus choledochus, des Ductus cysticus, des Ductus hepaticus communis und der Ductus hepatici mit fibrosierter Leberpforte ohne anastomosierbare Gallengängchen. Die Prognose des operativen Vorgehens läßt sich jedoch besser an der durch Holmes (33) 1916 vorgeschlagenen Einteilung ablesen. Er unterteilte die EHGA in eine "korrigierbare" und in eine "nichtkorrigierbare"

Form. Die erste, die korrigierbare Form beinhaltet die Typen I, IIa und IIb nach Kasai und Schweizer, bei denen mit einer Hepatico-Jejunostomie oder Hepatico-Duodenostomie, wie bei den Choledochuszysten, für einen ausreichenden Gallefluß gesorgt werden kann. Diese Form der Atresie macht aber nur etwa 10% (96) der gesamten EHGA aus und konnte schon seit 1928 (53) erfolgreich operiert werden, deshalb werden sie korrigierbar genannt. Die sogenannte nichtkorrigierbare Form, die bis in die 60iger Jahre hinein als nichtoperative Gallenwegsveränderungen galt, ist mit dem Klassifizierungstyp III nach Kasai und Schweizer gleichzusetzen. Der hiläre Bindegewebskegel, die portale Verschlußplatte, verhindert eine Anastomosierung sichtbarer Gallengängchen, die beim Typ IIb ohne Bindegewebskegel im Leberhilus noch vorhanden sind und direkt in das Jejunum oder auch das Duodenum drainieren werden können. 90% der EHGA gehören zum Typ III. Seit 1959 (41) ist diese Form bedingt operabel und wird mit der Hepatportojejunostomie therapiert.

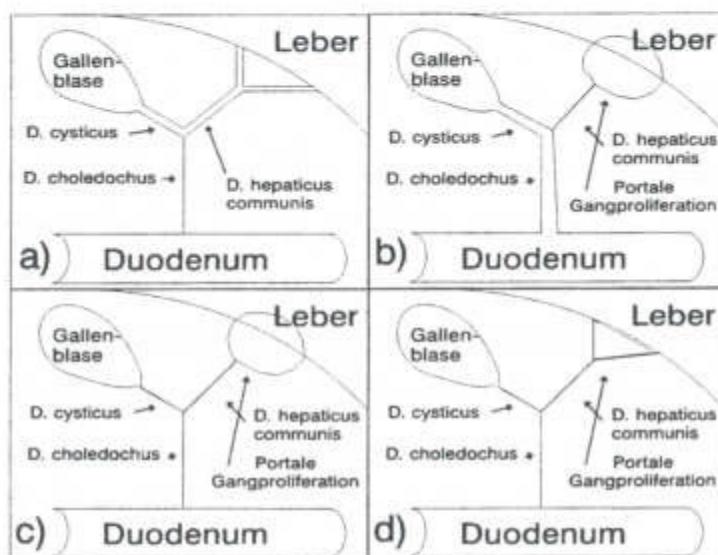


Abbildung 1.1: Formale Einteilung der Gallengangsatresie (nach Kasai und Schweizer)
a) Typ I; b) Typ IIa; c) Typ IIb; d) Typ III.

1.5. Die Frage nach der Pathogenese der EHGA:

Im Schrifttum werden mehrere Theorien diskutiert, besonders die Theorie der embryonalen angeborenen Hemmungsmissbildung (67,123) und die Theorie der perinatal erworbenen Genese (7).

1.6. Die Frage nach der Ätiologie der EHGA:

Im Blick auf die Ätiologie der EHGA weisen klinische, morphologische und anatomische Befunde einerseits auf eine embryonale oder fetale Entstehung hin, andererseits kann aufgrund dieser Befunde von einer prä-, peri- oder postnatal erworbenen Erkrankung ausgegangen werden.

Hinsichtlich der Ätiologie werden im Schrifttum 7 Theorien für das Fehlen oder die sekundäre Obliteration der Gallengänge diskutiert. Keine dieser 7 Theorien ist bisher plausibel widerlegt oder untermauert worden.

1.6.1. Theorie 1: Die EHGA ist Folge einer prä-, peri- oder postpartalen Ischämie:

In tierexperimentellen Untersuchungen zeigten Schweizer (101), Morgan (64) und Pickett (80), daß sich durch Unterbinden der Blutversorgung zu den extrahepatischen Gallengängen eine Obliteration von Gallengängen erzeugen ließ. Vergleichbare Befunde finden sich manchmal auch nach Choledochusrevisionen, die nach ausgedehnter Skelettierung des Ganges zu Gallengangsstrukturen führen können. Da die Blutversorgung der extrahepatischen Gallengänge bei 16% der Menschen ein Endstromversorgungsgebiet ist (18) kann ein verminderter Blutstrom, beispielsweise bei einem perinatalen Schockgeschehen oder bei einem persistierenden Ductus venosus Arantii (48), zu einer segmentären Sauerstoffminderversorgung und als Folge zu einer ischämischen Obliteration führen.

1.6.2. Theorie 2: Die EHGA hat eine prä- peri- oder postnatale infektiöse (virale) Genese:

Schon Lomer (67) berichtete 1885 über Autopsiebefunde, die auf eine intrauterine Infektion schließen ließen. Rolleston und Hayne (85) postulierten eine infektiöse "Hepatitis", die über eine Cholangitis zu einem Gallengangsverschluß führen könne. Landing (54) vertrat später die These, daß sowohl die EHGA, als auch die neonatale Hepatitis und die Choledochuszyste verschieden ausgeprägte Krankheitsbilder einer gleichartigen Cholangiohepatitis seien. Gestützt wird die infektiöse These durch die

histologische Aufarbeitung. In manchen Präparaten fanden sich lymphozytäre, manchmal auch neutrophile granulozytäre Infiltrate. Zudem kann als Indiz gelten, daß sowohl eine "Hepatitis" und eine EHGA gleichzeitig oder auch kurz nacheinander in der selben Familie auftraten (77,86,103,116,122). Trotz intensiver Bemühungen wurde bis heute jedoch kein eindeutiger Erreger nachgewiesen geführt. Angeschuldigt werden Hepatitis A-, Röteln-, Herpes simplex- (91), Zytomegalie- (21,30,79,113,125), Human-Papilloma-Virus (19,20), Reoviren (111,126) und besonders Rotaviren (78,83,84).

1.6.3. Theorie 3: Die EHGA ist eine kongenitale Hemmungsmissbildung:

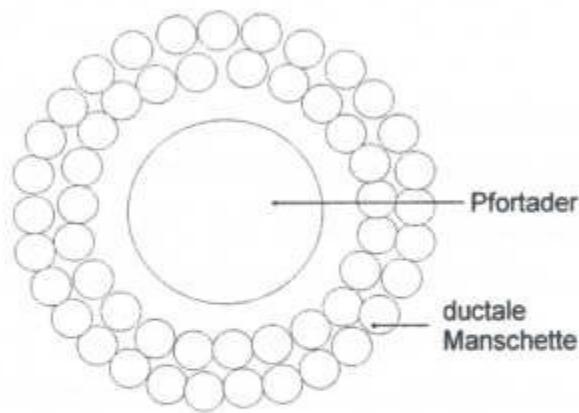


Abbildung 1.2: Entwicklung der Gallengänge in der 8. Schwangerschaftswoche.

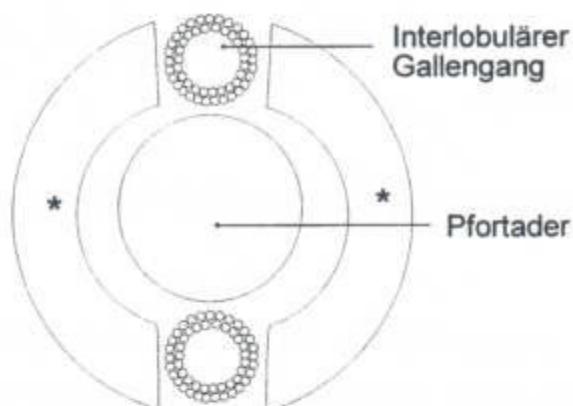


Abbildung 1.3: Entwicklung der Gallengänge in der 12. Schwangerschaftswoche; * Bereiche, die sich bei der Gallengangsentwicklung resorbieren oder zu bindegewebigen Feldern umgestalten (Apoptose?).

Betrachtet man in dieser Hinsicht die embryonale Entwicklung der Gallengänge, so ist bekannt, daß sich in der 3. Schwangerschaftswoche aus dem Epithel des Vorderarms das Leberdivertikel mit einer ventralen Pars cystica und einer dorsalen Pars hepatica entwickelt. Aus der Pars cystica entwickeln sich die extrahepatischen Gallengänge: der Ductus hepaticus, der Ductus choledochus, der Ductus cysticus und die Gallenblase. Aus der Pars hepatica entstehen das Leberparenchym und die Gesamtheit der intrahepatischen Gallengänge. Ab der 8. Embryonalwoche (Abb. 1.2) differenzieren sich sogenannte Precursorzellen entlang der

Pfortaderäste in Hepatocyten und in duktuläre Epithelzellen der Gallengängchen. Die duktulären Zellen bilden zunächst eine einschichtige, später

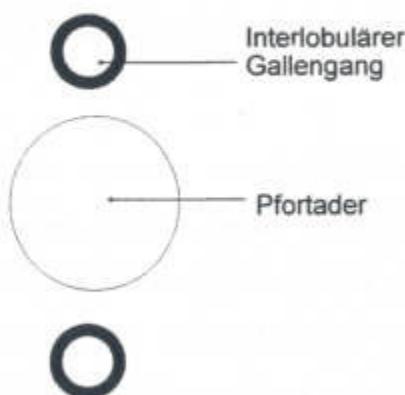


Abbildung 1.4: Entwicklung der Gallengänge in der 28. Schwangerschaftswoche.

doppelschichtige duktuläre Manschette um größere Portalvenenäste. Ab der 12. Woche (Abb. 1.3) beginnt von den proximalen Portalvenenästen ausgehend bis zu den distalen Verzweigungen fortschreitend eine Umstrukturierung der doppelschichtigen Epithelplatte. Durch Dilatation bilden sich tubuläre Strukturen, die definitiven interlobären Gallengängchen, die da-

zwischen befindlichen Bereiche werden resorbiert. Dieser Prozeß, der molekularbiologisch vermutlich durch enge Interaktion zwischen Mesenchym und Epithelzellen gesteuert wird, ist spätestens in der 28. Embryonalwoche (Abb. 1.4) abgeschlossen (25). Wegen dieser engen Beziehung von Gefäßen und Gallengängen ist es wahrscheinlich, daß Anomalien in diesem Bereich einen wichtigen Hinweis auf eine embryonale/fetale Störung geben könnten. Wenn die Differenzierung der duktulären Epithelmanschette gestört ist, verödet sie zu einem bindegewebigen Feld. In den Operationspräparaten sind dann keine extrahepatischen Gallengängchen und nur spärliche intrahepatische Gängchen nachzuweisen, die Galle hat keine Möglichkeit abzufließen und klinisch zeigt sich dann ein prolongierter, progredienter Ikterus ohne freies Intervall.

1.6.4. Theorie 4: Die EHGA hat eine genetische Ätiologie:

Gelegentlich wird eine familiäre und ethnische Häufung der EHGA (9,28,49,50,105, 130,133) beobachtet. Zwar kann die Zwillingsforschung bisher wenig zur Klärung dieser Frage beisteuern, jedoch macht diese familiäre und ethnische Häufung zumindest eine genetische Prädisposition wahrscheinlich. Cunningham (13) postulierte eine genetische Komponente, die durch Umgebungseinflüsse getriggert wird. Auch assoziierte Mißbildungen (15,26,109) und Enzymdefekte können eine genetische Disposition untermauern.

1.6.5. Theorie 5: Die EHGA wird durch pathologische Gallensäuren hervorgerufen:

Harris (29) postulierte, daß pathologische Gallensäuren zu einer entzündlichen Reizung und zum Untergang der Gallengängchen führen können. Schaffner und Popper (90) zeigten, daß diese pathologischen Gallensäuren sowohl die Gallengänge als auch die Hepatozyten schädigen können. Dieser Hinweis deckt sich mit dem Befund, daß bei manchen Kindern trotz erfolgreicher Operation und ausbleibender Cholangitis die Fibrosierung der Leber und die Rarifizierung der intrahepatischen Gallengänge fortschreitet (3,44,49).

1.6.6. Theorie 6: Die EHGA ist toxisch bedingt:

Strickland (115) zeigte mit einer epidemiologisch ausgerichteten Studie, daß im Norden von Amerika in der zweiten Jahreshälfte in vorwiegend ländlichen Gebieten vermehrt EHGA auftraten. Er errechnete, daß die Zeit der Differenzierung der Gallengänge aus der einschichtigen periportalen Zellplatte bei diesen Patienten in die Frühjahrszeit fiel, in der in der Landwirtschaft mit pflanzlichen Wachstums-hormonen, Düng- und Pflanzenschutzmitteln gearbeitet wird. Es gibt auch Hinweise, daß Medikamente, Drogen und andere Umwelteinflüsse eine EHGA verursachen können (108).

1.6.7. Theorie 7: Die EHGA ist Folge eines Pankreassaftrfluxes:

Bei atypischer Mündung des Ductus pancreaticus in den Ductus choledochus, zum Beispiel beim Common channel, kann an eine tryptische Veränderung der extrahepatischen Gallengänge mit sekundärer Fibrosierung gedacht werden. Bei typischer Mündung des Ductus pancreaticus wird durch die Kontraktion des Sphinkter Oddi der Pancreassaftrfluß in den Ductus choledochus verhindert. Bei der Fehlmündung des Ductus Wirsungianus oberhalb des Sphinkter Oddi staut sich das Sekret in den Ductus choledochus bis hinauf in die Leberpforte, verursacht eine tryptische Entzündung, die zu Strukturveränderungen in der Gallengangswand (62,74,129,131) führt und narbig abheilen kann. So könnten Strikturen, Choledochuszysten oder auch Gallengangsatresien entstehen.

1.7. Diagnose der EHGA:

Die EHGA gehört in das differentialdiagnostische Spektrum des prolongierten oder wiederauftretenden Neugeborenenikterus. In der Regel handelt es sich um einen prolongierten Ikterus neonatorum, seltener tritt er nach einer ikterusfreien Latenzperiode in der dritten bis vierten Lebenswoche wieder auf. Wie andere cholestatische Erkrankungen ist die EHGA durch eine direkte Hyperbilirubinämie, durch erhöhte Cholestaseenzyme (alkalische Phosphatase und Gamma-GT), erhöhte Gallensäuren, erhöhtes Cholesterin, klinisch durch entfärbte Stühle und Hautikterus gekennzeichnet. Während die Differentialdiagnose zur Hämolyse durch Bestimmung des indirekten Bilirubins, der LDH und des Haptoglobins einfach ist, gestaltet sich die Differentialdiagnose zu anderen Ikteruserkrankungen schwierig. Im Neugeborenenalter kommen die Choledochuszyste, Stoffwechselerkrankungen und entzündliche Lebererkrankungen in Frage. Autoimmunerkrankungen und die primär sklerosierende Cholangitis gehören im Kindesalter nicht zu den Differentialdiagnosen. Eine Choledochuszyste kann sonographisch ausgeschlossen werden, Stoffwechselerkrankungen und entzündliche Lebererkrankungen können serologisch durch Antikörpernachweis, Komplementbindungsreaktion und PCR gefaßt werden. Mit bildgebenden Verfahren kann man mit hoher Sensitivität und Spezifität die EHGA mit der ⁹⁹mTc-trimethylbromo-iminodiacetsäure (TBIDA) Szintigraphie darstellen (37). Sicher und endgültig kann die EHGA jedoch nur durch eine Leberbiopsie und ein intraoperatives Cholangiogramm ausgeschlossen oder bestätigt werden. Je nach Krankheitsphase zeigen sich unterschiedliche histologische Bilder in der Feinnadelpunktion (96). Die 1. Phase, die in der Regel in den ersten drei bis vier Wochen erreicht ist, ist histologisch durch unspezifische morphologische Zeichen einer Cholestase gekennzeichnet. In den lobulären Gallengängchen finden sich Gallethromben. Bei hochgradiger Cholestase können vereinzelt Leberepitheluntergänge, mehrkernige Riesenzellen, meist ohne Zytoplasmaballonierung und Gallenpigmente in den von Kupfferschen Sternzellen beobachtet werden. Die Periportalfelder sind unauffällig, enthalten keine entzündlichen Infiltrate. In dieser Phase ist wegen der unspezifischen Zeichen noch keine histologische Diagnose möglich.

Die Phase 2, die zwischen der vierten und sechsten postnatalen Woche erreicht wird,

zeichnet sich durch das typische akute Verschlußfeld des Periportalfeldes aus (Abb. 1.5 A). Bedingt durch ein Ödem sind die Periportalfelder abgerundet, es finden sich Lymphangiektasien und eine marginal akzentuierte duktuläre Proliferation. Ein lymphogranulozytäres Infiltrat ist nicht regelmäßig anzutreffen, eine Fibrosierung ist, wenn überhaupt, nur in den Anfängen ohne Verbreiterung der Periportalfelder zu erkennen.

In der 3. Phase, die in der siebten bis achten postnatalen Woche erreicht ist, kommt es zunehmend zur portalen Fibrose mit Abschmelzung von periportalen Leberzellbalken und einem breiten Übergangsfeld zum Parenchym. Gleichzeitig zeigt sich eine starke marginale Proliferation der Ductuli ohne Beteiligung der Interlobärgänge. Das Ödem und die Lymphangiektasien bilden sich zurück. Entzündliche Korrelate variieren stark von Fall zu Fall. Leberzelluntergänge und Gallenpigmente in den von Kupfferschen Sternzellen sind abhängig von dem Ausmaß der Cholestase (Abb. 1.5 B).

Findet man eine intensive Mesenchymaktivierung und ein kräftig entwickeltes portales und periportales entzündliches Infiltrat, so liegt die Phase 4, das chronische Verschlußfeld (Abb. 1.5 C) vor. Die Fibrose ist soweit fortgeschritten, daß diese schon die Leberläppchen überspannt und kreuzt, Gallengangswucherungen sind kaum noch zu sehen, es finden sich nur noch vereinzelte dilatierte Ductuli. Trotz eines Übergreifens der Fibrose auf das Parenchym liegt noch kein irreversibler Umbau des Parenchyms vor. In der letzten 5. Phase, der Zirrhose (Abb. 1.5 E und F), finden sich breite Narbenfelder mit eingestreuten Ductuluswucherungen und eingedickten Gallethromben. Hin und wieder treten Parenchymregenerate auf. Es ist wichtig, zu wissen, daß eine Leberfibrose ab der 6. Lebenswoche rasch zu einer Leberzirrhose fortschreitet. Darum muß in der 4. bis 6. Lebenswoche biopsiert und operiert werden. Das typische histologische Bild der EHGA ist das akute Verschlußfeld mit marginalen Ductusproliferationen und Fibrosierung der Glisson'schen Dreiecke mit Einschränkungen auch das chronische und alte Verschlußfeld (Abb. 1.5). Eine intrahepatische Gallengangshypoplasie (IHGH) ist von einer EHGA histologisch durch das Fehlen von marginalen Ductusproliferationen und durch typische schmale Glissontriaden abzugrenzen (Abb. 1.5 D)

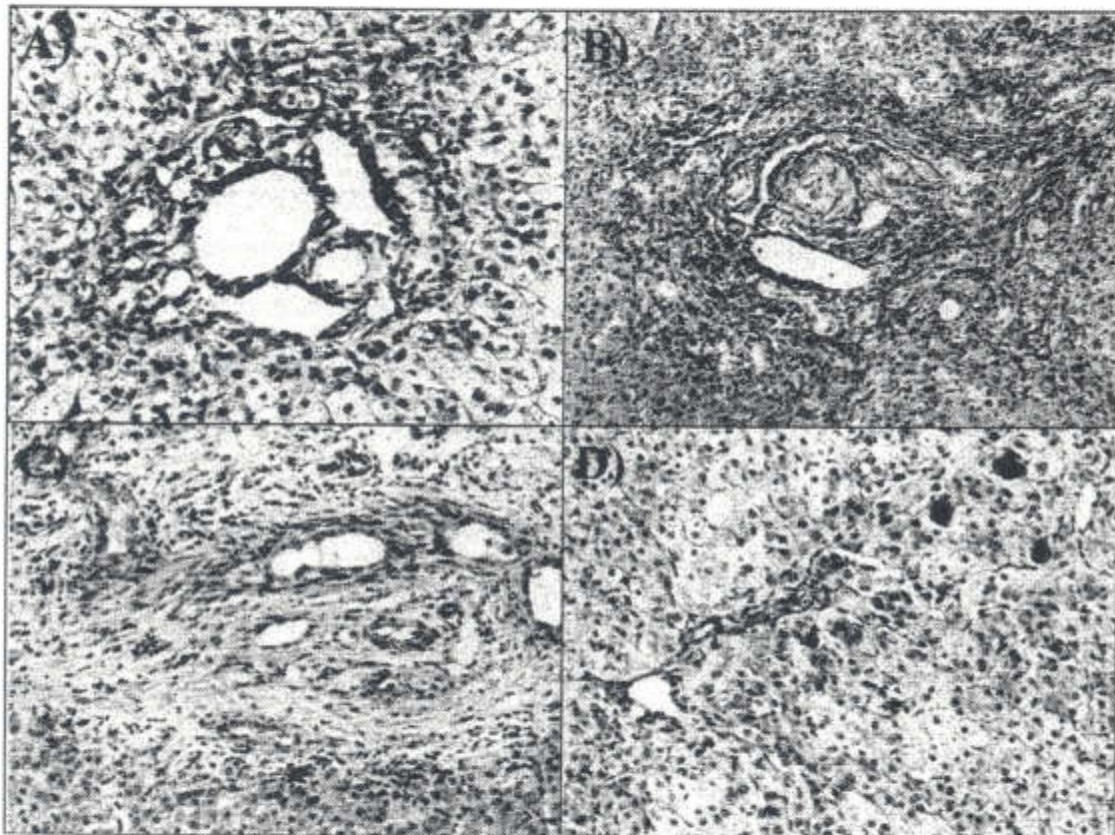


Abbildung 1.5: A) akutes Verschlußfeld, B) chronisches Verschlußfeld, C) altes Verschlußfeld und D) intrahepatische Gallengangshypoplasie

