

# **Diplomarbeit**

## **Gallensäuren im Serum bei gastrointestinalen Erkrankungen**

eingereicht von

**Alexandra Fuchs**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinische Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Kinder und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

**OA Dr. Jörg Jahnel**

**Univ. Prof. Dr. Siegfried Gallistl**

Graz, 09.08.2015

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

*Graz, am 09.08.2015*

*Alexandra Fuchs, eh*

## **Danksagungen**

Ich möchte mich als Erstes bei meinem Erstbetreuer Dr. Jahnel Jörg bedanken dafür, dass ich zuerst wissenschaftlich mitarbeiten durfte und schließlich beim Verfassen meiner Diplomarbeit in dieser Form unterstützt wurde.

Weiters bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. Fauler und seinem Team für die Messung der GS-Werte im Labor.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch an Frau Evelyn Zöhrer richten, welche mich stets mit guten Ratschlägen unterstützt hat und mir viele Fragen beantworten konnte.

Der größte Dank geht an meine Familie und an meinen Freund. Meine Familie, die mich in all den Jahren zu hundert Prozent unterstützt hat, mir dieses Studium erst ermöglicht und mir mit viel Verständnis und positiver Energie immer den Rücken gestärkt hat. Meinem Freund, der mir immer eine Stütze war und immer an mich geglaubt hat. Durch ihn habe ich viele Hürden in diesem Studium gemeistert und viel Selbstbewusstsein gewonnen.

## Zusammenfassung

Hintergrund: In dieser Arbeit wird der Gallensäuren (GS)-Stoffwechsel bei Kindern und Jugendlichen mit gastrointestinalen Erkrankungen untersucht. Durch Entzündungen der Darmschleimhaut kann die Resorption von GS gestört und somit der GS-Metabolismus beeinflusst werden. Verminderte GS-Konzentrationen im Serum führen kompensatorisch zu einer gesteigerten de novo Synthese von GS in den Leberzellen, wodurch konsekutiv erhöhte Konzentrationen gemessen werden können. Ziel dieser Arbeit ist es, Unterschiede der GS-Zusammensetzung im Serum bei akuten und chronischen intestinalen Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen zu untersuchen. Die Ergebnisse sind hinsichtlich in Zukunft neu verfügbarer GS-Produkte relevant, die eine gezielte GS-Substitution ermöglichen werden.

Methodik: Die Studienpopulation besteht aus 85 PatientInnen zwischen 0 und 18 Jahren mit akuten oder chronischen gastrointestinalen Erkrankungen, bei welchen im Rahmen von Kontrolluntersuchungen die GS-Werte im Serum mit Hilfe der High Performance Liquid Chromatographie (HPLC) bestimmt wurden. Die Gesamt-GS-Werte wurden aus 15 einzelnen GS berechnet, welche sich aus 5 unkonjugierten, 5 Glycin- und 5 Taurin-konjugierten GS zusammensetzen. Die PatientInnen mit gastrointestinalen Erkrankungen wurden in die Gruppe der akuten Gastroenteritiden (AGE) (n=57) und in die Gruppe der Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED: Morbus Crohn [MC] und Colitis ulcerosa [CU]) (n=28) unterteilt. Eine dritte Gruppe bildeten CED-PatientInnen mit dem zusätzlichen Krankheitsbild einer Primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) (n=3). Die Ergebnisse wurden mit einer altersentsprechenden gesunden Vergleichspopulation verglichen.

Ergebnisse: In der AGE-Gruppe waren die GS-Werte, unabhängig von der Art des auslösenden Erregers, vermindert ( $2.9 \pm 3.8 \mu\text{mol/L}$ ), verglichen mit den Normwerten ( $4.3 - 6.4 \mu\text{mol/L}$ ). Bei Betrachtung der einzelnen konjugierten GS zeigte sich prozentuell eine Dominanz der Glycin-konjugierten und insbesondere der primären GS. Bei den CED-PatientInnen zeigten sich sowohl in der MC- ( $3.1 \pm 1.9 \mu\text{mol/L}$ ), als auch in der CU-Gruppe ( $3.2 \pm 2.0 \mu\text{mol/L}$ ) größtenteils verminderte,

aber teilweise auch erhöhte, bzw. nicht von der Norm abweichende Werte. Die Abweichungen sind in beiden CED-Gruppen primär auf Veränderungen der Glycin-konjugierten GS zurückzuführen. Auch hier zeigte sich im Profil der konjugierten GS ein größerer prozentueller Anteil an primären, Glycin-konjugierten GS. Interessanterweise zeigte sich, dass PatientInnen aus der CED-Gruppe, die zusätzlich an einer PSC leiden, massiv erhöhte GS-Werte aufweisen ( $96 \pm 89.7$   $\mu\text{mol/L}$ ), die insbesondere die Glyco-Ursodeoxychol-Säure betreffen.

Schlussfolgerung: Diese Studie zeigt, dass sowohl akute, als auch chronisch entzündliche Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, zu Störungen der GS-Resorption im Darm und somit zu veränderten GS- Werten im Serum führen.

## Abstract

**Objective:** Bile acids (BA) undergo highly efficient enterohepatic circulation, which is impaired in acute infectious diarrhea (AID) and in inflammatory bowel disease (IBD) due to disturbed reabsorption of BA in the terminal ileum and colon. Decreased portal-venous concentrations of BA lead to an upregulation of de novo BA synthesis in hepatocytes, resulting in increased peripheral-blood BA levels. We aimed to quantitate the impact of acute and chronic inflammation of the gastrointestinal tract on BA metabolism. The results are of interest concerning new bile acid products, which will enable targeted bile acid substitution.

**Material and methods:** The 85 patients between 0 and 18 years, with acute or chronic gastrointestinal infections, participated in this case study. Serum BA levels were measured in these patients, using high performance liquid chromatography (HPLC) and make up a 15-BA profile including 5 unconjugated, 5 taurine- and 5 glycine- conjugated BA's. The patients were divided into different groups. The first group consists of children and adolescents with acute infectious diarrhea (AID) (n=57) and the second group consists of patients with inflammatory bowel disease (IBD) (n=28). Patients with IBD were further divided into two groups: ulcerative colitis (CU) and Crohn's disease (CD). Three IBD-patients, which additionally suffer from primary sclerosing cholangitis (PSC) form a third group. Healthy children and adolescents (n=197) served as control-group.

**Results:** In the AID group BA levels were decreased ( $2.9 \pm 3.8 \mu\text{mol/L}$ ) compared to normal ranges ( $4.3 - 6.4 \mu\text{mol/L}$ ). In regard to the single conjugated BA's a percental dominance of the glycine-conjugated BA's and particularly of the primary BA's was observed. In IBD-patients BA levels were substantially decreased, however, sometimes also increased or in normal range. These results were observed in Crohn's disease patients ( $3.1 \pm 1.9 \mu\text{mol/L}$ ) as well as in the ulcerative colitis-group ( $3.2 \pm 2.0 \mu\text{mol/L}$ ). The deviations are mostly caused by modified glycine-conjugated BA's. In this group a percental dominance of the primary glycine-conjugated BA's was also detected. Interestingly, patients suffering from IBD and primary sclerosing cholangitis had highly elevated serum BA levels ( $96 \pm 89.7 \mu\text{mol/L}$ ), particularly regarding the glyco-ursodeoxycholic-acid.

**Conclusion:** This study shows that acute as well as chronic intestinal inflammation impairs BA re-uptake leading to a significant modification of serum BA levels.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vii
Glossar und Abkürzungen .....	i
Abbildungsverzeichnis .....	i
Tabellenverzeichnis .....	i
1 Einleitung .....	1
1.1 Gallensäuren (GS) .....	1
1.1.1 Allgemein .....	1
1.1.2 Synthese.....	1
1.1.3 Enterohepatischer Kreislauf .....	2
1.1.4 Primäre und sekundäre GS .....	3
1.1.5 Konjugierte GS .....	4
1.1.6 Funktion.....	5
1.1.7 GS-Transporter und Kernrezeptoren .....	6
1.2 Akute Gastroenteritiden.....	7
1.2.1 Ätiologie .....	7
1.2.2 Epidemiologie.....	8
1.2.3 Klinik .....	9
1.2.4 Diagnose .....	9
1.2.5 Prävention.....	10
1.2.6 Therapie .....	10
1.3 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) .....	14
1.3.1 Unterschiede der CED .....	14
1.3.2 Ätiologie .....	15
1.3.3 Pathogenese .....	15
1.3.4 Epidemiologie.....	16
1.3.5 Klinik .....	16
1.3.6 Diagnose .....	17
1.3.7 Therapie .....	20
1.4 AGE, CED und GS-Metabolismus.....	26
1.5 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) .....	27
1.5.1 Ätiologie .....	27
1.5.2 Epidemiologie.....	27
1.5.3 Klinik .....	28
1.5.4 Diagnose .....	28
1.5.5 Therapie .....	29
2 Material und Methoden .....	31
2.1 PatientInnenrekrutierung .....	31
2.2 Bestimmung von GS.....	31
2.2.1 Die Massenspektrometrie .....	31
2.2.2 Chromatographie .....	32
2.2.3 HPLC- High performance liquid chromatography .....	33

2.2.4	HPLCL- MS/MS .....	33
2.3	Normwerte .....	33
2.4	Statistik .....	34
3	Ergebnisse – Resultate .....	36
3.1	PatientInnencharakterisierung .....	36
3.2	Ergebnisse: Akute Darmerkrankungen .....	37
3.2.1	Gesamt-GS: Gruppe A – PatientInnen mit AGE .....	37
3.2.2	Gesamt-GS bei verschiedenen Erregern der AGE .....	38
3.2.3	Konjugierte GS bei verschiedenen Erregern der AGE .....	40
3.3	Ergebnisse: CED .....	43
3.3.1	Gesamt-GS: Gruppe B.1 - PatientInnen mit MC .....	43
3.3.2	Gruppe B.1: Glycin-konjugierte GS bei MC .....	44
3.3.3	Gruppe B.1: Taurin-konjugierte GS bei MC .....	46
3.3.4	Gesamt-GS: Gruppe B.2 - PatientInnen mit CU .....	47
3.3.5	Gruppe B.2: Glycin-konjugierte GS bei CU .....	48
3.3.6	Gruppe B.2: Taurin-konjugierte GS bei CU .....	50
3.3.7	Verteilung der konjugierten GS bei CED .....	52
3.3.8	Gesamt-GS: Gruppe B.3 – PatientInnen mit PSC .....	54
3.3.9	Gruppe B.3: Glycin-konjugierte GS bei PSC .....	54
3.3.10	Gruppe B.3: Taurin-konjugierte GS bei PSC .....	55
4	Diskussion .....	57
	Literaturverzeichnis .....	61
	Anhang -Projektplan .....	67

## Glossar und Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AGE	Akute Gastroenteritis
bzw.	beziehungsweise
CDC	Chenodeoxycholsäure
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CL	Cholsäure
CT	Computertomographie
CYP7A1	(Cytochrom P450) Cholesterol 7-alpha-Hydroxylase
CYP8B1	(Cytochrom P450) Sterol 12-alpha-Hydroxylase
CYP27A1	(Cytochrom P450) Sterol 27-Hydroxylase
DC	Deoxycholsäure
FXR	Farnesoid X Rezeptor
GC	Glycocholsäure
GCDC	Glycochenodeoxycholsäure
GDC	Glycodeoxycholsäure
GLC	Glycolithocholsäure
GS	Gallensäuren
Gesamt-GS	Gesamtgallensäuren
GUDC	Glycoursodeoxycholsäure
HPLC	High performance liquid chromatography
LC	Lithocholsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
MS/MS	Tandem-Massenspektrometrie
n	Anzahl
Pat.	PatientInnen
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
sog.	sogenannt
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten

Tab.	Tabelle
TC	Taurocholsäure
TCDC	Taurochenodeoxycholsäure
TDC	Taurodeoxycholsäure
TLC	Taurolithocholsäure
TUDC	Tauroursodeoxycholsäure
UDC	Ursodeoxycholsäure
z.B.	zum Beispiel
↑	erhöhter Wert
↓	erniedrigter Wert

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Enterohepatischer Kreislauf .....	3
Abbildung 2: Primäre und sekundäre GS .....	4
Abbildung 3: Massenspektrometrie .....	32
Abbildung 4: Verteilung der konjugierten GS (in%) in der gesunden Kontrollgruppe .....	41
Abbildung 5: Verteilung der konjugierten GS (in %) bei viral induzierten AGE.....	41
Abbildung 6: Verteilung der konjugierten GS (in %) bei bakteriell verursachten AGE.....	42
Abbildung 7: Verteilung der konjugierten GS (in %) bei AGE ohne Keimnachweis.....	42
Abbildung 8: Verteilung der konjugierten GS (in %) in der gesunden Kontrollgruppe .....	52
Abbildung 9: Verteilung der konjugierten GS (in %) bei MC-PatientInnen .....	53
Abbildung 10: Verteilung der konjugierten GS (in %) bei CU- PatientInnen.....	53
Abbildung 11: Verteilung der konjugierten GS (in %) bei PSC-PatientInnen .....	56

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Glycin-konjugierte GS .....	5
Tabelle 2: Taurin-konjugierte GS .....	5
Tabelle 4: Normwerte der Glycin-konjugierten GS .....	35
Tabelle 5: Normwerte der Taurin-konjugierten GS .....	35
Tabelle 3: Normwerte der Gesamt-GS .....	34
Tabelle 6: PatientInnencharakterisierung .....	37
Tabelle 7: PatientInnencharakterisierung altersspezifisch .....	37
Tabelle 8: Gruppe A: Übersicht der Gesamt-GS-Serumwerte bei AGE .....	38
Tabelle 9: Gruppe a: Gesamt-GS-Werte bei viral induzierten AGE .....	39
Tabelle 10: Gruppe b: Gesamt-GS-Werte bei bakteriell verursachten AGE .....	39
Tabelle 11: Gruppe c: Gesamt-GS-Werte bei AGE ohne Keimnachweis .....	40
Tabelle 12: Gruppe B.1: Übersicht der Gesamt-GS- Serumwerte .....	43
Tabelle 13: Glycin-konjugierte-GS bei PatientInnen mit verminderten Gesamt-GS .....	44
Tabelle 14: Glycin-konjugierte GS bei PatientInnen mit erhöhten Gesamt-GS .....	45
Tabelle 15: Glycin-konjugierte GS bei PatientInnen mit normalen Gesamt-GS .....	45
Tabelle 16: Taurin-konjugierte GS bei PatientInnen mit verminderten Gesamt-GS .....	46
Tabelle 17: Taurin-konjugierte GS bei PatientInnen mit erhöhen Gesamt-GS .....	46
Tabelle 18: Taurin-konjugierte GS bei PatientInnen mit normalen Gesamt-GS .....	47
Tabelle 19: Gruppe B.2: Übersicht der Gesamt-GS-Serumwerte bei CU .....	47
Tabelle 20: Glycin-konjugierte GS bei PatientInnen mit verminderten Gesamt-GS .....	49
Tabelle 21: Glycin-konjugierte GS bei PatientInnen mit erhöhten Gesamt-GS .....	49
Tabelle 22: Glycin-konjugierte GS bei PatientInnen mit normalen Gesamt-GS .....	50
Tabelle 23: Taurin-konjugierte GS bei PatientInnen mit verminderten Gesamt-GS .....	50
Tabelle 24: Taurin-konjugierte GS bei PatientInnen mit erhöhten Gesamt-GS .....	51
Tabelle 25: Taurin-konjugierte GS bei PatientInnen mit normalen Gesamt-GS .....	51
Tabelle 26: Gruppe B.3: Übersicht der Gesamt-GS-Serumwerte bei PSC .....	54

# 1 Einleitung

## 1.1 Gallensäuren (GS)

### 1.1.1 Allgemein

Gallensäuren (GS) sind Bestandteile der Galle, neben Wasser, Gallensalzen, Elektrolyten, Enzymen u.a. und entstehen in den Leberzellen durch den Abbau von Cholesterol. Sie werden je nach der Art ihrer Entstehung (s.u.) in *primäre* und *sekundäre* GS eingeteilt, wobei die wichtigsten Vertreter der primären GS die *Cholsäure* und *Chenodeoxycholsäure*, der sekundären GS die *Deoxycholsäure* und *Lithocholsäure* sind. Sie stellen eine heterogene Gruppe von Stoffen mit ähnlicher chemischer Struktur dar, die verschiedene physikalische und chemische Eigenschaften aufweisen. Erkenntnisse über die Funktionen der GS sind in den letzten Jahren stark gestiegen. Neben ihrer bestbekanntesten Rolle in der Fettverdauung haben die GS viele andere physiologische und pathophysiologische Funktionen. So beeinflussen sie etwa die Absorption und Sekretion verschiedener Stoffe und Enzyme, wie Kalzium, Pankreasenzyme und Cholezystokinin, haben wichtige immunologische Wirkungen, indem sie die Bakterienflora im Darm kontrollieren und agieren als Signalmoleküle mit endokrinen und parakrinen Funktionen. Dies wird auch dadurch ersichtlich, dass es bei Krankheiten oder Störungen, bei welchen die Synthese, die Biotransformation, der Transport bzw. die Funktion der GS gestört ist, zu verschiedenen Abnormitäten und Krankheitsbildern kommen kann (1). Beispiele dafür sind angeborene GS-Synthesestörungen, bei denen die Ansammlung von atypischen GS neben Verdauungsproblemen auch zu neurologischen Störungen führen kann (2).

### 1.1.2 Synthese

GS werden in den Leberzellen aus Cholesterol gebildet. Dabei gibt es zwei Arten der Entstehung: den klassischen Weg über **CYP7A1** (7- $\alpha$ -Hydroxylase) und den

alternativen Weg über **CYP27A1** und **CYP7B1**. Der klassische Syntheseweg ist vermutlich der, welcher unter physiologischen Bedingungen den Großteil der GS-Synthese darstellt, während die Produktion über den alternativen Weg viel seltener ist und mit PatientInnen mit Lebererkrankungen assoziiert zu sein scheint. Am Ende entstehen durch beide Wege die sog. „*Primären GS*“, *Cholsäure und Chenodeoxycholsäure* (3, 4). Anschließend werden sie mit den Aminosäuren Glycin oder Taurin konjugiert, wodurch *konjugierte GS* entstehen. Diese sind wasserlöslich und können nicht mehr durch Membrane der Gallengänge diffundieren (1).

### 1.1.3 Enterohepatischer Kreislauf

Nach der Synthese der GS werden diese in der Gallenblase gespeichert. Anschließend gelangen sie im Rahmen der Gallenblasenkontraktion über die Gallenwege in das Duodenum und von dort aus weiter bis zum terminalen Ileum. Hier werden die meisten GS durch aktive Transporter in den Portalkreislauf rückresorbiert und erreichen von dort aus schließlich wieder die Leber. Ein Teil der GS jedoch gelangt ins Kolon, wo sie durch die dortige Bakterienflora dekonjugiert und dehydroxiliert werden und somit die sog. „*Sekundären GS*“ entstehen. Die lipophilen sekundären GS gelangen nicht aktiv, sondern über passive Diffusion ins Blut und von dort aus zurück zur Leber (3). Durch den Enterohepatischen Kreislauf wird somit der Großteil der GS (ca. 95%) wiederverwertet und nur ein kleiner Teil von ca. 5 % wird über den Stuhl ausgeschieden. Dadurch wird ein bestimmter GS-Pool von ca. 2-4 g aufrechterhalten. Die GS durchlaufen diesen Enterohepatischen Kreislauf ca. 6- 10 Mal pro Tag (1, 3).

