

**Diplomarbeit**

**Auswertung der Ergebnisse  
nach Operation von Gallengangsatresien**

eingereicht von

**Sonja Nothegger**

Mat.Nr.: 0230986

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie**

unter der Anleitung von

**O.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Michael Höllwarth**

**Dr.med.univ. Andrea Deutschmann**

**Dr.med.univ. Paola Zaupa**

---

*Ort, Datum*

---

*Unterschrift*

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.*

---

*Ort, Datum*

---

*Unterschrift*

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinen Betreuern, Herrn Univ.-Prof. Dr.med.univ Michael Höllwarth, Frau Dr.med.univ. Andrea Deutschmann und vor allem Frau Dr.med.univ. Paola Zaupa bedanken, die mich sicher durch diese Arbeit geleitet haben und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Auch ohne die tatkräftige und stets freundliche Unterstützung des Klinikpersonals der Kinder- und Jugendchirurgie und Kinderklinik Graz hätte ich diese Arbeit nicht fertigstellen können.

Mein ganz besonderer Dank gilt jedoch meiner Familie und meinen Freunden, die mich durch die - nicht immer leichte - Studienzeit begleitet haben. Ohne sie wäre ich nie so weit gekommen. Vielen Dank!

# **Zusammenfassung**

## **Hintergrund und Ziele:**

Die Gallengangsatresie ist eine seltene Fehlbildung des Gallengangsystems bei Neugeborenen und kann unbehandelt binnen 2 Jahren zum Tod der Kinder führen. Eine adäquate Diagnostik und Therapie ist in diesen Fällen lebensnotwendig. Durch den Verschluss der intra- und/oder extrahepatischen Gallengänge kommt es zu einem Gallestau und damit zu einer Schädigung der Leber, die bis zur Zirrhose, portalen Hypertension und all ihren Folgen führen kann.

Die genaue Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankung sind nach wie vor unklar und Gegenstand zahlreicher Studien. Es wird ein multifaktorieller Prozess vermutet.

Die Therapie der Wahl ist hier die Operation nach Kasai (Hepatoportoenterostomie) bzw. die Modifikation nach Suruga mit Anlage eines Stoma zur Kontrolle des Galleflusses. Falls notwendig kann es im Verlauf zur Notwendigkeit einer Lebertransplantation kommen.

## **Material und Methoden:**

Im Rahmen einer retrospektiven Datenausarbeitung wurden hier die an der Grazer Kinder- und Jugendchirurgie behandelten Kinder mit der Zuweisungsdiagnose Gallengangsatresie bearbeitet. Mithilfe statistischer Mittel (SPSS 18.0) wurden die Daten vergleichbar gemacht.

## **Ergebnisse:**

Das Patientenkollektiv besteht aus 36 PatientInnen mit Gallengangsatresie, die Geschlechterverteilung ist gleichmäßig. Das mittlere Alter bei Operation beträgt 68 Tage, in 8 % entschied man sich für eine OP nach Kasai, 61 % erhielten eine Modifikation nach Suruga. Eine Lebertransplantation wurde in 9 Fällen notwendig. Das Überleben konnte mit diesen Therapiemethoden in 80,6 % gesichert werden. In 14,7 % wurden begleitende Fehlbildungen beobachtet.

**Konklusion:**

Trotz abweichender Meinungen und Daten zu dieser Erkrankung wurde hier versucht, internationale Ergebnisse zu finden und diese mit denen aus Graz zu vergleichen, um den Erfolg in der Behandlung dieser Krankheit besser einschätzen zu können.

Die Ergebnisse entsprechen in etwa den in internationalen Studien veröffentlichten Erfolgen.

# **Abstract**

## **Background and Purpose:**

Biliary atresia is a rare malformation of the biliary tree in infants and can lead to death within 2 years. For these children an adequate diagnostic and therapy are necessary for survival. Atretic intra- and extrahepatic bile ducts lead to cholestatic and subsequently to liver damage, cirrhosis, portal hypertension, etc.

The exact ethiology and pathogenesis of this disease are still unclear and subject of researches. A multifactorial process is suspected.

The first-line therapies are still the operation of Kasai (Hepatportoenterostomy) or the operation of Suruga, which contains a stoma. If necessary a liver transplantation can be done to ensure the survival.

## **Material and Methods:**

In the context of a retrospective data elaboration all children, which have been treated at the Pediatric Surgery Clinic of Graz since 1975 because of the diagnosis of biliary atresia, were worked out and made comparable with SPSS 18.0.

## **Results:**

There are 36 patients with biliary atresia, the gender distribution is evenly. The mean age at Kasai is 68 days, in 8 % the Kasai was done, in 61 % the modification of Suruga was the therapy of choice. A liver transplantation was performed in 9 cases, the survival was established in 80,6 %. 14,7 % of the children had associated malformations.

## **Conclusions:**

Although data and results in studies of this disease were divergent, it was attempted to find representative results to compare with the ones of Graz. These results of our data collection were similar to other studies.

# Inhaltsverzeichnis

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 1       | Einleitung.....   | 11 |
| 1.1     | Allgemeines.....  | 11 |
| 1.1.1   | Epidemiologie.....  | 12 |
| 1.1.2   | Ätiologie.....  | 12 |
| 1.1.3   | Pathogenese.....  | 13 |
| 1.1.4   | Klinik.....   | 14 |
| 1.1.5   | Einteilung.....   | 15 |
| 1.1.6   | Diagnostik.....   | 16 |
| 1.1.6.1 | Labordiagnostik.....                                      | 17 |
| 1.1.6.2 | Sonographie.....  | 18 |
| 1.1.6.3 | Leberbiopsie.....   | 19 |
| 1.1.6.4 | Szintigraphie.....  | 20 |
| 1.1.6.5 | MR-Cholangiographie.....                                  | 20 |
| 1.1.6.6 | Endoskopische retrograde Cholangiopankreaticographie..... | 21 |
| 1.1.7   | Therapie.....   | 21 |
| 1.1.7.1 | Operation nach Kasai (Hepatoportoenterostomie).....       | 21 |
| 1.1.7.2 | Operation nach Kasai-Suruga.....                          | 24 |
| 1.1.7.3 | Lebertransplantation.....                                 | 24 |
| 1.1.7.4 | Medikamentöse Therapie.....                               | 25 |
| 1.1.8   | Komplikationen.....                                       | 28 |
| 1.1.9   | Prognose.....   | 29 |
| 1.1.10  | Bisherige Studien, Ergebnisse und Theorien.....           | 31 |
| 2       | Material und Methoden.....                                | 36 |
| 2.1     | Patientenkollektiv.....                                   | 36 |
| 2.2     | Datenerhebung.....  | 37 |
| 2.3     | Statistische Analyse.....                                 | 37 |
| 3       | Ergebnisse – Resultate.....                               | 38 |
| 3.1     | Ergebnisse: die Zeit bis zur Diagnose.....                | 38 |
| 3.2     | Ergebnisse: Diagnostik.....                               | 40 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 3.2.1 | Laborparameter.....                             | 40 |
| 3.2.2 | Sonographie.....                                | 40 |
| 3.2.3 | Leberbiopsie.....                               | 41 |
| 3.2.4 | Choleszintigraphie (prä- und postoperativ)..... | 41 |
| 3.2.5 | MR-Cholangiographie.....                        | 42 |
| 3.2.6 | Hepatitis screening.....                        | 42 |
| 3.3   | Ergebnisse: Diagnose.....                       | 42 |
| 3.4   | Ergebnisse: Therapie.....                       | 44 |
| 3.5   | Ergebnisse: postoperativer Verlauf.....         | 47 |
| 3.6   | Ergebnisse: Komplikationen.....                 | 55 |
| 3.7   | Ergebnisse: weiterer Verlauf.....               | 56 |
| 4     | Diskussion.....                                 | 59 |
| 4.1   | Diskussion: Die Zeit bis zur Diagnose.....      | 59 |
| 4.2   | Diskussion: Diagnostik.....                     | 60 |
| 4.3   | Diskussion: Therapie.....                       | 62 |
| 4.4   | Diskussion: Postoperativer Verlauf.....         | 65 |
| 4.5   | Konklusion.....                                 | 67 |
| 5     | Literaturverzeichnis.....                       | 68 |