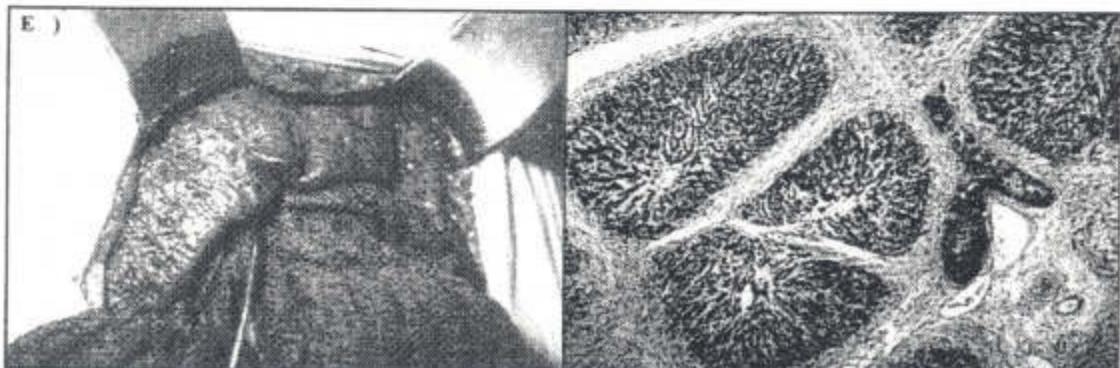


Abbildung 1.6: Leberzirrhose E) makroskopisch F) mikroskopisch

2. Fragestellung und Ziel:

Die vorliegende Untersuchung verfolgt das Ziel, die Pathogenese und Prognose der EHGA zu formulieren. Die Literatur lässt in dieser Hinsicht noch essentielle Lücken erkennen. Die in der Tübinger Kinderchirurgie prospektiv* gesammelten Daten von 206 zwischen 1970 und 1998 operierten Kindern mit EHGA und die retrospektiven Daten von 659 Kindern, die mit einer Umfrage in 9 internationalen Zentren gesammelt wurden, werden zur Beantwortung der Fragen nach der Pathogenese und Prognose unter fünf Gesichtspunkten analysiert:

1. Kann mit diesen Daten ein valider Hinweis auf die Ätiologie/Pathogenese gefunden werden oder lassen sich die bekannten Hypothesen zur Ätiologie konkretisieren und eingrenzen?
2. Welcher zeitliche Verlauf ist typisch für eine EHGA, können aus diesem zeitlichen Verlauf therapeutische und prognostische Schlüsse abgeleitet werden?
3. Welche Erfolge sind mit der Hepatportoenterostomie zu erreichen, welche Bedingungen garantieren einen Erfolg oder bestimmen den Mißerfolg?
4. Kann aus den vorliegenden Daten ein Prognoseprotokoll für Eltern und Ärzte formuliert werden?
5. Welchen Stellenwert nimmt die Lebertransplantation im Behandlungskonzept der EHGA ein?

* Die Daten wurden mit Hilfe eines Datenkatalog gesammelt, der auszugsweise in Tabelle 3.2. Seite 14 präsentiert wird. Im Laufe der Jahre wurde dieser Katalog neuen Erkenntnissen angepaßt. Beispielsweise wurden szintigraphische Untersuchungen erst ab 1977 und die Virusdiagnostik erst ab 1995 regelmäßig durchgeführt. Die HLA-Typisierung wurde nur ausnahmsweise vorgenommen. Alle übrigen Daten wurden aber bereits seit 1970 in einem damals entworfenen Fragebogen dokumentiert. Mit diesen Einschränkungen handelt es sich daher um prospektiv gewonnene Daten.

3. Methodik:

3.1. Patientenkollektive:

3.1.1. Das Patientenkollektiv der „Tübinger Serie“ (auswertbar hinsichtlich Pathogenese und Prognose):

In diese Studie wurden 206 Kinder einer fortlaufenden Serie, die im Zeitraum von 1970 bis Oktober 1998 wegen einer EHGA an der Universitätsklinik in Tübingen und an der Kinderklinik auf der Bult in Hannover operiert wurden, aufgenommen. Anhand eines Datenkatalogs, der in Tabelle 3.2 auszugsweise aufgeführt ist, wurden die Befunde prospektiv erhoben. Von den 206 Patienten konnten 202 regelmäßig erfaßt und daher ausgewertet werden. 59% sind Knaben mit einem durchschnittlichen Alter von 67 Tagen, 39% sind Mädchen mit einem mittleren Alter von 58 Tagen bei Operation. Bis heute sind 85 von 202 Patienten (42%) gestorben, 14 Kinder (7%) mußten transplantiert werden. Bei 178 Patienten liegt die Operation fünf und mehr Jahre zurück, davon überlebten bis heute 101 (56%) Kinder. Bei 151 Kindern liegt die Operation 10 und mehr Jahre zurück, davon sind 73 (48%) Patienten am Leben. Sie sollen bei der Prognoseformulierung besonders berücksichtigt werden. Vor 20 und mehr Jahren wurden 44 Patienten operiert, 27 (61%) leben (Tab. 3.1).

	N	am Leben
Patienten der Tübinger Serie	206	
Prospektiv evaluierbar	202	
Op. vor 3 und mehr Monaten	202	117
Op. vor 5 und mehr Jahren	178	101
Op. vor 10 und mehr Jahren	151	73
Op. vor 20 und mehr Jahren	44	27
Ikterusfrei	73	71

Tabelle 3.1: Patienten der Tübinger Serie von 1970 bis 1998 (fortlaufende Reihe)

Tabelle 3.2: Katalog zur prospektiven Datensammlung für die Studie "EHGA" (auszugsweise)

1. Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation?
2. Dauer des physiologischen Neugeborenenikterus?
3. Wie war der Verlauf des Neugeborenenikterus (nach welcher Zeit war er abgeklungen, Dauer des Ikterus, erneutes Auftreten)?
4. Wann wurden acholische Stühle bemerkt?
5. Labordaten:
 - a) Bilirubin (direkt/indirekt)
 - b) Cholestaseenzyme (Gamma-GT, alk. Phosphatase, LAP)
 - c) Nekroseenzyme (GPT, GOT)
 - d) Hämolyseparameter (indirektes Bilirubin, Haptoglobin, LDH, Ferritin)
6. Sonographische Befunde (Gallenblase, Lebergröße und -struktur, Pfortaderlumen, Pfortaderwandbeschaffenheit, hepatopedaler oder hepatofugaler Blutfluß).
7. Befunde der Hepatobidaszintigramme.
8. Befunde der ersten Leberbiopsie (in welcher Woche entnommen)
9. Ergebnisse des direkten intraoperativen Cholangiogramms.
10. Intraoperativer Befund an den Gallenwegen (welche Form?).
11. Makroskopische Befunde an der Leberpforte.
12. Histologische Befunde an der Leberpforte.
13. Histologische Befunde der intraoperativ entnommenen Leberbiopsate (Struktur, Nekrosen, Infiltrate, Zellart der Infiltrate).
14. Gallefluß nach der Operation (wann aufgetreten, wann wieder versiegte, primär nicht aufgetreten).
 - a) Gallefluß nach drei Monaten.
 - b) Gallefluß nach einem Jahr.
 - c) Gallefluß nach fünf Jahren
 - d) Gallefluß nach zehn Jahren
15. Aktuelles Alter der Patienten (am 31.10.1998)
16. Verstorben (Datum, Todesursachen: Leberversagen, substitutionsrefraktäre Gerinnungsstörung, therapierefraktärer Aszitis, portale Hypertension, Ösophagusvarizenblutung, Gedeihstörungen infolge von Resorptionsstörungen, verstorben bei oder nach Transplantation).
17. Komplikationen der Überlebenden.

3.1.2. Das Patientenkollektiv aus 9 internationalen Zentren:

Aus den Daten von 659 Patienten mit EHGA, die retrospektiv aus 9 Zentren (Tab. 3.3) gesammelt wurden, sollen Faktoren zur Pathogenese erarbeitet werden. Der Umfragebogen, der an insgesamt 18 Zentren verschickt wurde war deckungsgleich mit dem Studienbogen der Tübinger Klinik (Tab. 3.2).

	Zentrum	Anzahl
Kimura K.	Kobe Children Hospital, Kobe	62
Bettex M.	Inselhospital, Bern	24
Altman R.P.	Babies Hospital, Columbia-Presbyterian Medical Center, New York	76
Howard E.R., Mowat A.P.	King's College Hospital, London	75
Kasai M.	Tohoku University School of Medicine, Sendai	189
Alagille D., Odievre M., Valayer J.	Hôpital d'enfant de Bicêtre, Paris	130
Lilly J.R.	University of Colorado, Denver	51
Mildenberger H.	Medizinische Hochschule, Hannover	6
Jaubert de Beaujeu M., Mollard P.	Hôpital Debrousse, Lyon	46

Tabelle 3.3: Falldaten aus 9 internationalen Zentren

3.2. Erfassung und Auswertung der Daten:

3.2.1. Erfassung von Befunden zur Beantwortung der Frage nach der Ätiologie und Pathogenese:

- A) Zur Klärung der in der Zielsetzung genannten Frage nach der embryonal/fetal entstandenen oder prae-, peri- oder postnatal erworbenen Genese wurde eine Umfrage mit einem standarisierten Fragebogen in 9 internationalen Zentren durchgeführt. Hinzu kommen die Daten der 206 Patienten aus der prospektiven Tübinger Serie. Somit kann eine Aussage auf der Basis der Befunde von 865 Patienten gemacht werden. Aus dem Zeitpunkt der klinischen Manifestation der Cholestase, dem Verlauf des Ikterus, den assoziierten Befunden und dem

histologischen Ergebnis der Leberpforte sowie der Gallengangsrudimente sollte eine Aussage über eine embryonal/fetale oder eine erworbene Erkrankung möglich sein. Der Fragebogen ist auszugsweise in Tabelle 3.2 beschrieben.

- B) Um die Frage nach einer genetisch, familiär erblichen Erkrankung zu beantworten wurden die Krankenblätter der 206 Patienten der Tübinger Klinik auf eine familiäre oder ethnische Häufung durchgesehen. Außerdem wurde die HLA-Typisierung der nach einer Hepatportoenterostomie transplantierten Kinder erfaßt. 14 Kinder wurden transplantiert, eine HLA-Typisierung ist aber nur von neun Kindern dokumentiert. Hinzu kommen HLA-Typisierungen von 15 weiteren, noch nicht transplantierten Kindern.

3.2.2. Auswertung der Daten hinsichtlich der Prognose:

Das zentrale Anliegen der Untersuchungen dieser Arbeit sind die Korrelationen des postoperativ erreichten Galleflusses, der Histologie der Leberpforte, des Fibrosegrades der Leber mit dem „Outcome“ nach drei Monaten, fünf und zehn Jahren. Zudem wurde eine Korrelation zwischen dem Operationsalter, dem Grad der Leberfibrose und der histologischen Schnittmustermorphologie der Leberpforte hergestellt. In diesem Zusammenhang soll auch die Frage nach der Hauptdeterminante für eine gute Überlebenschance nach Hepatportoenterostomie beantwortet werden: Dominiert die Fibrose oder die Leberpfortenmorphologie?

3.2.3. Gruppierung der Patienten:

Die 206 Patienten der Tübinger fortlaufenden Serie werden nach folgenden Kriterien gruppiert:

- a) Nach dem postoperativ erreichten Gallefluß (somit auch nach dem Verlauf des Ikterus).
- b) Nach dem postoperativen Alter (drei Monate, fünf Jahre, zehn und mehr Jahre).
- c) Nach dem Fibrosegrad der Leber zum Zeitpunkt der Operation. [Zugrundegelegt wird die Fibrosegraduierung nach Müller und Schweizer (96)].
- d) Nach der Leberpfortenmorphologie [zugrundegelegt wird das Beurteilungsmuster nach Schweizer und Schittenhelm(93)].

- e) Nach den Häufigkeiten postoperativer Komplikationen (Leberinsuffizienz, portale Hypertension, Ösophagusvarizenblutung, therapierefraktärer Aszites).
- f) Nach Befunden hinsichtlich ätiologischer Gesichtspunkte.

3.2.4. Auswertung der Daten nach Befundkorrelationen:

Folgende Befundkonstellationen wurden formuliert:

- a) Korrelation der Leberhistologie zum Verlauf (Überlebenswahrscheinlichkeit, Gallefluß)
- b) Korrelation der Leberpfortenmorphologie zum Verlauf (Überlebenswahrscheinlichkeit, Gallefluß)
- c) Korrelation des Operationsalters zum Fibrosegrad der Leber und zum postoperativen Verlauf
- d) Korrelation des Operationsalters zur Schnittmustermorphologie der Leberpforte und zum postoperativen Verlauf.

3.2.5. Definition des Begriffs „postoperativer Gallefluß“?

Die Beurteilung des postoperativen Galleflusses ist bei fehlender Möglichkeit zur direkten quantitativen und qualitativen Erfassung der Galleausscheidung schwierig. Deshalb wurde mit einem Score gearbeitet, der die Stuhlfärbung, den Abfall des direkten Bilirubins im zeitlichen Verlauf und die Zeit bis zur Normalisierung der direkten Bilirubinwerte im Serum berücksichtigt. Mit diesen drei Kriterien lassen sich drei Gruppen bilden: 1. Gruppe: guter Gallefluß, 2. Gruppe: moderater Gallefluß, 3. Gruppe: kein Gallefluß. Bei „gutem Gallefluß“ werden innerhalb der ersten fünf Tage nach Operation grüne Stühle entleert. Laborchemisch ist ein deutlicher Abfall des direkten Bilirubins um mindestens 50% des Ausgangswertes innerhalb der ersten sieben Tage festzustellen und eine Normalisierung innerhalb der ersten vier Wochen post operationem. Der „moderate Gallefluß“ ist durch das Entleeren von (grün-) gelblichem Stuhl innerhalb der ersten fünf Tage nach der Operation gekennzeichnet. Das direkte Bilirubin soll innerhalb der ersten sieben Tage um mindestens 30% des Ausgangswertes und innerhalb von fünf Wochen nach Operation auf unter 2,5mg% fallen. „Kein Gallefluß“ bedeutet, daß die Stühle

acholisch bleiben oder ein moderater Gallefluß innerhalb der ersten 14 Tage postoperativ wieder versiegt. Der direkte Bilirubinwert fällt (selbstverständlich) nicht ab, sondern kann sogar ansteigen.

3.2.6. Definition des Fibrosegrades der Leber:

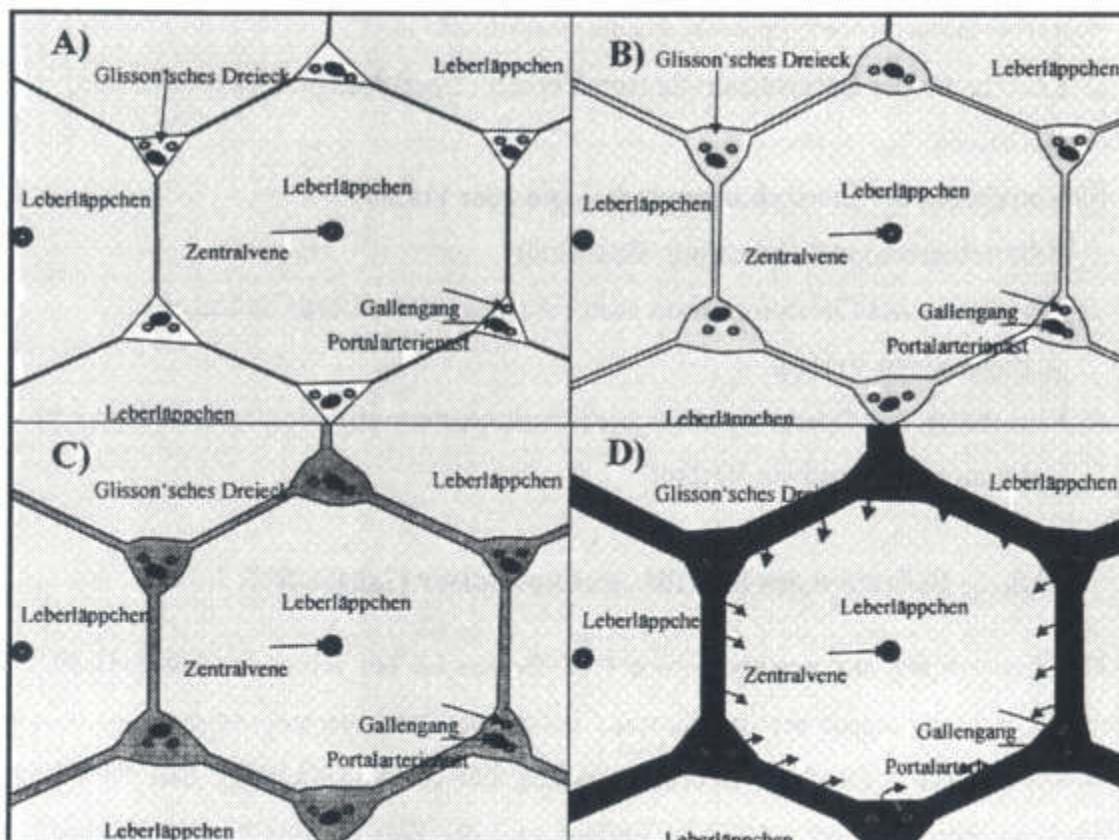


Abbildung 3.1: Fibrosegrad nach Schweizer und Müller (96). A) Fibrose I°, B) Fibrose II°, C) Fibrose III°, und Fibrose IV°

Die Leberfibrose wird nach Schweizer und Müller (96) in 4 Grade (Abb. 3.1) eingeteilt, die international anerkannt sind. Beim Grad I findet man eine geringe perilobäre Bindegewebsvermehrung, die auf die Glisson'schen Dreiecke begrenzt ist. Die Leberstruktur ist noch voll erhalten. Der Grad II zeichnet sich durch deutliche Verbreiterung, Verdichtung und Abrundung des perilobären Feldes aus. Im Grad III zeigen sich breite, dichte perilobäre Bindegewebsbrücken zwischen den benachbarten Glisson'schen Dreiecken. Im Grad IV wird das Leberläppchen durch einen breiten Bindegewebssauum umgeben, charakteristisch ist jedoch, daß die Läppchenstruktur durch einwachsendes Bindegewebe aufgebrochen wird. Der V. Fibrosegrad entspricht der Leberzirrhose.

Bei der histologischen Aufarbeitung der präoperativen Feinnadelpunktionsspräparaten spielte der Fibrosegrad I keine Rolle, weil er nie diagnostiziert wurde, er blieb daher unberücksichtigt. Die Patienten wurden somit den Fibrosegradgruppen II bis IV und der Leberzirrhose zugeordnet.