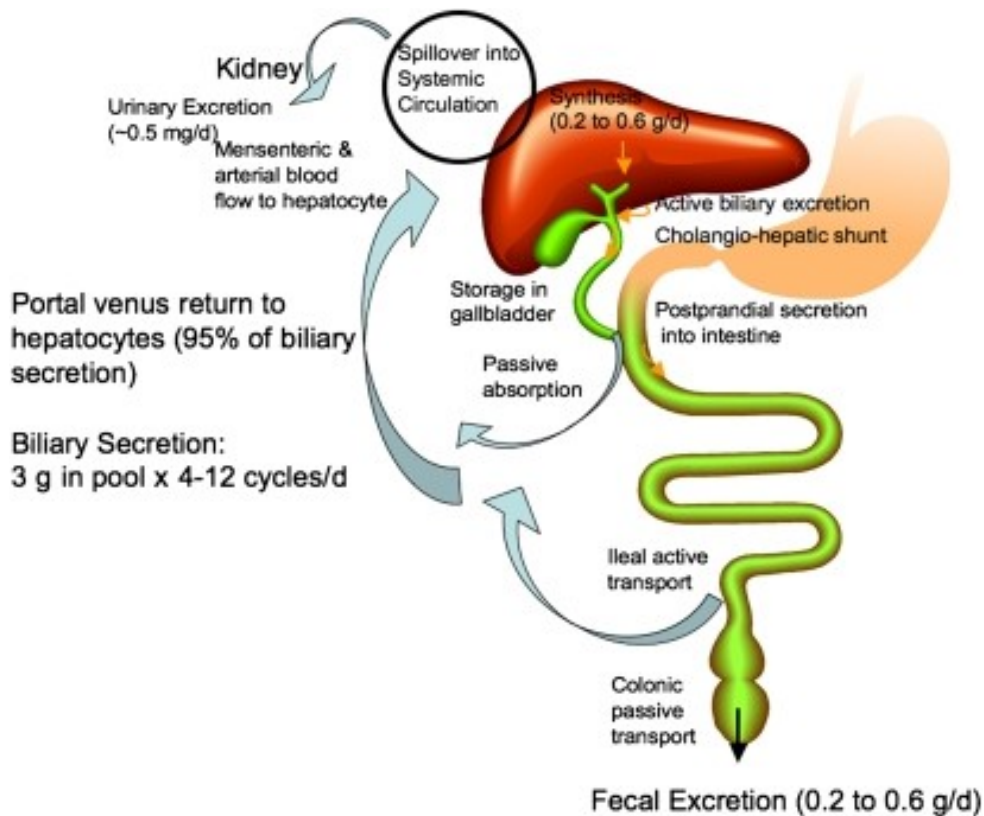


Abbildung 1: Enterohepatischer Kreislauf (3)

#### 1.1.4 Primäre und sekundäre GS

Die unterschiedliche Struktur und Syntheseart ermöglichen eine Einteilung in „primäre“ und „sekundäre“ GS. Die wichtigsten Vertreter der hydrophilen primären GS sind die Cholsäure (CA) und die Chenodeoxycholsäure (CDCA), welche durch multienzymatische Prozesse in den Hepatozyten aus Cholesterol synthetisiert werden. Die lipophilen sekundären GS entstehen, wie bereits erwähnt durch Dekonjugation und Dehydroxilierung anhand von Bakterien im Kolon aus den primären GS. Die wichtigsten Vertreter hier sind die Deoxycholsäure (DCA) und die Ursodeoxycholsäure (UDCA), welche aus der CA entstehen und die Lithocholsäure (LC), welche aus der CDCA hervorgeht (3).

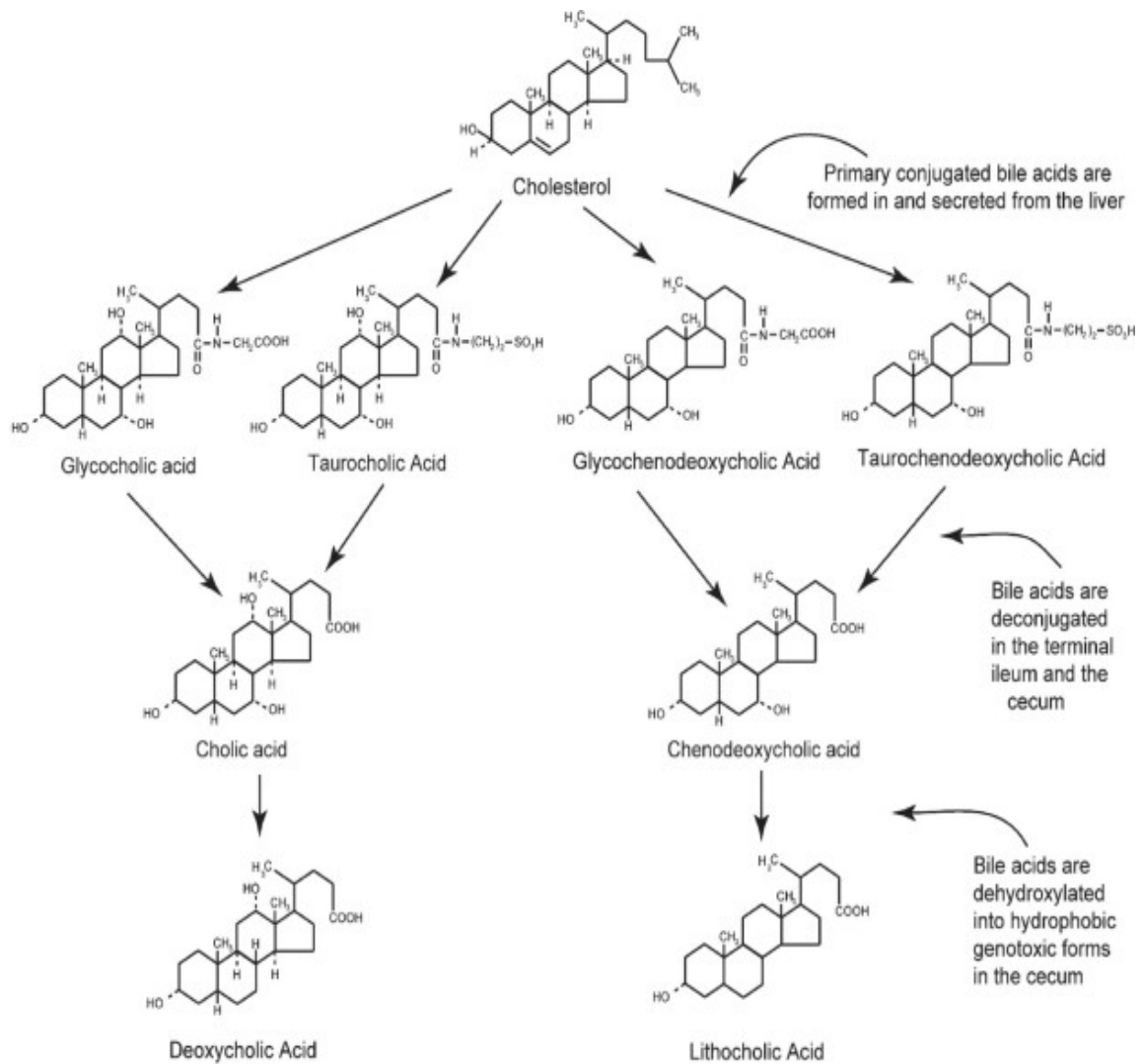


Abbildung 2: Primäre und sekundäre GS (5)

### 1.1.5 Konjugierte GS

Nach der Synthese der GS werden diese in den Hepatozyten *größtenteils* an die Aminosäuren Glycin oder Taurin konjugiert und dadurch wasserlöslich gemacht. Sie können somit nicht mehr durch die Lipidmembranen diffundieren, wodurch ein Verlust an GS auf ihrem Weg durch die Gallengänge und den Darm verhindert wird. Es entstehen somit die sog. „Konjugierten GS“ (3).

**Tabelle 1: Glycin-konjugierte GS**

<b>GCDC</b>	Glycochenodeoxycholsäure
<b>GC</b>	Glycocholsäure
<b>GDC</b>	Glycodeoxycholsäure
<b>GUDC</b>	Glycoursodeoxycholsäure
<b>GLC</b>	Glycolithocholsäure

**Tabelle 2: Taurin-konjugierte GS**

<b>TUDC</b>	Tauroursodeoxycholsäure
<b>TC</b>	Taurocholsäure
<b>TCDC</b>	Taurochenodeoxycholsäure
<b>TDC</b>	Taurodeoxycholsäure
<b>TLC</b>	Taurolithocholsäure

### 1.1.6 Funktion

Die wichtigsten physiologischen Funktionen von GS sind die Verdauung von Fetten und fettlöslichen Vitaminen, sowie die Elimination von Cholesterol aus dem Körper. Durch ihre amphiphile Struktur sind sie in der Lage, Fette zu emulgieren. Dazu bilden sie zusammen mit Phospholipiden sogenannte Mizellen. Die Angreifbarkeit für Enzyme (Verdauungsenzyme) wird dadurch erhöht und so können Fette und fetthaltige Vitamine besser absorbiert werden. Außerdem unterstützen sie auch die Absorption von Calcium im Darm und beeinflussen die Sekretion verschiedener Verdauungsenzyme und -hormone. Überdies hinaus wird den GS eine wichtige antimikrobielle Wirkung zugeschrieben, welche einer Bakterienüberwucherung im Darm entgegenwirkt (1). In den letzten Jahren wurde mit der Entdeckung von spezifischen Rezeptoren, wie dem nukleären Rezeptor FXR (Farnesoid X receptor) oder dem Membranrezeptor TGR5 auch die Rolle der GS als Signalmoleküle mit wichtigen para- und endokrinen Funktionen nachgewiesen (6, 7).

### 1.1.7 GS-Transporter und Kernrezeptoren

GS kommen im Körper vor allem in ihrer konjugierten Form vor, da sie dadurch nicht durch die Membranen verloren gehen können. Deshalb müssen sie aber auch durch spezielle Transportsysteme durch die Zellen transportiert werden. Diese sog. „GS-Transporter“ haben unterschiedliche Affinitäten für die verschiedenen GS und sind wichtig für die Homöostase des GS-Stoffwechsels. Viele der GS müssen im Darm durch aktive Transporter in die Enterozyten aufgenommen werden. Sie gelangen weiters übers Blut zur Leber, wobei hepatozelluläre Rezeptoren eine wichtige Rolle spielen. Weitere Transporter sind etwa für den kanalikulären Transport der GS in die Galle verantwortlich. Die Expression ihrer Gene wird durch Kernrezeptoren gesteuert und ist von der intrazellulären GS-Konzentration und Verteilung abhängig. Manche Zellen haben auch GS-Rezeptoren an der Zelloberfläche. Unter physiologischen Bedingungen tragen all diese zu einem funktionellen Regelkreis bei und verhindern das Auftreten potentiell toxischer Dosen von bestimmten GS. Störungen dieses Regelkreises können zu Cholestase, Gallensteinen, Malabsorptionssyndrom und Keimwachstum im Darm führen (8). Als wichtigster Kernrezeptor gilt der FXR im Enterozyt, über welchen die GS ihre eigene Synthese im Sinne eines negativen Feedbackmechanismus regeln. Der GS-Transport wird auf transkriptioneller Ebene reguliert (6). Durch die Aktivierung des FXR wird die Aufnahme von GS in die Enterozyten gehemmt, während vermehrt Effluxtransporter, welche die GS aus der Zelle hinaus befördern exprimiert werden. Außerdem bewirkt eine Aktivierung von FXR eine Hemmung der GS-Biosynthese. Dies geschieht durch bestimmte mit FXR assoziierte Stoffe, wie z.B. dem FGF19 (Fibroblast growth factor 19). Dieses inhibiert Enzyme, wie etwa das CYP7A1, welches wichtig in der Biosynthese der GS ist (9, 10).

## **1.2 Akute Gastroenteritiden**

Die Akute Gastroenteritis (AGE) ist eine Entzündung der Schleimhaut des Gastrointestinalen Traktes, charakterisiert durch bestimmte Symptome, wie Erbrechen, Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen u.a. (11).

### **1.2.1 Ätiologie**

Der Großteil, etwa 70% ist viral bedingt, v.a. durch *Noro- und Rotaviren*, ca. 20% bakteriell, wie etwa durch *Campylobacter Jejuni*, *Salmonellen*, *Shigellen* und *Escherichia coli*. Auch Parasiten können AGE verursachen, dies kommt v.a. in Entwicklungsländern häufiger vor. Je nach ursächlichem Keim unterscheidet sich die AGE in Verlauf, Klinik und Alter der Manifestation (12).

#### **1.2.1.1 Viral verursachte AGE**

Die viral verursachte AGE ist üblicherweise von kürzerer Dauer als die bakteriell verursachte, aber geht meist mit einem höheren Risiko für starkes Erbrechen und Dehydratation einher. Rotavirusinfektionen weisen hierbei ein besonders hohes Dehydratationsrisiko auf und sind häufig mit prolongierten Krankenhausaufenthalten assoziiert. Rotaviren treten vor allem vor dem 5. Lebensjahr auf und zählen zusammen mit den Noroviren zu den häufigsten Ursachen für eine viral induzierte AGE. Durch die Rotavirus-Impfung konnte jedoch eine deutliche Reduzierung an Rotavirusinfektionen beobachtet werden. Noroviren sind hoch ansteckend und verantwortlich für sporadische und endemische Infektionen. Aufgrund der verschiedenen Genotypen dieser Viren ist eine vollständige Immunisierung schwer möglich (13, 14).

### 1.2.1.2 Bakteriell verursachte AGE

Die bakterielle AGE ist vor allem gekennzeichnet durch starke und oft blutige Durchfälle und geht mit dem Risiko von schweren Verläufen mit zusätzlichen, unter anderem auch extraintestinalen Symptomen einher. Bakterien haben verschiedene Pathomechanismen, die zu einer Infektion des Gastrointestinaltraktes führen. Einerseits können sie direkt in die intestinale Mukosa einwandern und dort zu einer Entzündungsreaktion führen, während andere durch die Produktion von Toxinen die Schleimhautzellen schädigen. In Europa zählen *Campylobacter* und *Salmonellen* zu den wichtigsten Erregern der AGE. *Campylobacter* verursacht die meisten AGE's ab einem Alter von 5 Jahren und *Campylobacter jejuni* ist der häufigste Erreger für bakteriell verursachte Diarrhö in den Industrieländern. Es dringt in die Schleimhaut ein und führt dort zu einer starken Entzündungsreaktion, produziert aber auch schädigende Toxine. *Salmonella* dringen ebenfalls in die Darmschleimhaut ein und führen so zu lokalen Destruktionen. Weiters können sie in die mesenterialen Lymphknoten wandern und zu systemischen Infektionen mit Symptomen wie Fieber führen. *Shigellen* sind weltweit eine der häufigsten Erreger für Durchfallerkrankungen. Sie verursachen eine invasive Gastroenteritis, häufig mit milden, selbstlimitierenden Symptomen. Einige Serotypen sind jedoch in der Lage das sog. Shiga Toxin, ein Enterotoxin zu bilden, welches schwere Symptome und extraintestinale Komplikationen verursachen kann. *E. coli* sind die häufigsten nicht-pathogenen Keime, die zur normalen Darmflora gehören und normalerweise harmlos sind. Dennoch existieren zahlreiche pathogene Typen, wie etwa Enterotoxische *E. coli* (ETEC) oder Enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC), welche durch die Produktion von Enterotoxinen zu starken Infektionen des Darmes und schweren Komplikationen führen können (14).

### 1.2.2 Epidemiologie

Die AGE gehören zu den häufigsten Erkrankungen im Kindesalter, v.a. in den ersten drei Lebensjahren. Weltweit sind sie die zweithäufigste Ursache für

Morbidität und Mortalität im Kindesalter. Innerhalb der ersten drei Lebensjahre ist prinzipiell jedes Kind zumindest einmal an einer AGE erkrankt (15).

### 1.2.3 Klinik

In den meisten europäischen Ländern ist die AGE normalerweise mild verlaufend, dennoch sind immer wieder stationäre Krankenhausaufenthalte und eine nicht vernachlässigbare Anzahl an Todesfällen zu verzeichnen (15). Die Leitsymptome der AGE sind Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall. Bei bakteriell verursachter Gastroenteritis (GE) kann zusätzlich Fieber und Blut im Stuhl auftreten. Die wichtigste Komplikation der GE ist die Dehydratation, welche sich durch verminderte periphere Perfusion, veränderten Hautturgor und auffällige Atmung äußert und unter bestimmten Umständen und inadäquater Therapie lebensbedrohlich sein kann (11, 16).

### 1.2.4 Diagnose

In den meisten Fällen ist die AGE eine **klinische Diagnose** und nur unter besonderen Umständen sind Laboruntersuchungen indiziert (10). So stehen an erster Stelle das Anamnesegespräch und die körperliche Visite des Kindes. Symptomatik, Stuhlbeschaffenheit, der Beginn und Verlauf der Erkrankung und Umwelteinflüsse können die diagnostische Einschätzung beeinflussen, so können bereits hier Rückschlüsse auf mögliche Ursachen gemacht werden. Ein stark wässriger Durchfall ohne Blut-, Schleim-, oder Eiterbeimengungen weist etwa auf eine sekretorische Diarrhö oder Malabsorption hin, wie sie etwa durch Keime wie Rotavirus, Adenovirus, Enterotoxisches E. coli (ETEC) o.a. verursacht wird, während die Anwesenheit von Blut oder Schleim eher auf invasive Keime wie Salmonellen, Shigellen, Campylobacter jejuni o.a. hindeutet. Letztere können u.U. auch zu systemischen Symptomen wie Fieber führen (14).

Falls eine rein klinische Diagnose nicht möglich ist, die Symptome sehr stark ausgeprägt sind oder der Zustand sich nicht verbessert bzw. sich verschlechtert, sollte eine **Stuhlprobe** gemacht werden. **Blutproben** zur Keimdiagnostik werden

bei Hinweis auf Bakteriämie angeordnet. Es werden verschiedene Methoden in der Diagnostik der GE angewendet. Wichtig hierbei ist das *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*, kurz ELISA, ein immunologisches Nachweisverfahren, mit welchem etwa bakterielle Toxine, sowie Rotavirus- und Adenovirus- Antigene und parasitäre Antigene detektiert werden. Weiters ist die *Polymerase-Kettenreaktion*, kurz PCR, für die Diagnose von viralen Erkrankungen wichtig. Damit werden in Stuhl- und/oder Blutproben Noro-, Adeno-, Enteroviren u.a. identifiziert (14).

### 1.2.5 Prävention

Die Ausbreitung von GE kann durch verschiedene präventive Maßnahmen stark vermindert werden. Dazu zählen die Hygiene, wie Hände waschen, Meiden von Schule, Kindergarten und anderen Orten in Zeiten von GE- Epidemien und die Rotavirus- Impfung. Auch der protektive Effekt von Stillen hinsichtlich gastroenteritischer Infektionen wird in diversen Studien belegt. Dabei spielen Substanzen, wie Lactoferrin, Lysozyme, Phagozyten und spezifische sekretorische Immunglobuline eine wichtige Rolle. Stillen begünstigt die Besiedelung des Darmes durch Bifidobakterien und Lactobazillen (Probiotika), während bei Säuglingen mit Milchersatznahrung die Darmflora durch Enterokokken, Bacterioiden u.a. dominiert wird. Es wurde außerdem aufgezeigt, dass bei Kindern, die Milchersatznahrungen, welchen Probiotika zugesetzt wurden erhielten, die Durchfälle weniger häufig und auch milder aufgetreten sind. Es wurde somit beobachtet, dass Probiotika einen positiven Effekt auf die Gesundheit und explizit auf die intestinale Situation haben. Sie sind in der Lage die Dauer und das Ausmaß von intestinalen Infektionen zu reduzieren, indem sie die Kolonisation von potentiell pathogenen Keimen im Darm verhindern (14, 17).

### 1.2.6 Therapie

Es existieren viele verschiedene Richt- bzw. Leitlinien bezüglich der Behandlung von GE im Kindesalter, die u.a. durch die ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) und die ESPD (European

Society for Paediatric Infectious Diseases) erstellt wurden und vor allem als Unterstützung in der Therapieentscheidung dienen sollen. Dabei wird etwa auf die Dringlichkeit der Rehydratationstherapie hingewiesen, ursachenbezogene Therapien, wie etwa die Antibiotikatherapie bei bakteriell verursachter AGE beschrieben und die Rotavirus-Impfung als wichtige präventive Maßnahme empfohlen (s.o.) (15).