## Glossar und Abkürzungen

|      |  |
|------|--|
| A1AT | $\alpha$ -1-Antitrypsin                              |
| ALT  | Alanin-Aminotransferase                              |
| AP   | Alkalische Phosphatase                               |
| AST  | Aspartat-Aminotransferase                            |
| CMV  | Cytomegalievirus                                     |
| EBAR | European Biliary Atresia Registry                    |
| ERCP | Endoskopische retrograde Cholangiopankreaticographie |
| GA   | Gallengangsatresie                                   |
| GGT  | Gamma-Glutamyltransferase                            |
| GOT  | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase                     |
| GPT  | Glutamat-Pyruvat-Transaminase                        |
| LTX  | Lebertransplantation                                 |
| US   | Ultraschall  |

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Formen der GA.....   | 43 |
| Abbildung 2: Operationen und deren prozentueller Anteil.....  | 44 |
| Abbildung 3: Häufigkeit von Lebertransplantationen nach Operation.....  | 46 |
| Abbildung 4: Gesamtbilirubin im Verlauf (prä- und postoperativ).....  | 48 |
| Abbildung 5: direktes Bilirubin im Vergleich (prä- und postoperativ).....   | 49 |
| Abbildung 6: GGT im Vergleich (prä- und postoperativ).....  | 50 |
| Abbildung 7: CHE im Verlauf (prä- und postoperativ).....  | 51 |
| Abbildung 8: AP im Verlauf (prä- und postoperativ).....   | 52 |
| Abbildung 9: Verteilung der Tage bis zur Operation - ein Vergleich zwischen<br>verstorbenen und überlebenden Kindern..... | 54 |

# Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Einteilung der extrahepatischen GA.....  | 15 |
| Tabelle 2: Einteilung nach Desmet.....  | 16 |
| Tabelle 3: Geschlechterverteilung der Fehlbildungsformen.....   | 37 |
| Tabelle 4: Komplikationsformen und deren Häufigkeiten im Rahmen der GA.....   | 39 |
| Tabelle 5: Laborwerte im Verlauf.....   | 40 |
| Tabelle 6: Komorbiditäten und syndromales Auftreten von GA.....   | 44 |
| Tabelle 7: Häufigkeit von Komplikationen.....   | 55 |
| Tabelle 8: aktuelle Laborwerte im Vergleich.....  | 56 |
| Tabelle 9: Form der Fehlbildung, erfolgte LTX und die aktuellen Leberfunktionsparameter (Gesamtbilirubin in mg/dl, restlichen Laborwerte in U/l)... | 58 |
| Tabelle 10: Sensitivität der diagnostischen Mittel im Vergleich.....  | 62 |

# 1 Einleitung

Gallengangsatresien (GA) sind seltene Fehlbildungen von Neugeborenen, bei denen die intra- bzw. extrahepatischen Gallengänge verschlossen sind und in weiterer Folge die Leber irreversibel geschädigt wird.

Die Operation nach Kasai (Hepatoportoenterostomie) ist die Therapie der Wahl bei extrahepatischer Gallengangsatresie und sollte eine Lebertransplantation vermeiden bzw. hinauszögern.

An der Kinderchirurgischen Abteilung der Medizinischen Universität Graz wurde im Zeitraum von 1975 bis 2008 bei insgesamt 36 Kindern die Diagnose Gallengangsatresie gestellt. Diese Fälle wurden hier im Rahmen einer retrospektiven Studie zusammengefasst und vergleichbar gemacht.

## 1.1 Allgemeines

Der GA liegt eine Obstruktion der extrahepatischen und/oder intrahepatischen Gallenwege zugrunde, die in weiterer Folge den Gallefluss stoppt bzw. vermindert und somit die Leber retrograd schädigen kann.

Die Relevanz der frühzeitigen Diagnostik und Therapie der GA liegt in der bestmöglichen Prävention von Komplikationen, der Notwendigkeit einer Lebertransplantation oder des letalen Verlaufes.

Eine vergleichbare Erkrankung gibt es bei älteren Kindern und Erwachsenen nicht. Wenn die GA nicht erkannt und therapiert wird, führt sie binnen 2 Jahren zum Tod des Kindes.

Die Operation nach Kasai ist eine rein palliative Form der Therapie. Wenn diese nicht möglich ist bzw. der Erfolg nicht für ein Überleben des Kindes ausreicht, ist

eine Lebertransplantation unausweichlich. Die GA ist mit 75 % die häufigste Ursache für Lebertransplantationen bei Kindern unter 2 Jahren. [1]

### **1.1.1 Epidemiologie**

Die extrahepatische GA ist mit einer Häufigkeit von 1:15000 bis 1:19000 (in Europa) die vorrangige Ursache der neonatalen Cholestase. In Ostasiatischen Ländern liegt die Prävalenz sogar bei 1:5000 (z.B. Taiwan). Trotz der Häufung von Erkrankungen in einigen Ländern ist die GA in jeder Rasse zu beobachten. Es sind beide Geschlechter betroffen, jedoch mit einem leichten Überwiegen der weiblichen Kinder. Ein gemeinsames Auftreten mit anderen Fehlbildungen ist in ca. 10-20% der Fälle zu erkennen. [2, 1]

### **1.1.2 Ätiologie**

Die Ursache der GA konnte noch nicht entdeckt werden, vermutet wird jedoch ein multifaktorieller Prozess. Unter anderem werden Auslöser wie immunologische Prozesse, Infektionen, genetische Faktoren, usw. diskutiert. [2]

In Studien mit Mäusen wurde ein viraler Zusammenhang erforscht. Diese wurden am 2. Lebenstag dem Rotavirus ausgesetzt, woraufhin sie einen Ikterus entwickelten und die Histologie der Leber derjenigen bei Patienten mit GA ähnelte. Vergleichbare Veränderungen ergaben sich auch bei der Infektion mit dem Reovirus und CMV. Patienten mit GA weisen teilweise ebenfalls eine virale Infektion auf, jedoch nicht immer. In Untersuchungen konnten bei ca. einem Drittel der Kinder ein oder mehrere Viren gefunden werden, die Häufigkeit stieg hier mit dem Alter. Aus diesem Grund wird eine primäre Infektion mit Viren als Ursache für die Fehlbildung nicht angenommen. [1] Eine weitere Studie befasste sich mit dem Vorkommen vom Reovirus bei GA-PatientInnen und fand dessen RNA in 55 % der Fälle in Hepatozyten und/oder Gallengangsgewebe. Das Vorhandensein des Rotavirus bei GA-PatientInnen beträgt laut einer weiteren Studie etwa 50 %. Unabhängig von der Art des Virus wird jedoch angenommen, dass nach

Verschwinden desselben die Schädigung, die durch ihn hervorgerufen wurde, noch länger andauert. [3]

Ein Auftreten der GA gemeinsam mit anderen Fehlbildungen tritt – wie bereits oben erwähnt – in ca. 10-20 % der Fälle auf. Neben Polysplenie (90 % der Fälle), Situs inversus (50 %), kongenitalen Herzerkrankungen, Duodenal-, Oesophagus- oder Jejunalatresie, vaskulären Fehlbildungen - wie ein Fehlen der Vena cava inferior sowie der präduodenale Verlauf der V. Portae - wird ebenso ein gemeinsames Auftreten mit genetischen Syndromen wie Trisomie 18, 21, dem Kartagener-Syndrom und dem Alagille-Syndrom beobachtet. In den übrigen 80-90 % findet man eine isolierte GA. Wissenschaftler vermuten einen späteren Beginn des pathologischen Prozesses bei diesen isolierten Fällen als bei den Syndrom-assoziierten Erkrankungen. [1, 3]