3.2.7. Definition der Leberpfortenmorphologie, Fixation, Färbung und Auswertung der Leberpfortenexzidate:

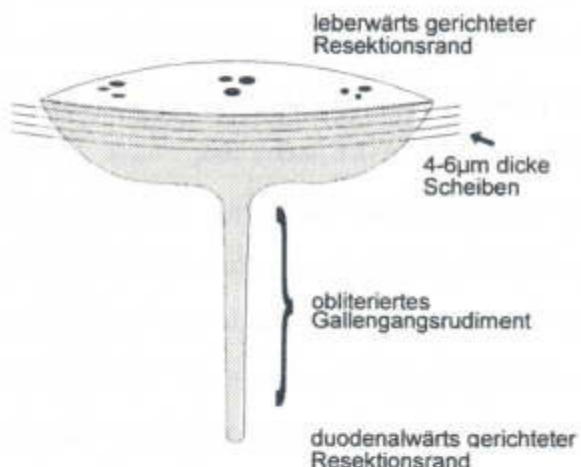


Abbildung 3.2: Schnittführung am Excidat

Das bei der Operation entnommene Leberpfortenexzidat wurde in üblicher Weise in Paraffin eingebettet. Nach Platzierung des Exzidats entsprechend der drei Ecken wurde es in einem der Präparatgröße angepaßten Plastikbehälter platziert und mit 38°C warmem flüssigem Paraffin übergossen. Nach 30 Minuten war das Paraffin ausgehärtet. Die gehärteten Paraffinblöcke wurden mit einem Mikrotom in vier bis sechs µm dicke Scheiben geschnitten, die in kaltem Aquadestillatum aufgefangen wurden (Abb. 3.2). Die Schnittebene wurde so gewählt, daß parallel zur leberzugewandten Schnittfläche des Leberpfortenexzidats Scheiben gewonnen wurden. Diese vier bis sechs µm dicken Scheiben wurden in 50°C warmem Wasser gestreckt und auf einen Objektträger gebracht, der mit Eiweiß-Glycerin eingerieben war. Anschließend wurden diese Präparate im Brutschrank bei 70 bis 80°C getrocknet, wozu 30 Minuten erforderlich waren. Danach wurden die Schnittpräparate mit Xylol entparaffiniert. Wasser wurde dem Präparat wieder zugeführt, in dem das Präparat durch eine Alkoholreihe absteigender Konzentrationen behandelt wurde. Diese entparaffinierten Schnitte wurden mit der Trichromfärbung nach Masson-Goldner (MG), der van Giesson-Färbung (vG) und der Elastika-van-Giesson-Färbung (EvG) gefärbt.

Die elastischen Bindegewebsfasern färbten sich bei der EvG-Färbung mit einer dunkelvioletten Farbe, die kollagenen Bindegewebsfasern bei der MG-Färbung

grünlich an. Nach der EvG-Färbung wurden die Schnitte in Resorcinfuchsin (nach Weigert) 15 Minuten lang eingebettet. Danach wurde so lange mit 80% Alkohol gespült, bis keine Farbwolken mehr abgegeben wurden. Die MG-Trichromfärbung glich zunächst der EvG-Färbung. In diese Präparate ließ man dann fünf Minuten lang Eisenhämatoxilin nach Weigert einwirken. Damit konnten die Kerne angefärbt werden. Bei beiden Färbungen färbten sich die Kerne schwarz. Anschließend wurde mit Aqua destillatum gespült. Nach zwei bis drei Sekunden langer Einwirkzeit von 1%igem HCL-Alkohol wurden die Zellen weitergeprägt. Danach wurde wieder mit Aqua destillatum gespült, um überschüssigen 1% HCL-Alkohol auszuspülen. Anschließend kamen die Schnittpräparate 10 bis 15 Minuten lang unter fließend kaltes Leitungswasser, das bei der MG-Färbung einen bläuenden Effekt auslöste. Außerdem wirkte bei der MG-Färbung das Färbemedium nach Ponceau de Xylidine fünf Minuten lang auf die Zellen ein. Bei der EvG-Färbung waren nur fünf bis zehn Sekunden erforderlich, danach galt diese Färbung als abgeschlossen. Bei der MG-Färbung folgten noch zwei weitere Färbeschritte, die zur Färbung des Cytoplasmas, der Erythrozyten und des Bindegewebes beitrug. Nachdem die Ponceau-Lösung mit 1%iger Essigsäure vom Präparat abgespült worden war, wurden die Schnitte in Phosphormolybdän-Säure-Goldorange 10 bis 20 Minuten lang gebeizt. Die Erythrozyten färbten sich orangefarben, das Zytoplasma rötlich. Das Bindegewebe blieb noch farblos. Der letzte Färbeschritt färbte das kollagene Bindegewebe mit Lichtgrün, das eine Minute lang auf das Schnittpräparat einwirkte. Danach färbte sich das kollagene Bindegewebe grün. Mit 1%iger Essigsäure wurde überschüssiges Lichtgrün wieder ausgespült. Zur dauerhaften Konservierung wurde den Schnitten mit Hilfe einer Alkoholreihe erneut Wasser entzogen. Bei der MG-Färbung wurde sofort mit 96%igem Alkohol begonnen. Zuletzt wurden die gefärbten Schnitte mit Canadabalsam eingedeckt und somit einem dauerhaften mikroskopischen Zugriff zugänglich gemacht.

Die Schnittpräparate wurden mit dem Universalmikroskop Axioplan der Firma Karl Zeiss lichtmikroskopisch auf Gallengangsrudimente und Gefäßstrukturen untersucht. Dokumentiert wurden die Präparate mit einer auf das Mikroskop montierten Mikrokamera. Benutzt wurden ein Phototubus, Fluoreszens-Filtersätze und Objektive mit verschiedenen Brennweiten. In der Regel wurde mit 11,25 facher

Vergrößerung photographiert. Für die Distanzmessung zwischen vasculären und biliären Strukturen mußte mit 90facher Vergrößerung photographiert werden.

Die leberzugewandten Ränder der resezierten portalen Verschlußplatte wurden histologisch aufgearbeitet (Abb. 3.2). Die Eingruppierung in vier Gruppen richtet sich aufgrund von Vorversuchen nach dem Ausmaß angeschnittener oder intakter Gallengangsrudimente in den medialen und lateralen Zonen des Leberexcidates. In der günstigen 1. Gruppe finden sich im histologischen Präparat Gallengängchen in der medialen Zone und beiden lateralen Zonen, die aber noch nicht randständig sind. In der Gruppe 2 zeigen sich Gallengängchen in der medialen Zone, in den lateralen Zonen wenige sehr randständige Gallengangsrudimente. Bei der Gruppe 3 sind nur noch Gallengängchen in der medialen Zone, die lateralen Zonen weisen keine Gallengänge auf. Bei der 4. Gruppe findet man in den histologischen Schnitten weder in den lateralen, noch in den medialen Zonen Gallengängchen (Abb. 3.3). Ausgezählt und gewertet wurde jeweils die 1. leberwärtsgerichtete Scheibe von allen 202 Patienten der Tübinger Serie. Ausmessungen an 16 Präparaten von verstorbenen Kindern haben gezeigt, daß die Gallengänge normalerweise 30 μm bis 150 μm vom lateralen Rand entfernt sind.

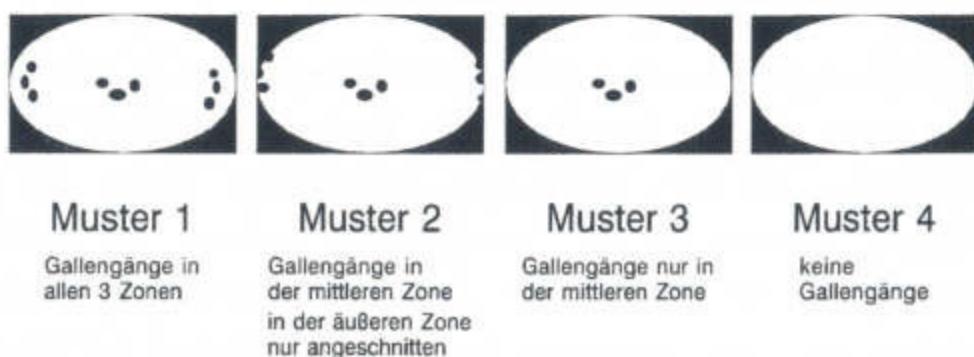


Abbildung 3.3: Schnittmustermorphologie der Porta hepatis [nach Schweizer (93)]

3.2.8. Molekularbiologische Untersuchung zur viralen Genese:

Molekularbiologische Untersuchung zur viralen Genese:

Zur Erfassung eines viralen Agens wurden nested-PCR-Untersuchungen zum Nachweis von:

- Epstein Barr Virus (EBV),

- humanem Cytomegalievirus (HCMV),
- Herpes simplex Virus Typ 1 und Typ 2 (HSV1 und HSV2),
- humanem Herpes Virus Typ 6 (HHV6),
- Adenoviren (ADV),
- Enteroviren (EV),
- Hepatitis B, C und G Virus (HBV, HCV und HGV) durchgeführt.

Untersucht wurden native Leberbiopsate. Bei der Suche nach HBV, HCMV und EBV wurden spezifische DNA-Sequenzen bestimmt, bei den RNA-Viren spezifische RNA-Sequenzen. Amplifiziert wurde mit der nested PCR. Zur Kontrolle wurde als Beleg für die Isolierung strukturell inaktiver und damit amplifizierbarer Nukleinsäuren die GAPDH nach RT-PCR durchgeführt. (Diese molekularbiologischen Untersuchungen wurden vom Labor Professor Kandolf, Pathologisches Institut der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt). Untersuchungen liegen von 17 Patienten in fortlaufender Serie vor.

3.3. Statistische Auswertung:

3.3.1. Suche nach signifikanten Einflußgrößen:

Die Überlebensfunktion wurde zunächst parametrisch modelliert. Als beste passende Funktion erwies sich die Weibull- und die Exponential-Verteilung. Aus einer Modellannahme mit allen untersuchten Einflußgrößen wurden alle nicht signifikanten Faktoren aus der Modellgleichung entfernt. Als signifikante Einflußgrößen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit erwiesen sich Fibrosegrad, Morphologie der Porta hepatis und das Alter des Patienten bei Operation. Geschlecht, Gallefluß und Anzahl der Komplikationen erwiesen sich für die Überlebenszeit als untergeordnete, nur minder bedeutsam Einflußvariable (Beratung durch Mag. A. Rosenberger, Institut für medizinische Informationsverarbeitung des Universitätsklinikums Tübingen).

3.3.2. Analyse der Überlebenszeit nach dem Fibosegrad der Leber und der Schnittmustermorphologie der Leberpforte:

Die Überlebensfunktion wurde nichtparametrisch nach Kaplan-Meier getrennt nach Fibosegrad und Schnittmustermorphologie betrachtet. Eine Berücksichtigung des Alterseffekts wurde dabei nicht vorgenommen. Bei der Prüfung zur Signifikanz zeigten sich sowohl zwischen den Fibosegraden II und III als auch zwischen dem Fibosegrad IV und der Zirrhose keine signifikanten Unterschiede, so daß diese beiden Gruppen im zweiten Schritt zusammen betrachtet wurden.

Die Signifikanzprüfung der Überlebenszeit von Fibosegrad und Schnittmustermorphologie wurde sowohl mit dem log-rank-Test als auch mit dem Wilcoxon-Test vor und nach der konservativen Bonfferoni-Holm-Korrektur durchgeführt.

Eine Interaktion von Fibosegrad und Schnittmustermorphologie konnte mittels des Chi2-Testes nachgewiesen werden (Beratung durch Mag. A. Rosenberger Institut für medizinische Informationsverarbeitung des Universitätsklinikums Tübingen).

4. Ergebnisse:

4.1. Ergebnisse zur Frage nach der Ätiologie und Pathogenese:

Hier sollen nur Ergebnisse zur Ätiologie und Pathogenese aus eigenen Untersuchungen aufgeführt werden, deshalb werden auch nicht alle in der Einleitung erwähnten Hypothesen zur Ätiologie besprochen.

4.1.1. Ist die Gallengangsatresie eine fötal-embryonal entstandene, also angeborene Fehlbildung oder eine perinatal erworbene Erkrankung:

Die hier dargestellten Ergebnisse stammen aus der Auswertung der Tübinger Serie und der Fallberichte aus neun internationalen, Zentren. Durch eine systematische Befunderhebung mit Hilfe eines Fragebogens konnten aus neun Institutionen Daten von 659 Patienten gesammelt werden (Tab. 3.3). 342 Berichte waren hinsichtlich ätiologischer Aspekte auswertbar. Die Ordnung der klinischen, laborchemischen und morphologischen Befunde lassen zwei Patientengruppen deutlich voneinander trennen. Die erste Gruppe ist durch die Symptomtrias persistierender progredienter Neugeborenenikterus bis in die 2. - 4. Lebenswoche, Fehlen von Gallengangsrudimenten im Ligamentum hepatoduodenale, zusätzliche abdominale Fehlbildungen beispielsweise Malrotationen und Polysplenie gekennzeichnet. Die zweite Gruppe ist durch ein ikterusfreies Intervall nach Abklingen des Neugeborenenikterus, durch sichtbare Gallengangsrudimente und durch das Fehlen begleitender abdominaler Fehlbildungen gekennzeichnet. 116 Patienten (34%) wiesen die erste, 226 (66%) die zweite Symptomtrias auf 119 der 226 Patienten aus der zweiten Symptomgruppe wiesen Gallengangsrudimente zwischen obliterierten Segmenten mit Abschnitten epithelausgekleideter Lichtungen und segmentär angeordnete Epithelnester auf. Darüber hinaus konnte bei 190 der 226 Kinder (84%) mit Gallengangsrudimenten postoperativ ein zumindest vorübergehender Gallefluß erreicht werden, während dies nur bei 72 von 116 Kindern (62%) der ersten Symptomgruppe möglich war.

In der Tübinger Serie ergaben sich demgegenüber andere Zahlenverhältnisse. 111 (54%) gehörten zur 1. Gruppe und 95 (46%) zur 2. Gruppe.

Kommentar: Die erste Gruppe könnte aufgrund ihrer Symptomtrias auf eine

embryonal/fetale Entstehung hinweisen, also eine angebotene Fehlbildung begründen, die zweite könnte eine erworbene Erkrankung signalisieren. Aus den Ergebnissen kann jedoch nicht zwingend abgeleitet werden, ob die EHGA eine embryonal-fetale (Hemmungs-) Fehlbildung oder eine perinatal entstandene Gangdestruktion ist. Denkbar ist beides. Wenn sich die primäre Gallengangsplatte nicht entwickelt und differenziert, dann kann jede bekannte Form der EHGA entstehen. In gleicher Weise ist denkbar, daß primär normal angelegte extrahepatische Gallengänge sekundär obliterieren und die bekannten Formen der EHGA bewirken.

4.1.2. Ist die Gallengangsatresie eine familiär-erbliche Erkrankung?

Im Krankengut der Tübinger Serie mit 202/206 Patienten gibt es keine familiäre oder ethnische Häufung von Gallengangsatresien.

Zur weiteren Klärung der Frage wurden die HLA-Faktoren einiger Kinder der Tübinger Serie betrachtet. Von 202 operierten Kindern mußten sechs wegen versiegendem Gallefluß zur Lebertransplantation angemeldet werden, 14 wurden bereits transplantiert. Von 9 transplantierten Kindern und von 15 weiteren Kindern dieser Serie liegen die HLA-Typisierungen vor (Tab. 4.1). Die häufigsten HLA-Gruppen waren BW6 (15 mal ≈ 63%), A2 (13 mal ≈ 54%), BW4 (13 mal ≈ 54%), A1 (9 mal ≈ 38%), DR4 (9 mal ≈ 38%), DR53 (9 mal ≈ 38%), B7 (7 mal ≈ 29%), B44 (6 mal ≈ 25%) und DR52 (6 mal ≈ 25%). Die Kombinationen A2/BW6, BW4/DR53 und BW4/BW6 waren 8 mal (33%) und DR4/DR53 und A2/BW4 7 mal (29%) vorhanden. Aufgrund der sehr kleinen Anzahl an vorhandenen HLA-Typisierungen ist bisher kaum eine verwertbare Aussage über die Korrelation von EHGA und HLA-Gruppe möglich. Im Gegensatz zu Silveira (106), der eine Assoziation mit dem HLA-Antigen B12 beschrieb, zeigt sich hier ein Trend zu den HLA-Antigenklassen A1, A2, BW4, BW6, DR4, und DR53 wobei B12 nicht gefunden wurde.

Kommentar: Mit den vorliegenden Daten über HLA-Faktoren läßt sich keine Aussage zur Familiarität und Erblichkeit machen.

HLA	Anzahl	Prozent	HLA	Anzahl	Prozent	HLA	Anzahl	Prozent
A1	9	38%	B51	5	21%	DR15	2	8%
A2	13	54%	B53	2	8%	DR51	1	4%
A3	6	25%	B57	2	8%	DR52	6	25%
A9	1	4%	B61	1	4%	DR53	9	38%
A11	4	17%	B62	2	8%	DRB1 03 (17)	2	8%
A 19	1	4%	B64	1	4%	DRB1 04	1	4%
A23	1	4%	B65	1	4%	DRB1*07	1	4%
A24	3	13%	BW4	13	54%	DRB1*0901	1	4%
A25	1	4%	BW6	15	63%	DRB1*11	3	13%
A26	1	4%	BW60	1	4%	DRB1*13	2	8%
A29	2	8%	C3	1	4%	DRB1*15	4	17%
A30	1	4%	C5	1	4%	DRB3 01-03	7	29%
A32	1	4%	CW2	1	4%	DRB4	2	8%
A33	1	4%	CW3	1	4%	DRB4 01	2	8%
B4	1	4%	CW4	1	4%	DRB5	1	4%
B6	2	8%	CW5	2	8%	DRB5*01/02	4	17%
B7	7	29%	CW6	3	13%	DQ1	2	8%
B8	5	21%	CW7	5	21%	DQ2	5	21%
B13	4	17%	DR1	5	21%	DQ3	2	8%
B17	1	4%	DR2	1	4%	DQ5	1	4%
B18	3	13%	DR3	2	8%	DQ6	2	8%
B35	2	8%	DR4	9	38%	DQ7	4	17%
B38	1	4%	DR6	2	8%	DQ8	3	13%
B40	2	8%	DR7	4	17%	DQW1	1	4%
B44	6	25%	DR12	1	4%	DQW5	1	4%
B49	2	8%	DR13	1	4%	LBE13	1	4%

Tabelle 4.1: HLA-Typisierung von 24 Patienten

4.1.3. Was sagt die Zwillingsforschung zur Entstehung der EHGA?

Unter den 206 Patienten der Tübinger Serie befanden sich sechs Zwillingspaare. Die Zygote ist bei dreien unbekannt, bei zwei homozygot und bei einem heterozygot. Bei allen sechs Zwillingspaaren war immer nur einer an einer EHGA erkrankt; in einem Fall war es der erstgeborene, in den anderen fünf Fällen der zweitgeborene Zwilling. In einem Fall starben beide Zwillinge an einer intracerebralen Blutung. Bei drei Zwillingspärchen starb einer im weiteren Verlauf entweder an cerebraler Blutung, an Aspirationspneumonie oder Necrotisierender Enterocolitis. In einem Fall mußte wegen intrauterinem Fruchttod des Zwillinges, der keine EHGA hatte, der andere, der eine EHGA hatte, vorzeitig durch Sectio entbunden und cardiopulmonal reanimiert werden. Beim letzten Pärchen mit identischer Zygote trat zwischen der Geburt des ersten und des zweiten Zwilling ein Geburtsstillstand auf. Beide

überlebten, der zweite entwickelte eine EHGA.

Bei vier Pärchen läßt sich also eine Periode der perinatalen Sauerstoffminderversorgung, die zumindest für das Zwillingsgeschwisterchen, in einem Fall auch für beide, zu einem fatalen Ende führte, nachweisen.

Kommentar: Die Befunde von Zwillingen der Tübinger Serie legen den Schluß nahe, daß die Ischämie oder Sauerstoffminderversorgung eine wesentliche Rolle in der Entstehung der EHGA spielen könnte.

4.1.4. Ist die Gallengangsatresie Folge einer entzündlichen Genese?

Bei Untersuchungen von 17 Kindern, die in prospektiver Serie untersucht wurden, konnte weder serologisch noch immunhistochemisch oder mit PCR-Technik der Nachweis einer viralen Infektion geführt werden. Untersucht wurde auf DNA-Sequenzen von EBV, HCMV, HSVI, HSV2, HHV6, ADV, EV, HBV, HCV und HGV.

4.1.5. Ist die EHGA Resultat einer Hemmungsmissbildung?

Unter den Patienten der Tübinger Serie, die postoperativ früher oder später eine nachweisbare portale Hypertension mit Splenomegalie, Hypersplenismus, hepatofugalem Kreislauf und Ösophagusvarizen entwickelten befinden sich 11 Kinder mit gutem Gallefluß und Fibrose II° oder III°. Gallefluß und Fibrosegrad waren also günstige Bedingungen für einen guten postoperativen Verlauf und fürs Überleben. Trotzdem entwickelten sie eine portale Hypertension. Bei erneuter Betrachtung ihrer initialen Leberhistologie fällt auf, daß die portalen Äste in den interlobären Feldern englumig und von einem dichten Fibrosering umgeben sind. Dieser Befund paßt zur Entwicklung der Gallengänge, wie sie in den Abbildungen 1.2 bis 1.4 dargestellt wurde. Der dichte, das Lumen der portalen Gefäße einengende Fibrosering könnte den gestört entwickelten Precursorzellen, die sich fibrotisch umwandeln, entsprechen.

Kommentar: Dieser bisher nicht beschriebene Befund ist ein deutlicher Hinweis auf eine embryonale Hemmungsfehlbildung, vielleicht sogar auf eine Apoptose.

4.1.6. Ist die EHGA toxisch durch Umweltgifte verursacht?

Geb. Monat	Anzahl	Geb. Jahr	Anzahl	Geb. Jahr	Anzahl	Geb. Jahr	Anzahl
1	18			1980	15	1990	6
2	18			1981	13	1991	2
3	25	1971	3	1982	10	1992	6
4	16	1972	6	1983	11	1993	4
5	16	1973	6	1984	9	1994	11
6	17	1974	11	1985	16	1995	2
7	13	1975	5	1986	19	1996	2
8	15	1976	4	1987	6	1997	8
9	9	1977	5	1988	8	1998	1
10	33	1978	4	1989	6		
11	10	1979	7				
12	16						

Tabelle 4.2: Geburtsmonat und -jahr der Tübinger Patienten.