### **1.2.6.1 Rehydratation**

Dehydratation ist die wichtigste Komplikation der GE, äußert sich durch verschiedene Symptome und kann unter bestimmten Umständen auch lebensbedrohlich sein. Besonders bei Kindern unter 18 Monaten stellt dieser Zustand ein großes Risiko dar und erfordert daher sofortige Maßnahmen. Die WHO bezeichnet die Orale Rehydratationstherapie (ORT) als „*Therapie der Wahl*“, um die Flüssigkeits- und Elektrolytverluste, welche durch die starken Durchfälle zur Dehydratation führen auszugleichen. Intravenöse Rehydratation ist dann anzuwenden, wenn die ORT nicht die gewünschte Besserung bringt bzw. ein kritischer Zustand des Patienten mit massiven Verlusten von Flüssigkeit und Elektrolyten eintritt (14).

Bei der ORT sollte die Rehydratationslösung immer wieder in kleinen Portionen verabreicht werden, um Erbrechen vorzubeugen. Anfangs werden 50- 60 mL/ kg Körpergewicht in den ersten 4 Stunden verabreicht. Während der Therapie sollten die Kinder genau überwacht werden, Hydratationsstatus und Elektrolytwerte regelmäßig kontrolliert werden. Die WHO hat Bestimmungen für eine adäquate ORS, bezogen auf den Schweregrad des Dehydratationszustandes formuliert (14, 18).

### **1.2.6.2 Antisekretorische Medikamente**

*Racecadotril* wird als unterstützende Maßnahme der ORS beschrieben und zeigt einen positiven Einfluss hinsichtlich der Reduzierung der Dauer von Durchfällen

(14). Es wirkt, indem es den Abbau von sog. Enkephalinen, körpereigenen Stoffen, welche die Wasser- und Elektrolytsekretion im Darm hemmen, verhindert. Dadurch werden Wasser und Elektrolyte zurückgehalten (19). Es handelt sich bei Racecadotril um kein Standard-Medikament in Österreich.

### **1.2.6.3 Antiemetika**

Kinder mit AGE haben häufig starkes Erbrechen, welches auch während der ORT auftreten kann und diese somit erschwert. Deshalb können zusätzlich Antiemetika, wie etwa *Ondansetron*, welche Übelkeit und Brechreiz unterdrücken, verabreicht werden. Ondansetron wirkt als Antagonist an 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren. Diese werden durch Serotonin aktiviert, wodurch der Brechreflex ausgelöst wird (20). Ondansetron wird in Österreich häufig angewendet.

### **1.2.6.4 Zinktherapie**

Zink ist ein Spurenelement, welches in vielen physiologischen und biochemischen Prozessen eine wichtige Rolle spielt. So hat es z.B. als Antioxidans und antiinflammatorischer Stoff eine wichtige Funktion im Gastrointestinaltrakt. Starker Durchfall führt unter anderem zu Verlusten von Zink, weshalb die WHO die Gabe von Zinkpräparaten bei Kindern mit GE empfiehlt, da dies die Dauer und das Ausmaß dieser Durchfälle reduzieren kann. Die Supplementation sollte beim Auftreten der Durchfälle begonnen werden (14).

### **1.2.6.5 Probiotika**

Probiotika haben, wie bereits erwähnt, positiven Einfluss auf die Zusammensetzung der physiologischen Darmflora und somit auf die Gesundheit. Sie verhindern die Kolonisation von pathogenen Keimen im Darm bei Kindern und reduzieren die Dauer und das Ausmaß von Durchfallerkrankungen. In diversen

Studien wurde aufgezeigt, dass *Lactobacillus reuteri* und *Saccharomyces boulardii* die besten therapeutischen Effekte erzielen, indem sie die Dauer und die Häufigkeit von wässrigen Durchfällen reduzieren und die Stuhlkonsistenz beeinflussen. Die *ESPGHAN* empfiehlt die Gabe von Probiotika als Zusatz zur Rehydratationstherapie in der Behandlung von Kindern mit AGE (14, 21).

#### **1.2.6.6 Antibiotische Therapie**

GE bei Kindern ist v.a. viral bedingt. Eine Antibiotikatherapie bei bakteriell verursachten GE ist nur in bestimmten Fällen indiziert, so etwa bei Kindern mit septischem Zustandsbild (14).

### **1.3 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)**

Es handelt sich hierbei um eine Gruppe chronischer Erkrankungen, dessen wichtigste Vertreter der Morbus Crohn (MC) und die Colitis Ulcerosa (CU) sind. Die beiden unterscheiden sich in unterschiedlichen Kriterien.

#### **1.3.1 Unterschiede der CED**

Charakteristisch für **MC** ist, dass die Entzündung den *gesamten* Gastrointestinaltrakt (GI) befallen kann, d.h. von Mundhöhle bis After. Meistens jedoch ist das terminale Ileum betroffen. Der Befall ist diskontinuierlich, segmental und transmural, kann sich also über alle Darmwandschichten erstrecken. Makroskopisch zeigt sich typischerweise eine pflastersteinreliefartige Darmmukosa: Abwechselnd entzündlich verdickte und tief ulzerierende Schleimhaut-Areale. Histologisch sind eine hohe Anzahl an Lymphozyten, Granulozyten und Histozyten zu verzeichnen (22).

Im Gegensatz zum MC ist bei **CU** lediglich das *Colon* betroffen, selten kommt es zu einer sog. „bakwash-ileitis“ mit Beteiligung des Ileums. Die Erkrankung verläuft kontinuierlich, sie beginnt am Rektum und ist ascendierend. Hier liegt die Entzündung ausschließlich im Bereich der Mukosa vor. Makroskopisch besteht anfangs meist eine ödematöse Schwellung der Schleimhaut, dann kommt es zu leichten Blutungen und Ulzerationen, welche schließlich zu großflächigen Ulzera werden und zu Schleimhautabflachung mit Pseudopolypen führen. Histologisch sind vermehrt Lymphozyten und Histozyten zu sehen. Typisch sind außerdem die sog. Kryptenabszesse. Sowohl bei MC als auch bei CU kommt es zur Verminderung der Resorptionsfläche im Darm (22).

### 1.3.2 Ätiologie

Die Ätiologie der CED ist weitgehend ungeklärt, dennoch gibt es eindeutige Hinweise auf einen multifaktoriellen Pathomechanismus. Dabei spielen verschiedene Aspekte eine Rolle (23):

- Mikrobielle intestinale Lage
- Genetik (bei 10% familiäre Häufung)
- Umweltfaktoren wie z.B. Rauchen, Stress, geografische Faktoren etc.
- immunologische Lage
- sanitäre Verhältnisse

### 1.3.3 Pathogenese

Die Pathogenese der CED wird als ein Zusammenspiel zwischen Genetik, immunologischer Lage der einzelnen Personen, Mikrobieller Situation im Darm und verschiedenen Umwelteinflüssen betrachtet. Die genetische Prädisposition der CED wird in vielen verschiedenen Studien beschrieben und es wurden bisher bereits 163 Genloci für diese Krankheiten identifiziert (24).

Die Darmschleimhaut ist physiologischerweise von einer Reihe apathogener Mikroorganismen besiedelt, der sog. Darmflora, welche durch das darmassoziierte Immunsystem in einer intestinalen Homöostase gehalten wird. Dies wird dadurch gewährleistet, dass pathogene Keime durch die Aktivierung mukosaler Abwehrzellen eliminiert werden. Im Fall der CED kommt es jedoch durch die oben genannten Einflüsse zu einer inadäquaten, kontinuierlichen mukosalen Immunantwort gegen die herkömmliche Darmflora, wodurch es zu einer Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen und folglich zu einer Störung der intestinalen Homöostase kommt. Diese Veränderungen führen u.a. zu einer Dysfunktion der Schleimhautbarriere und zu einer gestörten immunologischen Lage im Darm (24). Hier ist vor allem das proinflammatorische Zytokin *Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ )* zu erwähnen, welches bei CED sowohl im Blut, in der Darmmukosa, als auch im Stuhl in erhöhter Konzentration zu finden ist.

Die Kenntnisse über die verschiedenen Schritte dieser Entzündungsreaktion und die daran beteiligten Zytokine, Adhäsionsmoleküle und andere Entzündungsmediatoren ermöglicht ein besseres und gezielteres therapeutisches Vorgehen (25).

#### **1.3.4 Epidemiologie**

Aussagen über die Epidemiologie der CED sind aufgrund der verschieden ausgeprägten Krankheitssymptomatik, der Diagnostik und der erschwerten Häufigkeitserfassung schwierig. Die CED tritt vor allem im jüngeren Alter auf, bei ca. 20- 30% aller betroffenen Personen manifestiert sich die Krankheit im Kindesalter. Studien zeigen hier eine Prävalenz von 16,6/100.000. Die Inzidenz der CED ist in den letzten Jahren steigend, wobei die höchsten Zahlen in der westlichen Welt zu verzeichnen sind (23, 26).

#### **1.3.5 Klinik**

Allgemeine Leitsymptome der CED sind Durchfälle und Bauchschmerzen. Die beiden Erkrankungen lassen sich differentialdiagnostisch folgendermaßen unterscheiden:

##### **1.3.5.1 MC**

Je nach Lokalisation können unterschiedliche Symptome auftreten. Die Bauchschmerzen sind meist krampfartig, v.a. im rechten Unterbauch lokalisiert und treten speziell nach dem Essen bzw. vor dem Stuhlgang auf. Häufig sind Allgemeinsymptome wie Fieber, Appetit- und Gewichtsverlust, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen zu beobachten (27). Außerdem können Analfissuren und Fisteln entstehen. Extraintestinale Manifestationen sind Haut- und Schleimhautveränderungen (v.a. Ulzerationen und Aphten in der Mundhöhle), Arthralgien, Arthritiden und Augenentzündungen (Uveitis). Im Kindesalter manifestiert sich der MC weniger häufig mit den typischen Symptomen, sondern

vielmehr durch einen sog. Perzentilenknick. Durch die pathologisch verminderte Resorptionsfläche im Darm kommt es zu einem Malabsorptionssyndrom, welches sich in Gewichtsverlust bzw. fehlender Gewichtszunahme, Mangelerscheinungen und Wachstumsverzögerung zeigt (23, 27, 28).

### **1.3.5.2 CU**

Hier ist der Erkrankungsbeginn entweder schleichend oder fulminant. Die Bauchschmerzen sind meist im linken Unterbauch lokalisiert. Charakteristisch sind die blutig-schleimigen Diarrhöen (27). Da v.a. das Kolon betroffen ist und hier primär der Enddarm, treten häufig Stuhl- und Pressdrang, sog. Tenesmen auf. Allgemeinsymptome wie Fieber, Müdigkeit etc. sind hier seltener als beim MC. Extraintestinale Manifestationen äußern sich ebenfalls in Entzündungen der Haut, der Gelenke und der Augen. Zusätzlich können auch z.B. Osteoporose, Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) oder Hauteffloreszenzen vorliegen (23, 28).

Allgemein gibst es zu sagen, dass die CED sich im Kindesalter weniger häufig durch die „klassischen“ Symptome äußern und es daher des Öfteren zu verspäteten, erschwerten Diagnosen dieser Krankheitsbilder kommt (23).

### **1.3.6 Diagnose**

In der Diagnostik der CED sind die Anamnese und die körperliche Untersuchung wichtige erste Schritte. Jedes Kind mit Verdacht auf eine CED sollte dann einer genauen Diagnostik unterzogen werden.

#### **1.3.6.1 Labordiagnostik**

Da das klinische Bild der CED im Kindes- und Jugendalter häufig unspezifisch ist, sind die Laborwerte für die weitere Diagnostik oft hilfreich (29). Dabei werden *Blutwerte* und *Stuhlroben* entnommen. *Erstere* beinhalten etwa

Entzündungsparameter, wie **Leukozytose**, erhöhtes C-reaktives Protein (**CRP**), erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (**BSG**) und **Fibrinogen** (22), wobei das CRP hier den wichtigsten Marker darstellt und besonders beim MC repräsentativ für die Aktivität der Krankheit ist (30). Ein unspezifisches Entzündungszeichen ist die **Anämie**, welche durch die chronische Entzündung des Darmepithels mit konsekutiver Malabsorption und Vitamin B12- und Folsäuremangel oder durch enterale Blutverluste im Rahmen einer CU verursacht wird (22). Außerdem kann der Nachweis von **ASCA** (Anti-Saccharomyces cerevisiae- Antikörper) oder **ANCA** (antineutrophile cytoplasmatische Antikörper) hinweisend für das Vorliegen einer CED sein (31). **Calprotectin** ist ein weiterer wichtiger diagnostischer Marker, der im Stuhl sowohl bei MC als auch bei CU nachgewiesen werden kann. Es ist ein Calcium und Zink bindendes Protein, welches in Neutrophilen Granulozyten und Monozyten vorkommt, einfach zu detektieren ist und als wichtiger, unspezifischer Entzündungsmarker gilt (32). Erhöhte Werte von Calprotectin bestärken den Verdacht auf das Vorliegen einer CED, sichern ihn jedoch nicht, ein negatives Ergebnis schließt eine CED nicht aus (33). Der Calprotectinwert korreliert mit den endoskopischen und histologischen Befunden und mit der Entzündungsaktivität und kann auch zur Beurteilung von Therapieerfolgen herangezogen werden (34–36). Dennoch sollte dieser Wert stets als ergänzendes Mittel zu klinischen Symptomen und anderen diagnostischen Parametern angesehen werden (34). Auch **Laktoferrin**, ein Eisen-bindendes Protein, welches in Neutrophilen Granulozyten vorkommt, kann wie das Calprotectin als nicht-invasives Mittel zur Diagnose einer CED herangezogen werden und korreliert ebenfalls mit der Krankheitsaktivität. Dabei zeigt es eine hohe Spezifität und Sensitivität (36–38).

### 1.3.6.2 Bildgebung

Die **Ileokoloskopie** gilt als der Goldstandard in der Diagnostik der CED. Bei dieser endoskopischen Untersuchung kann die Schleimhaut makroskopisch und somit das Ausmaß der Krankheitsaktivität beurteilt werden und zeitgleich können aus den betroffenen Abschnitten Biopsien entnommen und somit eine mikroskopische Beurteilung vorgenommen werden (35). Dadurch ist in etwa 90% der Fälle eine genaue Diagnose eines MC oder einer CU möglich (39).

Die **Sonographie** gilt, ähnlich wie die Ileokoloskopie als diagnostischer Standard bei CED. Es ist eine nicht-invasive, strahlenfreie Methode, welche jedoch in ihrer Aussagekraft stark von der Erfahrung des ausführenden Arztes abhängig ist. Außerdem sind nicht alle Abschnitte des Darmes ausreichend beurteilbar und Läsionen, insbesondere wenn sie oberflächlich sind, können übersehen werden (35, 40). Am besten eignet sich die Sonographie zur Darstellung der Dicke und der Schichten der Darmwand, zur Diagnose von Strikturen, Wandversteifungen mit verminderter Peristaltik und weiteren Veränderungen der Darmwandstruktur. Typische Sonographiefunde bei CED sind etwa verminderte Kompressibilität der verdickten Darmwände, ein verengtes Lumen, entzündliche Verwachsungen der Darmschlingen (sog. Konglomerattumor) und Läsionen, wie Fisteln und Abszesse. Die Diagnostik kann durch die Verwendung von Doppler- oder Kontrastmittelsonographie zusätzlich verbessert werden (35).

**Die Magnetresonanz (MR)** und die **Computertomographie (CT)** haben in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen und gelten heute häufig als erste Wahl in der Diagnostik von pathologischen Veränderungen des Dünndarmes im Rahmen von CED (41, 42). Mit diesen bildgebenden Verfahren sind die Darmwanddicke und das Lumen gut darstellbar, das Ausmaß der Entzündung und somit die Krankheitsaktivität können beurteilt (43) und Therapieerfolge überprüft werden (35). Das **MR** ist ein strahlenfreies, aber kosten- und zeitaufwendiges Verfahren und eignet sich besonders für die Diagnose von Komplikationen der CED, wie Strikturen, Fisteln, Abszesse und Lymphadenopathien und detektiert diese mit beinahe 100%iger Genauigkeit. Auch mit dem **CT** lassen sich solche Pathologien darstellen. Für die Abbildung von Fisteln und Strikturen ist es hingegen weniger geeignet als das MR und oberflächliche Läsionen, wie Ulcera können übersehen werden. Hinzu kommt die Strahlenbelastung, welche eine CT-Untersuchung mit sich bringt. Dadurch und auch aufgrund der guten Verfügbarkeit und der schnellen Ergebnisse sollte das CT vor allem für Akut- bzw. Notfallsituationen verwendet werden (40).

### 1.3.7 Therapie

Generell hängt die Wahl der Therapie der CED vom Schweregrad, Krankheitsverlauf und Befallsmuster ab. Man unterscheidet medikamentöse oder chirurgische Therapieformen und die Ernährungstherapie (s.u.). Die Therapieerfolge des MC sind sehr unterschiedlich, generell gilt die Erkrankung aber als nicht heilbar. Dennoch zeigen viele PatientInnen über lange Zeit Beschwerdefreiheit, wobei regelmäßige Kontrollen notwendig sind. Die CU ist theoretisch mit einer Kolektomie heilbar. Das Therapieziel ist allem voran die Remission der Entzündung und diese dann so gut wie möglich zu erhalten (44).

#### 1.3.7.1 Ernährungstherapie

Die Ernährung ist ein wichtiges Thema im Rahmen der CED. Gewichtsverlust bzw. fehlende Zunahme an Gewicht ist bei etwa 85% der Kinder mit MC und ca. 65% der Kinder mit CU zu beobachten, was auf eine verminderte Nahrungsaufnahme, Malabsorption des entzündeten Darmepithels und weitere Faktoren, wie etwa hormonelle zurückzuführen ist. Kinder mit CED zeigen häufig einen Mangel an Eisen, Vitamin D, Vitamin B12, Calcium, Zink u.a. (44).

Die ausschließlich enterale Ernährung (**EEN= exclusive enteral nutrition**) hat sich als primäre Therapieoption bei Kindern mit MC etabliert. Studien zeigen, dass die EEN zur Induktion der Entzündungsremission führt und auch zu Erhaltung dieser beiträgt und dabei vergleichbare Wirksamkeit mit Cortikosteroiden aufweist (44, 45). Zudem hat sie gegenüber diesen den Vorteil, dass Steroid-assoziierte Nebenwirkungen vermieden werden können und sie außerdem bessere Erfolge hinsichtlich der mukosalen Heilung erzielt (44). Bei der EEN wird über einen Zeitraum von 4- 8 Wochen ausschließlich flüssige Nahrung in Form von entweder elementaren oder polymeren Ernährungslösungen, die käuflich erwerblich sind, oral oder über eine nasogastrale Sonde verabreicht. Es existieren verschiedene Produkte und auch die Verabreichungsdauer ist variabel. Die Patienten dürfen während dieser Zeit keine anderen Nahrungsmittel zu sich nehmen, mit

Ausnahme von klarem Wasser und gewissen Getränken. Der positive Einfluss der EEN auf die mukosale Heilung ist auf den direkten anti-inflammatorischen Effekt zurückzuführen, der sich in einer Verminderung von inflammatorischen Zytokinen zeigt, dessen genauer Mechanismus jedoch nicht weitgehend geklärt ist. Mehrere Studien zeigten, dass es bei einem Großteil der Kinder unter einer EEN, im Gegensatz zur Therapie mit Corticosteroiden, nicht nur zu einer klinischen, sondern auch zu einer wesentlichen endoskopischen Remission kam (46, 47). Die Veränderungen der Zusammensetzung der Darmflora unter einer EEN, welche bei der Pathophysiologie der CED eine wesentliche Rolle spielt (s.o.), führen ebenfalls zu einer entzündungshemmenden Wirkung. Außerdem beeinflusst die Ernährungstherapie auf positive Weise das Wachstum und den Ernährungszustand der Kinder mit MC (45, 46).