In Studien konnte bisher kein Zusammenhang zwischen der Erkrankung und Faktoren wie Rauchen, dem Alter der Mutter, Bildung, Alkohol, Folsäureeinnahme, Schwangerschaftsverlauf, sozialem Status, elterlichem Einkommen, Geburtsgewicht, Frühgeburten oder Mehrlingsgeburten hergestellt werden. [1]

Obwohl ein genetischer Zusammenhang vermutet wird, ist eine familiäre Häufung der Erkrankung nur selten zu beobachten. Bei Zwillingen ist meist nur ein Kind betroffen. Trotzdem werden Fälle, in denen Mutter und Kind oder mehrere Kinder einer Familie erkrankt sind, beschrieben, was wiederum an eine multifaktorielle Entstehung der Fehlbildung denken lässt. [1]

### **1.1.3 Pathogenese**

Nach wie vor ist die genaue Pathogenese der GA unbekannt. Es wurden Hinweise auf entzündliche Prozesse in Leber und Kreislaufsystem gefunden. Das Vorhandensein von Lymphozyteninfiltraten lässt an eine primäre Entzündungsreaktion denken, die zum Verschluss der Gallengänge führen kann. Ebenso konnte eine Hinaufregulation der proinflammatorischen Gene entdeckt werden. Zytokine wie

Interleukin 2, Interleukin 12, IFN- $\gamma$  und TNF $\alpha$  spielen offenbar eine gewisse Rolle, da sie in der Leber von Kindern mit GA vermehrt vorhanden sind. Inhibiert man zum Beispiel Interferon I, fördert dies die Entstehung eines Ikterus. All diese Vorgänge scheinen in weiterer Folge die Gallengänge zu schädigen, der genaue Auslöser dafür konnte jedoch noch nicht gefunden werden. Es ist auch möglich, dass die GA nur eine gemeinsame Ausprägung verschiedener pathogener Vorgänge ist. [1]

Das vermehrte Vorkommen des HLA B12-Allels wurde bei Patienten mit extrahepatischer GA entdeckt. Es ist möglich, dass die Zellen aufgrund des Überangebots dieser HLA-Gene einer Immunologischen Schädigung schlechter standhalten oder aber die abnormale Ausschüttung von Adhäsionsmolekülen dafür verantwortlich ist. [3]

Da der intrahepatische Entzündungsvorgang noch bis zu 6 Monate postoperativ andauern kann - auch wenn die Portoenterostomie erfolgreich war und der Gallenfluss zustande gekommen ist - kann die Schädigung der Leber noch weiter fortschreiten. [1]

#### **1.1.4 Klinik**

Das Leitsymptom bei GA ist ein prolongierter Ikterus (>14 Tage, bei Frühgeborenen >21 Tage) bzw. ein Wiederauftreten desselben nach Abklingen der physiologischen Neugeborenenengelbsucht. Meist kommen dazu noch acholische Stühle (können primär gefärbt sein), dunkler Harn, eventuell Hepatomegalie und Gedeihstörungen. Es handelt sich bei den Kindern nicht selten um solche mit einem normalen Geburtsgewicht und unauffälliger Geburt. Nach längerer Persistenz der Atresie entwickeln sich in unterschiedlicher Ausprägung und Reihenfolge weitere Symptome, wie Aszites, Zirrhose der Leber, Splenomegalie, portale Hypertonie, Oesophagusvarizen usw. Diese Komplikationen der Fehlbildung können unbehandelt nicht selten zum Tod des Kindes führen. [4, 1]

Bei der Unterscheidung eines physiologischen von einem pathologischen Ikterus hilft das Bilirubin im Serum. Das unkonjugierte ist bei physiologischem Ikterus

höher, wobei das konjugierte Bilirubin bei der pathologischen, sekundären Ursache auffällig hervorsteht. [1]

Bei gestillten Kindern kann der physiologische Ikerus bis zu 4 Wochen andauern. Schwierigkeiten in der Diagnostik ergeben sich hier auch dadurch, dass diese Kinder eine Mischung aus erhöhtem konjugierten und unkonjugiertem Bilirubin aufweisen. Wenn jedoch das unkonjugierte Bilirubin abfällt und gleichzeitig das konjugierte bestehen bleibt oder sogar ansteigt, besteht der Verdacht auf eine GA. [5]

### 1.1.5 Einteilung

Wie bereits erwähnt kann man bei der GA grob eine extrahepatische und eine intrahepatische Form unterscheiden.

Die extrahepatische GA wird weiters in 4 Typen unterteilt: Bei Typ A bestehen eine Atresie des Ductus hepaticus communis und des Ductus choledochus. Im Gegensatz dazu ist bei Typ B nur der Ductus choledochus betroffen. Diese beiden Formen werden auch als „korrigierbar“ bezeichnet. Zu den „nicht korrigierbaren Typen“ gehört einerseits der Typ C mit einer Atresie des Ductus hepaticus und andererseits der Typ D mit einem Verschluss aller extrahepatischen Gallenwege. [6]

|              | <b>Atretische Strukturen</b>                    |                      |
|--------------|---|----------------------|
| <b>Typ A</b> | Ductus hepaticus communis<br>Ductus choledochus | „korrigierbar“       |
| <b>Typ B</b> | Ductus choledochus                              |                      |
| <b>Typ C</b> | Ductus hepaticus                                | „nicht korrigierbar“ |
| <b>Typ D</b> | alle extrahepatischen Gallenwege                |                      |

*Tabelle 1: Einteilung der extrahepatischen GA*



Weiters können entsprechend der Einteilung von Desmet 2 klinische Formen der GA unterschieden werden: Der embryonale/fetale Typ liegt in ca. 35 % der Fälle vor und zeichnet sich durch einen kontinuierlichen Übergang des Neugeborenen-ikterus in eine Cholestase aus, während der perinatale Typ 65 % der GA ausmacht und sich durch ein Wiederauftreten der Gelbfärbung nach einem ikterusfreien Intervall bemerkbar macht. [2]

| <b>Form</b>                  | <b>Beschreibung</b>   | <b>Anteil</b> |
|------------------------------|---|---------------|
| <b>Embryonale/fetale Typ</b> | Kontinuierlicher Übergang des physiologischen in einen pathologischen Ikterus | 35 %          |
| <b>Perinatale Typ</b>        | Wiederauftritt nach ikterusfreiem Intervall                                   | 65 %          |

*Tabelle 2: Einteilung nach Desmet*

Es besteht auch die Möglichkeit eines syndromalen Auftretens der GA im Rahmen eines Alagille-Syndroms mit peripherer Pulmonalstenose, Wirbelanomalien und typischer Fazies, wobei der Verlauf der GA hier günstiger ist. [4]

Die zystische Form der GA kommt in 5 % der Fälle vor und zeichnet sich durch zystische Strukturen im extrahepatischen Gallengangssystem aus, sollte jedoch nicht mit einer Choledochuszyste verwechselt werden. Eine Unterscheidung ist mit Hilfe der intraoperativen Cholangiographie leichter. Die Zyste im Rahmen der GA hat meist keine Verbindung zum intrahepatischen Gallengangssystem. [7]

### **1.1.6 Diagnostik**

Da eine länger andauernde Obstruktion der Gallengänge zur Verschlimmerung der Leberschäden und zur Ausbildung einer Zirrhose führen kann, ist eine frühestmögliche Diagnose für die Prognose sehr wichtig.