Listet man, wie Strickland, die Geburtsdaten (Tab. 4.2) der EHGA-Patienten für jeden Monat auf, so zeigt sich, daß in den Monaten Januar und Februar, April bis August und Dezember zwischen 13 und 18 Fälle geboren wurden. Nur die Monate März mit 25 Patienten, der Oktober mit 33 und die Monate September mit neun und November mit zehn fallen aus dem Rahmen. Eine Häufung ist in allen Jahren in den Monaten März und Oktober zu beobachten.

Werden die Patienten nach den Geburtsjahren (Tab 4.2) erfaßt, so zeigt sich eine Häufung der EHGA in den Jahren '74, '80 bis '86 und '94, die jedoch statistisch nicht aussagekräftig ist. Wahrscheinlich handelt es sich um ein unterschiedliches, überregionales Zuweisungsverhalten.

4.2. Ergebnisse zur Frage nach der Prognose operierter Patienten mit EHGA:

4.2.1. Einfluß des Alters bei Operation auf den Fibrosegrad:

Bei der Betrachtung des Einflusses des Alters zum Zeitpunkt der Operation auf den Grad der entstandenen Leberfibrose muß eine starke Streuung der präoperativen Alterswerte festgestellt werden (Tab. 4.3A). 17 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 53,06 Tagen (Std Dev 26,88) hatten zum Zeitpunkt der

Operation eine Fibrose II°, 84 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 52,89 Tage (Std Dev 19,71) wiesen eine Fibrose III° auf, 55 Kinder der Fibrosegruppe IV waren 76,89 Tage alt (Std Dev 61,03) und 44 Patienten mit einer Leberzirrhose wiesen ein Alter von durchschnittlich 76,48 Tage (Std Dev 23,29) auf. Sowohl die Fibrosegruppen II° und III° als auch die beiden Gruppen IV° und Zirrhose verhalten sich statistisch nicht unterschiedlich. Werden die Fibrose II° und III° einerseits und die Fibrose IV° und die Zirrhose (Tab 4.3.B) anderseits jeweils zu einer Gruppe zusammengefaßt (es gibt zwischen den jeweiligen Gruppen Grenzfälle), so findet man jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied (Chiq-Test $p \leq 0,0002$ Chiq).

Kommentar: Die Fibroseentwicklung ist also statistisch rechenbar altersabhängig.

A)

Fibrosegrad	n	Alter [Tage]	Std. Dev.
II°	17	53,06	26,88
III°	84	52,89	19,71
IV°	55	76,89	61,03
Zirrhose	46	76,48	23,29

B)

Fibrosegrade	n	Alter [Tage]	Std. Dev.
II°+III°	101	53,94	20,59
IV°+Zirrhose	101	74,42	26,9

Tabelle 4.3: Korrelation der Fibrosegrade und des durchschnittlichen Alters bei Operation

4.2.2. Einfluß des Alters bei Operation auf die Morphologie der Leberpforte:

Das durchschnittliche Alter in der Morphologiegruppe 1 ($n=62$) beträgt 53,35 Tage (Std Dev 24,31), das der Morphologiegruppe 2 ($n=53$) 68,28 Tage (Std Dev 61,13), das der Morphologiegruppe 3 ($n=49$) 69,22 Tage (Std Dev 27,8) und das der Morphologiegruppe 4 ($n=38$) 72,78 Tage (Std Dev 22,05) (Tab. 4.4).

Kommentar: Hier zeigt sich ebenfalls der Trend, daß mit zunehmendem Alter immer weniger Gallengänge in die Leberpforte drainieren.

Morphologie	n	Alter [Tage]	Std. Dev.
1	62	53,35	24,31
2	53	68,28	61,13
3	49	69,22	27,8
4	38	72,78	22,05

Tabelle 4.4: Korrelation der Morphologie der Porta hepatis mit dem durchschnittlichen Alter bei Operation

4.2.3. Einfluß des Alters bei Operation auf den postoperativ erreichten Gallefluß:

In der Patientengruppe (n=79) mit gutem postoperativen Gallefluß betrug das Alter zum Zeitpunkt der Operation im Durchschnitt 54,44 Tage (Std Dev 27,17), Patienten mit einem moderaten Gallefluß (n=79) waren durchschnittlich 67,96 Tage (Std Dev 24,02), Kinder mit später sistierendem Gallefluß (n=44) durchschnittlich 78,6 (Std Dev 28,42) Tage alt (Tab 4.5).

Kommentar: Wenn der postoperativ erreichte Gallefluß ein Maßstab für die Überlebenswahrscheinlichkeit darstellt, so zeigt sich, daß mit höherem Operationsalter der Operationserfolg geringer wird.

Gallefluß	n	Alter [Tage]	Std. Dev.
gut	79	54,44	27,17
moderat	79	67,96	24,02
kein	44	78,6	28,42

Tabelle 4.5: Korrelation zwischen Gallefluß und durchschnittlichem Alter bei Operation.

4.2.4. Beziehung zwischen der Leberfibrose zum Zeitpunkt der Operation und dem Gallefluß nach Hepatopertoenterostomie:

Fibrose am Operationstag	Patienten (n)	guter Gallefluß	moderer Gallefluß	Kein Gallefluß
II°	14	14	1 (1)	2
III°	84	47	28 (13)	9
IV°	55	12	29 (8)	14
Zirrhose	46	5	22 (18)	19
Gesamt	202	78	80 (40)	44

Tabelle 4.6: Gallefluß drei Monate post operationem. Die in Klammern stehenden Zahlen geben die sekundären Versager (Sistierer) an.

Fibrose am Operationstag	Patienten (lebend/n)	guter Gallefluß	moderer Gallefluß	kein Gallefluß
II°	11/14	11	0	0
III°	60/75	40	19 (6)	1
IV°	20/48	9	10	1
Zirrhose	10/41	3	6 (8)	1
Gesamt	101/178	63	35 (8)	3

Tabelle 4.7: Gallefluß fünf Jahre post operationem. Die in Klammern stehenden Zahlen geben die sekundären Versager (Sistierer) an.

Fibrose am Operationstag	Patienten (lebend/n)	guter Gallefluß	moderer Gallefluß	Kein Gallefluß
II°	10/13	10	0	0
III°	47/71	37	10	0
IV°	12/37	7	4	1
Zirrhose	4/30	2	2	0
Gesamt	73/151	56	16	1

Tabelle 4.8: Gallefluß nach zehn und mehr Jahren nach Operation.

Die Tabelle 4.6 zeigt die Beziehungen zwischen der Leberfibrose und dem postoperativen Gallefluß drei Monate nach Hepatoportoenterostomie. Der Gallefluß wird in drei Kategorien eingeteilt: Gut, mäßig und kein Gallefluß (s. Kapitel 3.2.5). Die Beurteilung des Galleflusses spiegelt sowohl die Stuhlfarbe als auch den Rückgang des direkten Bilirubins innerhalb von drei Monaten nach der Operation wieder. Trotz verhältnismäßig kleiner Fallzahlen zeigt sich eine deutliche Beziehung zwischen dem präoperativen Fibrosegrad und dem postoperativen Gallefluß, der statistische Unterschied zwischen den vier Fibrosegruppen ist signifikant (Log-Rank-Test: <0,0001 Chiq, Wilcoxon-Test: <0,0001 Chiq). Die Beziehung besagt: Je höher der Fibrosegrad, desto kleiner die Chance, einen guten postoperativen Gallefluß zu erreichen, desto höher ist auch die Rate der Patienten, bei denen der Gallefluß nach der Operation wieder versiegt. Demnach beeinflußt der Fibrosegrad der Leber (und damit indirekt auch der Zeitpunkt der Operation) die Prognose nachhaltig. Analoge Ergebnisse drücken auch die Tabellen 4.7 und 4.8 aus, in der die Befunde der Überlebenden nach fünf sowie zehn und mehr Jahren betrachtet werden. Auch hier nimmt der Anteil der Patienten mit gutem Gallefluß mit dem fortgeschrittenen Grad der Fibrose ab. Die Analyseergebnisse zeigen auch, daß abhängig vom Fibrosegrad, Patienten mit einem guten oder moderaten Gallefluß, die fünf Jahre nach der Operation noch leben, wahrscheinlich auch weiterhin überleben werden.

Kommentar: Die Chance, bei einem Fibrosegrad IV oder sogar einer Leberzirrhose einen guten Gallefluß zu bekommen ist gering. Umgekehrt ist die Chance, bei einem Fibrosegrad II einen guten Gallefluß zu erreichen, hoch.

Die Kaplan-Meier Überlebenskurven (Abb. 4.1 und 4.2) zeigen deutlich, daß die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder sogar

Zirrhose zum Zeitpunkt der Hepatoportoenterostomie sehr viel geringer ist als bei einem niedrigen Fibrosegrad zum Zeitpunkt der Operation. Der Unterschied wird besonders deutlich, wenn der Fibrosegrad II und III zusammengefaßt dem Fibrosegrad IV und der Zirrhose gegenübergestellt wird (Abb. 4.2).

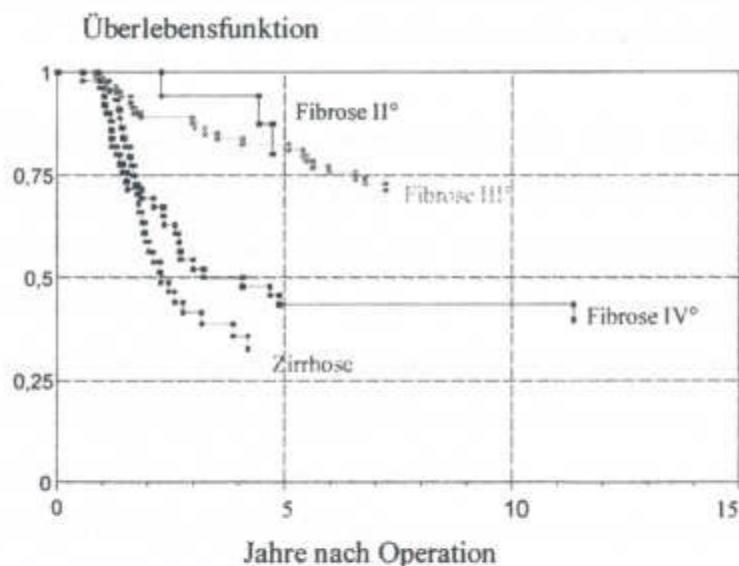


Abbildung 4.1: Kaplan-Meier Product-Limit Survival Estimate: Kurve in Jahren nach der Operation ohne Adjustierung des Alters

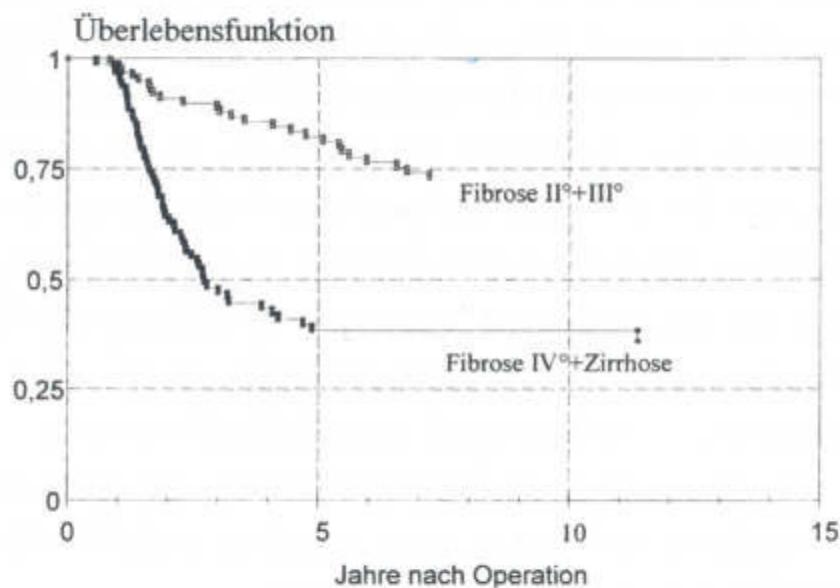


Abbildung 4.2: Kaplan-Meier Product-Limit Survival Estimate: Kurve in Jahren nach der Operation, ohne Adjustierung des Alters.

4.2.5. Einfluß der Morphologie der Leberpforte auf den Gallefluß nach Hepatportoenterostomie:

Morphologie der Porta hepatis	Patienten (n)	Guter Gallefluß	moderer Gallefluß	kein Gallefluß
1	62	53	9 (3)	0
2	54	21	32 (8)	1
3	50	4	38 (28)	8
4	36	0	1 (1)	35
Gesamt	202	78	80 (40)	44

Tabelle 4.9: Korrelation von Gallefluß und Schnittmustermorphologie drei Monate nach Operation (mit sekundären Versagern in Klammern).

Morphologie der Porta hepatis	Patienten (lebend/n)	Guter Gallefluß	moderer Gallefluß	kein Gallefluß
1	53/56	47	6 (1)	0
2	34/44	15	19 (1)	0
3	12/43	1	9 (5)	2
4	2/35	0	1 (1)	1
Gesamt	101/178	63	35 (8)	3

Tabelle 4.10: Korrelation von Gallefluß und Schnittmustermorphologie fünf Jahre nach Operation (mit sekundären Versagern in Klammern).

Morphologie der Porta hepatis	Patienten (lebend/n)	guter Gallefluß	moderer Gallefluß	Kein Gallefluß
1	43/47	41	2	0
2	26/36	15	11	0
3	4/38	0	3	1
4	0/30	0	0	0
Gesamt	73/151	56	16	1

Tabelle 4.11: Korrelation von Gallefluß und Schnittmustermorphologie zehn und mehr Jahre nach Operation

Wird die Morphologie der Leberpforte mit dem postoperativ erreichten Gallefluß in Beziehung gesetzt, so ist eine statistisch signifikante Abhängigkeit gegeben (Log-Rank-Test <0,0001 Chiq; Wilcoxon-Test <0,0001 Chiq). Der nach 3 Monaten (Tab. 4.9) erreichte Gallefluß ist beim günstigsten Schnittmuster 1 zu 85% gut; bei keinem

Patienten mit Muster 1 konnte kein "Gallefluß" beobachtet werden. Verschlechtert sich das Morphologiemuster, im Extremfall bis zum Schnittmuster 4, in dem in der Leberpforte gar keine Gallengängchen sichtbar sind, ist immer weniger mit einem postoperativ guten Gallefluß zu rechnen. Die Patienten der Morphologiegruppen 3 und 4 sterben je nach vorübergehend erreichtem Gallefluß in den ersten 5 Jahren (Tab. 4.10). Bemerkenswert ist auch die Rate der sekundären "Versager" in den Schnittmustern 3 mit moderatem Gallefluß innerhalb der ersten 5 Jahre. Innerhalb der ersten 10 Jahre starben alle Patienten mit dem Morphologiemuster 4, in der Gruppe 3 überlebte nur eine kleine Anzahl an Patienten. In den Gruppen 1 überlebten 91% und in der Gruppe 2 71% mit gutem bzw. moderatem Gallefluß die ersten 10 Jahre (Tab. 4.11). Abgesehen von den Aussagen zur Qualität des Galleflusses in Abhängigkeit zum Morphologiemuster stellen die Kaplan-Meier-Kurven (Abb. 4.3) deutlich die gute Überlebenschance der Morphologiegruppen 1 und 2 und die hohe Sterblichkeit in den Gruppen 3 und 4 heraus.

Kommentar: Somit kann festgestellt werden, daß das Morphologiemuster der Leberpforte die Quantität des Galleflusses und folglich die Überlebenschance nachhaltig beeinflußt: Je günstiger das Morphologiemuster, desto besser der Gallefluß, desto höher die Wahrscheinlichkeit, 10 und mehr Jahre zu überleben.

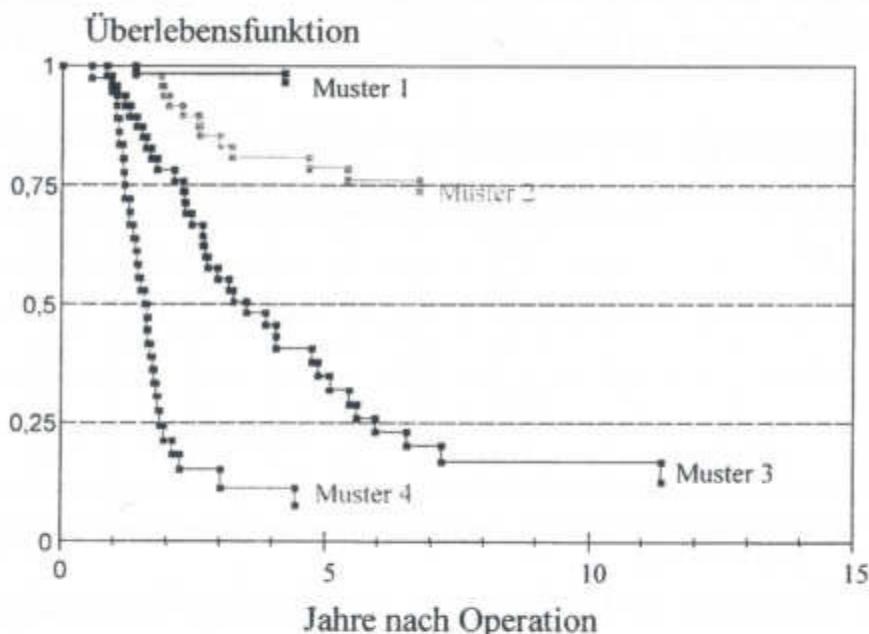


Abbildung 4.3: Kaplan-Meier Product-Limit Survival Estimate: Schnittmustermorphologie, ohne Adjustierung des Alters.

4.2.6. Prognosebestimmende Determinante: Fibrosegrad oder Morphologie der Leberpforte?

Nach statistischen Berechnungen (Chi2-Test) beeinflussen sich der Fibrosegrad und die Schnittmustermorphologie ($p \leq 0,001$) statistisch signifikant. Die Fibrose II° war vermehrt mit Schnittmuster 1 kombiniert, die Fibrose III° hauptsächlich mit Muster 2+3, die Fibrose Grad IV vermehrte Muster mit 3+4 und die Zirrhose vermehrt mit dem Schnittmuster 4.

In der Tabelle 4.12 soll die prognosebestimmende Beziehung von Fibrosegrad und Morphologiemuster der Leberpforte dargestellt werden. Gefragt wird nach der Dominanz einer der beiden Faktoren. Bei einem Fibrosegrad II haben alle Patienten mit einer Leberpfortenmorphologie 1 oder 2 eine 100%ige zehn Jahresüberlebenschance, bei einem Schnittmuster 3 werden die Überlebenschancen geringer, bei einem Schnittmuster 4 sterben alle Patienten innerhalb der ersten 10 Jahre. Wenn ein Fibrosegrad III vorliegt, sind die Überlebensraten beim Schnittmuster 1 und 2 zwischen 90 und 96% ähnlich gut, wohingegen bei den Mustern 3 eine geringe und beim Muster 4 wieder keine zehn Jahresüberlebenschance besteht. Beim Fibrosegrad IV sterben bei der Schnittmustermorphologie 2 schon 2/3 der Patienten innerhalb der ersten 10 Jahre, wobei die Chancen von Muster 3 und 4 genauso ungünstig ausfallen wie bei Fibrosegrad 2 und 3. Bei einer Zirrhose schließlich überleben in der Gruppe mit der Schnittmustermorphologie 1 nur noch 1/3 der Kinder, während in der Gruppe mit Schnittmuster 2 nur noch wenige überleben, in 3 alle sterben und im Schnittmuster 4 nur einer überlebte. Dabei beinhaltet die Zirrhose-Gruppe und die Gruppe mit Muster 4 nach zehn Jahren nur einen Patienten.

Kommentar: Somit zeigt sich die Dominanz der Morphologie der Leberpforte: Je mehr Gallengängchen aus beiden Leberlappen in die eröffneten Leberpforte münden, desto günstiger ist die Prognose. Es darf aber nicht außer acht gelassen werden, daß ab dem Fibrosegrad 4 auch ein günstiges Muster der Leberpforte die Prognose nur noch wenig beeinflussen kann. Wenn also der Fibrosegrad und das Morphologiemuster im Hinblick auf eine prognosebestimmende Dominanz verglichen werden, muß der Leberpfortenmorphologie die Dominanz zugesprochen werden: Ein günstiger Fibrosegrad nützt nichts, wenn in der Leberpforte keine Gallengangsrudimente vorhanden sind.