Neben diesen spezifischen Ernährungstherapien ist es insgesamt wichtig, dass Kinder mit CED eine vollwertige, ausgeglichene Ernährung erhalten, die reich an Makronährstoffen (Proteine, Fette, Kohlenhydrate) und Mikronährstoffen (Calcium, Eisen, Vit. D, Vit. B12 etc.) ist, um ein adäquates Wachstum und Gewicht zu erzielen (44).

### **1.3.7.2 Pharmakotherapie der CED**

#### ***1.3.7.2.1 Corticosteroide***

Corticosteroide sind neben der Ernährungstherapie die erste Wahl in der Therapie der CED. Sie kommen v.a. bei schwereren Fällen oder aber bei Therapieversagen zum Einsatz. Sie sollten aber wegen der möglichen Nebenwirkungen bei langfristiger Gabe, welche etwa Störungen des Wachstums und der Entwicklung in der Pubertät beinhalten, nicht langfristig gegeben werden, sondern möglichst rasch wieder beendet werden. Steroide gehören zu den am besten wirksamen anti-inflammatorischen Medikamenten in der Pharmakologie und haben die größte Bioverfügbarkeit. Sie binden an spezifische intrazelluläre Rezeptoren, welche in allen Geweben exprimiert werden. Es gibt verschiedenste Formen von Steroiden,

wobei die antiinflammatorische Wirkung v. a. den Glukokortikoiden, genaugenommen den Cortison-Derivaten zugeschrieben wird. Corticosteroide wirken auf alle Zellen des Körpers, insbesondere auf die Immunzellen, was für die Therapie der CED von Bedeutung ist. So wurde etwa bei der Verabreichung von **Prednisolon** eine hemmende Wirkung auf bestimmte Faktoren der Entzündungskaskade bei CED-Patienten beobachtet. In vitro Untersuchungen der intestinalen Mucosa von CED-Patienten zeigten die Reduktion von bestimmten Interleukinen und Leukotrienen bei Verabreichung von **Dexamethason**. Somit stellen die Corticosteroide eine sehr wichtige und in der aktiven Phase der Entzündung wesentliche Therapieoption dar (48).

#### **1.3.7.2.2 Mesalazin/ 5-ASA (Salofalk®)**

Bei leichten bis mittelschweren Verläufen werden vor allem *Salicylate*, wie 5-ASA verwendet, die evtl. in Kombination mit Steroiden zur Remission der Entzündung und nach Abklingen dieser als Erhaltungstherapie weiterverabreicht werden können (48, 49). *Mesalazin* ist ein Derivat der Salicylsäure und antientzündlich wirksam. Es wird in der Therapie der CED durch verschiedene Wirkmechanismen eingesetzt: Zum ersten hemmt 5-ASA die Produktion proinflammatorischer Metaboliten, wie Prostaglandine und Leukotriene. Bei CU-Patienten wurden im Kolon erhöhte Konzentrationen von Leukotrienen festgestellt. Des Weiteren wird durch die Verabreichung von Mesalazin die Expression einer Reihe von Zytokinen vermindert, was mit einer mukosalen Heilung assoziiert ist. 5-ASA zeigt außerdem immunsuppressive Wirkung, indem es etwa die DNA- Synthese und die Proliferation von T- und B-Zellen beeinflusst und auch der Sekretion von Antikörpern entgegenwirkt (48).

#### **1.3.7.2.3 Azathioprin (Imurek®)**

Bei sehr schweren und/oder chronischen Krankheitsverläufen mit Cortikoid-Abhängigkeit ist die Einleitung einer Immunsuppression notwendig, wobei hier vor allem *Azathioprin* eingesetzt wird. Dieses gehört zu den am meisten verwendeten

Immunsuppressiva bei den CEDs. Azathioprin wird im Körper zu 6-Mercaptopurin verstoffwechselt, wodurch es seine eigentliche Wirkung entfaltet. Es wirkt immunsuppressiv, indem es die DNA- und RNA-Synthese, v.a. in Lymphozyten hemmt. Azathioprin wird zusammen mit Corticosteroiden oder alleine verabreicht und zwar immer dann, wenn erstere Therapieoptionen nicht die entsprechende Wirkung zeigen oder andere Gründe für einen Therapiewechsel sprechen. Es ist zu beachten, dass die maximale Wirksamkeit erst nach 3-6 Monaten gegeben ist, des weiteren sollten engmaschige Laborkontrollen vorgenommen werden, da neben Übelkeit, Durchfall, Fieber u.a. auch schwere Nebenwirkungen, wie etwa Leukopenie, Pankreatitis und Hepatitis auftreten können (48, 50).

#### **1.3.7.2.4 Cyclosporin und Tacrolimus**

*Cyclosporin* und *Tacrolimus* sind Immunsuppressiva, die über die Hemmung von Calcineurin ihre Wirkung entfalten. Unter physiologischen Bedingungen aktiviert das Calcineurin in aktivierten T-Zellen das Gen-regulierende Protein NFAT (nuclear factor activating T-Cell), welches anschließend im Zellkern zur Transkription diverser Zytokine und Rezeptoren, wie dem Interleukin-2- und  $\gamma$ -Interferon-Rezeptor führt. Durch Cyclosporin und Tacrolimus wird dieser Signalweg gehemmt. Der Calcineurin- Signalweg ist für die T-Zellen wichtig, da sie hinsichtlich ihrer Immunantwort von IL-2 abhängig sind. Somit ist durch die Calcineurinhemmung die Lymphozytenaktivität und die Sekretion wichtiger immunstimulierender Zytokine beeinträchtigt, worin die immunsuppressive Wirkung dieser Medikamente besteht (48, 51).

#### **1.3.7.2.5 Biologika**

Die Biologika stellen eine relativ neue Therapieoption in der Medizin dar. Dazu gehören die stark wirksamen **TNF- $\alpha$  Inhibitoren**, welche seit etwa 15 Jahren verfügbar sind und die Therapiestrategie bei CED revolutioniert haben (s.u.). Es werden hier monoklonale Antikörper als synthetische Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper verwendet, welche gezielt am TNF- $\alpha$  angreifen und dieses hemmen. Dadurch wird

ein positiver Effekt auf den Verlauf von chronischen Entzündungsprozessen, wie bei den CED beobachtet. Eines der ersten verwendeten Biologika ist **Infliximab**, ein sog. Chimärer monoklonaler Antikörper, der zu einem Anteil von ca. 30% murinen (Maus), zu 70% humanen Ursprungs ist und spezifisch an TNF- $\alpha$  bindet. Es wurden schließlich auch monoklonale Antikörper mit rein humanem Ursprung hergestellt, so entstanden etwa **Adalimumab** und **Golimumab**, die ebenfalls gute Erfolge erzielen. Verschiedene Placebo-kontrollierte Studien haben gezeigt, dass etwa *Infliximab* und *Adalimumab* gut wirksam bei moderatem bis schwerem Verlauf eines MC sind und zu einer dauerhaften Remission führen, Infliximab ist außerdem auch für die Behandlung eines fistulierenden MC geeignet. Diese Medikamente werden sowohl als *First-Line*- als auch als *Second-Line-Therapie* bei PatientInnen mit ungenügendem Therapieansprechen auf eine Standardtherapie eingesetzt. Hinsichtlich der CU haben randomisierte, kontrollierte Studien gezeigt, dass Infliximab, Adalimumab und *Golimumab* effektive Wirkung zeigen und zu einer dauerhaften Remission bei PatientInnen mit moderatem bis schwerem Verlauf und fehlendem Ansprechen auf etwa Glukokortikoide führen (25, 52). Neben der Verwendung bei PatientInnen mit chronisch refraktärer CU, können die TNF $\alpha$ -Blocker auch als Notfalltherapie bei hospitalisierten Patienten mit schwerem Verlauf verwendet werden. Extraintestinale Manifestationen der CED, wie Arthritis, Erythema nodosum, Pyroderma gangränosum, Iritis, Uveitis etc. haben, wie die CED selbst, einen TNF $\alpha$ -assoziierten Pathomechanismus. So können durch die TNF $\alpha$ -Blocker diese Entzündungen gedämpft werden und die durch sie hervorgerufene verminderte Lebensqualität günstig beeinflusst werden. Neben ihrer positiven Wirkung auf Krankheitssymptome- und verlauf, ermöglichen die TNF $\alpha$ -Blocker außerdem das Ausschleichen von Glukokortikoiden (Steroidfreie Remission) und begünstigen die mukosale Heilung (25, 53).

Auch wenn Anti-TNF $\alpha$ -Antikörper die wirksamste Antizytokin-Therapie bei CED sind, ist dennoch ein signifikanter Anteil an PatientInnen Non-Responder auf die Induktionstherapie oder zeigt mit der Zeit vermindertes Ansprechen und zunehmende Intoleranz. Die Bildung von Antikörpern gegen die Biologika ist zum einen verantwortlich für diesen sekundären Wirkungsverlust und stellt weiters

auch ein Risiko für eventuelle Infusions-Reaktionen dar. Auch hier ist eine Kombinationstherapie von Vorteil, da sie das Ausmaß solcher immunogenen Reaktionen vermindern kann. Außerdem wurde gezeigt, dass sowohl das Anpassen der Dosis, als auch das Wechseln von einem TNF $\alpha$ -Blocker auf einen anderen wirksam bei der Verhinderung von Resistenzentwicklung sein kann (25).

### 1.3.7.3 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie bei CED ist dann indiziert, wenn andere Therapiemaßnahmen nicht (mehr) wirksam sind oder es zum Auftreten von Komplikationen kommt. Indikationen für eine chirurgische Intervention bei MC sind ein therapieresistenter, fortschreitender Verlauf oder Komplikationen, wie durch Strikturen entstandene Obstruktionen, Fisteln, Abszesse, Blutungen und bei Entstehung einer toxischen Colitis oder eines Megacolon auftretende Perforationen, welche einen operativen Noteingriff verlangen (44, 54). Studien besagen, dass innerhalb von dreizehn Jahren nach Krankheitsbeginn bei ca. 74% der MC-PatientInnen ein chirurgischer Eingriff gemacht werden muss. Dabei liegt die Rückfallquote in den darauffolgenden 10 Jahren bei etwa 30-50%. Auch bei CU sind die Indikationen für einen operativen Eingriff akute oder chronische schwere, therapieresistente Verläufe, starke nicht-kontrollierbare Blutungen, toxisches Megacolon und Perforation (44, 55, 56). Die Proktokolektomie mit Anlegen eines ilealen Pouchs ist heute die gängigste Methode bei der chirurgischen Sanierung einer CU bei Kindern und kann auch laparoskopisch durchgeführt werden. Alternativ kann in einigen Fällen auch eine ileorektale Anastomose angelegt werden (55, 57).

Im Gegensatz zur CU ist der MC auch durch chirurgische Interventionen nicht heilbar, jedoch führt eine Operation zur Besserung bzw. Prävention von schweren Symptomen und Komplikationen und dem weitgehenden Erhalt der Darmfunktion (58). Da eine Heilung nicht möglich ist, sollte eine radikale Resektion so gut es geht vermieden und eine darmerhaltende Minimalchirurgie bevorzugt werden. Demnach wird eine **segmentale Resektion** der befallenen Abschnitte und die Wiederherstellung der Kontinuität durch End-zu-End- Anastomosen angestrebt.

Im Bereich des Dünndarmes ist außerdem die sog. **Strikturoplastik** möglich, welche bei Vorhandensein von Strikturen angewendet wird. Dabei wird ein Längsschnitt gemacht, der dann quer wieder vernäht wird und unter Erhalt des Darmes wird die durch die Strikturen entstandene Stenose behoben. So wird auch das Entstehen eines *Kurzdarmsyndroms* verhindert, welches durch mehrfache Resektionen von Dünndarm verursacht werden kann, wobei wichtige Resorptionsfläche verloren geht und Mangelerscheinungen auftreten können (22, 59). Bei PatientInnen mit Pankolitis oder Befall des Rektums und Anus wird eine **Proktomie** mit Anlegen eines **Ileostomas** notwendig, was die Lebensqualität der PatientInnen erheblich beeinflusst, hinsichtlich der Rezidivrate jedoch eine deutlich bessere Prognose zeigt, als die darmsparenden Maßnahmen (58).

#### **1.4 AGE, CED und GS-Metabolismus**

Der GS-Metabolismus ist im Rahmen von intestinalen Erkrankungen häufig verändert. Die Ursache liegt darin, dass der GI-Trakt einen Teil des Enterohepatischen Kreislaufes darstellt und Schädigungen in diesem Bereich zu einer Störung dieses Regelkreises führen können. Bei den AGE und CED kommt es zu Entzündungen des Darmepithels, im Falle des MC besonders des terminalen Ileums, wodurch die Rückresorption der GS beeinflusst werden kann. Durch die verminderte Absorption der GS gelangen diese vermehrt ins Kolon. Dort stimulieren sie durch ihre osmotische Wirkung die Elektrolyt- und Wassersekretion und führen auch zu gesteigerter Motilität und folglich verkürzter Passage der Faeces. Dies resultiert in der sog. Chologen Diarrhö (*chologen*= von der Galle ausgehend) (60, 61). Durch den vermehrten Verlust an GS kommt es folglich auch zu einer gestörten Fettresorption, was sich zum einen in einer Steatorrhö (Fettstuhl), zum anderen in einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen manifestieren kann. Durch den intestinalen GS-Verlust wird auch eine vermehrte GS-Synthese in der Leber indiziert, was wiederum dazu führt, dass vermehrt GS ins Kolon gelangen. Dies und die bei CED aufgrund schwerer Verläufe durchgeführten Teilresektionen des Darmes können so einen veränderten GS-Metabolismus im Rahmen dieser Erkrankungen erklären (61, 62).

Ein Zusammenhang zwischen CED und GS-Metabolismus lässt sich auch auf molekularer Ebene herstellen. Hier spielt v.a. der Steroidrezeptor FXR eine Rolle, der durch GS aktiviert wird und in der GS-Homöostase eine entscheidende Rolle spielt (s.o.). Im Rahmen der CED kommt es durch die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, wie etwa TNF- $\alpha$  und IL-1, welche an den FXR binden, zu einer verminderten Expression des Rezeptors, wodurch es zu einer Inhibierung der GS-Synthese kommt (10, 63).

## ***1.5 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)***

Die Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronische Erkrankung der intra- und extrahepatischen Gallengänge, welche zu einer chronischen Cholestase mit Entzündung und Sklerose der Gallengänge und schließlich zur Entwicklung einer biliären Zirrhose führt. Sie ist häufig mit den CED, insbesondere der CU, assoziiert (64, 65).

### **1.5.1 Ätiologie**

Die Ätiologie der PSC ist unklar, die Krankheit wird mit verschiedenen Einflüssen und Pathologien in Zusammenhang gebracht. So scheinen immunologische Faktoren und Infektionen eine Rolle zu spielen und eine familiäre Häufung lässt auch auf den Einfluss genetischer Faktoren schließen (66, 67).

### **1.5.2 Epidemiologie**

Mit einer Inzidenz von ca. 0,2/100.000 ist die Häufigkeit der PSC bei Kindern und Jugendlichen um 20% geringer als bei den Erwachsenen. Dennoch ist sie eine wichtige Ursache für Mortalität und Morbidität bei Kindern und ein häufiger Grund für Lebertransplantationen im Kindesalter (68).

### 1.5.3 Klinik

Die klinische Präsentation der PSC im Kindesalter ist sehr variabel und manifestiert sich selten mit den typischen Cholestasezeichen (69). Häufig ist sie schwer zu unterscheiden von anderen Erkrankungen, wie etwa der Autoimmunhepatitis (AIH), welche ähnliche Symptome zeigt. In manchen Fällen überschneiden sich diese beiden Krankheitsbilder auch und bilden dann das sog. „*Overlap-Syndrom*“. Die PSC ist außerdem, wie bereits erwähnt, häufig mit den CED, v.a. mit einer CU assoziiert (65). Die meisten der Kinder und Jugendlichen mit PSC sind asymptomatisch oder haben unspezifische Symptome, wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit. Typische Symptome der PSC, wie Juckreiz und Ikterus, treten bei Kindern selten auf. Häufig ist die PSC ein Zufallsbefund, die sich durch eine Hepato- oder Splenomegalie im Rahmen einer klinischen Untersuchung oder durch ein auffälliges Labor bemerkbar macht (69). Bei fortschreitender Erkrankung kann es durch die zelluläre Destruktion zu einer Fibrose und Zirrhose der Leber kommen und als schwerste Komplikation auch ein cholangiozelluläres Karzinom auftreten (70).

### 1.5.4 Diagnose

Ein wichtiger diagnostischer Faktor für die PSC sind die **Laborwerte**, wie etwa die cholestatischen Parameter *Alkalische Phosphatase* (ALP), *Gamma-Glutamyltranspeptidase* (GGT) und das *Bilirubin*. Die GGT kann auch als wichtiger differentialdiagnostischer Faktor gesehen werden, da sie wie im *Journal of Gastroenterology and Hepatology* beschrieben wird, häufiger erhöht ist als bei einer AIH (65). Die ALP hingegen ist weniger aussagekräftig, da sie während des Knochenwachstums bei Kindern und Jugendlichen auch physiologisch erhöht ist und somit keinen verlässlichen Wert darstellt (68). Außerdem zeigten Studien, dass die ALP bei PSC-PatientInnen häufig im Normbereich liegt (69). Weiters können auch die Transaminasen *Aspartat-Aminotransferase* (AST) und *Alanin-Aminotransferase* (ALT) als Zeichen einer Leberschädigung im Blut erhöht sein. Wenn eine Assoziation mit bestimmten Auto-Antikörpern (Auto-AK), wie den ANA (Antinukleären AK), ANCA (Anti-Neutrophilen-cytoplasmatischen AK), SMA (smooth muscle antibodies) und LKM-1 (liver kidney microsomal type 1 antibody)

(65) vorliegt, sollte man an ein *Overlap-Syndrom* denken, welches später in eine PSC übergehen kann. Wichtig zur Beurteilung der Sklerose ist die Bildgebung und die Leber-Biopsie (68). Bei auffälliger Klinik und Laborwerten kann als erste Maßnahme eine **Sonographie** durchgeführt werden, bei welcher unter Umständen erweiterte Gallengänge beobachtet werden können (70). Als weitere Maßnahme wird die Magnetresonanztomographie (MRCP) angewandt, mit welcher sich Strikturen, Irregularitäten und Dilatationen der Gallengänge und weitere Veränderungen im Rahmen einer PSC nachweisen lassen (28, 68). Unter bestimmten Umständen und bei unklaren Befunden sollte eine invasivere Methode, die endoskopische retrograde Cholangiographie (ERCP) herangezogen werden. Zur Diagnose und besonders zur Differentialdiagnose zur AIH wird die **Leberbiopsie** als wichtige diagnostische Methode bei der PSC im Kindes- und Jugendalter durchgeführt. Hier können eine chronische Cholangitis mit Zelldestruktion, Proliferation, Fibrose und zirrhotische Zeichen diagnostiziert werden (69).

### 1.5.5 Therapie

Als medikamentöse Therapiemaßnahme der PSC wurde die Ursodeoxycholsäure (UDCA) als erfolgsversprechende Maßnahme verwendet. Diverse Studien beschrieben bei zu hoher Dosierung negative Wirkungen der UDCA auf die Erkrankung, was sich etwa in einer Verschlechterung der Leberwerte und einer erhöhten Rate an Komplikationen zeigte. Im Rahmen eines *Overlap-Syndroms* können auch Immunmodulatoren wie Corticosteroide und Azathioprin und auch Antibiotika wie Vancomycin diskutiert werden. Bisher gibt es keine effektive, heilende medikamentöse Therapie gegen PSC (68, 71). In laufenden Studien wird die Wirkung von Nor-UDCA, einer modifizierten Form der UDCA, untersucht (70). In einer Phase2-randomisierten-Studie konnten etwa positive Effekte auf die Krankheit beobachtet und im Vergleich zur UDCA bessere Resultate erzielt werden. Die Nor-UDCA könnte also in Zukunft eine mögliche Therapieoption darstellen (71).