Die meisten Kinder werden zuerst klinisch auffällig, woraufhin durch die Labor-diagnostik bereits eine Zuordnung der Erkrankung erfolgen kann. Mit Hilfe von

Ultraschall und Szintigraphie, in weiterer Folge auch MR-Cholangiographie und Leberbiopsie, kann die Diagnose gestellt werden. [4]

Um die Diagnose möglichst frühzeitig stellen zu können, wird nach einer geeigneten Screening-Methode gesucht. Bisher wurde jedoch noch keine gefunden, die eine ausreichende Spezifität und Sensitivität besitzen würde. In einigen Ländern (wie z.B. Japan und Taiwan) werden die Eltern dazu aufgefordert, die Stuhlfarbe ihrer Kinder zu beobachten und mit den mitgegebenen Stuhlkarten zu vergleichen, damit acholische Stühle frühzeitig erkannt werden können. Eine in Taiwan durchgeführte Studie zeigte, dass von 30 PatientInnen mit GA auf diese Weise die Diagnose in 79 % vor Tag 30 und in 90 % der Fälle vor Tag 60 gestellt wurde. Diese Screening-Methode zeigt laut Angabe der Autoren eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 99 %. [1, 8]

Eine weitere Screening-Variante ist die Messung der Gallensäuren in getrocknetem Blut, diese konnte sich jedoch nicht durchsetzen. Die Messung von direktem Bilirubin im Serum von 6-10 Tage alten Säuglingen könnte einen Hinweis auf neonatale Lebererkrankungen geben und in der Diagnostik der GA hilfreich sein. [5]

Obwohl Ultraschall, Cholangiographie und Choleszintigraphie gute Möglichkeiten der Diagnostik darstellen und in ihrer Kombination in vielen Fällen die richtige Diagnose stellen, ist nach wie vor die explorative Laparotomie die sicherste Methode mit der höchsten Spezifität und Sensitivität zur bestmöglichen Diagnosestellung. [8]

Erschwert wird die Diagnose der GA – die so schnell wie möglich gestellt werden sollte - zusätzlich durch starke Ähnlichkeiten mit anderen Erkrankungen in der klinischen, radiologischen und histologischen Präsentation. [3]

### **1.1.6.1 Labordiagnostik**

Wichtig sind die Untersuchungen des gesamten und konjugierten Bilirubins, ALT, AST, Alkalische Phosphatase und GGT. Manche Studien empfehlen die gesamte

Blutanalyse mit Prothrombinzeit, Glucose, Albumin, Urin- und Blutkultur, A1AT-Test und ein Screening für Cystische Fibrose. [3] Vor der weiteren Diagnostik sollten andere Lebererkrankungen ausgeschlossen werden, die eine ähnliche klinische Symptomatik vorweisen. (z.B.  $\alpha$ -1-Antitrypsin-Mangel, neonatale Hepatitis, Cystische Fibrose, metabolische Störungen, ...). [5]

Typisch für die GA sind eine direkte Hyperbilirubinämie ( $>100 \mu\text{mol/l}$ , normal  $<20 \mu\text{mol/l}$ ), stark erhöhte GGT-Werte ( $>100 \text{IU/l}$ , normal  $20-40 \text{IU/l}$ ), erhöhte Alkalische Phosphatase ( $>600 \text{IU/l}$ , normal  $<500 \text{IU/l}$ ) und leicht erhöhte Serumtransaminasen. Das konjugierte Bilirubin liegt normalerweise unter  $7 \text{mg/ml}$  und beträgt ca.  $50-80 \%$  des Gesamtbilirubins. Prothrombinzeit und Albumin befinden sich anfangs noch im normalen Bereich. [3, 5]

Die Gamma-Glutamyltransferase (GGT) ist, im Gegensatz zu anderen Ursachen der neonatalen Cholestase, bei der GA meist stark erhöht. [1]

### **1.1.6.2 Sonographie**

In ca.  $5 \%$  der Fälle von GA können bereits pränatal Auffälligkeiten im Ultraschall gefunden werden. Eine solche Entdeckung ist jedoch nicht immer beweisend für eine Erkrankung, erst recht nicht für eine GA. Es kann sich dabei auch um andere Fehlbildungen von Leber und Gallengängen handeln (z.B. Leberzyste, Choledochuszyste). In der abdominellen Sonographie der Neugeborenen kann eine fehlende Dilatation der Gallengänge, eine vergrößerte Leber oder eine fehlende Darstellbarkeit der Gallenblase im nüchternen Zustand auf eine GA hindeuten. Das ‚Triangular cord sign‘ (= echoreiches Band in der Pfortadergabel, Dicke  $> 3\text{mm}$ ) ist in manchen Fällen, jedoch sehr schwer, zu finden. [1]

Ein Fehlen der Gallenblase im pränatalen Ultraschall kann ein Hinweis auf eine GA sein, ist selten und sollte weiter abgeklärt werden. Meistens kann in den folgenden Sonographiekontrollen die Gallenblase dann doch gefunden werden,

spätestens in den postnatalen Untersuchungen. Wenn das jedoch nicht der Fall ist, kann eine Fehlbildung der Gallengänge vorliegen. [9]

In Israel wurde anhand von 21 Fällen, gesammelt in der Zeit von Jänner 2004 bis Juni 2009, die fehlende Darstellbarkeit der Gallenblase im pränatalen Ultraschall (zweites Trimester) untersucht. Alle Kinder wurden von zwei unabhängigen Untersuchern mit mindestens einer Woche Abstand beurteilt. Eine genetische Diagnostik wurde den Eltern angeboten. Von den 21 Fällen waren 16 isoliert (keine anderen Anomalien sonographisch feststellbar), die restlichen 5 PatientInnen hatten begleitende Anomalien. 15 dieser Kinder wiesen eine normale Entwicklung auf. Sie wurden postnatal und einen Monat später wiederum kontrolliert. In 50 % wurde die Gallenblase in einer der späteren Ultraschalluntersuchungen entdeckt, bei 7 PatientInnen (43 %) nicht. Einem Kind (7 %) wurde Cystische Fibrose diagnostiziert und die Schwangerschaft abgebrochen. Vier der fünf Kinder mit zusätzlichen Anomalien wurden auch abgetrieben. In allen isolierten Fällen wurde eine Analyse der Chromosomen und Enzyme durchgeführt, alle waren negativ. Die überlebenden 15 Kinder mit isolierter Form wurden nach der Geburt von einem Neonatologen untersucht. Keines hatte Fehlbildungen oder eine GA. Auch in der bisherigen Literatur sind nur zwei Fälle beschrieben, in denen bei einem Fehlen der Gallenblase im präoperativen Ultraschall auch eine GA diagnostiziert wurde. [9]

Das Fehlen der Gallenblase in der postnatalen Sonographie besitzt eine Sensitivität von 73-100 % und eine Spezifität zwischen 67-100 %. Beim Triangular Cord Sign liegt die Sensitivität zwischen 83-100 %, die Spezifität zwischen 98-100 %. Somit erzielt die Untersuchung dieses Merkmals eine höhere Genauigkeit in der Diagnostik als das Fehlen der Gallenblase in der Sonographiekontrolle. [3]

### **1.1.6.3 Leberbiopsie**

Die Leberbiopsie ist sehr wichtig in der Diagnostik der GA, wird manchmal sogar als Goldstandard gehandelt. In einigen Untersuchungen wird eine Genauigkeit dieser Untersuchung von 96-98 % beschrieben, in anderen wird eine richtige Diagnosestellung in 50-99 % beobachtet. Entscheidend sind hier auch die Erfahrung des

Pathologen und die Ausprägung der Erkrankung für die Genauigkeit der Diagnostik. Die Biopsie wird auch häufig intraoperativ in Kombination mit einer Cholangiographie durchgeführt. In dieser Untersuchung werden der Grad der Fibrose und der Obstruktion, ductuläre Proliferation und Cholestase gemessen. Das Vorhandensein von Riesenzellen erschwert eine Abgrenzung von einer Riesenzellhepatitis. Eine frühe histologische Untersuchung der Leber (bis 6 Wochen nach der Geburt) kann eventuell noch keine Schäden erkennen lassen, weshalb in diesem Fall mehrmalige Biopsien notwendig sein können. [1, 3]