Fibrose am Operationstag	Muster 1	Muster 2	Muster 3	Muster 4
II°	100	100	33	0
III°	96	90	6	0
IV°	88	33	12	0
Zirrhose	38	13	0	5*

Tabelle 4.12: 10 Jahres Überlebensrate differenziert nach Fibrosegrad und Schnittmustermorphologie in %. *(n=1)

4.2.7. Abhängigkeit der Prognose vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation

In Kapitel 4.2.1 und 4.2.2 wurde die Abhängigkeit der Prognose von der Schnittmustermorphologie und vom Fibrosegrad dargestellt. Nach 18 Monaten lebt noch die Hälfte der Patienten mit der Leberfortenmorphologie 4. 50% der Kinder der Morphologiegruppe 3 werden 3,5 Jahre alt. Zum selben Zeitpunkt leben dagegen nur noch 8% der Patienten der Morphologiegruppe 4. Für die Gruppen 1 und 2 konnte wegen zu geringer Todesfälle keine 50%-Überlebenszeit berechnet werden. Ein Vergleich der 75%-Überlebenszeiten kann nur für das Muster 2 bis 4 errechnet werden. Bei Schnittmuster zwei betrug sie 7, bei Schnittmuster drei 2,3 und bei Schnittmuster vier 1,2 Jahre.

Betrachtet man die Fibrosegruppen analog, so ist zu Kapitel 4.2.1 festzustellen, daß es sowohl zwischen den Gruppen II° und III° und den Gruppen IV° und Zirrhose keinen Unterschied gibt. 75% der beobachteten Kinder mit dem Fibrosegrad II oder III erlebten den 2465. Tag (6,75 Jahre) nach Operation, während 75% der Kinder mit einer Fibrose IV. Grades oder einer Zirrhose nur 1,6 Jahre lebten. 50% der Patienten der Fibrosegruppe IV und der Zirrhosegruppe erreichten sogar das Alter von 2,7 Jahren.

Kommentar: Es zeigt sich also, daß die Prognose nach einer HPE sehr stark vom Schnittmuster der Leberforte, also indirekt von der Operation, im geringerem Maß, jedoch auch eindeutig, vom Fibrosegrad und Alter zum Zeitpunkt der Operation abhängt.

4.2.8. Lebensqualität 10 Jahre nach Hepatoportoenterostomie und Lymphdrainage:

Von 151 Patienten, die vor zehn und mehr Jahren standardisiert nach dem beschriebenen Verfahren operiert wurden leben heute noch 73 Patienten (48%) ohne Lebertransplantation. 71 (47%) davon sind bis heute permanent ikterusfrei; 34 (=22,44%) haben keinerlei Komplikationen; sie sind gesund und uneingeschränkt geistig und körperlich leistungsfähig.

Von den übrigen 39 Kindern entwickelten 14 eine Splenomegalie ohne Hypersplenismus, 24 ein Hypersplenismussyndrom, 15 Ösophagusvarizen, sieben eine schwere Cholangitis. Bei sechs Kindern mit schwerer Cholangitis konnte die progrediente Fibrosierung der Leber nicht aufgehalten werden, sie entwickelten eine Leberzirrhose (Tab. 4.13). Eines wurde inzwischen transplantiert, ein anderes verstarb in der zirrhosebedingten Leberinsuffizienz.

	Anzahl
HPE vor 10 und mehr Jahren	151
Es leben noch	73
Ikterusfrei	71
Gesund ohne Komplikationen	34
Splenomegalie ohne Hypersplenismus	14
Hypersplenismus	24
Ösophagusvarizen	15 *
Cholangitisepisoden	7
Entwicklung einer Zirrhose	6

Tabelle 4.13: Klinische Ergebnisse: Probleme und Komplikationen von Patienten die 10 und mehr Jahre nach Operation leben. *(davon 4 mit Ösophagusvarizenblutungen)

4.2.9. Langzeitüberlebensrate:

Nach modifizierter Hepatoportoenterostomie leben von 151 Patienten, die vor zehn und mehr Jahren operiert wurden, heute noch 73 (= 48 %) ohne Lebertransplantation. 71 davon sind permanent ikterusfrei und 34 (= 22,44 %) haben keinerlei Komplikationen, sie fühlen sich gesund und leistungsfähig, Organbefunde und pathologische Laborbefunde können nicht nachgewiesen werden. Von den übrigen 39 Kindern entwickelten 14 jedoch eine Splenomegalie ohne Hypersplenismus, 24 ein Hyperspleniesyndrom, 15 Ösophagusvarizen, 7 eine schwere Cholangitis. Bei

fünf der sieben Kinder mit schwerer Cholangitis konnte die Fibrosierung nicht aufgehalten werden, sie bekamen eine Leberzirrhose. Ein Kind aus der Cholangitisgruppe wurde inzwischen transplantiert, das andere verstarb in der zirrhosebedingten Leberinsuffizienz. 27 Patienten sind inzwischen schon über 20 Jahre alt, eine Frau gebar vor einem Monat ein gesundes Kind.

Bei dieser zusammenfassenden Aussage zur 10 Jahresüberlebensrate muß bedacht werden, daß alle Patienten, unabhängig von ihrem initialen Fibrosegrad und unabhängig von der Leberfortenmorphologie, erfaßt wurden.

Bei einer Differenzierung nach den Schnittmustern der Leberpforte ergeben sich schnittmusterabhängige Überlebensraten: Beim Schnittmuster 1 überleben 43 von 46 Patienten 10 und mehr Jahre, beim Muster zwei 27 von 37 Patienten, beim Muster drei 3 von 37, beim Schnittmuster 4 gibt es keine 10 Jahresüberlebende (Tab. 4.14).

Wird der Fibrosegrad betrachtet, zeigt sich eine Verschlechterung der Überlebenschance mit zunehmendem Fibrosegrad. Wird der Fibrosegrad in die zwei Gruppen $II^\circ+III^\circ$ und $IV^\circ+Zirrhose$ zusammengefaßt, dann resultieren 59 von 85 (69%) Überlebende in der Gruppe $II^\circ+III^\circ$ und 14 von 66 (21%) in der Gruppe $IV^\circ+Zirrhose$ (Tab. 4.15). Die Prognose der EHGA nach HPE hängt also statistisch signifikant mit Priorität von der Morphologie der Leberpforte und sekundär, aber ebenfalls signifikant, von der Leberfibrose zum Zeitpunkt der Operation ab.

Morphologie	gesamt	lebend	%
1	46	43	93%
2	37	27	73%
3	37	3	8%
4	31	0	0%
gesamt	151	73	48%

Tabelle 4.14: Überlebende nach zehn Jahren aufgeschlüsselt nach Schnittmustermorphologie.

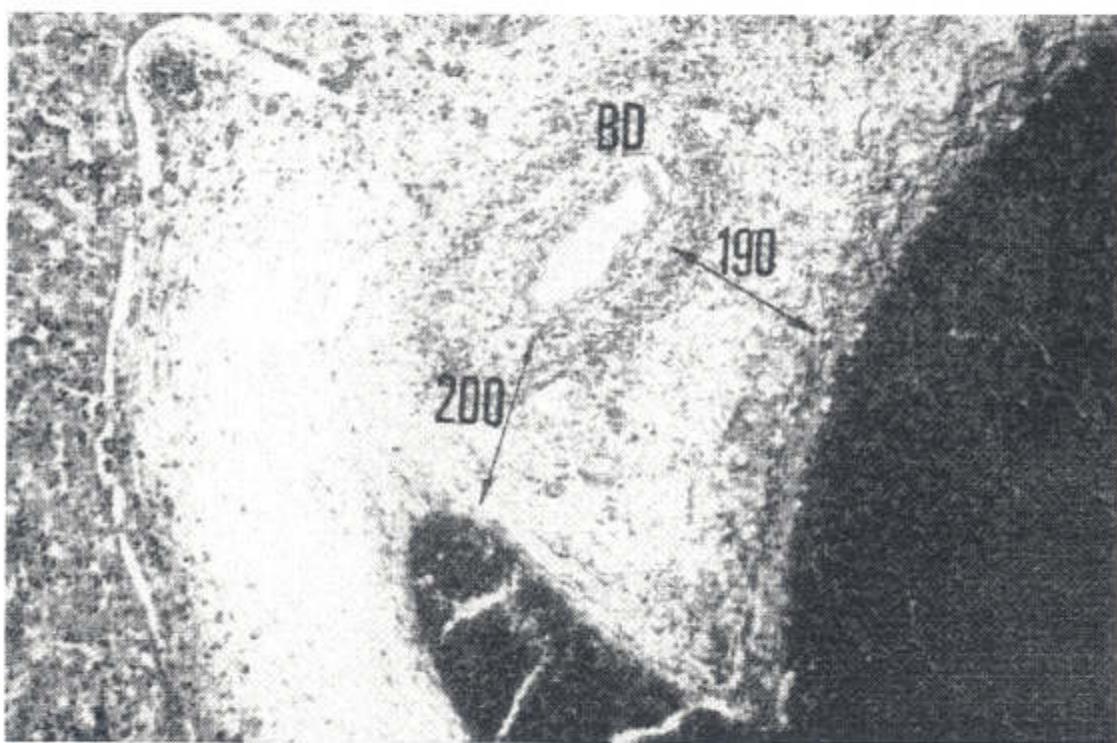
Fibrosegrad	gesamt	lebend	%
II°	14	11	79%
III°	71	48	68%
IV°	36	10	28%
Zirrhose	30	4	13%
gesamt	151	73	48%

Fibrosegrad	gesamt	lebend	%
$II^\circ+III^\circ$	85	59	69%
$IV^\circ+Zirrhose$	66	14	21%
gesamt	151	73	48%

Tabelle 4.15: Überlebende nach zehn Jahren aufgeschlüsselt nach Fibrosegrad.

4.3. Die Beziehung der Gallengangsrudimente in den lateralen Zonen der Leberpforte zu den portalen und arteriellen Gefäßen der Leberpforte:

Bei der präparatorischen Darstellung der Beziehung der Gallengänge in den lateralen Zonen der Leberpforte zu den begleitenden Pfortaderästen und der Arteria hepatica ergaben sich an der fetalen Leber sehr enge Beziehungen. Die Entfernungen der Gallengänge von den Gefäßen betragen nur zwischen 75 und 215 μ m (Abb. 4.4). Diese geringen Distanzen erschweren die Präparation der Leberpforte erheblich und bieten wenig Sicherheitsabstand bei der Anastomosierung der nach Y-Roux ausgeschalteten Dünndarmschlinge mit der excidierten Leberpforte. Bei der Narbenbildung während des Heilungsprozesses können, wegen dieser engen Beziehung, die Gallengänge in den lateralen Zonen der Leberpforte wieder oblitterieren, dadurch wird der Galleabfluß aus dem linken und rechten Leberlappen behindert. Galle kann somit nur noch über die zentralen Gallengänge (entspricht dem Morphologiemuster 3), aus dem Lobus quadratus drainiert werden. Dieser Gallefluß reicht aber für eine effiziente Gallendrainage nicht aus (Tab. 4.9. bis 4.11).



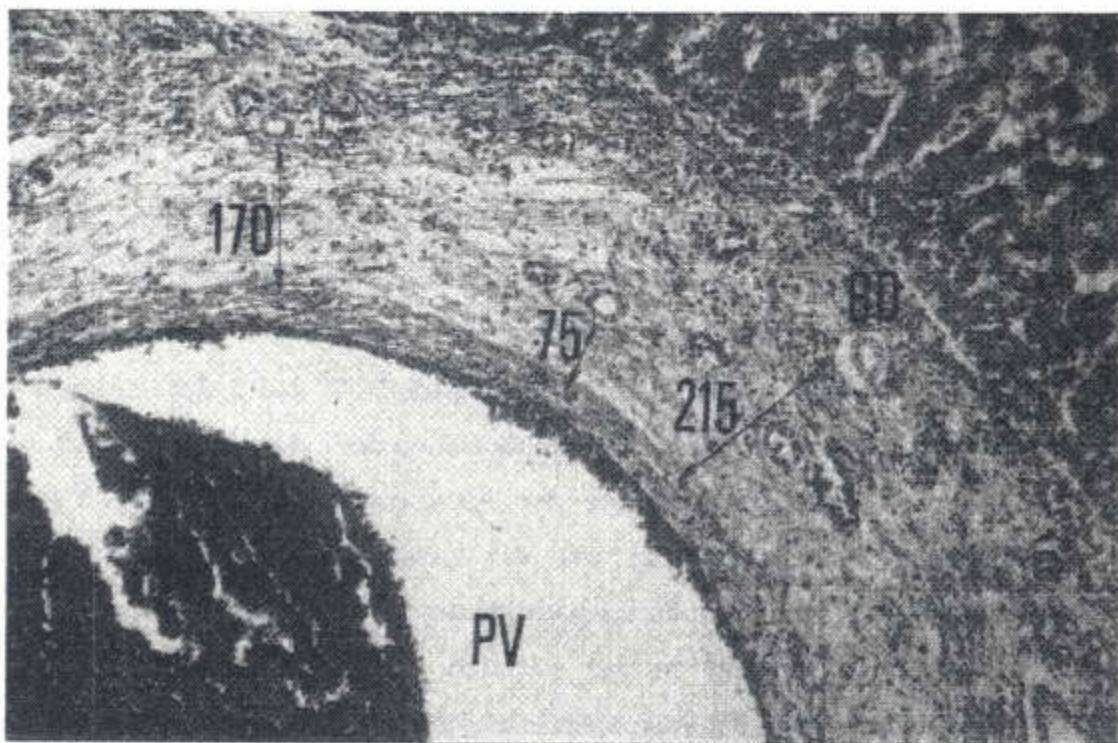


Abbildung 4.4: Beziehung der portalen Gefäße zu den Gallengängen (angegebene Zahlen sind die Entfernung in Mikrometer). PV: Portal Vene, BD: Gallengang

5. Diskussion

Aus der Analyse prospektiv gesammelter Daten von 206 in fortlaufender Serie nach dem selben Verfahren operierten Patienten mit EHGA und aus den Daten von 659 aus 9 internationalen Zentren mit einem Umfragebogen gesammelten Befunde sollen Aussagen zur Pathogenese und Prognose der Extrahepatischen Gallengangsatresie formuliert werden. Dieses Ziel wurde initial vorgegeben. Die Literatur beantwortet die Frage nach der Pathogenese bis jetzt nicht schlüssig, so daß sich eine erneute Betrachtung der verschiedenen Ansätze zur Pathogenese lohnt.

Die Prognose wurde bisher nur kasuistisch formuliert, jedoch wurden der Prognoseformulierung nie konsequent valide, reproduzierbare Parameter, wie die Fibrose der Leber zum Zeitpunkt der Operation und das morphologische Muster der Leberpforte zugrundegelegt. Die prospektiv gesammelten Daten der Tübinger Serie, die in der Weltliteratur die einzige und größte prospektive Studie einer Institution ist, erlaubt nun auf der Basis der Leberfibrose und der Leberpfortenmorphologie erstmals eine neue Formulierung der Prognose.

5.1. Erkenntnisse zur Ätiologie und Pathogenese:

5.1.1. Hat die EHGA eine entzündliche (virale) Genese

Mit der Hypothese einer entzündlichen Genese befaßte sich vor allem Landing (54). Seine Theorie besagt, daß die Gallengangsatresie, die Neonatale Hepatitis und die Choledochuszysten nur verschiedene Manifestationsformen des gleichen Krankheitsgeschehens seien. Landing prägte für diese drei Krankheitsbilder den Begriff der „Infantilen obstruktiven Cholangiopathie“ und postulierte als Ursache eine nicht näher definierte „infektiöse Cholangiohepatitis“, die zu einer Degeneration der Hepatozyten und Epithelzellen in den Gallenwegen, zum narbigen Verschluß des Lumens und zur Sklerose führen kann. Je nach Determinationszeitpunkt wird ein anderer Prädilektionsort vorwiegend geschädigt, so daß sowohl eine Neonatale Hepatitis als auch eine Obliteration der Gallenwege in verschiedenen Segmenten oder eine Choledochuszyste entstehen kann. Einzelfallberichte über ein

gleichzeitiges Auftreten einer viralen Hepatitis und EHGA in derselben Familie oder kurz nacheinander (77,103,116,122,136) scheinen die Theorie zu untermauern.

Ein gutes Argument für die virale Genese wäre der Virusnachweis im Gallenganggewebe; er gelang bisher jedoch nie direkt (19,20,66).

Untersuchungen in der Tübinger Serie zeigten, daß sich in manchen histologischen Präparaten lymphozytäre und neutrophile Infiltrate fanden, die auf eine Entzündung hinweisen. Die Frage ist aber, ob es sich primär um eine virale oder bakterielle Entzündung oder um eine sekundäre Reaktion auf eine andere Ursache, zum Beispiel einen Galleaufstau handelt (101).

Die Befunde von 17 Kindern der Tübinger Klinik, die in prospektiver Serie serologisch, immunhistochemisch und mit PCR untersucht wurden, ergaben zudem weder im Hinblick auf die Serologie, noch Immunhistochemie den Nachweis einer Infektion mit hepatotropen Viren. Wenn die Befunde dieser kleinen Studie kritisch betrachtet werden, muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß bisher weder serologisch noch immunhistochemisch auf Rotavirus Typ C untersucht wurde. Diese Untersuchung wurde bisher nicht durchgeführt, weil am Tübinger Klinikum keine Institution existiert, die derartige Untersuchungen durchführen konnte.

Seitdem Uhnoo (127) und Rippenhof-Thalty (83,84) allerdings unter forcierten Versuchsbedingungen nach Infektion von Tieren mit Rotavirus der Serogruppe III, abhängig vom Alter der infizierten Tiere und der Applikation, einen passageren Verschluß der extrahepatischen Gallenwege induzieren konnten, beschäftigen sich neuere Veröffentlichungen wieder zentral mit dieser Frage. Auch Petersen (78), der den Versuch von Rippenhof-Thalty nachstellte, bestätigt diese Theorie. Alle bisher vorliegenden Daten beweisen die virale Theorie zur Entstehung einer EHGA jedoch nicht, zumal die Versuche unter forcierten Bedingungen durchgeführt wurden, angesichts der Verbreitung von Rotaviren eine höhere Inzidenz zu erwarten wäre und die erzeugten Verschlüsse nur temporär waren und nur sehr selten die extrahepatischen Gallengänge komplett oblitterierten. Im Gegensatz zu einer viralen Genese steht auch die Beobachtung bei 19 Zwillingen in der Literatur (35,63,65,81,107,114,134) und 6 Zwillingspaaren der Tübinger Serie, daß immer nur ein Zwilling erkrankte. Zu klären wäre, warum ein schädigendes Agens nur einen Zwilling betreffen soll. Ein solcher Einfluß ist sehr unwahrscheinlich.

5.1.2. Ist die EHGA genetisch begründet?

In der Literatur berichten Krauss (50), Nevin (67) und andere (4,9,28,52,105,130,133) über eine familiäre und ethnische Häufung von Gallengangsatresien. Cunningham und Sybert (13) postulierten 1988 eine autosomal rezessive Vererbung. Die Anamnese der 206 Patienten der Tübinger Serie und der 659 Patienten aus 9 internationalen Zentren ergab jedoch keine familiäre Häufung.

Eine Theorie zur Vererblichkeit einer Erkrankung muß sich immer an der Zwillingsforschung messen lassen. Im Krankengut der Tübinger Serie waren 6 Zwillinge zu finden. Bei 3 Kindern war die Zygote nicht bekannt, 2 waren homozygote Zwillinge, 2 heterozygot. Bei allen 6 Zwillingspaaren war jeweils nur einer an einer EHGA erkrankt. In der Literatur (35,63,65,81,107,114,134) waren weitere 19 Zwillingspärchen zu finden, auch hier war immer nur ein Zwilling erkrankt, einerlei ob er homozygot oder heterozygot war. Dieses Ergebnis spricht trotz der kleinen Fallzahl gegen Familiarität und Erblichkeit.

Zur Klärung der Frage nach der Familiarität und Erblichkeit wurde auch die HLA-Typisierung betrachtet. Die Tübinger Serie von 206 Patienten kann jedoch nur mit den HLA-Faktoren von 24 Patienten dienen. Von 9 von 14 bereits transplantierten Patienten liegen die HLA-Faktoren vor. Hinzukommen noch die HLA-Faktoren von 15 bisher nicht transplantierten Patienten. Wie die Tabelle 4.1 zeigt, kann zwar tendentiell eine Häufung der HLA-Faktoren erkannt werden, jedoch reicht die Anzahl nicht für eine statistisch begründete Aussage aus. Mit dieser Arbeit wurde aber auch angeregt, bei weiteren Kindern mit EHGA und in Zukunft in fortlaufender Serie HLA-Faktoren zu bestimmen. Obwohl Silveira (106) bei 55 Patienten mit EHGA eine Häufung der HLA-Antigene B12, A9-B5 und A28-B35 beschrieb, ist mit den Ergebnissen von Jurado (38), der bei HLA-Typisierung von 26 Patienten keine Antigenhäufung fand und den Ergebnissen aus der Zwillingsforschung nicht von einer genetischen Ursache auszugehen. Zudem berichtet McMehens (60) und die Tübinger Gruppe jeweils über eine Frau mit Hepatportoenterostomie bei EHGA, die bereits ein gesundes Kind zur Welt gebracht hat.

Aus diesen Ergebnissen muß der wahrscheinlich zutreffende Schluß abgeleitet werden, daß genetische Faktoren in der Entstehung einer EHGA eher keine Rolle spielen.