Das Mittel der Wahl für die Therapie einer fortgeschrittenen PSC ist die **Lebertransplantation**, welche außerdem die bisher einzige kurative Maßnahme darstellt (72). Die Indikationen einer Transplantation müssen im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung erhoben werden. So gibt es Situationen, wie die dekompensierte Leberzirrhose, welche eine absolute Indikation darstellen, während andere Situationen, wie z.B. das Auftreten von Strikturen mit rezidivierende Cholangitiden kompliziertere Entscheidungsgrundlagen darstellen. Rezidive nach einer Lebertransplantation treten in gewissen Fällen auf, wobei Verlauf und Ausprägung, als auch das Alter des Kindes/Jugendlichen zum Zeitpunkt der Transplantation eine wichtige Rolle spielen (68, 72).

## **2 Material und Methoden**

### ***2.1 PatientInnenrekrutierung***

Die PatientInnen mit gastrointestinalen Krankheitsbildern werden in der Abteilung für Allgemeine Pädiatrie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz (Kinderklinik) betreut. Dort erfolgte die Rekrutierung der PatientInnen, die in diese Studie eingeschlossen wurden. Nach routinemäßigen Laboruntersuchungen wurde Restblut von PatientInnen, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, nicht verworfen, sondern im Tiefkühlschrank gesammelt. Die GS-Analyse erfolgte gesammelt am Klinischen Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik (KIMCL) bei Herrn. Doz. Dr. G. Fauler und seinem Team mittels Massenspektrometrie (s.u.). Es liegt ein Ethikvotum (24-549 ex 11/12) von der Ethikkommission Graz vor.

### ***2.2 Bestimmung von GS***

#### **2.2.1 Die Massenspektrometrie**

Die Massenspektrometrie ist eine Methode zur Analyse von chemischen Strukturen und Verbindungen. Durch sie kann ein qualitativer und quantitativer Nachweis an kleinen Substanzmengen erfolgen und so können damit die GS-Konzentrationen im Serum gemessen werden (74).

Ein Massenspektrometer besteht grundlegend aus Ionenquelle, Analysator und Detektor: In der Ionisierungsquelle werden aus einer Substanzprobe Ionen erzeugt, was durch verschiedene Methoden erfolgen kann, wie etwa durch die *Elektrostößionisation* und die *Elektrosprayionisation*. Im Anschluss werden die ionisierten Moleküle in einem elektrischen Feld beschleunigt und in den Analysator gegeben, wo sie aufgetrennt werden. Auch hier gibt es verschiedene Arten von

Analysatoren, u.a. das sog. *Quadrupol*, bestehend aus vier Stabelektroden. Darin werden die Ionen auf eine spiralförmige Bahn geleitet und nur jene mit einem bestimmten Verhältnis von Masse zu Ladung können das elektrische Feld in dem Quadrupol passieren und treffen auf den Detektor, in dem das Ionensignal erfasst und in ein Massenspektrum umgerechnet wird (73–75).

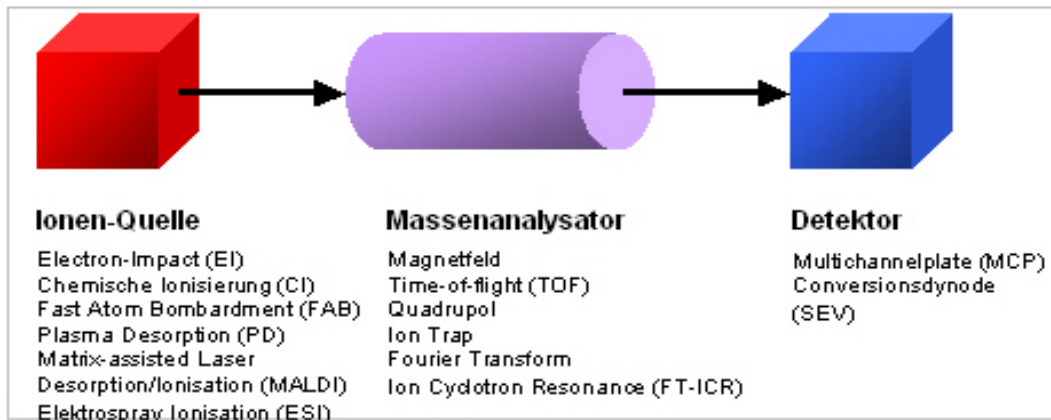


Abbildung 3: Massenspektrometrie (73)

## 2.2.2 Chromatographie

Die Chromatographie ist ein Trennverfahren, bei dem eine Stoffmenge in einer Trennsäule in eine stationäre und eine mobile Phase getrennt wird. Diese Trennung erfolgt aufgrund der unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeit der verschiedenen Substanzen entlang einer Strecke (76).

Die Gaschromatographie etwa ist für alle verdampfbaren Substanzen anwendbar, wobei es hier zu einer Verteilung des Stoffes in eine stationäre Phase, in Form einer Flüssigkeit oder eines festen Stoffes und in eine gasförmige mobile Phase kommt. Heute vor allem verwendet wird die Flüssigkeitschromatographie, die sog. HPLC (High performance liquid chromatography) (76, 77).

### 2.2.3 HPLC- High performance liquid chromatography

Bei dieser Methode kommt es zur Verteilung zwischen fester stationärer und flüssiger mobiler Phase. Die Probesubstanz wird mit der mobilen Phase, dem sog. *Laufmittel* in eine Trennsäule, in der sich die stationäre Phase befindet gepumpt. Je nach Wechselwirkung der Bestandteile der Probesubstanz mit der stationären Phase werden sie am Detektor zu unterschiedlichen Zeiten erfasst und am Chromatogramm in Form von „Peaks“ dargestellt. Diese unterschiedlichen Zeiten der Verweildauer werden als sog. „*Retentionszeiten*“ bezeichnet. Die Retentionszeit der Probesubstanz wird dann mit einem Standard verglichen, wodurch eine Identifikation der Substanz möglich wird (78, 79).

### 2.2.4 HPLCL- MS/MS

Da die Bestimmung der GS-Konzentrationen im Serum ein sehr anspruchsvolles Verfahren ist, einerseits durch die geringe Konzentration der GS im Serum, andererseits durch deren Komplexität, wird hier ein spezielles Trennverfahren mit der Massenspektrometrie kombiniert. Bei uns wird dabei die HPLC mit der sog. Tandem-Massenspektrometrie gekoppelt und dadurch nachweislich Spezifität und Sensitivität der Quantifizierung von GS im Serum erhöht. Bei der Tandem-Massenspektrometrie werden mehrere Analysatoren hintereinander gekoppelt. Mit dieser Methode können aus dem sog. GS-Profil die einzelnen GS bestimmt werden, wobei jene mit derselben Masse vor der Detektion chromatographisch aufgetrennt werden (80, 81).

## 2.3 Normwerte

Bisher gibt es in der Literatur kaum Normwerte oder Referenzbereiche für GS im Serum bei Kindern und Jugendlichen, die mit dem hier verwendeten Messverfahren bestimmt worden sind. Meine Studienkollegin B. Stering hat

schließlich ihre Diplomarbeit „Bestimmung von Normwerten der Gallensäuren im Serum bei Kindern und Jugendlichen“ an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz verfasst und hierin diese Normwerte bestimmt. Sie analysierte dabei 194 infektfreie Kinder- und Jugendliche und konnte feststellen, dass die GS-Werte im Serum altersabhängig sind. So zeigte sich in dieser Arbeit, dass die GS-Serum-Werte nach der Geburt kontinuierlich ansteigen und im Alter zwischen 6 und 24 Monaten ihre Höchstwerte erreichen. Danach sind die Werte wieder sinkend und ab dem 11. Lebensjahr sind sie dann konstant und keinen Schwankungen mehr ausgesetzt. Daraus ergab sich schließlich eine Einteilung der Kinder und Jugendlichen in 5 Altersgruppen (s. Tabelle 3-5). Die Ergebnisse der Diplomarbeit von B. Stering dienten uns als Vergleichsparameter, um definieren zu können, ob die gemessenen Werte mit der altersentsprechenden Vergleichspopulation übereinstimmen, oder aber erniedrigt bzw. erhöht sind (82, 83).

**Tabelle 3: Normwerte der Gesamt-GS**

<b>Alter</b>	<b>Normwerte (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>
<b>0-5 Monate</b>	3,9- 6,3
<b>6-24 Monate</b>	6,6- 9,4
<b>3-5 Jahre</b>	4,3- 6,4
<b>6-11 Jahre</b>	3,6- 5,1
<b>&gt; 11 Jahre</b>	3,1- 4,1

## **2.4 Statistik**

Eine statistische Auswertung wurde angestrebt. Aufgrund der geringen Fallzahl pro Gruppe wurden in den Auswertungen Trends beschrieben.

**Tabelle 4: Normwerte der Glycin-konjugierten GS**

<b>Altersgruppe</b>	<b>GCDC</b>	<b>GC</b>	<b>GDC</b>	<b>GUDC</b>	<b>GLC</b>
<b>0-5 Monate</b>	0,32-1,47	1,37-1,97	0,00-0,25	0,00-0,18	0,00-0,07
<b>6-24 Monate</b>	2,94-4,25	1,10-1,78	0,08-0,42	0,04-0,37	0,02-0,14
<b>3-5 Jahre</b>	1,54-2,54	0,73-1,26	0,10-0,36	0,11-0,36	0,04-0,13
<b>6-11 Jahre</b>	1,35-2,07	0,65-1,02	0,32-0,50	0,20-0,37	0,03-0,10
<b>&gt;11 Jahre</b>	0,99-1,46	0,42-0,67	0,26-0,38	0,19-0,31	0,07-0,11

**Tabelle 5: Normwerte der Taurin-konjugierten GS**

<b>Altersgruppe</b>	<b>TUDC</b>	<b>TC</b>	<b>TCDC</b>	<b>TDC</b>	<b>TLC</b>
<b>0-5 Monate</b>	0,00-0,05	0,48-0,70	1,14-1,93	0,02-0,13	-0,03-0,05
<b>6-24 Monate</b>	0,00-0,07	0,03-0,29	1,29-2,19	0,04-0,17	-0,004-0,09
<b>3-5 Jahre</b>	0,03-0,09	0,09-0,29	0,29-0,98	0,03-0,13	0,02-0,09
<b>6-11 Jahre</b>	0,03-0,07	0,00-0,13	0,00-0,47	0,06-0,13	0,04-0,09
<b>&gt;11 Jahre</b>	0,02-0,05	0,01-0,10	0,01-0,34	0,03-0,08	0,02-0,06

## 3 Ergebnisse – Resultate

### 3.1 PatientInnencharakterisierung

Insgesamt wurden 85 PatientInnen in die Studie eingeschlossen. Dabei wurden die PatientInnen je nach Erkrankung in verschiedene Gruppen eingeteilt, wodurch wir 2 große Gruppen unterscheiden können, welche in weitere Untergruppen eingeteilt wurden:

- A.** PatientInnen mit AGE
- B.** PatientInnen mit CED
  - B.1.** MC-PatientInnen
  - B.2.** CU-PatientInnen
  - B.3.** PSC-PatientInnen

Die Gruppe **A** umfasst 57 PatientInnen. Das Alter der Kinder und Jugendlichen in dieser Gruppe reicht von 10 Monaten bis 17 Jahren, das Geschlecht ist mit einem Verhältnis w:m= 29:28 ausgeglichen. Weiters wurde hier eine Unterteilung nach ursächlichem Keim durchgeführt (s.u.).

In die Gruppe **B** wurden 28 PatientInnen im Alter von 4 bis 18 Jahren eingeschlossen, wobei hier das männliche Geschlecht mit einem Anteil von 18 überwiegt. Diese Gruppe wurde weiter unterteilt in Gruppe **B.1** mit 13 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 18 Jahren und Gruppe **B.2** mit 15 PatientInnen im Alter von 11 bis 18 Jahren. 3 der PatientInnen aus der Gruppe B bilden zusätzlich eine weitere Untergruppe, die Gruppe **B.3**. Sie sind zwischen 10 und 15 Jahre alt.

**Tabelle 6: PatientInnencharakterisierung**

	<b>AGE</b>	<b>MC</b>	<b>CU</b>	<b>PSC</b>
<b>PatientInnenanzahl (n= 85)</b>	57	13	15	3
<b>Geschlecht (w/m)</b>	29/28	3/10	7/8	1/2
<b>Alter (Jahre)</b>	0-17	4-18	11-18	10-15

Zudem wurden die PatientInnen in die einzelnen Altersgruppen unterteilt, um sie mit den entsprechenden Normwerten vergleichen zu können (Abb.7).

**Tabelle 7: PatientInnencharakterisierung altersspezifisch**

<b>Altersgruppe</b>	<b>AGE (n=)</b>	<b>MC (n=)</b>	<b>CU (n=)</b>	<b>PSC (n=)</b>
<b>6-24 Monate</b>	13	/	/	/
<b>3-5 Jahre</b>	14	1	/	/
<b>6-11 Jahre</b>	16	2	/	1
<b>&gt;11 Jahre</b>	14	10	15	2

Im weiteren Verlauf wurden die GS in den einzelnen Gruppen altersspezifisch analysiert und ausgewertet.

## **3.2 Ergebnisse: Akute Darmerkrankungen**

### **3.2.1 Gesamt-GS: Gruppe A – PatientInnen mit AGE**

Im ersten Schritt der Datenanalyse wurden die Gesamt-GS-Werte der PatientInnen mit AGE (Gruppe A) ausgewertet. In Tabelle 8 sind diese zusammengefasst und altersspezifisch dargestellt. Bei größeren Abweichungen von den Normwerten wurde das GS-Profil näher untersucht.

**Tabelle 8: Gruppe A: Übersicht der Gesamt-GS-Serumwerte bei AGE**

<b>Altersgruppe</b>	<b>PatientInnenanzahl</b>	<b>Gesamt-GS</b> (in $\mu\text{mol/l}$ )	<b>Normwerte</b> (in $\mu\text{mol/l}$ )
<b>6-24 Monate</b>	13	5,3 ↓	6,6-9,4
<b>3-5 Jahre</b>	14	2,7 ↓	4,3-6,4
<b>6-11 Jahre</b>	16	1,9 ↓	3,6-5,1
<b>&gt;11 Jahre</b>	14	2,1 ↓	3,1-4,1

Es zeigt sich in dieser Gruppe in allen Altersgruppen eine verminderte Gesamt-GS-Konzentration im Serum, bezogen auf die gesunde Vergleichspopulation. Im weiteren Verlauf wurden die PatientInnen nach ursächlichen Erregern eingeteilt, um etwaige Unterschiede oder Besonderheiten festzustellen.

### **3.2.2 Gesamt-GS bei verschiedenen Erregern der AGE**

Bei den 57 PatientInnen der Gruppe A wurde im Rahmen der AGE-Diagnostik nach ursächlichen Keimen gesucht, dadurch entstanden die folgenden Untergruppen:

- a. viral
  - a.1. Norovirus (n=12)
  - a.2. Rotavirus (n=10)
  
- b. bakteriell
  - b.1. Campylobacter (n=5)
  - b.2. Shigellen (n=2)
  - b.3. Salmonellen (n=4)
  - b.4. EHEC (n=1)
  
- c. Rest (ohne Keimnachweis) (n=25)

**Tabelle 9: Gruppe a: Gesamt-GS-Werte bei viral induzierten AGE**

Alter	PatientInnenanzahl	Viral	Normwerte
6-24 Monate	9	5,2 ↓	6,6-9,4
3-5 Jahre	3	2 ↓	4,3-6,4
6-11 Jahre	7	2 ↓	3,6-5,1
> 11 Jahre	2	3,4	3,1-4,1

In der Gruppe der viral induzierten AGE (Gruppe a) zeigt sich in den ersten drei Altersgruppen wiederum eine verminderte Konzentration der Gesamt-GS im Serum, während sich die Werte bei den Patienten über 11 Jahren im Normbereich befinden. Bei der Auswertung waren in der Gruppe der 6-24 Monate alten Kinder 2 Patienten mit erhöhten Werten aufgefallen, jeweils einer aus der Gruppe a.1 (Norovirus) und einer aus der Gruppe a.2 (Rotavirus). Es konnte jedoch klinisch und laborchemisch kein wesentlicher Unterschied zu den anderen PatientInnen aus diesen Gruppen aufgezeigt werden. Außerdem wurde trotz dieser einzelnen erhöhten Werte dennoch ein Mittelwert berechnet, der *unterhalb* der Norm liegt.

**Tabelle 10: Gruppe b: Gesamt-GS-Werte bei bakteriell verursachten AGE**

Alter	PatientInnenanzahl	Bakteriell	Normwerte
6-24 Monate	1	17 ↑	6,6-9,4
3-5 Jahre	3	2,4 ↓	4,3-6,4
6-11 Jahre	1	1,8 ↓	3,6-5,1
> 11 Jahre	7	2,1 ↓	3,1-4,1

Tab.10 zeigt die PatientInnen mit einer bakteriell verursachten AGE (Gruppe b). Auch hier sind großteils verminderte Gesamt-GS-Serumwerte zu beobachten. Die Ausnahme bildet der einzige Patient, der in die Gruppe der 6-24 Monate alten Kinder- und Jugendlichen eingeschlossen werden konnte. Dieser litt an einer Campylobacter-induzierten AGE. Warum er im Gegensatz zu den anderen

PatientInnen in Gruppe b einen stark erhöhten Wert aufzeigt, konnte jedoch nicht erklärt werden.

**Tabelle 11: Gruppe c: Gesamt-GS-Werte bei AGE ohne Keimnachweis**

Alter	PatientInnenanzahl	Rest	Normwerte
6-24 Monate	3	1,4 ↓	6,6-9,4
3-5 Jahre	7	3,5 ↓	4,3-6,4
6-11 Jahre	8	1,9 ↓	3,6-5,1
> 11 Jahre	5	1,4 ↓	3,1-4,1

Bei den PatientInnen aus Gruppe c (Tab.11) konnte kein ursächlicher Keim für die AGE nachgewiesen werden. Sie weisen in allen Altersgruppen verminderte Gesamt-GS-Serumwerte in Bezug auf die gesunde Vergleichspopulation auf. Lediglich eine Patientin in der Gruppe der 3- 5-Jährigen zeigte eine erhöhte Gesamt-GS-Konzentration, welche jedoch weder klinisch noch laborchemisch genauer erklärbar ist.

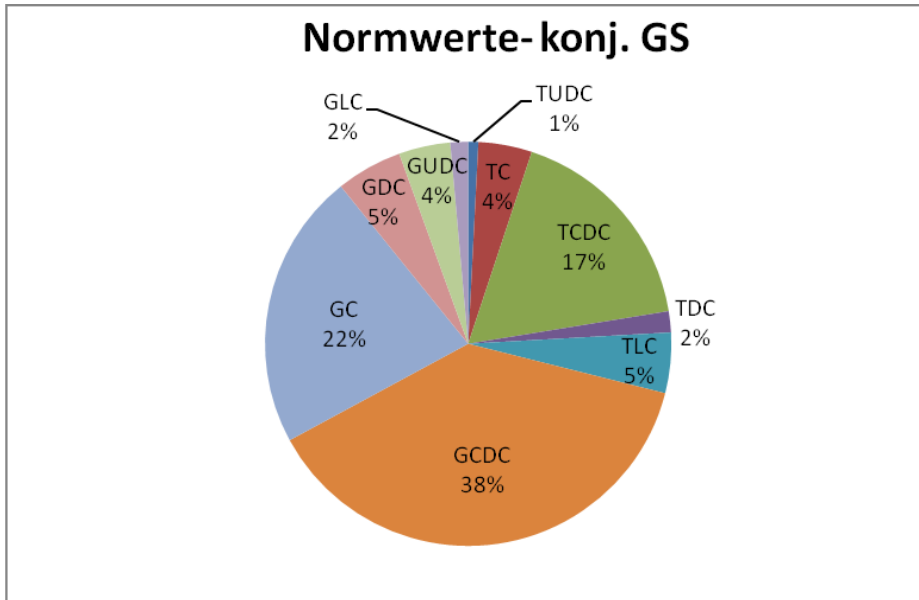
Es ist somit zusammenfassend zu sagen, dass unabhängig von der Ursache der AGE und vom Alter der PatientInnen die GS-Werte im Serum bei AGE vermindert sind. Im weiteren Verlauf wurden die einzelnen GS ausgewertet und die Profile der konjugierten GS näher betrachtet.