#### **1.1.6.4 Szintigraphie**

Die Choleszintigraphie besitzt laut einer Studie eine Sensitivität von bis zu 100 % und eine Spezifität von nur 40-100 %. Trotzdem wurde diese Untersuchung in den letzten Jahren vorrangig zur Diagnostik bei direkter Hyperbilirubinämie verwendet. Die Prozentwerte erhöhen sich anscheinend bei Prämedikation mit Phenobarbital für 5 Tage und einem Aufnahmezeitpunkt nach 4-6 Stunden und 24 Stunden. Bei Gabe von Ursodeoxycholsäure lässt sich die Spezifität sogar auf 54-88,6 % erhöhen. [3]

#### **1.1.6.5 MR-Cholangiographie**

Die Cholangiographie ist die einzige Möglichkeit die Gallenwege visuell darzustellen. Dabei wird direkt in die Gallenblase das Kontrastmittel gespritzt. Falls diese nicht vorhanden ist, kann die Untersuchung nicht durchgeführt werden. Wenn die Gallengänge nicht dargestellt werden können, ist eine Operation nach Kasai indiziert. [7] Die Cholangiographie kann intraoperativ, aber auch laparoskopisch durchgeführt werden und gilt als der Goldstandard in der Diagnostik der GA. [1] Viele bevorzugen jedoch die offene Variante, da im Falle einer GA gleich im Anschluss die Hepatortoenterostomie durchgeführt werden kann. [7]

### **1.1.6.6 Endoskopische retrograde Cholangiopankreaticographie**

Diese Form der Untersuchung kann bei unklarer Diagnose angewendet werden, ist jedoch bei Neugeborenen schwierig durchzuführen. Es gibt kaum Daten über den Nutzen und die Genauigkeit bei der Diagnose der GA. In einer Untersuchung von 73 Kindern mit Cholestase konnte bei 47 PatientInnen mithilfe der ERCP die Diagnose GA gestellt werden. [1, 3]

### **1.1.7 Therapie**

Da die Diagnose GA unbehandelt innerhalb von 2 Jahren zum Tod der kleinen PatientInnen führt, ist eine operative Therapie unbedingt notwendig. Die Therapie der Wahl ist – wenn durchführbar – die Operation nach Kasai. Diese soll so früh wie möglich durchgeführt werden. Die zweite Option ist einer Lebertransplantation. Diese kann auch nach erfolgloser Kasai-OP zu einem verbesserten Überleben führen.

Die Therapie sollte durchgeführt werden bevor Langzeitschäden auftreten, da die Kinder an den Folgen des Gallestaus sterben können. Doch auch nach Durchführung einer operativen Instandsetzung des Galleflusses sollten die Kinder weiterhin betreut und kontrolliert werden.

Die GA scheint der gemeinsame Phänotyp unterschiedlichster Ursachen zu sein. Deshalb kann es auch nicht nur ein Therapieschema geben, das in allen Fällen angewendet wird. [10]

#### **1.1.7.1 Operation nach Kasai (Hepatoportoenterostomie)**

Die Therapie der Wahl ist die Operation nach Kasai (Hepatoportoenterostomie). Diese wurde vom japanischen Chirurgen Morio Kasai in den 50er Jahren erstmals durchgeführt. Sie ist jedoch keine kurative, sondern eine palliative Therapieform.

Bei erfolgreicher Behandlung kann es dadurch zu einem Verschwinden des Ikterus, einer Wiederherstellung des Gallenflusses und einer Verbesserung der Leberfunktion kommen. Die Kinder können auf diese Weise eine normale Entwicklung durchmachen, zumindest für einige Jahre. Bei nicht erfolgreicher Operation nach Kasai, bei Verschlechterung der Symptomatik nach primär erfolgreicher Behandlung oder wenn die Portoenterostomie nicht durchgeführt werden kann, ist eine Lebertransplantation zu erwägen. [1]

Im Rahmen der Operation wird nach Entfernung der Gallenblase die Leberpforte freipräpariert, ein Teil der narbigen Platte entfernt, um schließlich über intakte intrahepatische Gallengänge eine Anastomose mit einer ausgeschalteten Y-Roux-Schlinge (mind. 40 cm Länge) anzulegen. Über diese Verbindung soll dann die Galle abfließen und in den Darm geleitet werden. [11]

Das Ziel der Operation ist ein Verschwinden des Ikterus und die Normalisierung der Laborwerte, insbesondere des Bilirubins (innerhalb 6 Monate nach OP). Beeinflusst wird der Erfolg vom Alter des Kindes bei der OP, von der bereits bestehenden Leberschädigung und der Erfahrung der behandelnden Klinik. Klar ist jedoch nicht, ob es einen Zeitraum gibt, nach dem die Operation nicht mehr zielführend ist. Deshalb wird zwar die Operation in den ersten 6 Wochen postnatal empfohlen und hat dann das beste Outcome, man kann jedoch nicht sagen, dass die Portoenterostomie nach diesem Zeitraum nicht mehr zum Ziel führen kann. In manchen Zentren wird jedoch 100 Tage postnatal primär nur noch eine Lebertransplantation durchgeführt. [1]

Andere Berichte behaupten jedoch das Gegenteil: eine Hepatoportoenterostomie vor dem 30. Tag führe zu einem schlechteren Ergebnis. [10] Weitere Studien berichten von einem bestmöglichen Überleben nach einer Operation zwischen dem 30. und 90. Lebenstag und verhältnismäßig schlechten Chancen nach dem 90. Tag. [5]

Ein Überleben in 90 % der Fälle kann durch die Operation nach Kasai und sekundäre Lebertransplantation (falls notwendig) erzielt werden. Das Überleben mit der eigenen Leber liegt nach Kasai-OP bei 30 % in 10 Jahren und bei 14-23 % in 20

Jahren. Der Erfolg ist abhängig von der anatomischen Situation des Gallengangsystems, dem Alter bei Operation, Auftreten von Cholangitiden, bereits bestehender Zirrhose oder Fibrose und der Erfahrung des Krankenhauses. [3]

Minimalinvasive Operationstechniken wurden erstmals im Jahre 2002 beschrieben. Bisherige Erfahrungsberichte zeigen ein ähnlich gutes Ergebnis wie bei offener Operation. Spezielle technische Geräte und roboterunterstütztes Arbeiten werden diese Methode besser und einfacher machen. [8]

Eine retrospektive Studie aus Hongkong betrachtete Fälle von Kasai-Operationen im Zeitraum von 1980 bis 2008, alle vom selben Chirurgenteam und nach intraoperativer Diagnosestellung mittels Cholangiogramm durchgeführt. Auch die Leberbiopsie erfolgte intraoperativ. Ab 2004 wurde postoperativ zusätzlich mit Prednisolon therapiert. Wenn der Ikterus erfolgreich therapiert und keine Lebertransplantation innerhalb eines Jahres notwendig wurde, sprach man hier von einer erfolgreichen Therapie. Die Kinder mit isolierter GA (n=98) wurden in insgesamt 4 Gruppen unterteilt: Operation vor dem 60. Lebensstag (Gruppe A, n=41, 45,1 %), zwischen 61. und 80. Tag (Gruppe B, n=27, 29,7 %), zwischen 81. und 100. Tag (Gruppe C, n=18, 19,8 %), nach 101 Tagen postnatal (Gruppe D, n=5, 5,4 %). Im Vergleich von Gruppe A und B mit der Gruppe C und D konnte ein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Operation nach Kasai und dem postoperativen Bilirubinwert gefunden werden. Die mittleren Gesamtbilirubinwerte 6 Monate postoperativ waren für Gruppe A 37 µmol/L, 14 µmol/L für Gruppe B und im Gegensatz dazu 47 und 119 µmol/L in Gruppe C und D. Eine erfolgreiche Therapie konnte in Gruppe A in 22 Fällen (53,7 %), in Gruppe B bei 22 PatientInnen (81,5 %), 10 Kinder (55,6 %) der Gruppe C und keiner der Gruppe D erzielt werden. In der Langzeitprognose schnitten die Kinder der Gruppe B am besten ab, mit einem Überleben mit der eigenen Leber von 70,3 %. In Gruppe A und C lag dieser Wert bei 41,5 und 44,4 %. In den Gruppen A, B und C konnte intraoperativ bei keinem der Kinder eine Zirrhose der Leber festgestellt werden. [12]