5.1.3. Ist die Gallengangsatresie Folge einer Ischämie?

Experimentelle Studien von Klippel (48), Douglas (18), Morgan (64), Picket (80) und Schweizer (100,101) besagen, daß primär angelegte Gallengänge ischämischobliterieren können. Zu diesen experimentell gewonnenen Ergebnissen paßt die Beobachtung, daß bei 4 von 6 Zwillingspärchen der Tübinger Serie perinatal ein Zeitraum mit verminderter Oxygenation auftrat. Schweizer (96) ging zudem von der klinischen Beobachtung aus der Erwachsenenchirurgie aus, daß nach Choledochusrevision im Segment der Choledochusskelettierung eine sekundäre Obliteration auftreten kann, die histologisch einer EHGA gleicht. Von 3 solchen klinischen Beobachtungen ausgehend, skelettierte er tierexperimentell Gallengänge segmental und umscheidete sie mit Silastikröhren (101). Bei 19 von 30 Tieren konnte eine ischämische Obliteration erzeugt werden. Der Frage warum 11 Tiere keine Obliteration entwickelten, wird derzeit histologisch nachgespürt. Morgan (64) führt dazu an, daß bei 16% der Menschen die extrahepatischen Gallenwege von Blutgefäßen mit Endstromcharakter versorgt werden. Nur bei ihnen, so folgerte Schweizer könnte eine perinatale Ischämie zur Obliteration führen.

5.1.4. Wird die EHGA durch pathologische Gallensäuremuster hervorgerufen?

Für pathologische Gallensäuremuster, die nach Harris (29,138) zur Zerstörung des Gallengangsepithels (90) und konsekutiv zur fibrösen Obliteration der Gallengänge führen können, wurde weder von Schier (91) noch von Schweizer (96) ein Anhalt gefunden. Die qualitativ bestimmten Gallensäuremuster der Tübinger Patienten unterscheiden sich nicht von denen "normaler" Kinder. Es ist daher unwahrscheinlich, daß pathologische Gallensäuren ursächlich für die Entstehung einer EHGA in Frage kommen.

5.1.5. Ist die Gallengangsatresie Folge einer toxischen Schädigung?

Strickland (115) fand in seiner Nordamerikanischen Studie, daß die EHGA gehäuft in den Herbstmonaten und vorwiegend in ländlichen Gebieten auftritt. Von einer toxischen Differenzierungshemmung in der Fetalperiode ausgehend, errechnete er die Monate im Frühjahr, in denen in der Landwirtschaft vermehrt mit Pflanzenschutz und Düngemittel umgegangen wird, als Schädigungszeitraum. Auch Silveira (108) und andere (68,137) beschrieben eine toxisch bedingte Entstehung der EHGA: In der Anamnese von 237 Kindern mit EHGA waren die Eltern im Gegensatz zu den Eltern gesunder Kinder älter und der Anteil der Erstgeborenen vermindert. Die Mütter von EHGA-Kindern waren zudem vor und während der Schwangerschaft häufiger krank und nahmen deshalb häufiger Medikamente ein, sie hatten auch häufiger eine Fehlgeburt. In der Literatur (6,34) gibt es jedoch keine weiteren Hinweise auf eine zeitliche Häufung von EHGA-Fällen. In der Tübinger Serie zeigte sich eine Häufung der EHGA im März und Oktober, wohingegen in den Monaten September und November unterdurchschnittlich wenig Fälle auftraten. Um die Frage zu klären, ob eine häufige Medikamenteneinnahme kurz vor oder in der Schwangerschaft eine Relevanz besitzt, müßte eine Betrachtung der erwarteten Fälle zu den tatsächlich beobachteten Fällen angestellt und die maternalen Anamnesen dahingehend ausgerichtet werden. Houwen und Schweizer (34) konnten für die Niederlande und West-Deutschland weder ein zeitliches noch ein geografisches "Clustering" herausarbeiten. Sie bezweifeln daher Strickland's Ergebnisse, zumal er keinen statistischen Bezug zu den rechnerisch erwarteten Beziehungen herstellt.

5.1.6. Ist die Gallengangsatresie Folge eines Pankreassaftrfluxes?

Miyano (43) äußerte die Vermutung, daß die EHGA durch eine Fehleinmündung des Ductus Wirsungianus in die extrahepatischen Gallengänge ausgelöst wird. Bei einem Common Channel könne es bei geschlossenem Sphinkter Oddi zum Pankreassaftrflux in den Gallengang kommen, der beim empfindlichen Gallengangsepithel eines Neugeborenen zur Epithelnekrose und zur Obliteration führen könne. Bisher ist in der Literatur (129) allerdings nur ein einziger Patient mit einer Assoziation einer EHGA und einem Common channel beschrieben worden. Im

Tübinger Krankengut, in dem bei der Operation präparatorisch grundsätzlich auf die Mündungsverhältnisse des Pankreasganges in das Rudiment des Ductus choledochus geachtet wird, konnte bisher kein Common channel nachgewiesen werden.

5.1.7. Ist die Gallengangsatresie Folge einer Angiofibromatose?

Müller (96) wies aufgrund der histologischen Untersuchungen der Tübinger Präparate immer wieder darauf hin, daß in Glisson'schen Dreiecken von Leberbiopsaten der Kinder mit EHGA eine Angiofibromatose gefunden werden kann. Die Auswertung der Befunde der Tübinger Serie läßt (leider) keine schlüssige Aussage zu, weil die Beobachtungsserie nach dem beruflichen Ausscheiden von Müller, Chur nicht weitergeführt wurde. Die Theorie, die Gallengangsatresie sei Folge einer Angiofibromatose, wäre aber kongruent mit der Embryologie der Gallengangsentstehung (Siehe Kapitel 1.6.3). Die Angiofibromatose könnte entstehen, wenn sich die Precursor-Zellen des Gallengangsprimordiums nicht differenzieren und zu einem Fibrosering um die portalen Äste der Glissontriaden führen.

5.1.8. Ist die EHGA Resultat einer Hemmungsmissbildung?

Weder die Literatur noch die hier vorgelegten Ergebnisse lassen die Ätiologie/Pathogenese der EHGA schlüssig formulieren. Bei allen diskutierten pathogenetischen Mechanismen gibt es pro und contra Argumente.

Die größte Wahrscheinlichkeit der Gültigkeit kommt der Theorie zu, daß die EHGA das Produkt einer Hemmungsmissbildung darstellt. Es gibt bisher kein griffiges Argument gegen diese Theorie, während alle anderen Theorien mit Gegenargumenten entkräftet werden können. Folgende in dieser Arbeit dargestellten Befunde sprechen für "unsere" Theorie:

- 1.) Eine Störung der Entwicklung der Pars cystica der embryonalen Leberanlage muß unweigerlich zu fehlgebildeten Gallengängen führen (siehe Kapitel 1.6.3).
- 2.) Die primäre und sekundäre Gallengangsplatte müssen in der Entwicklung der Gallengänge miteinander Verbindungen eingehen. Wenn dieser

"Andockmechanismus" gestört ist, dann entsteht zumindest umschrieben eine Atresie. Der Ort der gestörten "Andockung" liegt in der Leberpforte. Die bei der Gallengangsatresie regelmäßig zu findende dreiecksförmige Fibrosepatte in der Leberpforte ist wahrscheinlich das Produkt der gestörten Verbindung (siehe Kapitel 1.6.3)

- 3.) Kombiniert mit einer EHGA liegt fast regelmäßig eine mehr oder weniger stark ausgeprägte "Hypoplasie" der interlobären Gallengängchen vor. Die Hypoplasie ist wahrscheinlich Ausdruck der gestörten Weiterentwicklung epithelialer, biliärer Precursorzellen (siehe Kapitel 1.6.3).
- 4.) Der fibröse Ring um portale Äste (bei 11 Kindern mit portaler Hypertension, aber gutem Gallefluß nach Hepatoportoenterostomie - siehe Kapitel 4.1.5) ist Ausdruck der Entwicklungshemmung epithelialer Precursorzellen, die sich zu Gallengängchen hätten weiterentwickeln müssen.
- 5.) In der Tübinger Serie gehören 54% der Kinder zu einer Patientengruppe mit einer Symptomtrias, die auf eine angeborene Erkrankung hinweist (siehe Kapitel 4.1.1).

Diese Argumente definieren die EHGA (mit Vorbehalt) als Produkt einer embryonal/fetalen Entwicklungshemmung der embryonal/fetalen Vorstufen von Gallengängchen. Möglicherweise signalisiert die Angiofibromatose der Glisson'schen Dreiecke und englumige Pfortaderäste mit dichtem Fibrosierung (siehe Kapitel 1.6.3 und 4.1.5) eine überschießende Apoptose.

5.2. Aussagen zur Prognose operierter Kinder mit EHGA:

Wenn die vorliegenden Ergebnisse zur Prognose der EHGA mit den in der Literatur berichteten Resultaten verglichen werden, so haben die hier gemachten Aussagen zwei Vorteile:

1. Sie können auf der Basis des weltweit bisher größten prospektiv erfaßten Patinetenkollektivs gemacht werden.
2. Die Untersuchungen zur Prognose gehen von einer einheitlichen, gut formulierbaren, objektivier- und reproduzierbaren Basis aus, dem Leberfibrosegrad zum Zeitpunkt der Operation und dem morphologischen Muster der Leberpforte.

5.2.1. Abhängigkeit der Prognose vom Alter des Patienten bei der Operation

5.2.1.1. Einfluß des Alters bei Operation auf den Fibrosegrad:

Die Analyse der Ergebnisse der Tübinger Serie lässt erkennen, daß die Fibrose mit zunehmendem präoperativen Patientenalter zunimmt. Die Untersuchungen von Schweizer (98), Gauthier (24) sowie Kasai (41) konnten darstellen, daß die Fibrose bei den meisten Kindern bis zur 6. Lebenswoche den Fibrosegrad III erreicht, danach aber rasch in die Fibrose IV. Grades und nach der 10./12. Lebenswoche in die Zirrhose überging. Vor allem Schweizer (96,98,102) und Kasai (41) aber auch Kitamura (47) und Degushi (16) sowie Matsuo (59) konnten zeigen, daß beim Leberfibrosegrad III noch eine Langzeitüberlebensrate erreicht werden konnte, beim Fibrosegrad IV und bei der manifesten Zirrhose jedoch keine Überleben über längere Zeit zu erwarten ist. Aus dieser Beobachtung, die mit allen Literaturaussagen (3,24,46,47,73,102) deckungsgleich ist, muß die Forderung abgeleitet werden, daß die Operation vor der 6. Lebenswoche durchgeführt werden sollte.

5.2.1.2. Einfluß des Alters zum Zeitpunkt der Operation auf den postoperativ erreichten Gallefluß:

In der Tübinger Serie bekamen 78 von 202 prospektiv verfolgbaren Patienten postoperativ einen guten Gallefluß, sie waren zum Zeitpunkt der Operation im Durchschnitt 54 Tage alt. 80 von 202 Patienten mit einem moderaten Gallefluß waren durchschnittlich schon 68 Tage alt und 44 von 202 Kindern, bei denen kein Gallefluß zustande kam, oder bei denen ein kurzfristig aufgetretener Gallefluß bald wieder sistierte, waren bereits 79 Tage alt. Auch diese Korrelation zeigt die Notwendigkeit der frühen Operation vor der 6. Lebenswoche.

5.2.2. Die Beziehung zwischen dem Grad der Leberfibrose zum Zeitpunkt der Operation und dem Gallefluß nach Hepatoportoenterostomie:

Die Beziehung kommt in den Tabellen 4.6, 4.7 und 4.8 sowohl für den Zeitpunkt "3 Monate nach Hepatoportoenterostomie" als auch für den Zeitpunkt "10 und mehr Jahre nach Hepatoportoenterostomie" deutlich zum Ausdruck. Die Unterschiede sind

statistisch rechnerisch signifikant. Das Resultat läßt sich in dem Satz zusammenfassen: Je höher der Fibrosegrad, desto kleiner die Chance, einen guten postoperativen Gallefluß zu erreichen, desto höher ist auch die Rate der Patienten, bei denen der Gallefluß im weiteren Verlauf nach der Operation wieder versiegte. Demnach beeinflußt der Fibrosegrad der Leber zum Zeitpunkt der Operation die Prognose nachhaltig.

Wird der Fibrosegrad mit dem Operationsalter in Beziehung gesetzt, so wird noch einmal die Forderung nach einer Operation vor der 6. Lebenswoche deutlich.

5.2.3. Einfluß der Morphologie der Leberpforte auf den Gallefluß nach Hepatoportoenterostomie:

Sowohl für den Zeitpunkt "3 Monate nach Operation" als auch für den Zeitpunkt "10 und mehr Jahre nach Operation" konnte gezeigt werden, daß die Rate der Patienten mit gutem Gallefluß deutlich abhängig ist von der Leberportenmorphologie. Die Daten ließen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Morphologiemustern erkennen. Ein guter und permanenter Gallefluß kann erzeugt werden, wenn in den lateralen Zonen intakte Gallengängchen so präpariert werden können, daß der Rand der Anastomose relativ weit (nano-Größen) entfernt von diesen Gallengängchen genäht werden kann. Ansonsten besteht die Gefahr, daß im Rahmen der Heilung der Hepatoportoenterostomie freigelegte Gallengängchen in den lateralen Zonen wieder verschlossen werden. Die Prognose verschlechtert sich schon deutlich, wenn in den lateralen Bezirken zwar Gallengängchen zu erkennen sind, diese jedoch am Rande nur angeschnitten werden konnten. Bei Patienten, bei denen in der Leberpforte in den lateralen Zonen keine Gallengängchen darstellbar waren, die aber Gallengängchen in der zentralen Zone aufwiesen, kommt vorübergehend zwar ein Gallefluß zustande, meistens versiegt er jedoch im Laufe von einigen Wochen nach der Operation wieder. Wenn in der Leberpforte jedoch überhaupt keine Gallengängchen nachgewiesen werden können, dann kommt kein Gallefluß zustande. Diese Zusammenhänge kommen sehr deutlich in den Kaplan-Meier-Kurven (Abb. 4.3) zum Ausdruck.

Eine morphologische Klassifizierung der Leberportenexcidate wurde auch von Marthe Gautier und Nicole Eliot (24a) beschrieben. Sie klassifizieren nach den

Kriterien der epithelialen Strukturen, der Lumenweite und dem umgebenden Bindegewebe 3 Typen. Die Leberpfortenexcidate werden von der Tübinger Gruppe nicht nur im Hinblick auf die zentrale oder marginale Lage der Gallengangsrudimente sondern auch bezüglich des Durchmessers dieser Gallengängchen ausgewertet. Dabei wurden die Untersuchungsverfahren und Ergebnisse von Marthe Gautier und Nicole Eliot (24a) berücksichtigt. Aus methodischen Gründen sind diese Untersuchungen noch nicht abgeschlossen und sie sind nicht essentieller Gegenstand dieser Arbeit. In einer ersten Auswertung ist die Tendenz zu erkennen, daß für einen guten und anhaltenden Gallefluß ein Durchmesser aller Gallengängchen größer 450 µm vorhanden sein muß und die einzelnen Gängchen wenigstens einen Durchmesser von größer 100 µm aufweisen müssen. Für einen anhaltend guten Gallefluß müssen die Gallengängchen allerdings so lokalisiert sein, daß das Leberpfortenmuster 1 vorliegt; das heißt, das Leberpfortenexcidat muß die rechte und die linke Region der Leberfissur miteinbeziehen.

Mit den bisher vorliegenden lichtmikroskopischen histologischen Untersuchungen und Ausmessungen der vorhandenen Leberpfortenexcidate mit einem Okularmikrometer läßt sich die Einteilung von Marthe Gautier und Nicole Eliot (24a) zur Zeit nicht bestätigen. Es muß vermutet werden, daß sie wahrscheinlich mit Operationspräparaten arbeiteten, die nach der Originalmethode nach Kasai und nicht nach der Modifikation nach Schweizer gewonnen wurden. Bei der Hepatportoenterostomie in der Modifikation nach Schweizer wird die Leberpforte extensiver in die lateralen Leberfissuren hinein präpariert, somit ist die Chance, daß die ableitenden Gallengängchen des rechten und linken Leberlappens in den lateralen Fissuren der Leberpforte dargestellt werden können größer, als bei der Kasai'schen Operationsmethode. Die von uns gewählte Klassifikation erscheint für die Beschreibung der Leberpfortenhistologie im Hinblick auf die Galledrainage besser zu sein, weil die Anatomie der Leberpforte berücksichtigt wird.

Die Ergebnisse von Chandra und Altman (10) stimmen bezüglich der Durchmesser der Gallengängchen mit den Untersuchungen der Tübinger Arbeitsgruppe auch nur zum Teil überein. Sie berichten über eine Galledrainage bis 4,5 Jahre nach Hepatportoenterostomie, abhängig vom histologischen Typus: 80% der Kinder mit

dem Gallengangstyp I (also mit einem Durchmesser von 150 μ m und mehr), jedoch nur 57% mit einem Gallengangstyp II (definiert als Lumendurchmesser kleiner 150 μ m) und nur 12% mit Gallengangstyp III (kein Lumen darstellbar) überleben wenigstens 4,5 Jahre. Sie deklarieren den Typus der Gallengangstrukturen als einziges Merkmal, das mit der Qualität des Galleflusses und damit mit dem „ultimate outcome“ korreliert. Chandra und Altman können aber noch keine Aussage zur späteren Prognose, beispielsweise 10 und mehr Jahre nach Hepatportoenterostomie machen. Zudem beziehen sie ihre Ergebnisse nicht auf die Lokalisation der Gallengangsrudimente im Leberfortenexcidat, ein Merkmal, das nach den in dieser Arbeit beschriebenen Korrelationen entscheidend die Prognose bestimmt. Gallengängchen mit einem Lumen von 150 μ m und mehr ausschließlich im zentralen Bereich garantieren keinen anhaltend guten Gallefluß im Vergleich zu Gallengängchen in den lateralen (fissuralen) Excisionsregionen. Endgültige Ergebnisse der Tübinger Arbeitsgruppe werden bald vorliegen.

Sowohl Gautier und Eliot, als auch Chandra und Altman gehen wahrscheinlich von einem Fehler aus. Sie unterscheiden zwischen Gängchen, die mit flachem Epithel ausgekleidet sind und solchen mit kubischem Epithel. Gängchen mit kubischem Epithel bezeichnen sie als glanduläre Strukturen. Noch laufende histologische Untersuchungen von Meike Petersen, P. Schweizer und U. Drews (78a) an Embryonen zeigen deutlich, daß sich die intrahepatischen Gallengängchen aus der primären Leberanlage entwickeln und von kubischem Epithel ausgekleidet sind während die extrahepatischen Gänge einschließlich der Ductus hepatici aus der primären Darmanlage leberwärts aussprossen und von flachem Epithel ausgekleidet sind. Diese beiden Gangsysteme fusionieren in der Leberpforte.

Beide Klassifizierungen, die von Gautier und Eliot sowie die von Chandra und Altman lassen diesen wichtigen embryologischen Aspekt außer Betracht und kommen daher wahrscheinlich zu einem falschen Bild.

5.2.4. Prognosebestimmende Determinante:

Für die Frage, ob die Leberfortenmorphologie oder der Fibrosegrad zum Zeitpunkt der Operation die Hauptdeterminante zur Formulierung der Prognose ist, konnte herausgestellt werden, daß dem Morphologiemuster der Leberpforte im Vergleich

zum Fibrosegrad Dominanz zukommt. Diese Beziehung wird deutlich, wenn bedacht wird, daß die beste Leberstruktur keinen Gallefluß erlaubt, wenn in der Leberpforte keine Gallengängchen vorhanden sind. Selbst bei Leberfibrosen IV. Grades und sogar Zirrhosen konnte noch ein Gallefluß erreicht werden, wenn eine günstige Leberpfortenmorphologie (Muster 1) vorlag.

Diese Ergebnisse zeigen, daß die Effizienz der Hepatoportoenterostomie dominant von der Leberpfortenmorphologie beeinflußt wird und erst in 2. Linie von der Leberfibrose. Die beste Befundkonstellation ist ein Fibrosegrad II und ein Leberpfortenmuster 1. Aus diesen Ergebnissen ist für die chirurgische Therapie abzuleiten, daß möglichst ein Leberpfortenmuster 1 erreicht werden sollte, d.h. in den lateralen Zonen der Leberpforten sollten intakte Gallengängchen präpariert werden oder präpariert werden können. In dieser Forderung liegt nun aber das Dilemma der Hepatoportoenterostomie: Bei einigen Patienten waren in den lateralen Zonen keine oder nur angeschnittene Gallengängchen erkennbar. Patienten mit angeschnittenen Gallengängchen bekamen meistens einen Gallefluß, der jedoch nach rund 4 Wochen wieder versiegte. Diese angeschnittenen Gallengänge wurden wahrscheinlich bei der Einheilung der Darmschlinge in die Ränder der Leberpforte wieder obliteriert. Bei einigen Patienten konnten in den lateralen Zonen überhaupt keine Gallengängchen nachgewiesen werden. Sofern Gallengängchen in der mittleren Zone vorhanden waren kam zwar ein Gallefluß zustande, er versiegte später aber wieder. Hinzukommt noch die Beobachtung, daß die Distanz zwischen intakten Gallengängchen in den lateralen Zonen und dem Leberpfortenrand, also den in die Leber eintretenden Gefäßen, oft nur wenige Mikrometer ($75\mu\text{m}$ - $215\mu\text{m}$) beträgt, so daß der chirurgischen Präparation Grenzen gesetzt sind. Auf diese Zusammenhänge wird aufgrund der hier erarbeiteten Ergebnisse zum ersten Mal hingewiesen. Die Prognose kann also mit dem histologischen Befund der Leberpforte präzise definiert werden.