### 3.2.3 Konjugierte GS bei verschiedenen Erregern der AGE

Durch die Auswertung der einzelnen GS können die Werte der primären und sekundären Glycin- und Taurin-konjugierten GS beschrieben und somit die Veränderungen der Gesamt-GS-Konzentrationen genauer beurteilt werden. Die folgenden Abbildungen zeigen den prozentuellen Anteil der einzelnen konjugierten GS an den Gesamt-GS. Zur besseren Interpretation werden außerdem die Werte der gesunden Vergleichspopulation als Kontrollgruppe dargestellt (Abb.4).

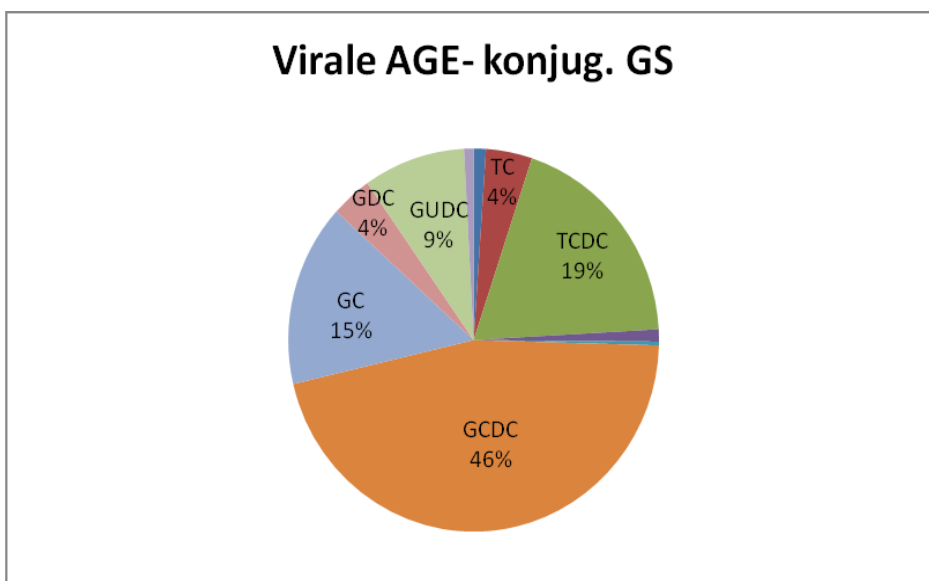
Aufgrund der geringen PatientInnenanzahl wurden die Altersgruppen hier zusammengefasst.

**Abbildung 4: Verteilung der konjugierten GS (in%) in der gesunden Kontrollgruppe**



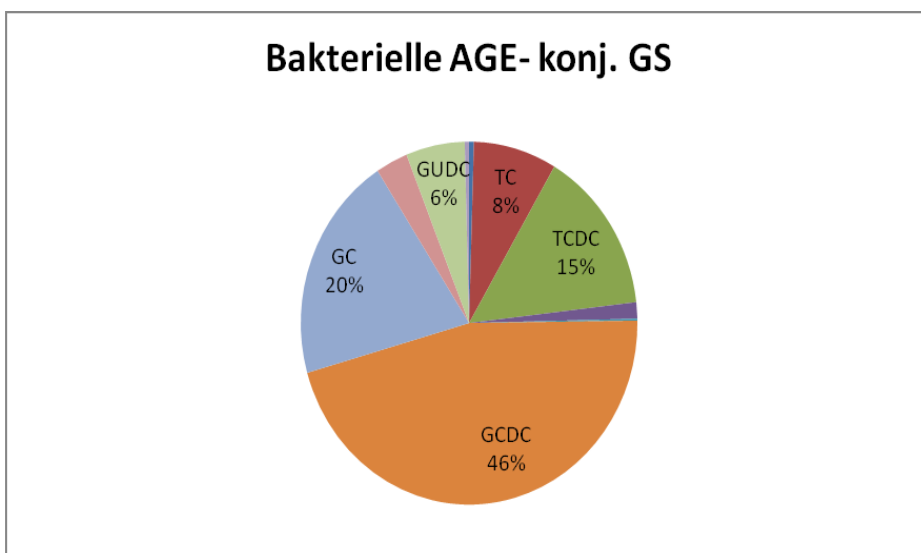
In der gesunden Vergleichspopulation zeigt sich primär eine Dominanz der Glycin-konjugierten GS im Serum. Weiters ist zu sehen, dass die primären GS (GCDC, GC, TCDC) den größten Anteil darstellen.

**Abbildung 5: Verteilung der konjugierten GS (in %) bei viral induzierten AGE**

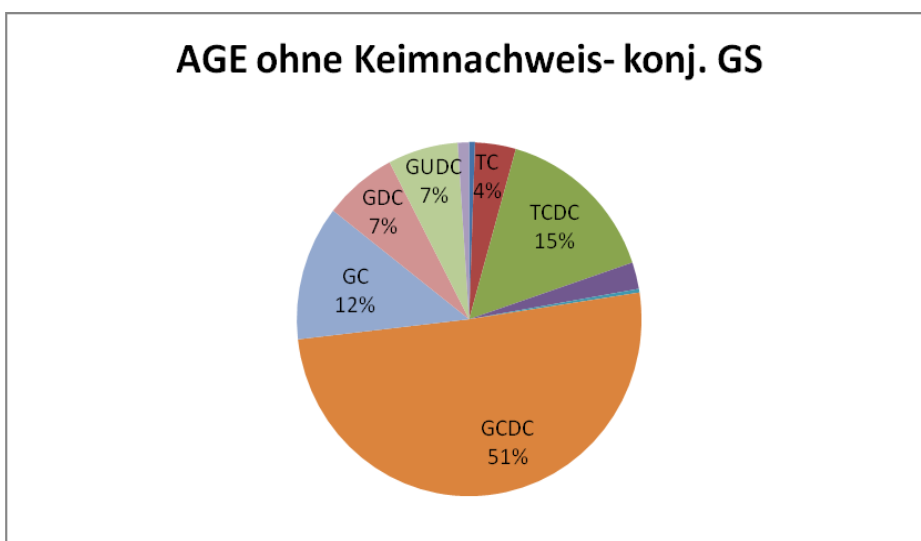


Die Abb. 5 bis 7 zeigen wiederum die unterschiedlichen Erreger der AGE. Es ist hier zu beobachten, dass bei der prozentuellen Verteilung der einzelnen GS keine großartigen Unterschiede im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zu beobachten sind. Auch hier bilden die Glycin-konjugierten GS und allem voran die primären GS GCDC, GC und TCDC den Hauptanteil. Besonders die GCDC zeigt in Gruppe a und b mit einem Wert von 46%, in Gruppe c sogar von 51% eine deutliche Dominanz. Die sekundäre GS TLC ist im Unterschied zur gesunden Vergleichspopulation kaum nachzuweisen.

**Abbildung 6: Verteilung der konjugierten GS (in %) bei bakteriell verursachten AGE**



**Abbildung 7: Verteilung der konjugierten GS (in %) bei AGE ohne Keimnachweis**



### 3.3 Ergebnisse: CED

#### 3.3.1 Gesamt-GS: Gruppe B.1 - PatientInnen mit MC

Im nächsten Schritt wurden die GS-Werte der Kinder und Jugendlichen mit CED (Gruppe B) ausgewertet. In Tab. 12 sind die Gesamt-GS-Serumwerte der MC-PatientInnen (Gruppe B.1) altersspezifisch dargestellt. Bei ausgeprägten Abweichungen von der Norm wurde das GS-Profil näher untersucht. Diese Gruppe umfasst 13 PatientInnen. Zur besseren Übersicht wurden diese einzeln mit ihren jeweiligen Werten aufgelistet und nach entsprechenden Altersgruppen geordnet.

**Tabelle 12: Gruppe B.1: Übersicht der Gesamt-GS- Serumwerte**

Altersgruppe	Pat.	Gesamt GS ( $\mu\text{mol/l}$ )		Normwerte
3-5 Jahre	1	2,9	↓	4,3-6,4
6-11 Jahre	2	3,4	↓	3,6-5,1
	3	13,3	↑	3,6-5,1
> 11Jahre	4	1,7	↓	3,1-4,1
	5	2,7	↓	3,1-4,1
	6	0,8	↓	3,1-4,1
	7	4,2		3,1-4,1
	8	6,9	↑	3,1-4,1
	9	3,2		3,1-4,1
	10	5,6	↑	3,1-4,1
	11	1,6	↓	3,1-4,1
	12	1,2	↓	3,1-4,1
	13	83	↑	3,1-4,1

In der Gruppe B.1 zeigen lediglich 2 PatientInnen normale Werte, 7 PatientInnen zeigen verminderte, 4 erhöhte Werte im Vergleich zur gesunden

Vergleichspopulation. Patient 13 zeigt mit 83 µmol/l einen stark erhöhten Wert, worauf in Kapitel 3.3.8 näher eingegangen wird. Eine genauere Interpretation der veränderten Gesamt-GS-Werte wird durch die folgende Darstellung der einzelnen konjugierten GS ermöglicht. Zusätzlich wurden die PatientInnen nach ihrem jeweiligen Gesamt-GS-Wert geordnet, um eine bessere Übersicht zu gewährleisten.

### 3.3.2 Gruppe B.1: Glycin-konjugierte GS bei MC

Die Tabellen 13 bis 15 zeigen, dass die Glycin-konjugierten GS größtenteils Veränderungen aufweisen, die besonders die primäre GS GC und die sekundären GS GDC und GUDC betreffen. Die sekundäre GS GLC ist bei den meisten der MC-PatientInnen nicht im Serum nachweisbar.

**Tabelle 13: Glycin-konjugierte-GS bei PatientInnen mit verminderten Gesamt-GS**

Pat.	GCDC	GC	GDC	GUDC	GLC
1	1,5	0,5 ↓	0,2	0,3	0 ↓
2	0,8 ↓	1	0,1 ↓	0,3	0,1
4	0,8 ↓	0,2 ↓	0,1 ↓	0 ↓	0,05 ↓
5	1,5	0,3 ↓	0,2	0 ↓	0 ↓
6	0,3	0,1 ↓	0,03 ↓	0,03 ↓	0 ↓
11	0,9	0,2 ↓	0,04 ↓	0,2	0 ↓
12	0,6 ↓	0 ↓	0,1 ↓	0 ↓	0 ↓

Tab. 13 zeigt die PatientInnen mit verminderten Gesamt-GS, welche auch hier im GS-Profil der Glycin-konjugierten GS mit großteils verminderten Werten auffallen, wobei v.a. GC und GDC erniedrigt sind. Die GLC ist, wie bereits erwähnt bei den meisten dieser gar nicht vorhanden. Bei den Patienten 4 und 12 ist keine der Glycin-konjugierten GS im Normbereich.

**Tabelle 14: Glycin-konjugierte GS bei PatientInnen mit erhöhten Gesamt-GS**

Pat.	GCDC	GC	GDC	GUDC	GLC
3	3,7 ↑	1,8 ↑	0,2 ↓	4,5 ↑	0
8	2,3 ↑	1,2 ↑	0,2	0,7 ↑	0 ↓
10	1	1,3 ↑	0,5 ↑	0 ↓	0,2 ↑
13	15 ↑	7 ↑	0,1 ↓	54 ↑	0,04 ↓

Die PatientInnen mit erhöhten Gesamt-GS-Werten (Tab. 14) zeigen ebenfalls Veränderungen der Glycin-konjugierten GS, die sowohl erhöhte, aber auch vereinzelt erniedrigte Werte beinhalten. Die primäre GS GC ist hier bei allen, GCDC und GUDC bei fast allen PatientInnen erhöht. Patient 13 fällt mit stark erhöhten Werten auf, die GUDC ist hier mit einem Wert von 54 µmol/l massiv über der Norm.

**Tabelle 15: Glycin-konjugierte GS bei PatientInnen mit normalen Gesamt-GS**

Pat.	GCDC	GC	GDC	GUDC	GLC
7	1,8 ↑	0,9 ↑	0,1 ↓	0 ↓	0,1
9	1,5	0,5	0,1 ↓	0,2	0 ↓

Auch bei den PatientInnen mit normalen Gesamt-GS weichen die Werte in diesem Profil von den Normwerten ab. Bei Patient 7 sind bis auf die GLC alle Glycin-konjugierten GS verändert.

### 3.3.3 Gruppe B.1: Taurin-konjugierte GS bei MC

Bei den Taurin-konjugierten GS (Tab. 16 bis 18) zeigen sich ebenfalls Veränderungen. Besonders die primäre Taurin-konjugierte GS TC und die sekundären GS TUDC und TLC waren bei einigen unserer PatientInnen nicht im Serum nachweisbar.

**Tabelle 16: Taurin-konjugierte GS bei PatientInnen mit verminderten Gesamt-GS**

Pat.	TUDC	TC	TCDC	TDC	TLC
1	0 ↓	0,1	0,1 ↓	0 ↓	0 ↓
2	0,05	0,2 ↑	0 ↓	0,4 ↑	0,4 ↑
4	0 ↓	0,1	0,1	0,05	0,05
5	0 ↓	0 ↓	0,1	0,1	0 ↓
6	0,01 ↓	0,1	0,1	0,02 ↓	0,01 ↓
11	0 ↓	0 ↓	0,03	0,02 ↓	0 ↓
12	0 ↓	0 ↓	0,05	0 ↓	0,01 ↓

Bei den PatientInnen mit verminderten Gesamt-GS-Werten zeigen sich mit Ausnahme der TCDC fast im gesamten Profil Veränderungen, die v.a. erniedrigte Werte bzw. nicht nachweisbare GS beinhalten. Lediglich Patient 2 zeigt ein erhöhtes TC, TDC und TLC. TUDC ist bei 5 von diesen 7 PatientInnen gar nicht im Serum nachweisbar.

**Tabelle 17: Taurin-konjugierte GS bei PatientInnen mit erhöhten Gesamt-GS**

Pat.	TUDC	TC	TCDC	TDC	TLC
3	0,1	0,25 ↑	0,1	1,4 ↑	0,05
8	0 ↓	0 ↓	0,1	0,1	0 ↓
10	0 ↓	0 ↓	0,2	0,1	0 ↓
13	1,8 ↑	1 ↑	1,9 ↑	0,03	0 ↓

Bei den PatientInnen mit erhöhten Gesamt-GS sind bei PatientIn 8 und 10 die sekundären Taurin-konjugierten GS TUDC und TLC und die primäre GS TC nicht nachweisbar, Patient 3 und besonders Patient 13 zeigen beide teilweise erhöhte Werte.

**Tabelle 18: Taurin-konjugierte GS bei PatientInnen mit normalen Gesamt-GS**

Pat.	TUDC	TC	TCDC	TDC	TLC
7	0 ↓	0,1	0,4	0,1	0 ↓
9	0,1	0 ↓	0,02	0,2 ↑	0,1 ↓

Es kann zusammenfassend gesagt werden, dass die Veränderungen der Gesamt-GS in Gruppe B.1 primär auf Schwankungen der Glycin-konjugierten-GS-Werte zurückzuführen sind, während die Taurin-konjugierten häufiger gar nicht im Serum nachweisbar sind.

### 3.3.4 Gesamt-GS: Gruppe B.2 - PatientInnen mit CU

Im nächsten Schritt wurden die Gesamt-GS-Werte der 15 CU-PatientInnen (Gruppe B.2) ausgewertet (Tab. 19). Die PatientInnen sind wiederum einzeln aufgelistet, um einen besseren Überblick zu erlangen.

**Tabelle 19: Gruppe B.2: Übersicht der Gesamt-GS-Serumwerte bei CU**

Altersgruppe	Pat.	Gesamt-GS (µmol/l)	Normwerte
> 11 Jahre	1	1 ↓	3,1- 4,1
	2	3,2	3,1- 4,1
	3	7 ↑	3,1- 4,1
	4	1,4 ↓	3,1-4,1
	5	1 ↓	3,1-4,1
	6	3,7	3,1-4,1

7	3,5		3,1- 4,1
8	191	↑	3,1-4,1
9	1,8	↓	3,1-4,1
10	6	↑	3,1- 4,1
11	2,3	↓	3,1- 4,1
12	2,8	↓	3,1-4,1
13	6,4	↑	3,1-4,1
14	2,2	↓	3,1-4,1
15	1,9	↓	3,1-4,1

Es zeigen sich in Gruppe B.2 8 PatientInnen mit erniedrigten Gesamt-GS-Werten im Serum, 4 mit erhöhten Werten, davon eine (Patientin 8) mit massiv erhöhten und 3 PatientInnen, bei denen die Gesamt-GS-Konzentrationen im Normbereich liegen. Um die Veränderungen der Gesamt-GS-Werte besser zu verstehen, sind im folgenden wieder die einzelnen konjugierten GS ausgewertet und als GS-Profile dargestellt worden. Dabei wurde zur besseren Übersicht auch hier eine Unterteilung je nach Art der Veränderung des Gesamt-GS-Wertes vorgenommen (Tab. 20 bis 25).

### 3.3.5 Gruppe B.2: Glycin-konjugierte GS bei CU

In den Tab. 20 bis 22 ist zu sehen, dass in Gruppe B.2 bei allen Glycin-konjugierten GS veränderte Werte gemessen werden konnten. Die sekundären GS GDC und GUDC sind bei fast allen PatientInnen von der Norm abweichend oder nicht nachweisbar, GLC konnte beim Großteil gar nicht nachgewiesen werden und auch die primären GS GCDC und GC sind bei den meisten PatientInnen verändert.

**Tabelle 20: Glycin-konjugierte GS bei PatientInnen mit verminderten Gesamt-GS**

Pat.	GCDC	GC	GDC	GUDC	GLC
1	0,1 ↓	0 ↓	0,05 ↓	0,1 ↓	0,03 ↓
4	1	0,3 ↓	0 ↓	0,1 ↓	0 ↓
5	0,3 ↓	0,1 ↓	0,1 ↓	0 ↓	0 ↓
9	0,5 ↓	0,5	0 ↓	0,1 ↓	0 ↓
11	1,2	0,4	0,02 ↓	0,25	0 ↓
12	1,4	0,9 ↑	0,05 ↓	0 ↓	0 ↓
14	1,5	0,3 ↓	0 ↓	0,02 ↓	0,03 ↓
15	1,3	0,4	0 ↓	0,04 ↓	0 ↓

Die PatientInnen mit verminderten Gesamt-GS (s.o.) zeigen vermehrt erniedrigte Glycin-konjugierte GS-Werte bzw. nicht nachweisbare GS (lediglich Patient 12 hat eine erhöhte GC).

**Tabelle 21: Glycin-konjugierte GS bei PatientInnen mit erhöhten Gesamt-GS**

Pat.	GCDC	GC	GDC	GUDC	GLC
3	5,4 ↑	0,3 ↓	0 ↓	0,4 ↑	0 ↓
8	39,6 ↑	9 ↑	0,1 ↓	100 ↑	0,1
10	3,4 ↑	1 ↑	0 ↓	0 ↓	0 ↓
13	1,4	2 ↑	0,4	0,2	0,3 ↑

Die PatientInnen mit erhöhten Gesamt-GS-Werten im Serum zeigen sowohl erhöhte aber auch verminderte Werte der Glycin-konjugierten GS, es ist bei diesen kein einheitlicher Trend erkennbar. Bei Patient 10 fällt auf, dass keine der sekundären GS im Serum nachweisbar ist. Patientin 8 sticht mit extrem hohen Werten heraus, welche in erster Linie die GUDC (=100 µmol/l) aber auch die GCDC und weniger stark die GC betreffen.