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Mädchen und Jungen in dieser Studie gleich häufig betroffen waren. Die Erfolgsrate der Kasai-OP lag bei 59,3 %, es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den ersten beiden Gruppen und



die Bilirubinwerte waren in der Gruppe mit der Operation zwischen Tag 61 und 80 postoperativ am niedrigsten. Deshalb wird angenommen, dass der Erfolg vor allem vom Grad der Schädigung zum Zeitpunkt der Operation abhängt, und nicht allein vom Zeitpunkt der Operation. [12]

### **1.1.7.2 Operation nach Kasai-Suruga**

Die **Juntendo University in Tokyo** untersuchte Fälle von GA der Jahre 1972 bis 1979. 61 % der Kinder waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 60 und 90 Tage alt, 8 % waren jünger, 31 % waren älter als 90 Tage. Die operative Methode war vor 1977 die Modifikation nach **Suruga I** (Gruppe 1), nach 1977 wurde **Suruga II** (Gruppe 2) angewendet. Bei 7 der 58 PatientInnen der 1. Gruppe verschwand der Ikterus vollständig, 7 weitere mit bleibender Gelbsucht überlebten, 5 davon über 5 Jahre postoperativ. In der 2. Gruppe waren 15 von 29 PatientInnen postoperativ ikterusfrei, zehn PatientInnen überlebten trotz bleibender Gelbsucht in gutem Zustand. Die Autoren der Studie sind der Meinung, dass es sehr schwierig ist die Ergebnisse von Patienten mit GA zu vergleichen, da es Fälle gibt, in denen sich ein sehr guter Gallefluss einstellt und der Ikterus verschwindet, und sie trotzdem nach kurzer Zeit eine Zirrhose entwickeln, und auch umgekehrt einige PatientInnen mit schlechten postoperativen Aussichten, wenig bis gar keiner Gallesekretion und persistierendem Ikterus, eine verbesserte Leberfunktion zeigen. Sie vermuten auch einen engen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Operation, dem Ausmaß der Leberschädigung, der Anzahl von vorhandenen Gallengängen und der Prognose nach erfolgter Operation. Die hier durchgeführte Form der Operation zeigt bei Betrachtung der Ergebnisse ein vermindertes Risiko für aufsteigende Cholangitiden. [13]

### **1.1.7.3 Lebertransplantation**

Wenn die Hepatoportoenterostomie nicht durchgeführt werden kann oder diese nicht erfolgreich war und kein ausreichender Gallefluss zustande gekommen ist,

sollte eine Lebertransplantation geplant werden. Bei erfolgloser Kasai-OP kommt es meist 6 Monate bis 2 Jahre nach der Geburt zu einer Transplantationsindikation. Mögliche Indikationen für eine solche Operation sind eine persistierende Cholestase, hepatische Dysfunktion, Zirrhose, portale Hypertension, Aszites und Oesophagusvarizenblutungen. [1] Wenn die Indikation einer Lebertransplantation vorliegt, zeigt eine möglichst zeitnahe Operation eine bessere physische und psychische Entwicklung der Kinder. [7]

Es besteht auch die Möglichkeit von Lebendspenden. Dies ist vor allem in Ländern üblich, in denen eine Todspende aus religiösen Gründen nicht erlaubt ist. Die Ergebnisse nach Transplantation sind sehr gut – die 5 Jahres-Überlebensrate beträgt 98 %. In einer Follow-up-Studie von 1976 der USA wurde eine 10 Jahres-Überlebensrate des Transplantats von 73 % und des Patienten von 86 % beschrieben. Frühes Sterben von Kindern nach Lebertransplantation (< 90 Tage nach Operation) erfolgt meist aufgrund eines Transplantatversagens, spätes Sterben nach > 90 Tagen ist meist durch eine maligne Entartung bedingt. Eine Transplantation im Erwachsenenalter nach primär erfolgter Portoenterostomie führt zu einer schlechteren Prognose als eine Transplantation bei Kindern. Die 10 Jahres-Überlebensraten betragen bei Erwachsenen 52 %, im Gegensatz zu 80 % bei Kindern. [1, 3]

Das größte Problem ist die knappe Verfügbarkeit von Spenderorganen. Vor allem in Ländern, in denen eine Zustimmung des möglichen Spenders vorliegen muss ist das ein großes Problem. Es finden sich hier vermehrt Lebendspenden oder ein „Splitting“ des Organs. Fehlbildungen wie Situs inversus und präduodenale Lage der Vena porta erschweren zwar die Durchführung der Transplantation, sind jedoch keine Ausschlusskriterien. Die Notwendigkeit einer wiederholten Lebertransplantation findet man in 10-15 % der Fälle nach primärer Transplantation. [7]

#### **1.1.7.4 Medikamentöse Therapie**

Postoperativ kann die medikamentöse Therapie Antibiotika zur Vorbeugung von Cholangitiden, Ursodeoxycholsäure zur Anregung des Galleflusses, Kortiko-

steroide zur Galleflussstimulation und Entzündungshemmung, Substitution von fettlöslichen Vitaminen und hochkalorische Ernährung beinhalten. Je nach Land und Therapiezentrum werden verschiedene Therapieschemata, Präparate und Dosierungen verwendet.

Steatorrhoe aufgrund einer Fettmalabsorption kann verhindert werden, indem dem Kind 40-60 % des aufgenommenen Fettes in Form von mittelkettigen Triglyceriden verabreicht wird. [5]

Bei bestehender Infektion oder zur Vorbeugung von Cholangitiden sollten Antibiotika verabreicht werden. Dies soll bei prophylaktischer Therapie in kleinen Dosen erfolgen, die in 8-12 Wochen-Intervallen, jedoch mindestens für die Dauer eines Jahres, gegeben werden. Hier können verschieden Präparate verwendet werden, wie z.B. Amoxicillin 125 mg, Cephalexin 125 mg oder Trimethoprim 120 mg pro Tag. [5]

Die Rolle von **Kortikosteroiden** in der Therapie der GA zur Stimulation des Galleflusses ist unklar und umstritten. In einer prospektiven randomisierten Placebo-Studie in UK an 71 PatientInnen wurde einigen von ihnen Dexamethason und Ursodeoxycholsäure, einigen Prednisolon und den restlichen ein Placebo verabreicht. Die Gruppe mit Steroidmedikation zeigte einen deutlich stärkeren Bilirubinrückgang nach einem Monat (s.u.). Ein Review über 20 Studien zeigte ebenfalls einen verbesserten Rückgang des Ikterus und ein besseres Überleben nach Steroidtherapie. [1]

Die oben bereits erwähnte **Ursodeoxycholsäure** ist eine Gallensäure, die den Gallefluss anregen, die Hepatozyten schützen und Gallensteinen vorbeugen soll. Diese Gallensäure wurde erstmals in der Gallenblase des Chinesischen Schwarzbären gefunden und kommt beim Menschen mit einer Konzentration von 3 % der gesamten Gallensäuren vor. Gebildet wird sie hier von Darmbakterien. [14]