Die Prognose wird über die histologischen Gegebenheiten hinaus auch noch von postoperativen Einflüssen bestimmt. Besonders negativen Einfluß bewirken Cholangitisschübe nach Hepatoportoenterostomie. Die negativen Einflüsse werden in einer synoptischen Zusammenfassung von Lünzmann und Schweizer 1999 (58a) beschrieben. Sie stellen Korrelationen zur initialen Leberhistologie, zum

Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation und zur Fibroseprogression her. Beschrieben wird der Einfluß der Cholangitis auf die Prognose in Abhängigkeit vom primären Fibrosegrad in Überlebenskurven nach Kaplan-Meier. Aufgrund ihrer Untersuchungen und Korrelationen kommen sie zur Schlußfolgerung, daß die Häufigkeit der Cholangitisschübe und die Qualität der Therapierbarkeit die Progredienz des Strukturumbaus der Leber nachhaltig beeinflußt.

5.2.5. Die Prognose in einer Synopsis:

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, daß die Prognose direkt und dominierend von der Morphologie der Leberpforte und in 2. Linie vom Fibrosegrad der Leber zum Zeitpunkt der Operation abhängt. Indirekt ist die Prognose aber auch eine Funktion des Patientenalters zum Zeitpunkt der Operation, weil die Leberfibrosierung beim anhaltenden Gallestau progradient verläuft und sich Gallengängchen in der Leberpforte im Laufe der zunehmenden Galleabflußstörung möglicherweise durch Nichtgebrauch oder Gallenstau verschließen.

Die Morphologie/Anatomie der Leberpforte beeinflußt die Prognose in zweifacher Hinsicht:

1. Durch die Lokalisation und Zahl der Gallengangsrudimente in den beiden lateralen Zonen der Leberpforte und
2. durch die Distanz der Gallengangsrudimente in den lateralen Zonen zu den in die Leberpforte ein- bzw. austretenden portalen und arteriellen Gefäßäste. Die Distanz liegt im Nanometerbereich.

Daraus können zwei Forderungen abgeleitet werden:

1. **Die Operation sollte möglichst vor der 6. Lebenswoche durchgeführt werden, solange noch Gallengänge in der Leberpforte vorhanden sind.**
2. **Der mikrochirurgischen Präparation der lateralen Zonen sollte besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.**

5.3. Ist die Lebertransplantation eine Alternative oder Ergänzung zur Hepatportoenterostomie?

In der Literatur wurden bisher nur wenige Ergebnisse zur Überlebenswahrscheinlichkeit von Kindern unter einem Jahr nach Lebertransplantation veröffentlicht. Die vorhandenen Publikationen haben zudem im Kontext der vorliegenden Arbeit den Nachteil, daß oft nicht zwischen Kindern mit EHGA und Kindern mit anderen Lebergrunderkrankungen unterschieden wird. Deshalb kann der Stellenwert der Lebertransplantation für Kinder mit Gallengangsatresie noch nicht schlüssig definiert werden, zumal kaum Angaben zu den Ergebnissen nach primärer und sekundärer Transplantation gemacht werden.

Sokal (110) berichtete 1990 über 17 Säuglinge mit einem durchschnittlichen Alter von 10,3 Monaten mit 26 Transplantationen. 64,7% überlebten ein Jahr. Angaben zur weiteren Überlebensrate werden in dieser Arbeit nicht gemacht.

Tanaka (124) stellte 1994 eine Serie von 37 Kindern zwischen sieben Monaten und 15 Jahren vor, bei denen eine Organtransplantation mit Lebendspende durchgeführt wurde; 27 Kinder hatten eine EHGA. Seine weiteren Ausführungen lassen jedoch nicht zwischen Kindern mit EHGA und Kindern mit anderen Grundkrankheiten unterscheiden. In Hinblick auf die Überlebensrate teilte er die 37 Kinder in eine Gruppe mit elektiver Transplantation und eine Gruppe mit Notfall-Transplantation auf. In der elektiven Gruppe (27/30) betrug die Einjahresüberlebensrate 90%, in der Notfallegruppe (4/7) 57%.

Inomata (36) berichtet über 44 Säuglinge mit Lebertransplantation, von denen 42 eine EHGA hatten. Er stellte nach Lebendspende eine Überlebensrate von 81,9% heraus, wobei nicht ausgedrückt ist, auf welchen Nachbeobachtungszeitraum sich dieses Ergebnis bezieht.

Eine neuere Studie von Chardot (11) aus dem Hopital Bicêtre, Paris berichtet über 179 Kinder im Alter zwischen 3 und 215 Monaten. In dieser Arbeit werden die Ergebnisse nach Ganz-, Reduziert- und Split- Lebertransplantation verglichen. Die Autoren stellten eine Einjahresüberlebensrate von 82,1 % heraus.

Wenn alle vorliegenden Studien zusammengefaßt werden, ergibt sich, daß eine

Einjahresüberlebensrate nach Lebertransplantation bei irreversiblen, dekompensierten Lebererkrankungen zwischen 57% und 90% liegen muß. Das Ergebnis ist abhängig von der Transplantationstechnik, von der elektiven oder notfallmäßigen Transplantation und wahrscheinlich auch von der Grundkrankheit. Zu den Grundkrankheiten wird aber keine Beziehung hergestellt, so daß auch nicht klar zum Ausdruck kommt, welche Überlebenswahrscheinlichkeit ein Kind nach Transplantation bei EHGA hat.

Die bisher vorliegenden Arbeiten zur Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lebertransplantation bei Kindern mit EHGA lassen noch keine Aussage zur Langzeitüberlebensrate zu. Fast alle Arbeiten stellen nur eine Einjahresüberlebensrate heraus.

Ein Vergleich der Ergebnisse nach Lebertransplantation mit den Ergebnissen nach Hepatportoenterostomie ist nicht ohne Einschränkung akzeptabel. Trotzdem können die Ergebnisse nach Lebertransplantation den Resultaten nach Hepatportoenterostomie gegenübergestellt werden. Die Einjahresüberlebensrate nach Hepatportoenterostomie beträgt 100% und die 10-Jahres-Überlebensrate 48%. Zudem sind nach 10 Jahren 22.44% "geheilt" und benötigen keine weitere Therapie. In der Beantwortung der Frage, ob eine primäre Lebertransplantation ein echte Alternative zur Hepatportoenterostomie darstellt, müssen die Komplikationen der Operation Berücksichtigung finden. Die Lebertransplantation ist mit einer frühen Transplantatinsuffizienz von rund 10% und einer Transplantatabstoßungsrate von rund 15% behaftet. Hinzu kommen Thrombose oder Stenose der Transplantatarterie, die Portalvenenthrombose und die Thrombose der Vena hepatica. Außer postoperativer Nachblutungen müssen noch biliäre Komplikationen berücksichtigt werden, die in der Regel eine erneute Operation erfordern. Zudem bedeutet die immunsuppressive Therapie einen erheblichen Eingriff in die Immunabwehr und das Wachstumsverhalten der Patienten.

Soweit bisher abzusehen ist, sind die Kinder darüberhinaus ständig auf Immunsuppressiva angewiesen; das verminderte Körperwachstum wird im Schrifttum bestätigt (88), neurologische Komplikationen werden beschrieben (27) und die psychische Belastung durch die Angst vor Transplantatabstoßung sowie verminderte Lebensqualität sind Faktoren, die ebenfalls berücksichtigt werden

müssen.

Deshalb fordern Otte (75), Ryckmann (87) und Vacanti (128), die sich seit langer Zeit mit Transplantation im Kindesalter beschäftigen, ein komplementäres Vorgehen, trotz der Möglichkeit der Leberlebendspende und der Splittechnik.

Sie plädieren bei EHGA für ein sequentiales Vorgehen. Zunächst sollte eine Hepatportoenterostomie durchgeführt werden, erst bei Versagen der Leber ist eine Lebertransplantation gerechtfertigt. Mit diesem Vorgehen kann auch den Kindern eine Chance gegeben werden, die alleine durch die Hepatportoenterostomie "geheilt" werden können. In der vorliegenden Studie sind 22,44% nach 10 Jahren "geheilt". Den Anderen verschafft man durch die Hepatportoenterostomie mehr Zeit zur Organfindung.

6. Schlußfolgerung:

Die Ergebnisse lassen die Ätiologie/Pathogenese der EHGA nicht schlüssig formulieren. Die herausgearbeiteten Argumente sprechen jedoch für eine Entwicklungshemmung der embryonal/fetalen Vorstufen der Gallengängchen mit möglicherweise überschließender Apoptose. Im Vergleich zu den anderen 7 Theorien stehen dieser in der vorliegenden Arbeit aufgestellten These keine Argumente entgegen.

Angesichts der bisher vorliegenden Ergebnisse nach Hepatportoenterostomie und nach Lebertransplantation ist die Hepatportoenterostomie nach Kasai in der Modifikation nach Schweizer trotz der engen, im Nanometerbereich liegenden Biologie der Leberpforte, zur Zeit das beste Verfahren, das Kindern mit einer EHGA angeboten werden kann. Mit der Hepatportoenterostomie konnten (immerhin) 22,44 % "geheilt" werden. Diese Patienten fühlen sich gesund, sind voll leistungsfähig und haben keinerlei klinisch, sonographisch oder laborchemisch faßbare pathologische Organbefunde. Die Patienten dieser Gruppe hatten gegenüber den Patienten mit weniger günstigen Bedingungen einige Vorteile:

- 1) Sie waren zum Zeitpunkt der Operation in der Regel nicht über 8 Wochen alt.
- 2) Sie hatten noch einen günstigen Fibrosegrad der Leber.
- 3) Die Leberpfortenmorphologie war günstig, so daß Gallengängchen in die Anastomose gefäßt werden konnten.

Patienten, die diese günstigen Voraussetzungen nicht erfüllen sind mit einer schlechteren Prognose konfrontiert. Ihre Leber wird in zeitlich unterschiedlichen Abständen zur Hepatportoenterostomie versagen, sie werden dann Kandidaten für die Lebertransplantation. Allerdings gibt es nur wenige Langzeitergebnisse nach Lebertransplantation, so daß nur auf die Einjahresüberlebenswahrscheinlichkeiten zurückgegriffen werden kann. Obwohl nach Beath (8) ca. 70% der lebertransplantierten Kinder auch in der Altersklasse unter einem Jahr ein Jahr überleben, kann nur wenigen Kindern durch eine Lebertransplantation ein normales, nicht eingeschränktes, medikamentenfreies Leben ohne Gedeih- und Wachstumsstörungen

(88,132) geboten werden. Neben den Problemen, die die immunsuppressive Therapie mit sich bringt, müssen sich ältere Kinder und deren Eltern auch mit psychischen Problemen auseinandersetzen.

Für den Erfolg einer Hepatportoenterostomie nach Kasai, modifiziert nach Schweizer müssen drei Voraussetzungen gefordert werden:

1. Schnelle Diagnosestellung bei einem Cholestasepatienten, so daß die Operation möglichst um die 6. Lebenswoche durchgeführt werden kann.
2. Der Fibrosegrad muß günstig sein.
3. Die anatomischen Verhältnisse der Leberpforte müssen eine ausgedehnte Präparation der Leberpforte bis in die lateralen Zonen hinein erlauben, so daß eine "gute" Schnittmustermorphologie erreicht wird.

Für Patienten, bei denen die Diagnose erst nach der 12. Lebenswoche gestellt werden kann, muß in Abhängigkeit vom Fibrosegrad der Leber eine primäre Lebertransplantation erörtert werden, weil eine sekundäre Transplantation nach Hepatportoenterostomie, die bei dieser Voraussetzung nur wenig Erfolg erwarten läßt, wegen operativ herbeigeführter anatomischer Veränderungen ein höheres operatives und postoperatives Risiko bei und nach Lebertransplantation bedeuten würde (61). Dieses höhere Risiko äußert sich besonders in sehr langen Explantationszeiten und den umfangreichen Zeitbedarf für das Präparieren der Vena cava inferior, der Aorta abdominalis und der Pfortader.

7. Literatur:

- 1 Absolon K.B., Rikkers H., Aust J.B.:
Thoracic duct lymph drainage in congenital biliary atresia.
Surg. Gynecol. Obstetr. 120 (1965): 123
- 2 Alagille D.:
Cholestasis in the first three month of life.
Progress in liver diseases, Vol 6 p.471 485, Ed. by Popper, H., Schaffner, F., Grune and Stratton, New York/San Francisco/London 1979
- 3 Altman R.P., Chandra R., Lilly J.R.:
Ongoing cirrhosis after successful porticoenterostomy in infants with biliary atresia.
J. Pediatr. Surg. 10 (1975): 685
- 4 Ando K., Miyano T., Fujimoto T., Ohya T., Lane G., Tawa T., Tokita A., Yabuta K.:
Sibling occurrence of biliary atresia and biliary dilatation.
J. Pediatr. Surg. 31 (1996): 1302
- 5 Atermann K., Lau H., Gills D.A.:
The response of the liver to implantation of artificial bile ducts.
J. Pediatr. Surg. 6 (1971): 413
- 6 Ayas M.F., Hillemeier A.C., Olson A.D.:
Lack of evidence for seasonal variation in extrahepatic biliary atresia during infancy.
J. Clin. Gastroenterol. 22 (1996): 292
- 7 Balistreri W.F., Grand R., Hoofnagle J.H., Suchy F.S., Ryckman F.C., Perlmutter D.H., Sokol R.J.:
Biliary atresia: Current concepts and research directions.
Hepatology 23 (1996): 1682
- 8 Beath S., Pearmain G., Kelly D., McMaster P., Mayer A., Buckels J.:
Liver Transplantation in babies and children with extrahepatic biliary atresia.
J. Pediatr. Surg. 28 (1993): 1044
- 9 Buyse M.L.:
Birth Defects encyclopedia A 1 223-224
- 10 Chandra R.S., Altman P.:
Ductular remnants in extrahepatic biliary atresia: A histopathologic study with clinical correlation.
Pediatrics 61 (1978): 196
- 11 Chardot C., Branchereau S., De Dreuz O., Dubussion C., Le Pommelet C., Waguet J., Vellutini G., Gauthier F., Valayer J.:
Paediatric Liver Transplantation with a Split Graft: Experience at Bicêtre.
Eur. J. Pediatr. Surg. 9 (1999): 146
- 12 Chiba T.:
Histopathological studies on the prognosis of biliary atresia.
Tohoku J. Exp. Med. 122 (1977): 249

- 13 Cunningham M.L., Sybeert V.P.:
Idiopathic extrahepatic biliary atresia: recurrence in sibs in two families.
Am. J. Med. Genet. 31 (1988): 421
- 14 Danks D.M., Campbell P.E., Clarke A.M., Jones P.G., Solomon J.R.:
Extrahepatic biliary atresia: the frequency of potentially operable cases.
Am. J. Dis. Child. 128 (1974): 684
- 15 Davenport M., Savage M., Mowat A.P., Howard E.R.:
Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup.
Surgery 113 (1993): 662
- 16 Deguchi E.:
Relationship between intraoperative Cholangiographic patterns and Outcome in
Biliary Atresia.
Eur. J. Pediatr. Surg. 8 (1998): 145
- 17 Donop C.F.:
De ictero specialisme neonatorum.
Inaug. Diss. Berlin 1852
- 18 Douglas T.C., Rutter W.W.:
Arterial blood supply of the common bile duct.
Arch. Surg. 55 (1948) 599
- 19 Drut R., Gomez M.A., Drut R.M., Cueto Rua E., Lojo M.:
Human papillomavirus, neonatal giant cell hepatitis and biliary duct atresia.
Acta Gastroenterol Latinoam. 1998, 28 (1): 27
- 20 Drut R., Drut R.M., Gomez M.A., Cueto Rua E., Lojo M.M.:
Presence of human papillomavirus in extrahepatic biliary atresia.
J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 27 (1998): 530
- 21 Fischler B., Ehrnst A., Forsgren M., Orvell C., Nemeth A.:
The viral association of neonatal cholestasis in Sweden: a possible link between
cytomegalovirus infection and extrahepatic biliary atresia.
J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 27 (1998): 57
- 22 Fonkalsrud E.W., Kitawaga S., Longmire W.P. Jr.:
Hepatic lymphatic drainage to the jejunum for congenital biliary atresia.
Amer. J. Surg. 112 (1964): 188
- 23 Freund H., Berlatzky Y., Schiller M.:
The ileocoecal segment as antireflux conduit for hepatic portoenterostomy.
J. Pediatr. Surg. 14 (1970): 169
- 24 Gautier M., Jehan P., Odievre M.:
Histologic study of biliary fibrous remnants in 48 cases of extrahepatic biliary atresia:
correlation with postoperative bile flow restoration.
J. Pediatr. 89 (1976): 704
- 24a Gautier M., Eliot N.:
Extrahepatic biliary atresia. Morphological study of 98 biliary remnants.
Arch-Pathol-Lab-Med. 105 (1981): 397

- 25 Gerok W., Blum H.E.:
Hepatologie.
Urban und Schwarzenberg München Wien Baltimore (1995): 440
- 26 Gershoni Baruch R., Gottfried E., Pery M., Sahin A., Etzioni A.:
Immotile cilia syndrome including polysplenia, situs inversus, and extrahepatic biliary atresia.
Am. J. Med. Genet. 33 (1989): 390
- 27 Grag B.P., Walsh L.E., Pescovitz M.D., Patel H., Chong S., Filo R.S., Fitzgerald J.:
Neurologic complications of pediatric liver transplantation.
Pediatr. Neurol. 9 (1993): 444
- 28 Gunasekaran T.S., Hassall E.G., Steinbrecher U.P., Yong S.L.:
Recurrence of extrahepatic biliary atresia in two half sibs.
Am. J. Med. Genet. 43 (1992): 592
- 29 Harris R.C., Anderson D.H.:
Intrahepatic bile duct atresia.
Amer. J. Dis. Child. 100 (1960): 128
- 30 Hart M.H., Kaufman S.S., Vanderhoof J.A., Erdman S., Linder J., Markin R.S., Kruger R., Antonson D.L.:
Neonatal hepatitis and extrahepatic biliary atresia associated with cytomegalovirus infection in twins.
Am. J. Dis. Child. 145 (1991): 302
- 31 Hasse W., Waldschmidt J., Grohne H., Breyer G., Schelten U.:
Experimental studies on thoracic duct anastomosis with the esophagus in dogs.
J. Pediatr. Surg. 2 (1967): 553
- 32 Holder T.M.:
Atresia of the extrahepatic bile duct.
Am. J. Surg. 107 (1964): 458
- 33 Holmes, J.B.:
Congenital obliteration of the bile duct. Diagnosis and suggestion for treatment.
Am. J. Dis. Child. 11 (1916): 405
- 34 Houwen R.H., Kerremans I.I., Van Steensel Moll H.A., van Romunde L.K., Bijeveld C.M., Schweizer P.:
Time spacing distribution of extrahepatic biliary atresia in the Netherlands and West Germany.
Z. Kinderchir. 43 (1988): 68
- 35 Hyams J., Glaser J., Leichtner A., Morecki R.:
Discordance for biliary atresia in two sets of monozygotic twins
J. Pediatrics 107 (1985): 420
- 36 Inomata Y., Tanaka K., Okajima H., Uemoto S., Ozaki N., Egawa H., Satomura K., Kiuchi T., Yamaoka Y.:
Living related liver transplantation for children younger than one year old.
Eur. J. Pediatr. Surg. 6 (1996): 148
- 37 Johnson K., Alton H.M., Chapman S.:
Evaluation of mebrofenin hepatoscintigraphy in neonatal onset jaundice.
Pediatr. Radiol. 28 (1998): 937