**Tabelle 22: Glycin-konjugierte GS bei PatientInnen mit normalen Gesamt-GS**

Pat.	GCDC	GC	GDC	GUDC	GLC
2	1,7 ↑	0,2 ↓	0,5 ↑	0,1 ↓	0 ↓
6	1,8 ↑	0,6	0,4	0,04 ↓	0,04 ↓
7	1,9 ↑	0,6	0,4	0,02 ↓	0 ↓

Die PatientInnen mit normalen Gesamt-GS-Werten weisen ebenfalls Abweichungen auf, so sind bei allen diesen die primäre GS GCDC erhöht, die sekundären GS GUDC und GLC erniedrigt bzw. nicht nachweisbar.

### 3.3.6 Gruppe B.2: Taurin-konjugierte GS bei CU

Im Profil der Taurin-konjugierten GS fällt auf, dass v.a. die sekundären GS (TUDC, TDC und TLC) bei den meisten PatientInnen nicht im Serum nachzuweisen sind, bzw. von der Norm abweichen.

**Tabelle 23: Taurin-konjugierte GS bei PatientInnen mit verminderten Gesamt-GS**

Pat.	TUDC	TC	TCDC	TDC	TLC
1	0 ↓	0 ↓	0,04	0 ↓	0 ↓
4	0 ↓	0 ↓	0,1	0 ↓	0 ↓
5	0 ↓	0 ↓	0 ↓	0 ↓	0 ↓
9	0 ↓	0,03	0,04	0 ↓	0 ↓
11	0 ↓	0,1	0,1	0,01 ↓	0,01 ↓
12	0 ↓	0,1	0,2	0 ↓	0 ↓
14	0,01 ↓	0,02	0,03	0 ↓	0,01 ↓
15	0 ↓	0 ↓	0,03	0 ↓	0 ↓

Bei den PatientInnen mit erniedrigten Gesamt-GS-Werten sind diese und teilweise auch die primären konjugierten GS (TC, TCDC) vermindert oder größtenteils nicht

nachweisbar, bei Patient 5 etwa sind gar keine Taurin-konjugierten GS im Serum messbar, bei PatientIn 1, 4 und 15 lediglich die TCDC.

**Tabelle 24: Taurin-konjugierte GS bei PatientInnen mit erhöhten Gesamt-GS**

Pat.	TUDC	TC	TCDC	TDC	TLC
3	0 ↓	0 ↓	0,3	0 ↓	0 ↓
8	7 ↑	1,8 ↑	6 ↑	2 ↑	0 ↓
10	0 ↓	0 ↓	1,4 ↑	0 ↓	0 ↓
13	0,2 ↑	0 ↓	0 ↓	0,2 ↑	0,1

Bei den PatientInnen mit erhöhten Gesamt-GS im Serum sind die Taurin-konjugierten GS im Serum teilweise erhöht, oft aber auch gar nicht nachzuweisen. So fällt bei 2 dieser PatientInnen (3 und 10) auf, dass lediglich die TCDC gemessen werden konnte, bei Patient 13 konnten keine der primären GS (TC und TCDC) nachgewiesen werden. Patientin 8 zeigt auch hier wiederum stärker erhöhte Werte, welche (äquivalent zu den Glycin-konjugierten GS) die TUDC, TCDC und die TC betreffen.

**Tabelle 25: Taurin-konjugierte GS bei PatientInnen mit normalen Gesamt-GS**

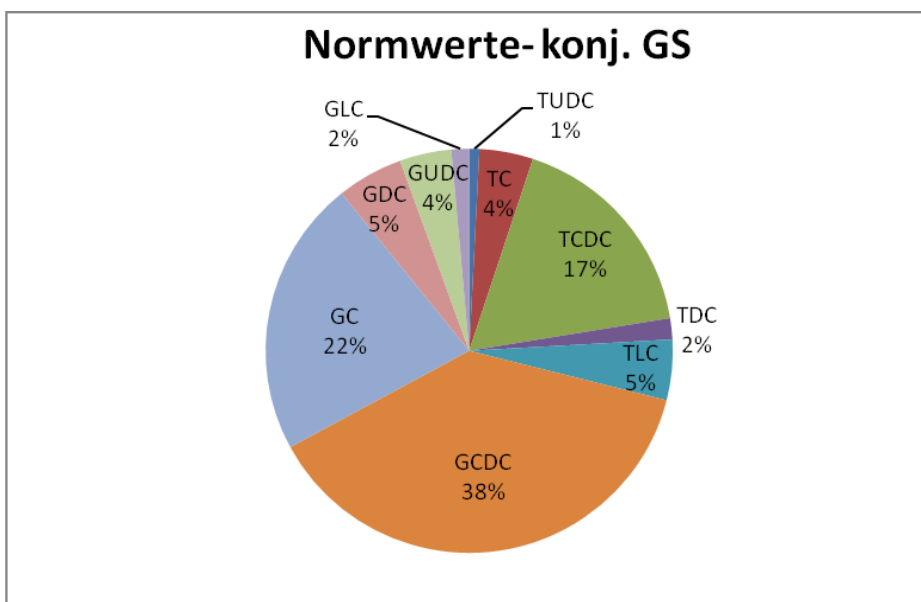
Pat.	TUDC	TC	TCDC	TDC	TLC
2	0 ↓	0,03	0,2	0,1	0 ↓
6	0 ↓	0,04	0,2	0,03	0,01 ↓
7	0 ↓	0,05	0,2	0,03	0 ↓

Es ist auch in Gruppe B.2 zu beobachten, dass die abweichenden Werte der Gesamt-GS wiederum primär auf Veränderungen im GS-Profil der Glycin-konjugierten GS zurückzuführen sind. Die Taurin-konjugierten GS sind häufiger nicht nachweisbar.

Im Folgenden wird, wie bei den AGE auch, der prozentuelle Anteil der konjugierten primären und sekundären GS aufgezeigt und somit die Verteilung der einzelnen GS übersichtlicher dargestellt. Die Werte der gesunden Vergleichspopulation werden zur besseren Übersicht und zum besseren Vergleich auch hier nochmals dargestellt.

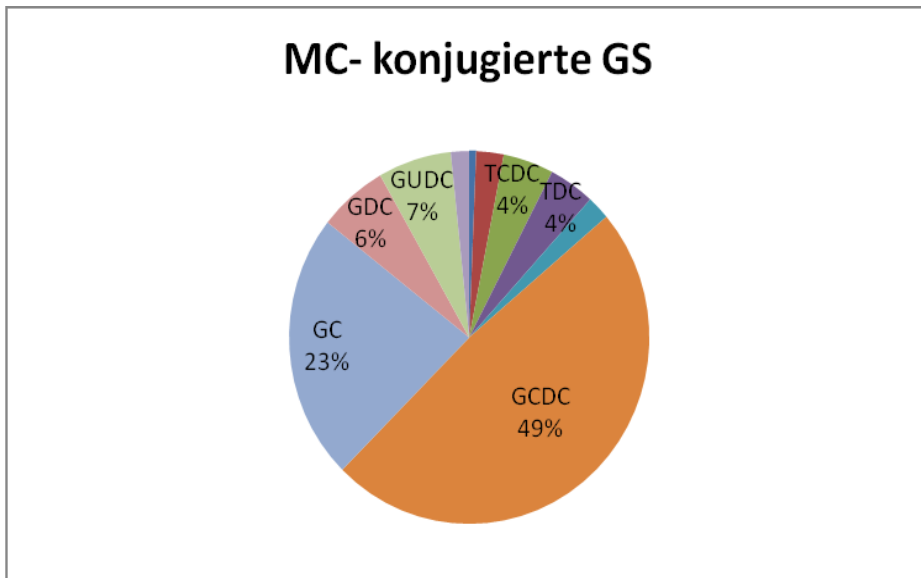
### 3.3.7 Verteilung der konjugierten GS bei CED

Abbildung 8: Verteilung der konjugierten GS (in %) in der gesunden Kontrollgruppe



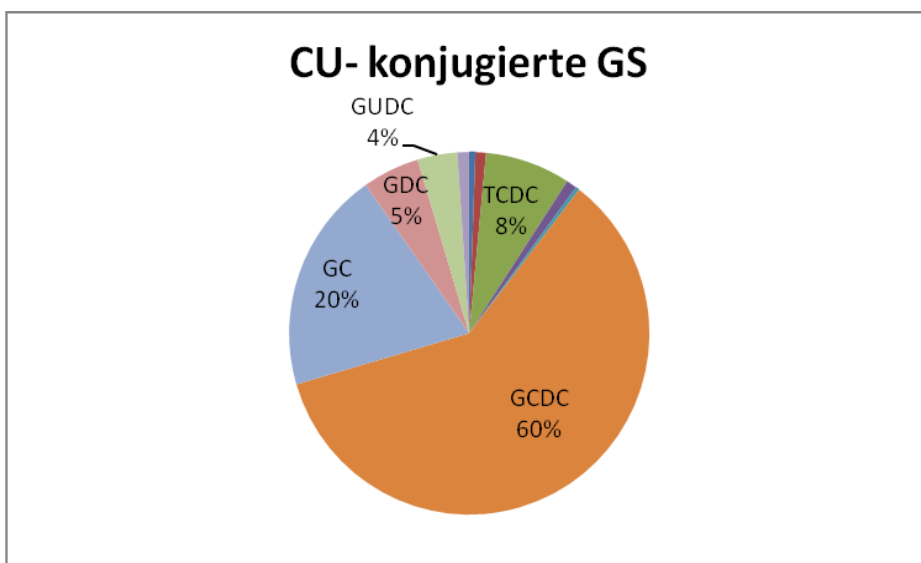
Bei den Kindern und Jugendlichen mit MC zeigt sich im Vergleich zur Normalpopulation auch hier eine eindeutige Mehrheit an primären GS, die insbesondere die GCDC mit einem Anteil von 49% und auch die GC mit einem Anteil von 23% betreffen. Insgesamt ist außerdem eine eindeutig größere Präsenz an Glycin-konjugierten GS gegenüber der Taurin-konjugierten GS zu verzeichnen.

**Abbildung 9: Verteilung der konjugierten GS (in %) bei MC-PatientInnen**



Die Gruppe der CU-PatientInnen zeigt ein ähnliches Bild, wobei hier die primäre GS GCDC mit einem Anteil von 60% die absolute Mehrheit bildet. Auch die primäre GS GC hat mit 20% einen wesentlichen prozentuellen Anteil, was jedoch im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe keinen Unterschied darstellt (s. Abb. 8). Bei dieser PatientInnen-Gruppe ist die stärkste Dominanz an Glycin-konjugierten GS gegenüber der Taurin-konjugierten GS zu beobachten.

**Abbildung 10: Verteilung der konjugierten GS (in %) bei CU- PatientInnen**



### 3.3.8 Gesamt-GS: Gruppe B.3 – PatientInnen mit PSC

In Tab. 26 wurden die PatientInnen, welche aus Gruppe B (CED-PatientInnen) stammen und mit stark, tlw. sogar massiv erhöhten Gesamt-GS-Werten aufgefallen sind nochmals als eigene Gruppe dargestellt. Diese PatientInnen leiden neben einer CED zusätzlich an einer PSC, wodurch sich die starke Abweichung der GS-Werte von der Norm erklären lässt (s.u.).

**Tabelle 26: Gruppe B.3: Übersicht der Gesamt-GS-Serumwerte bei PSC**

Altersgruppe	Patient	Gesamt-GS ( $\mu\text{mol/l}$ )	Normwerte
6-11 Jahre	3	13 ↑	3,6-5,1
>11Jahre	13	83 ↑	3,1-4,1
	8	191 ↑	3,1-4,1

Die PatientInnen aus Gruppe B.3 zeigen unterschiedlich stark erhöhte Werte. Patient 3, welcher aus der Gruppe der MC-PatientInnen stammt, zeigt mit 13  $\mu\text{mol/l}$  eine starke Abweichung von der Norm, Patient 13, ebenfalls MC-Patient und Patientin 8 aus der Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit CU zeigen jeweils massiv erhöhte Gesamt-GS-Werte. In Folge werden wiederum die GS-Profile aufgezeigt und die konjugierten GS beurteilt.

### 3.3.9 Gruppe B.3: Glycin-konjugierte GS bei PSC

In Tab. 27 ist das Profil der Glycin-konjugierten GS dargestellt. Es fällt auf, dass sowohl die primären konjugierten GS GCDC und GC, als auch die sekundäre GS GUDC bei allen PSC-PatientInnen erhöht sind. Bei PatientIn 8 und 13 ist die GCDC stark, die GUDC massiv erhöht, was auf eine Therapie mit UDCA schließen lässt. Die sekundäre GS GDC ist hingegen bei allen drei PatientInnen im Serum vermindert.

**Tabelle 27: Glycin-konjugierte GS bei PatientInnen mit PSC**

Pat.	GCDC	GC	GDC	GUDC	GLC
3	3,7 ↑	1,8 ↑	0,2 ↓	4,5 ↑	0
13	15 ↑	7 ↑	0,1 ↓	54 ↑	0,04 ↓
8	39,6 ↑	9 ↑	0,1 ↓	100 ↑	0,1

### 3.3.10 Gruppe B.3: Taurin-konjugierte GS bei PSC

Im Profil der Taurin-konjugierten GS (Tab. 28) zeigen sich beinahe alle GS im Serum erhöht, die primäre GS TC bei allen drei PatientInnen. Einzig die sekundäre GS TLC ist bei zwei der PSC-PatientInnen nicht im Serum nachweisbar. Insgesamt sind hier weniger große Abweichungen von der Norm zu beobachten.

**Tabelle 28: Taurin-konjugierte GS bei PatientInnen mit PSC**

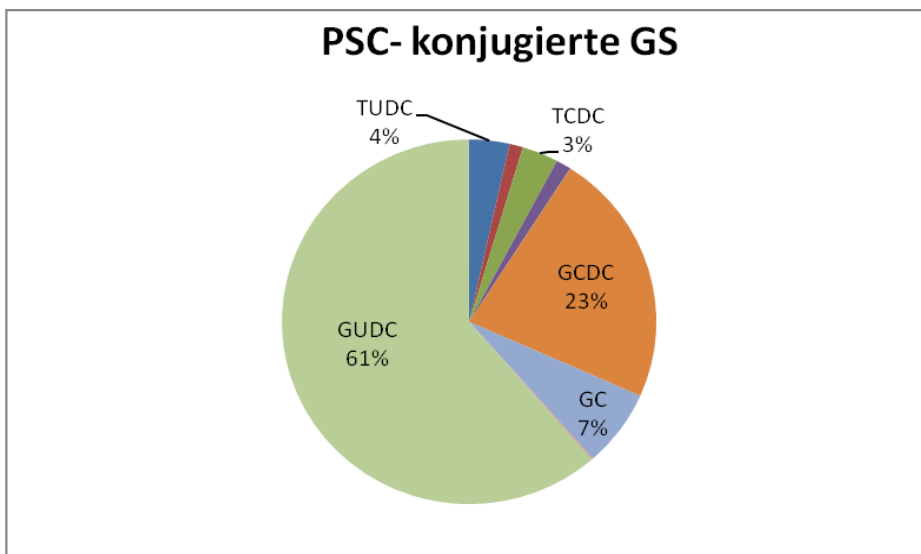
Pat.	TUDC	TC	TCDC	TDC	TLC
3	0,1	0,25 ↑	0,1	1,4 ↑	0,05
13	1,8 ↑	1 ↑	1,9 ↑	0,03	0 ↓
8	7 ↑	1,8 ↑	6 ↑	2 ↑	0 ↓

Die Ursache für die stark erhöhten Werte in Gruppe B.3 sind somit vor allem auf Veränderungen im Profil der Glycin-konjugierten GS und hier ganz besonders der GUDC zurückzuführen. Nachfolgend wird wieder die prozentuelle Verteilung der konjugierten GS dargestellt (Abb. 11).

Im Unterschied zu den PatientInnen aus Gruppe A (AGE), B.1 (MC) und B.2 (CU) zeigen sich bei dieser Verteilung bei den Kindern und Jugendlichen mit PSC (Gruppe B.3) stärkere Abweichungen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (s. Abb. 4 und 8). Es sind auch hier die Glycin-konjugierten GS in der absoluten

Mehrheit gegenüber der Taurin-konjugierten GS, hier zeigt sich im Unterschied jedoch eine eindeutige Dominanz der sekundären GS GUDC mit einem Anteil von 61%. Die in der gesunden Vergleichspopulation mehrheitlich vorhandenen primären GS GCDC und GC sind bei diesen PatientInnen somit mit einem geringeren prozentuellen Anteil vertreten.

**Abbildung 11: Verteilung der konjugierten GS (in %) bei PSC-PatientInnen**



## 4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (GI-Trakt) im Kindes- und Jugendalter und dem GS-Stoffwechsel zu untersuchen. Da der GI-Trakt einen Teil des Enterohepatischen Kreislaufes darstellt, war unsere Frage, ob entzündliche Veränderungen in diesem Bereich zu einer wesentlichen Störung dieses Kreislaufes führen und konsekutiv den GS-Metabolismus beeinflussen. Unsere Kernfrage war schließlich, ob es Unterschiede zwischen akuten und chronischen Erkrankungen des Darmes hinsichtlich der Veränderungen der Gesamt-GS-Serumwerte und der einzelnen GS gibt.

Die 85 PatientInnen wurden in 2 große Gruppen, die der akuten und die der chronischen GI-Erkrankungen und weiters in Untergruppen eingeteilt, um so die Werte zwischen diesen aussagekräftig miteinander vergleichen zu können. In allen Gruppen waren Abweichungen von der Norm zu beobachten. Jedoch ist zu erwähnen, dass die Werte bis auf einzelne Ausnahmen keine extremen Veränderungen zeigten.

Bei den **AGE's** konnten bis auf einzelne Ausnahmen einheitlich verminderte Gesamt-GS-Werte im Serum gemessen werden. Auch bei der Unterteilung nach ursächlichem Keim waren diese Veränderungen in allen Gruppen beobachtbar, wodurch sich keine Unterschiede zwischen diesen beschreiben lassen und somit die Art des Erregers keine Einflussgröße darzustellen scheint. Die verminderten Werte bei AGE sind nach unserer Hypothese so zu erklären, dass durch die akute Entzündung im Darm die Schleimhaut geschädigt wird, wodurch es zu einer verminderten Rückresorption der GS ins Blut kommt. Außerdem wird in der Literatur auch der Einfluss von Entzündungsmediatoren, welche an diesem Prozess beteiligt sind, auf die GS-Transportsysteme und den Feedbackmechanismus beschrieben, wodurch sich Veränderungen im GS-Stoffwechsel im Sinne einer verminderten Synthese beobachten lassen (84). Man müsste eine Biopsie machen und mittels PCR eine Bestimmung der Transportsysteme in der Schleimhaut vornehmen, um zu sehen, ob diese im

Rahmen der Entzündung vermindert sind. Leider ist dies nicht möglich, da in der Diagnostik der AGE eine Koloskopie nicht routinemäßig durchgeführt wird. Eine weitere Möglichkeit wäre auch die Verwendung von Markern, wie etwa C4 (7 $\alpha$ -hydroxy-4-cholesten-3-one), einer Vorstufe der GS, welche das Ausmaß der GS-Synthese widerspiegelt. Hierfür hatten wir im Rahmen dieser Studie aber keine Möglichkeiten. Eine weitere Diplomarbeit könnte sich jedoch mit diesem Thema näher beschäftigen.

In der prozentuellen Verteilung der konjugierten GS (Abbildung 3-5) konnte beobachtet werden, dass die primären GS GC, GDCD und TCDC, wie auch in der gesunden Vergleichspopulation zu sehen ist, den größten Anteil ausmachen. Im Gegensatz zu den primären GS werden die sekundären nicht so effizient absorbiert, sondern vermehrt fäkal ausgeschieden, wodurch ihr Anteil an der Gesamt-GS-Konzentration physiologischerweise nur einen kleineren Teil ausmacht (3). Der Unterschied zur Kontrollgruppe stellte lediglich eine etwas stärkere Präsenz der GDCD dar. Wie in Kap. 1.1.2 erwähnt gibt es zwei verschiedene Arten der GS-Synthese. Beim alternativen Weg über **CYP27A1** und **CYP7B1** wird anders als beim klassischen Weg mehr CDCA als CA synthetisiert. Da der klassische Weg unter physiologischen Bedingungen stattfindet, der Alternative hingegen mit Pathologien in Verbindung gebracht wird, könnte die stärkere Präsenz der GDCA als Ausdruck einer Störung des GS-Metabolismus im Rahmen der AGE zu interpretieren sein (3, 4).