In einer Studie der Universität von Kairo in Ägypten wurde die Wirkung von Ursodeoxycholsäure bei PatientInnen mit GA (Zeitraum von Mai 1985 bis Juni 2005) nach Durchführung der Hepatoportoenterostomie untersucht. Das Patienten-

kollektiv bestand aus insgesamt 157 Kindern mit extrahepatischer GA, von denen 16 aufgrund von mangelnden Daten aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. Von den verbleibenden 141 wurden alle nach Kasai operiert und 108 davon wurden mit Ursodeoxycholsäure (20 mg/kg pro Tag) postoperativ behandelt. Alle Kinder wurden dann in vier Gruppen unterteilt: erfolgreiche Therapie (13,5 %), Verbesserung (5 %), fehlgeschlagene Therapie (77,3 %) und Tod (3,5 %), ein Kind wurde während der Studie ausgeschlossen (0,7 %). „Erfolgreiche Therapie“ wurde definiert mit einem Verschwinden der Gelbsucht, AST und ALT von bis zum Doppelten des Normalwertes und einem guten Gallefluss. Zur Gruppe „Verbesserung“ zählte man Kinder mit persistierendem Ikterus, AST und ALT bis zu viermal so hoch wie normalerweise, einem stabilen Zustand und einem mäßigen Gallefluss. Kinder mit einem minimalen oder überhaupt keinem Gallefluss und stabilem oder progressivem Gallefluss wurden zu „Fehlgeschlagene Therapie“ gerechnet. Die letzte Gruppe „Tod“ wurde definiert durch ein Sterben des Kindes innerhalb von 18 Monaten postoperativ aufgrund der Lebererkrankung oder deren Komplikationen. Das Outcome nach Kasai-OP war hingegen in 28 Fällen (19,9 %) erfolgreich, 55 Kinder (39 %) verbesserten sich und bei 58 Kindern (41,1 %) war die Operation nicht erfolgreich. 51,1 % der PatientInnen waren weiblich, das mittlere Alter bei Kasai-OP 81,1 Tage. Die Messungen des Bilirubins ergaben vor Gabe von Ursodeoxycholsäure einen mittleren Gesamtbilirubinwert von 13,4 mg% und einen mittleren direkten Bilirubinwert von 7,1 mg%, nach Gabe des Medikaments ein mittleres Gesamtbilirubin von 16,6 mg% und ein mittleres direktes Bilirubin von 8,5 mg%. Von den anfänglich 28 erfolgreich therapierten Kindern gehörten 13 in die Gruppe ohne Ursodeoxycholsäure, 15 wurden von Anfang an damit behandelt. 8 der 13 Kinder mit erfolgreicher Therapie ohne Ursodeoxycholsäure bekamen nachträglich ebenfalls dieses Medikament verschrieben. Von diesen 8 entwickelte die Hälfte Hepatitis mit chronischer Cholestase und Leberversagen nach Gabe der Zusatzmedikation. Von den 15 von Anfang an mit Ursodeoxycholsäure therapierten Kindern blieben 11 in dieser Gruppe und 4 wechselten in die Gruppe „Fehlgeschlagene Therapie“. Nur bei einem der 5 PatientInnen, die zu keinem Zeitpunkt Ursodeoxycholsäure bekamen, verschlechterte sich der Zustand. [14]

Laut der Studie ist eine erfolgreiche Therapie häufig verbunden mit der Durchführung einer Hepatoportoenterostomie vor 65 Tagen postnatal und keiner

Zusatztherapie mit Ursodeoxycholsäure. Im Gegensatz dazu ist ein Fehlschlag der Therapie zu erwarten, wenn bereits die erste Biopsie eine Zirrhose ergibt, Riesenzellen enthält, Steroide oder Sulfamethoxazol eingenommen werden oder wiederkehrende Cholangitiden vorliegen. Komplikationen kamen bei den 141 Kindern in beiden Gruppen vor, vermehrt jedoch bei den PatientInnen mit Ursodeoxycholsäuretherapie. Daraus folgen ein schlechteres Outcome in der Therapie mit diesem Medikament, höheres Gesamtbilirubin, länger andauernde Cholangitiden und vermehrt hepatische Komplikationen. [14]

Das Meiste der oral verabreichten Ursodeoxycholsäure wird über Diffusion unvollständig aufgenommen. Bei einer gesunden Leber werden ca. 50 % hepatisch gewonnen und mit Glycin oder Taurin konjugiert, bei einer Lebererkrankung geht dieser Anteil zurück. Nichtabsorbierte Ursodeoxycholsäure wird in den Dickdarm aufgenommen und zum Großteil zu Lithocholsäure umgewandelt, von der ein kleiner Teil reabsorbiert wird. In Tierversuchen führte die chronische Verabreichung dieser Lithocholsäure zu cholestatischen Leberschäden, Gallenwegsobstruktionen, Cholangitiden, periductaler Fibrose und weiteren Leberschäden. Weiters wurde sie bei Neugeborenen und Patienten mit Cholestase vermehrt entdeckt. Gallensäuren veranlassen die Hochregulation von CK8, die an der Zytoprotektion gegen toxischen Stress beteiligt sind. Ursodeoxycholsäure ist jedoch die einzige dieser Gruppe, bei der dieser Prozess nicht stattfindet. Weiters hat es eine antiapoptotische Wirkung und verhindert auf diese Weise vermutlich die Regeneration und führt so zu einer Verschlechterung des Zellschadens. [14]

Entsprechend dieser Theorien zeigte auch diese Studie schlechtere Ergebnisse und vermehrt Komplikationen bei Kindern die Ursodeoxycholsäure erhalten hatten. Die Kinder erkrankten gehäuft an Diarrhoen, Infektionen der Atemwege, Dysurie usw., was eventuell mit der immunsuppressiven Wirkung des Medikaments zusammenhängt. [14]

### **1.1.8 Komplikationen**

Eine ascendierende Cholangitis kann durch den verlangsamten Gallefluss und die direkte Verbindung zwischen den intrahepatischen Gallengängen und dem Darm

begünstigt werden. Vor allem in den ersten Monaten nach der Operation können Symptome wie wiederkehrende Gelbsucht, acholische Stühle und abdominelle Schmerzen, bis hin zum septischen Erscheinungsbild auf eine Cholangitis hinweisen. In diesem Fall müssen Antibiotika verabreicht werden. Bei wiederkehrenden Cholangitiden kann auch die Obstruktion der Roux'schen Schlinge beim Durchtritt durch das Mesocolon die Ursache für die Beschwerden sein. In verschiedenen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem postoperativen Auftreten von Cholangitiden und dem Langzeitüberleben der Kinder mit ihrer eigenen Leber gezeigt werden. Deshalb ist eine solche Komplikation unbedingt zu vermeiden und die postoperative Betreuung und bestmögliche Therapie nach der Operation von Kasai sehr wichtig für eine gute Prognose. [1, 15]

45-60 % der Kinder mit GA entwickeln eine solche Cholangitis, die Hälfte davon innerhalb der ersten 6 Monate nach Operation und 90 % innerhalb eines Jahres. Eine Untersuchung von Langzeitüberlebenden nach Kasai-Operation ergab, dass 50 % der Kinder innerhalb von 5 Jahren eine Cholangitis entwickelten. [3]

Weitere Komplikationen sind Fibrose und in weiterer Folge Zirrhose der Leber, portale Hypertension (in 2/3 aller Fälle), Aszites, Oesophagusvarizen, Blutungen dieser und Hepatopulmonales Syndrom (fehlende Inaktivierung von vasoaktiven Substanzen). Intrahepatische Galleseen können lange Zeit nach erfolgter Kasai-Operation auftreten - die Ursache sind häufig rezidivierende Cholangitiden. Intrahepatische zystische Läsionen kommen in 18-25 % der Fälle vor und sind ein Hinweis auf eine schlechte Prognose. Bei längerem Bestehen einer Zirrhose kann es zur malignen Entartung kommen. Das Hepatobiliäre Karzinom ist zwar sehr selten bei Kindern mit GA, kommt jedoch vereinzelt vor. Deshalb sollten alle Patienten – unabhängig von Verlauf und Komplikationsrate - in regelmäßigen Abständen untersucht werden. [1, 7]