- 38 Jurado A., Jara P., Camarena C., Hierro L., Lahoz C., Palomino P.: Is extrahepatic biliary atresia an HLA associated disease? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 25 (1997): 557
- 39 Kasai M., Asakura Y., Suzuki H., Ohashi E.: Modification of hepatic porto enterostomy to prevent postoperative ascending cholangitis. Fifth Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons. Tokyo Japan 1972
- 40 Kasai M., Mochizuki I., Ohkohchi N., Chiba T., Ohi R.: Surgical limitation for biliary atresia: indication for liver Transplantation. *J. Pediatr. Surg.* 24 (1989): 851
- 41 Kasai M., Suzuki S.: A new operation for "non correctable" biliary atresia, Hepatic Portoenterostomy. *Shujutsu* 13 (1959): 733 (in Japanese)
- 42 Kasai M., Watanabe K., Yamagata A., Takamura U.: Surgical treatment of biliary atresia. *Nihonijishinpo* 15 (1957): 1730
- 43 Kasai M.: Treatment of Biliary Atresia with Special Reference to Hepatic-Porto-Enterostomy and its Modifications. Bill A.H., and Kasai M. (eds.): *Biliary Atresia and Choledochal Cysts, New Concepts of Course an Treatment*. Urban und Schwarzenberg, München/Berlin/Wien 1974
- 44 Kasai M.: Treatment of biliary atresia with special reference to Hepato Porto Enterostomy and its modifications. *Prog. Pediatr. Surg.* 6 (1974): 5
- 45 Kimura K., Tsugawa C., Kubo M., Matsumoto Y., Itoh N.: Technical aspects of hepatic portal dissection on biliary atresia. *J. Pediatr. Surg.* 14 (1979): 27
- 46 Kimura K.: The early diagnosis of biliary atresia. *Prog. Pediatr. Surg.* 6 (1974): 91
- 47 Kitamura, T., Sawaguchi, S., Akiyama, H., Nakajo, T.: Langzeitresultate nach Operation der angeborenen Gallengangsatresie bei 144 eigenen Fällen. *Z. Kinderchir.* 31 (1980): 239
- 48 Klippel C.H.: A new theory of biliary atresia. *J. Pediatr. Surg.* 7 (1972): 651
- 49 Koop C.E.: Biliary atresia and Kasai operation. *Pediatrics* 55 (1979): 9
- 50 Krauss A.N.: Familial extrahepatic biliary atresia. *J. Pediatr.* 65 (1964): 933

- 51 Krumhaar D., Hecker W., Joppich J., Reinhart K.P.: Analyse von 49 Gallenwegserkrankungen im Kindesalter. Arch. Kinderheilkd. 182 (1970): 47
- 52 Lachaux A., Descos B., Plauchu H., Wright.C, Louis D., Raveau J., Hermier M.: Familial extrahepatic biliary atresia. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 7 (1988): 280
- 53 Ladd W.E.: Congenital atresia and stenosis of the bile ducts. J. Amer. Med. Assoc. 46 (1928): 314
- 54 Landing B.H.: Considerations of the pathogenesis of neonatal hepatitis, biliary atresia and choledochal cyst. The concept of infantile obstructive cholangiopathy. Prog. Pediatr. Surg. 6 (1974): 113
- 55 Laurent J., Gauthier F., Bernhard O.: Long term outcome after surgery for biliary atresia. Gastroenterol. 99 (1990): 1793
- 56 Lilly J.R., Altman P.: Hepatic portoenterostomy (the Kasai operation) for biliary atresia. Surg. 78 (1975): 76
- 57 Lomer R.: Über einen Fall von congenitaler partieller Obliteration der Gallengänge. Virchows Arch. Path. Anat. Physiol. 99 (1885): 130
- 58 Longmire W.P.Jr., Sanford M.C.: Intrahepatic cholangiojejunostomy with partial hepatectomy for biliary atresia. Surgery 24 (1948): 264
- 58a Lünzmann K., Schweizer P.: The influence of cholangitis on the prognosis of extrahepatic biliary atresia. Eur. J. Pediatr. Surg. 9 (1999): 19
- 59 Matsuo S., Suita S., Kubota M., Shono K.: Long term results and clinical problems after Portaenterostomy in patients with biliary atresia. Eur. J. Pediatr. Surg. 8 (1998): 142
- 60 McMichens T.T., Robichaux A.G. 3d, Smith J.W.: Successful pregnancy outcome in a patient with congenital biliary atresia. Obstet. Gynecol. 80 (1992): 492
- 61 Meister R.K., Esquivel C.O., Cox K.L., Concepcion W., Berquist W., Nakazato P., de Vries P.A.: The influence of portoenterostomy with stoma on morbidity in pediatric patients with biliary atresia undergoing orthotopic liver Transplantation. J. Pediatr. Surg. 28 (1993): 387
- 62 Miyano T., Suruga K., Suda K.: Abnormal Choledocho Pancreatico ductal junction related to etiology of infantile obstructive jaundice diseases. J. Pediatr. Surg. 14 (1979): 16

- 63 Moore T., Hymann P.:
Extrahepatic biliary atresia in one human leucocyte antigen indentical twin.
Paediatrics 76 (1985): 604
- 64 Morgan W.W.Jr., Rosenkrantz J.B., Hill R.B.Jr.:
Hepatic arterial Interruption in the fetus. An attempt to simulate biliary atresia.
J. Pediatr. Surg. 1 (1966): 342
- 65 Morris B., Nuss D., Winship W.:
Biliary atresia in a twin.
S. Afr. Med. J. 51 (1977): 469
- 66 Nadal D., Wunderlich W., Meurmann O., Briner J., Hirsig J.:
Isolation of respiratory syncytial virus from liver tissue and extrahepatic biliary atresia material.
Scand. J. Infect. Dis. 22 (1990): 91
- 67 Nevin N.C., Bell M., Frazer J.L., Froggatt P.:
Congenital extrahepatic biliary atresia in two Brothers.
J. Med. Genet. 6 (1969): 3 79
- 68 Newman S.L., Flannery D.B., Caplan D.B.:
Simultaneous occurrence of extrahepatic biliary atresia and fetal alcohol syndrome.
Am. J. Dis. Child. 133 (1979): 101
- 69 Nietgen G.W., Vacanti J.P., Perez Atayde A.R.:
Intrahepatic bile duct loss in biliary atresia despite portoenterostomy: a consequence of ongoing obstruction?
Gastroenterology. 102 (1992): 2126
- 70 Nio M., Ohi R., Hayashi Y., Endo N., Ibrahim M., Iwami D.:
Current status of 21 patients who have survived more than 20 years since undergoing surgery for biliary atresia.
J. Pediatr. Surg. 31 (1996): 381
- 71 Nixon H.H.:
Leberchirurgie im Säuglings- und Kleinkindalter.
Z. Kinderchir. 1 (1964): 83
- 72 Odievre M., Valayer J., Razemon Pinta M., Habib E.C., Alagille D.:
Hepatic porto enterostomy or cholecystostomy in the treatment of extrahepatic biliary atresia. A study of 49 cases.
J. Pediatr. 88 (1976): 774
- 73 Ohi, R., Nio, M., Chiba, T.:
Long term follow up after surgery for patients with biliary atresia.
J. Pediatr.Surg. 25 (1990): 442
- 74 Ohkawa H., Sawaguchi S., Yamazaki Y., Sakaniwa M.:
The production of anomalous pancreatico biliary ductal union in canine models.
Z. Kinderchir. 32 (1982): 328
- 75 Otte J.B.:
(Persönliche Mitteilung)
- 76 Otte J.B., Eucher P., Latour J.P., De Ville de Goyet J., Yandza T., de Hemptinne B., Kestens P.J.:
Liver transplantation for biliary atresia.
Z. Kinderchir. 43 (1988): 99

- 77 Petermann M.G.:
Neonatal hepatitis in siblings.
J. Pediatr. 50 (1957): 315
- 78 Petersen C., Kuske M., Bruns E., Biermanns D., Wussow P.V., Mildenberger H.:
Progress in developing animal models for biliary atresia.
Eur J Pediatr Surg. 8 (1998): 137
- 78a Petersen M., Schweizer P., Drews U.:
(Persönliche Mitteilung)
- 79 Pichler E., Schön R.:
Extrahepatic Gallengangsatresie und Cytomegalie. Kausaler Zusammenhang oder
Koinzidenz?
Z. Kinderheilkd. 112 (1972): 261
- 80 Pickett L.K., Biggs H.C.:
Biliary obstruction secondary to hepatic vascular ligation in fetal sheep.
J. Pediatr. Surg. 4 (1969): 95
- 81 Poovorawan Y., Chongsrisawat V., Tanunythawongse C., Norapaksunthom T.,
Mutirangura A., Chandrakamol B.:
Extrahepatic biliary atresia in twins: zygosity determination by short tandem repeat loci.
J. Med. Assoc. Thai. 79 (1996): 119
- 82 Rickham P.P.:
Gallengangsatresie Ätiologie und Pathologie.
Helv. Paedatr. Acta 13 (1976): 283
- 83 Riepenhoff Talty M., Gouvea V., Evans M.J., Svensson L., Hoffenberg E., Sokol R.J.,
Uhnoo I., Greenberg S.J.:
Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia.
J. Infec. Dis. 174 (1996): 8
- 84 Riepenhoff Talty M., Schaekel K., Clark H.F., Mueller W., Uhnoo I., Rossi T., Fisher
J., Ogra P.L.:
Group A rotaviruses produce extrahepatic biliary obstruction in orally inoculated
newborn mice.
Pediatr. Res. 33 (1993): 394
- 85 Rolleston H.D., Hayne L.B.:
A case of cirrhosis with obliterative cholangitis (congenital obliteration of bile ducts).
Br. Med. J. 1 (1901): 758
- 86 Rummler W.:
Über die congenitale Gallengangsatresie. Zum familiären Vorkommen und zur Genese
der Fehlbildung.
Arch. Kinderheilkd. 164 (1961): 238
- 87 Ryckmann F.C., Alonso M.H., Bucuvalas J.C., Balistreri W.F.:
Biliary atresia surgical management and treatment options as they relate to outcome.
Liver Transpl. Surg. 4 (1998): 24
- 88 Sarna S., Sipila J., Vihervuori E., Koistinen R., Holmberg C.:
Growth delay after liver Transplantation in Childhood: studies of underlying
mechanisms.
Pediatr. Res. 38 (1995): 366

- 89 Sawaguchi, S., Akiyama, Y., Saeki, M., Ohta, Y.:
The treatment of congenital biliary atresia with special reference to hepatic
portoenterostomy.
Fifth Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons. Tokyo 1972.
- 90 Schaffner F., Popper H.:
Cholestasis is the result of hypoactive hyperthrophic smooth endoplasmic reticulum in
the hepatocyte.
Lancet 335 (1969): 11
- 91 Schier C., Schier F.:
Gallengangsepithel und Gallengangsatresie.
Z. Kinderchir 43, (1988): 76
- 92 Schimura H., Nakamura Y., Sakai M.:
Indication of surgical treatment for biliary atresia.
Shujutsu 17 (1963): 872
- 93 Schweizer P., Kirschner H.J., Schittenhelm, C.:
Anatomy of the porta hepatis as rational basis for the hepatoperoenterostomy.
Eur. J. Pediatr. Surg. 9 (1999): 13
- 94 Schweizer M., Schweizer P., Knupfer R., Dietz K.:
Die extrahepatische Gallengangsatresie. Vergleich zwischen operativer und nicht
operativer Therapie.
Monatsschr. Kinderheilkd. 140 (1992): 422
- 95 Schweizer P., Flach A.:
Lympho-Digestive Galledrainage an der Leberforte bei extrahepatischer
Gallengangsatresie. Tierexperimentelle Studie.
Z. Kinderchir. 18 (1976): 90
- 96 Schweizer P., Müller G.:
Gallengangsatresie. Cholestase Syndrome im Neugeborenen- und Säuglingsalter.
Bibliothek für Kinderchirurgie, Hippokrates Verlag Stuttgart 1984
- 97 Schweizer P., Reifferscheid P.:
Rückbildungsfähigkeit morphologischer Veränderungen der Leber nach
Gallengangsverschluß.
Z. Kinderchir. 15 (1974): 174
- 98 Schweizer P.:
Extrahepatische Gallengangatresie. Eine analytische Bewertung prognostischer
Faktoren. Ein Beitrag zu einem rationalen Ansatz.
Z. Kinderchir. 45 (1990): 365
- 99 Schweizer P.:
Die Cholestase aus chirurgischer Sicht.
Monatsschr. Kinderheilk. 128 (1980): 202
- 100 Schweizer P.:
Die Cholestase im Kindesalter aus chirurgischer Sicht.
Monatsschr. Kinderheilk. 128 (1980): 292
- 101 Schweizer P.:
Modell einer extrahepatischen Gallengangsatresie.
Z. Kinderchir. 15 (1974): 90

- 102 Schweizer P.:
Treatment of extrahepatic bile duct atresia: results and long-term prognosis after hepatic portoenterostomy.
Pediatr. Surg. Int. 1 (1986): 30
- 103 Scott R.B., Wilkins W., Kessler A.
Viral hepatitis in early infancy. Report of three fatal cases in siblings simulating biliary atresia.
Pediatrics 13 (1954): 447
- 104 Scott M., Stralin H.G.:
Congenital extrahepatic biliary atresia.
Arch. Pathol. Lab. Med. 101 (1977): 416
- 105 Shim W.K., Kasai M., Spencer M.A.:
Racial influence on the incidence of biliary atresia.
Prog. Pediatr. Surg. 6 (1974): 53
- 106 Silveira T.R., Salazano F.M., Donaldson P.T., Mieli Vergani G., Howard E.R., Mowat A.P.:
Association between HLA and extrahepatic biliary atresia.
J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 16 (1993): 114
- 107 Silveira T.R., Salazano F.M., Howard E.R., Mowat A.P.:
Extrahepatic biliary atresia and twinning.
Braz. J. Med. Biol. Res. 24 (1991): 67
- 108 Silveira T.R., Salazano F.M., Howard E.R., Mowat A.P.:
The relative importance of familial, reproductive and environmental factors in biliary atresia: Etiological implications and effect on patient survival.
Braz. J. Med. Biol. Res. 25 (1992): 673
- 109 Silveira T.R., Salazano F.M., Howard E.R., Mowat A.P.:
Congenital structural abnormalities in biliary atresia: evidence for etiopathogenic heterogeneity and therapeutic implication.
Acta Pediatr. Scand. 80 (1991): 1192
- 110 Sokal E.M., Veyckemans F., de Ville de Goyet J., Moulin D., van Hoorebeeck N., Alberti D., Buts J.P., Rahier J.:
Liver transplantation in children less than 1 year of age
J. Pediatr. 117 (1990): 205
- 111 Steel M.I., Marshall C.M., Lloyd R.E., Randolph V.E.:
Reovirus 3 not detected by reverse transcriptase mediated polymerase chain reaction analysis of preserved tissue from infants with cholestatic liver disease.
Hepatology 21 (1995): 485
- 112 Streling J.A., Lowenburg A.H.:
Observation of infants with hepatic duct atresia and use of artificial duct prothesis.
Pediatr. Clin. North Amer. 9 (1962): 485
- 113 Stern H., Trucker S.M.:
Cytomegalovirus infection in the newborn and in early childhood.
Lancet 1268 (1965):

- 114 Strickland A.D., Shannon K., Clon C.:
Biliary atresia in two Sets of Twins.
J. Pediatrics 107 (1985):418
- 115 Strickland A.D., Shannon K.:
Studies in the etiology of extrahepatic biliary atresia: time space clustering.
J. Pediatr. 100 (1082):749
- 116 Suda J., Nakajima S., Okaniwa M., Kamoshita S.:
Neonatal hepatitis and extrahepatic biliary atresia in the same sibship.
Tohoku J Exp Med. 133 (1981): 445
- 117 Suruga K., Kono S., Miyano T., Kitahara T., Soul, C.:
Treatment of biliray atresia: Microsurgery for hepatic portoenterostomy.
Surg. 80 (1976): 558
- 118 Suruga K., Miyano T., Kitahara T., Kojima Y., Fukuda Y.:
Treatment of biliary atresia.
J. Pediatr. Surg. 16 (1981): 621
- 119 Suruga K., Nagashima N., Hirai Y., Wagai T., Inui M.:
A clinical and pathological study of congenital biliary atresia.
J. Pediatr. Surg. 2 (1967): 558
- 120 Suruga K., Yamazaki Z., Iwai S., Nagashima N., Mori W.:
The surgery of infantile obstructive jaundice.
Arch. Dis. Child. 40 (1965): 158
- 121 Suruga K.:
Operation for biliary atresia.
Shujutsu, 24 (1970): 543
- 122 Sweet L.K.:
Congenital malformation of the bile ducts. A report of three Cases in one family.
J. Pediatr. 1 (1932): 496
- 123 Tan C.E., Driver M., Howard E.R., Moscoso G.J.:
Extrahepatic biliary atresia: a first Trimester event? Clues from light microscopy and immunohistochemistry.
J. Pediatr. Surg. 29 (1994): 808
- 124 Tanaka K., Uemoto S., Tokunaga Y., Fujita S., Sano K., Yamamoto E., Sugano M., Awane M., Yamaoka Y., Kumada K.:
Living related liver Transplantation in children.
Am. J. Surg. 168 (1994): 41
- 125 Tarr P.I., Haas J.E., Christie D.L.:
Biliary atresia, cytomegalovirus, and age at referral.
Pediatrics 97 (1996): 828
- 126 Tyler K.L., Sokol R.J., Oberhaus S.M., Le M., Karrer F.M., Narkewicz M.R., Tyson R.W., Murphy J.R., Low R., Brown W.R.:
Detection of reovirus RNA in hepatobiliary tissues from patients with extrahepatic biliary atresia and choledochal cysts.
Hepatology 27 (1998): 1475

- 127 Uhnoo I., Rieppenhoff Talty M., Dharakul T., Fissher J.E., Greenberg H.B., Ogra P.L.: Extramucosal spread and development of Hepatitis in immunodeficient and normal mice infected with rhesus rotavirus.
J. Virol. 64 (1990): 361
- 128 Vacanti J.P., Shainberger R.C., Eraklis A., Lillehei C.W.: The therapy of biliary atresia combining the Kasai portoenterostomy with liver Transplantation: a single center experience.
J. Pediatr. Surg. 25 (1990): 149
- 129 Vergnes P., Lamireau T., Pontailler J.R., Colombani J.F., Bondonny J.M.: Extrahepatic biliary tract atresia and a common biliopancreatic canal. Review of the literature apropos of a case.
Chir. Pediatr. 31 (1990): 73
- 130 Vic P., Gestas P., Mallet E.C., Amaud J.P.: Biliary atresia in French Polynesia. Retrospective study of 10 years.
Arch. Pediatr. 1 (1994): 646
- 131 Wanke M., Geiger V., Bokelmann D.: Pathologische anatomische Befunde an der Leber und am Pankreas bei Erkrankungen des Gallengangsystems.
Med. Welt 20 (1969): 765
- 132 Wayman K.I., Cox K.L., Esquivel C.O.: Neurodevelopmental outcome of young children with extrahepatic biliary atresia 1 year after liver Transplantation.
J. Pediatr. 131 (1997): 894
- 133 Wells T.R., Ramicone E., Landing B.H., Hays D.M.: Preferentially longer survival of males than of females with untreated extrahepatic biliary atresia: correlation with time course of intrahepatic lesions and suggestion of possible ethnic influence.
Pediatr. Pathol. 4 (1985): 321
- 134 Werlin S.: Extrahepatic biliary atresia in one of twins.
Acta. Paediatr. Scand. 70 (1981): 943
- 135 Williams L.F., Dooling J.A.: Thoracic duct esophagus anastomosis for relief of congenital biliray atresia.
Surgical Forum XIV (1 963): 189
- 136 Willnow U.: Zur Klinik, Morphologie und Pathogenese der mit Riesenzellbildung einhergehenden connatalen Lebererkrankungen.
Arch. Kinderheilkd. 182 (1971): 153
- 137 Yoon P.W., Bresee J.S., Olney R.S., James L.M., Khoury M.J.: Epidemiology of biliary atresia: a population based study.
Pediatrics. 99 (1997): 376
- 138 Ziesel H.J., Back P., Stier R.: Erniedrigte Gallensäuren im Urin von Säuglingen mit intra- oder extrahepatischer Cholestase.
Vortrag: 79. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde. München 1983

Danksagung:

Herrn PD. Dr. Gottwald danke ich für die Themenstellung, die ständige Unterstützung bei der Einarbeitung in das Fachgebiet und die ausgezeichnete inhaltliche Beratung. Weiterhin danke ich ihm für sein reges Interesse am Fortgang dieser Arbeit und der wissenschaftlichen Präsentation.

Herrn Prof. Dr. P. Schweizer danke ich für die Erlaubnis, das umfangreiche Patientengut als Grundlage für diese Dissertation verwenden zu dürfen. Ebenso danke ich ihm für das Überlassen des in dieser Arbeit eingefügten Bildmaterials.

Herrn Mag. A. Rosenberger vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung des Universitätsklinikums Tübingen danke ich für die statistische Beratung bei der Auswertung des Zahlenmaterials.

Meiner Frau danke ich für das Korrekturlesen, die Geduld und das Nachsehen, das sie mir entgegenbrachte.

Lebenslauf

von Michael Schweizer

9.1.1967 geboren in Tettnang

Eltern: Prof. Dr. med. Paul Schweizer,

Monika Schweizer, geb. Betz

1973-1977 Grundschule Tübingen WHO

1977-1980 Kepler-Gymnasium, Tübingen

1980-1986 Gymnasium St. Ursula-Schule, Hannover

1986-1987 Wehrdienst in Hamburg und Wunstorf

1987 Immatrikulation als Student der Humanmedizin an der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

1989 Ärztliche Vorprüfung

1990 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

1993 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

1993-1994 Praktisches Jahr

im städtischen Krankenhaus Kemperhof, Koblenz

03.05.1994 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

1994-1997 AiP in der Anästhesiologischen Abteilung des Marienhospitals
Stuttgart, Lehrkrankenhaus der Universitätsklinik Tübingen

Seit 1997 Assistenzarzt der Anästhesiologischen Abteilung des
Marienhospitals Stuttgart