Bei den **CED** erfolgte die Unterteilung in MC und CU-PatientInnen. Bei den **MC**-PatientInnen wurden unterschiedliche Werte der Gesamt-GS im Serum gemessen, die meisten wichen von der Norm ab. Die Aufteilung in die einzelnen GS-Profile zeigte, dass diese Abweichungen v.a. auf Veränderung der Glycin-konjugierten GS zurückzuführen sind, während die Taurin-konjugierten GS bei vielen der MC-PatientInnen nicht im Serum nachzuweisen waren. Auch bei den **CU**-PatientInnen konnten vermehrt von der Norm abweichende Gesamt-GS-Werte im Serum gemessen werden, welche wiederum v.a. auf Schwankungen im Bereich der Glycin-konjugierten GS zurückzuführen sind. Die Taurin-konjugierten GS, und hier allen voran die sekundären sind auch hier großteils nicht im Serum

nachweisbar. Es fällt insgesamt auf, dass mit ein paar Ausnahmen bei den CED-PatientInnen tendenziell eher die sekundären GS im Serum fehlen. Auch bei Betrachtung der prozentuellen Verteilung der konjugierten GS (Abb. 7 und 8) konnte ein eindeutig größerer Anteil an primären konjugierten GS beobachtet werden.

Die Abweichungen von der Norm sind wiederum auf die entzündlichen Veränderungen im Darm zurückzuführen, welche zu Zelluntergang und folglich zu Malabsorption führen und auch die Transportsysteme der Darmschleimhaut beeinflussen (s.o.) (84). Da bei CED-PatientInnen im Rahmen der Diagnose Koloskopien durchgeführt werden, können diese Hypothesen auch näher beleuchtet werden, wie es auch in der Diplomarbeit meiner Kollegin I. Rupp „*Die Veränderung der Gallensäuretransporterexpression bei pädiatrischer chronisch entzündlicher Darmerkrankung*“ nachzulesen ist (85). Die verminderten GS-Werte sind also durch die verminderte Resorption und den erhöhten Verlust über die Faeces zu erklären. Weiters spielt in dieser Gruppe auch die Art der Therapie eine Rolle. So wurden einige der PatientInnen chirurgisch behandelt und (Teil-)Resektionen wurden durchgeführt. Dadurch geht Resorptionsfläche des Darmes verloren, was wiederum die Veränderungen der GS-Werte erklären kann. Wenn größere Teil des Darmes, insbesondere des Dünndarmes entfernt werden, kann sich das sog. *Kurzdarmsyndrom* entwickeln, das sich u.a. durch die Folgen einer verminderten GS-Rückresorption (Diarrhoe, Steatorrhoe etc.) äußert (61, 62). Da es sich bei den CED aber um chronische Entzündungen des GI-Traktes handelt, kommt es über längere Zeit in der Leber kompensatorisch zur Neusynthese von GS (2). Dies wiederum würde die teilweise erhöhten Gesamt-GS-Werte bei einigen der CED-PatientInnen erklären. Das Bild bei Betrachtung der GS-Werte bei den CED-PatientInnen ist generell komplexer als bei den AGE-PatientInnen, da sie stärkere Unterschiede in Verlauf, Krankheitsaktivität und Therapie aufweisen, welche auch Einflussfaktoren darstellen.

Drei der CED- PatientInnen fielen durch stark erhöhte Werte auf, welche wie oben erwähnt durch das zusätzliche Krankheitsbild einer **PSC** erklärbar sind. Darum wurden sie folglich zur besseren Darstellung noch einmal als eigene Gruppe dargestellt. Die bei diesen PatientInnen stark, tlw. auch massiv erhöhten Werte

sind durch die *Cholestase*, die im Rahmen einer PSC auftritt, zu erklären (69). Hepatobiliäre Transportsysteme sind verantwortlich für die Aufnahme und Sekretion einer Reihe von Stoffen, u.a. der GS, welche wichtig für die Bildung der Galle sind. Durch Störungen und Dysregulationen dieser Transporter kommt es zur Cholestase und somit zur intrahepatischen Akkumulation von GS und anderen toxischen Stoffen. Es wird in einer Reihe von Studien ein Zusammenhang zwischen entzündlichen Prozessen und der Cholestase beschrieben. Es wird angenommen, dass mikrobielle Produkte, wie z.B. Lipopolysaccharide (LPS) und Endotoxine zur Bildung und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine in den Zellen der Leber und über diese zu einer Abnahme des Galleflusses führen. Dies geschieht dadurch, dass durch den Einfluss der Entzündungsmediatoren wichtige nukleäre Transkriptionsfaktoren für Transportsysteme vermindert exprimiert werden und es dadurch zu einer Downregulation von hepatobiliären Transportern kommt (86).

Bei Betrachtung der GS-Profile fiel besonders die GUDC mit den höchsten Werten auf, die somit den Hauptbeitrag zu den stark erhöhten Gesamt-GS leistete. Auch bei Betrachtung der prozentuellen Verteilung der konjugierten GS zeigte sich die GUDC mit 61% als deutlich größter Anteil. Die Erhöhung dieser GS ist durch die medikamentöse Therapie dieser PatientInnen mit UDCA (Ursofalk®) zum Zeitpunkt der Blutabnahme erklärbar.

Zusammenfassend konnten wir mit dieser Studie aufzeigen, dass es im Rahmen von entzündlichen GI-Erkrankungen zu Veränderungen im GS-Metabolismus kommt. Sowohl die PatientInnen mit akuten, als auch diese mit chronischen Erkrankungen des Darmtraktes zeigten erniedrigte bzw. erhöhte Werte im Vergleich zur altersentsprechenden gesunden Kontrollgruppe. Nachfolgende Studien werden die Ursachen für diese Veränderungen genauer untersuchen und beschreiben. Dadurch können auch genauere Aussagen über eine eventuelle Substitutionstherapie mit GS bei GI-Erkrankungen gemacht werden.

## Literaturverzeichnis

1. Monte MJ, Marin, Jose J G, Antelo A, Vazquez-Tato J. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(7):804–16.
2. Clayton PT. Disorders of bile acid synthesis. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011; 34(3):593–604.
3. Hofmann AF. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159(22):2647–58.
4. Chiang, John Y L. Bile acids: regulation of synthesis. *J. Lipid Res.* 2009; 50(10):1955–66.
5. Payne CM, Bernstein C, Dvorak K, Bernstein H. Hydrophobic bile acids, genomic instability, Darwinian selection, and colon carcinogenesis. *Clinical and experimental gastroenterology* 2008; 1:19–47.
6. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology* 2004; 126(1):322–42.
7. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol. Rev.* 2003; 83(2):633–71.
8. Halilbasic E, Claudel T, Trauner M. Bile acid transporters and regulatory nuclear receptors in the liver and beyond. *Journal of hepatology* 2013; 58(1):155–68.
9. Halilbasic E, Baghdasaryan A, Trauner M. Nuclear receptors as drug targets in cholestatic liver diseases. *Clinics in liver disease* 2013; 17(2):161–89.
10. Calkin AC, Tontonoz P. Transcriptional integration of metabolism by the nuclear sterol-activated receptors LXR and FXR. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2012; 13(4):213–24.
11. Webb A, Starr M. Acute gastroenteritis in children. *Aust Fam Physician* 2005; 34(4):227–31.
12. Koletzko S, Osterrieder S. Acute infectious diarrhea in children. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(33):539-47; quiz 548.
13. Moradi-Lakeh M, Shakerian S, Yaghoubi M, Esteghamati A, Shokraneh F, Baradaran H et al. Rotavirus Infection in Children with Acute Gastroenteritis in Iran: A Systematic Review and Meta-analysis. *International journal of preventive medicine* 2014; 5(10):1213–23.
14. Ciccarelli S, Stolfi I, Caramia G. Management strategies in the treatment of neonatal and pediatric gastroenteritis. *Infect Drug Resist* 2013; 6:133–61.
15. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008; 46(5):619–21.
16. Churgay CA, Aftab Z. Gastroenteritis in children: Part 1. Diagnosis. *Am Fam Physician* 2012; 85(11):1059–62.

17. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2014; 58(4):531–9.
18. Binder HJ, Brown I, Ramakrishna BS, Young GP. Oral rehydration therapy in the second decade of the twenty-first century. *Current gastroenterology reports* 2014; 16(3):376.
19. Eberlin M, Mück T, Michel MC. A comprehensive review of the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical effects of the neutral endopeptidase inhibitor racecadotril. *Frontiers in pharmacology* 2012; 3:93.
20. Mehta S, Goldman RD. Ondansetron for acute gastroenteritis in children. *Canadian family physician Médecin de famille canadien* 2006; 52(11):1397–8.
21. Preidis GA, Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. *Gastroenterology* 2009; 136(6):2015–31.
22. Dr. med. Herold, Gerd. *Innere Medizin- HEROLD* 2012:469–72.
23. Beattie RM, Croft NM, Fell JM, Afzal NA, Heuschkel RB. Inflammatory bowel disease. *Arch. Dis. Child.* 2006; 91(5):426–32.
24. Zhang Y, Li Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(1):91–9.
25. Pedersen J, Coskun M, Soendergaard C, Salem M, Nielsen OH. Inflammatory pathways of importance for management of inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(1):64–77.
26. Mentzel H, Reinsch S, Kurzai M, Stenzel M. Magnetic resonance imaging in children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG* 2014; 20(5):1180–91.
27. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *Journal of inflammation research* 2014; 7:113–20.
28. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology : WJG* 2006; 12(30):4819–31.
29. Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch. Dis. Child.* 1995; 73(4):354–5.
30. Sidoroff M, Karikoski R, Raivio T, Savilahti E, Kolho K. High-sensitivity C-reactive protein in paediatric inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16(23):2901–6.
31. Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, Seidelin JB, Heegaard NH. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95(2):359–67.
32. Zamani H, Barzin G, Yousefinia M, Mohammadkhani A, Ostovaneh MR, Sharifi AH et al. Diagnostic value of fecal calprotectin in patient with ulcerative colitis. *Middle East J Dig Dis* 2013; 5(2):76–80.

33. Kostakis ID, Cholidou KG, Vaiopoulos AG, Vlachos IS, Perrea D, Vaos G. Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Digestive diseases and sciences* 2013; 58(2):309–19.
34. Vaos G, Kostakis ID, Zavras N, Chatzemichael A. The role of calprotectin in pediatric disease. *Biomed Res Int* 2013; 2013:542363.
35. D'Inca R, Caccaro R. Measuring disease activity in Crohn's disease: what is currently available to the clinician. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7:151–61.
36. Stragier E, van Assche G. The use of fecal calprotectin and lactoferrin in patients with IBD. Review. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2013; 76(3):322–8.
37. Kopylov U, Rosenfeld G, Bressler B, Seidman E. Clinical utility of fecal biomarkers for the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2014; 20(4):742–56.
38. Moniuszko A, Wiśniewska A, Rydzewska G. Biomarkers in management of inflammatory bowel disease. *Prz Gastroenterol* 2013; 8(5):275–83.
39. Daperno M, Sostegni R, Lavagna A, Crocellà L, Ercole E, Rigazio C et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; 8(5):209–14.
40. Mosli M, Al Beshir M, Al-Judaibi B, Al-Ameel T, Saleem A, Bessissow T et al. Advances in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease: challenges and uncertainties. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20(2):81–101.
41. Deepak P, Bruining DH. Radiographical evaluation of ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2014.
42. Ramalho M, Herédia V, Cardoso C, Matos AP, Palas J, Freitas J de et al. Magnetic resonance imaging of small bowel Crohn's disease. *Acta Med Port* 2012; 25(4):231–40.
43. Stange EF. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Zentralklinik Bad Berka; 2004. Available from: URL:[http://www.rhoen-klinikum-ag.com/rka/cms/zbb\\_2/deu/90011.html](http://www.rhoen-klinikum-ag.com/rka/cms/zbb_2/deu/90011.html).
44. Day AS, Ledder O, Leach ST, Lemberg DA. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(41):5862–9.
45. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(21):2570–8.
46. Kansal S, Wagner J, Kirkwood CD, Catto-Smith AG. Enteral Nutrition in Crohn's Disease: An Underused Therapy. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013:482108.
47. Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 27(4):293–307.
48. Scaldaferri F, Petito V, Lopetuso L, Bruno G, Gerardi V, Ianiro G et al. Pre- and posttherapy assessment of intestinal soluble mediators in IBD: where we stand and future perspectives. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013:391473.
49. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep* 2011; 63(3):629–42.
50. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002; 50(4):485–9.

51. Lawrance IC. What is left when anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases fails? *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(5):1248–58.
52. Armuzzi A, Pugliese D, Nardone OM, Guidi L. Management of difficult-to-treat patients with ulcerative colitis: focus on adalimumab. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7:289–96.
53. Kujundzić M. Uloga bioloske terapije u liječenju ekstraintestinalnih manifestacija i komplikacija upalnih bolesti crijeva. *Acta medica Croatica : časopis Hrvatske akademije medicinskih znanosti* 2013; 67(2):195–201.
54. Kolar B, Speranza J, Bhatt S, Dogra V. Crohn's disease: Multimodality Imaging of Surgical Indications, Operative Procedures, and Complications. *J Clin Imaging Sci* 2011; 1:37.
55. Dayan B, Turner D. Role of surgery in severe ulcerative colitis in the era of medical rescue therapy. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(29):3833–8.
56. Biondi A, Zoccali M, Costa S, Troci A, Contessini-Avesani E, Fichera A. Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(16):1861–70.
57. Andersson P, Söderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. *Dig Dis* 2009; 27(3):335–40.
58. Hedrick TL, Friel CM. Colonic Crohn Disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2013; 26(2):84–9.
59. Prof. Germer, Univ. Klinik Würzburg. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen; 2011. Available from: URL:<http://www.elarning-chirurgie.de/http://www.elarning-chirurgie.de/tag/morbus-crohn/>.
60. Walters, Julian R F, Pattni SS. Managing bile acid diarrhoea. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3(6):349–57.
61. Hofmann AF, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Chronic diarrhea due to excessive bile acid synthesis and not defective ileal transport: a new syndrome of defective fibroblast growth factor 19 release. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7(11):1151–4.
62. Jonas A, Avigad S, Diver-Haber A, Katznelson D. Disturbed fat absorption following infectious gastroenteritis in children. *The Journal of pediatrics* 1979; 95(3):366–72.
63. Kim MS, Shigenaga J, Moser A, Feingold K, Grunfeld C. Repression of farnesoid X receptor during the acute phase response. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(11):8988–95.
64. Góra-Gebka M, Liberek A, Sikorska-Wiśniewska G, Gołbiewski J, Kamińska B. Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych u dzieci - obraz kliniczny oraz trudności diagnostyczne. *Medycyna wieku rozwojowego* 2009; 13(4):227–30.
65. Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluaga G, Hernandez L, Rodriguez MM. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Fetal and pediatric pathology* 2014; 33(4):202–9.
66. Colle I, van Vlierberghe H. Diagnosis and therapeutic problems of primary sclerosing cholangitis. *Acta gastro-enterologica Belgica* 2003; 66(2):155–9.
67. Sisto A, Feldman P, Garel L, Seidman E, Brochu P, Morin CL et al. Primary sclerosing cholangitis in children: study of five cases and review of the literature. *Pediatrics* 1987; 80(6):918–23.

68. Shneider BL. Diagnostic and therapeutic challenges in pediatric primary sclerosing cholangitis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2012; 18(3):277–81.
69. Roberts EA. Primary sclerosing cholangitis in children. *Journal of gastroenterology and hepatology* 1999; 14(6):588–93.
70. Lutz H, Trautwein C, Tischendorf JW. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt international* 2013; 110(51-52):867–74.
71. Ali AH, Carey EJ, Lindor KD. Current research on the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Intractable & rare diseases research* 2015; 4(1):1–6.
72. Krones E, Graziadei I, Trauner M, Fickert P. Evolving concepts in primary sclerosing cholangitis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2012; 32(3):352–69.
73. Available from: URL:[http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/BMFZ/mambo/index.php?option=com\\_content&task=view&id=28&Itemid=40](http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/BMFZ/mambo/index.php?option=com_content&task=view&id=28&Itemid=40).
74. Budzikiewicz H, Schäfer M, editors. *Massenspektrometrie- Eine Einführung*. 5th ed.: Weinheim: Wiley VCH; 2005.
75. Gouveia MJ, Brindley PJ, Santos LL, Correia da Costa, José Manuel, Gomes P, Vale N. Mass spectrometry techniques in the survey of steroid metabolites as potential disease biomarkers: a review. *Metabolism: clinical and experimental* 2013; 62(9):1206–17.
76. Sârbu C, Kuhajda K, Kevresan S. Evaluation of the lipophilicity of bile acids and their derivatives by thin-layer chromatography and principal component analysis. *Journal of chromatography. A* 2001; 917(1-2):361–6.
77. Monika Gumpendopler. *Gaschromatographie*; 2012. Available from: URL:<http://www.chem-page.de/publikationen/gaschromatographie.html>.
78. Nikolin B, Imamović B, Medanhodžić-Vuk S, Sober M. High performance liquid chromatography in pharmaceutical analyses. *Bosnian journal of basic medical sciences / Udruženje osnovnih medicinskih znanosti = Association of Basic Medical Sciences* 2004; 4(2):5–9.
79. Tietz PS, Thistle JL, Miller LJ, LaRusso NF. Development and validation of a method for measuring the glycine and taurine conjugates of bile acids in bile by high-performance liquid chromatography. *Journal of chromatography* 1984; 336(2):249–57.
80. Luo L, Schomaker S, Houle C, Aubrecht J, Colangelo JL. Evaluation of serum bile acid profiles as biomarkers of liver injury in rodents. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2014; 137(1):12–25.
81. Abdel-Khalik J, Björklund E, Hansen M. Simultaneous determination of endogenous steroid hormones in human and animal plasma and serum by liquid or gas chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* 2013; 928:58–77.
82. Stering B., et al. *Bestimmung von Normwerten der Gallensäuren im Serum bei Kindern und Jugendlichen*. Graz: Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde; 2013.
83. Polkowska G, Polkowski W, Kudlicka A, Wallner G, Chrzastek-Spruch H. Range of serum bile acid concentrations in neonates, infants, older children, and in adults. *Medical*

science monitor : international medical journal of experimental and clinical research 2001; 7 Suppl 1:268–70.

84. Jahnel J, Fickert P, Hauer AC, Högenauer C, Avian A, Trauner M. Inflammatory bowel disease alters intestinal bile acid transporter expression. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 2014; 42(9):1423–31.

85. Rupp I. Die Veränderung der Gallensäuretransporterexpression bei pädiatrischer chronisch entzündlicher Darmerkrankung: Medizinische Universität Graz; 2014.

86. Kusters A, Karpen SJ. The role of inflammation in cholestasis: clinical and basic aspects. *Seminars in liver disease* 2010; 30(2):186–94.

## Anhang -Projektplan

Juni 2012	Kontaktaufnahme mit OA Dr. Jahnel Themenauswahl Konzepterstellung Beginn der wöchentlichen Meetings
Juli 2012	Beginn der Literaturrecherche Auswertung der ersten Labordaten
November 2012	Erstellung der Auswertungstabelle Beginn der PatientInnenanamnesen
Mai 2013	Auswertung weiterer Laborergebnisse Material und Methoden
Juni 2013	Präsentation der Diplomarbeit im Rahmen der „Mariatroster Forschungsklausurtagung 2013“
März 2014	Ergebnisse, Diskussion
August-Mai 2015	Korrekturen, Abgabe