### **1.1.9 Prognose**

Vor der Einführung der Operation nach Kasai 1959 war die GA in den meisten Fällen tödlich. Seit der Durchführung der Hepatoportoenterostomie und der Leber-

transplantation in solchen Erkrankungsfällen kann eine ausreichende Wiederherstellung des Galleflusses und somit das Überleben der Kinder ermöglicht werden. Die Prognose wird jedoch auch von der bereits entstandenen Schädigung der Leber bestimmt und könnte durch eine geeignete Screening-Methode zur frühestmöglichen Diagnosestellung verbessert werden. Ca. 70-80 % der PatientInnen benötigen nach erfolgter Hepatoportoenterostomie eine Lebertransplantation oder sterben an den Folgen der Schäden. [8]

Eine **prospektive Studie in UK** zeigt eine bessere **Langzeitprognose** von PatientInnen, die in Kliniken operiert wurden, die jährlich mehr als 5 PatientInnen mit GA behandeln. Es wurden 93 Fälle von 1993 bis 1995 aus 15 Zentren betrachtet. Zwei dieser Kliniken (Gruppe A) konnten mehr als 5 Operationen von GA jährlich vorweisen, die übrigen Zentren (Gruppe B) hatten weniger Fälle in diesem Zeitraum. Gruppe A zeigte ein 5 Jahres-Überleben der Leber nach Kasai-OP von 61 %, Gruppe B hingegen nur 14 %. [1]

Weiters sollte auch die postoperative Versorgung optimiert werden um ein bestmögliches Outcome zu erhalten. Auf diese Weise können Komplikationen wie Cholangitis und Malnutrition verhindert werden. Substitution von fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) und hochkalorische Ernährung sind wichtig für die ausreichende Versorgung der Kinder. Notfalls muss auch an eine parenterale Ernährung gedacht werden. [1]

Ca. 80 % der Kinder nach erfolgreicher Kasai-OP zeigen ein 10 Jahres-Überleben mit ihrer eigenen Leber und guter – fast normaler - Lebensqualität. Syndromale Formen der GA erhöhen die Morbidität und Mortalität der Patienten und haben eine niedrigere 5 Jahres-Überlebensrate der eigenen Leber als nicht syndromale Formen. [1]

2006 wurde von der **BARC (Biliary Atresia Research Consortium)** eine retrospektive Arbeit veröffentlicht, in der postoperative Bilirubinwerte mit der Prognose der Kinder in Zusammenhang gebracht wurden. Es scheint als würde das Serumbilirubin (möglichst <2mg/dl) 3 Monate postoperativ mit dem 2-Jahres-

Überleben und ein Wert von weniger als 57  $\mu\text{mol/l}$  nach 6 Wochen mit einem komplikationsfreien 5-Jahres-Überleben korrelieren. [8]

### **1.1.10 Bisherige Studien, Ergebnisse und Theorien**

Die **EBAR (European Biliary Atresia Registry)** machte es sich zum Ziel, die GA genauer zu untersuchen. Eine Zusammenarbeit von 100 Zentren aus 22 Ländern sollte Daten von Kindern mit der Diagnose GA im Zeitraum von 2001 bis 2005 sammeln und vergleichen. Die Kliniken sollten sich via Internet auf einer eigens dafür erstellten Website registrieren und die Patienten (mittels Code und Geburtsdatum) dort zusammentragen. Am Ende konnten 514 registrierte PatientInnen gezählt werden (von 60 Zentren aus 19 Ländern). Bei einer angenommenen Inzidenz von 1:18000 Lebendgeborenen sind das ca. 35 % der GA-Fälle dieser Länder. Die statistische Ausarbeitung der Ergebnisse ergab ein mittleres Überleben von 78 % (von 41 % bis 92 %), bei einem Anteil an Lebertransplantationen von 37 %. Das Überleben mit der eigenen Leber reichte von 14 % bis 75 %. Diese variablen Ergebnisse sind auf das unterschiedliche Management von Kindern mit dieser Erkrankung zurückzuführen. Nach diesem Zeitraum von fast 5 Jahren wurde ein Treffen in Hannover abgehalten.

In Österreich beteiligten sich insgesamt 6 Zentren mit 12 registrierten Patienten an dieser Studie. Bei 11 Patienten wurde eine Operation nach Kasai durchgeführt, von denen 8 ohne Lebertransplantation überlebten. Bei 6 (50 %) von diesen bildeten sich die pathologischen Werte und die Gelbsucht zurück. Ein Patient starb kurz vor der primären Lebertransplantation, und ein weiterer konnte nicht über den gesamten Zeitraum weiterverfolgt werden. Alles in allem waren die Ergebnisse aus Österreich unvollständig. Die Studie soll jedoch weitergeführt und verbessert werden. [16]

Eine **britische Studie** untersuchte die Erfolge **von adjuvanter Therapie mit Kortikosteroiden nach Kasai-Operation zwischen 1994 und 2006**. Das Patientenkollektiv bestand aus 71 Kindern, von denen vier starben, 7 primär eine Lebertransplantation erhielten und bei 60 PatientInnen eine Operation nach Kasai



innerhalb der ersten Monate (Median von 51 Tagen) durchgeführt wurde, alle von demselben Chirurgen. Von diesen 60 PatientInnen wurde bei 50 Kindern die Therapie am 5. postoperativen Tag begonnen. Die Medikation der Gruppe 1 (n=50) bestand aus Dexamethason (0,3 mg/kg für 5 Tage, 0,2 mg/kg für 5 Tage, 0,1 mg/kg für 5 Tage), Ranitidin (1 mg/kg 3x tgl. während der Steroideinnahme), gemeinsam mit Ursodeoxycholsäure (5 mg/kg für 1 Jahr) und Phenobarbital (5 mg/kg für 1 Jahr). Zusätzlich wurden den Kindern prophylaktisch Antibiotika verschrieben. Gruppe 2 (n=10) hingegen erhielt kein Dexamethason oder Ursodeoxycholsäure. 5 der Kinder bekamen Prednisolon (2 mg/kg täglich) ab dem 7. postoperativen Tag für insgesamt 2 Wochen, und anschließend eine reduzierte Dosis (1 mg/kg täglich) für eine weitere Woche. Weitere 5 Kinder erhielten ein Placebo für insgesamt 3 Wochen. [17]

Insgesamt konnte bei 70 % der Kinder ein Verschwinden des Ikterus (Bilirubin <20 µmol/L) beobachtet werden, 76 % bei denen mit Dexamethason, im Gegensatz dazu bei 40 % der Kinder ohne diese Therapie (2 Kinder mit Placebo-Therapie, 2 Kinder mit Prednisolon-Therapie). Es starben in dieser Zeit 4 PatientInnen, 2 aus jeder Gruppe. Von den übrigen Kindern konnte bei 39 (70 %) durch die jeweilige Therapie ein Überleben mit der eigenen Leber gesichert werden, 17 benötigten eine neue Leber. Eine Cholangitis nach Operation wurde häufiger bei Patienten der Gruppe 2 beobachtet (13 von 36 in Gruppe 1, 8 von 10 in Gruppe 2). Es wird dadurch angenommen, dass eine kurzfristige Therapie mit Kortikosteroiden in der angegebenen Dosierung über diesen Zeitraum das Überleben ohne Lebertransplantation verbessern und verlängern kann. In einigen Kliniken wird diese Therapie bereits angewendet. Der Erfolg ist jedoch von der Art des Medikaments, der Dosierung, Dauer und Zeitpunkt der Verabreichung abhängig. Dexamethason wurde hier aufgrund der bekannten, guten kurzfristigen Verträglichkeit bei Kindern mit Lungenerkrankungen, der 5 bis 6x höheren Potenz und längeren Halbwertszeit als Prednisolon und geringeren Nebenwirkungen, gewählt. [17]

Eine weitere **UK-Studie** behandelt die **Langzeitergebnisse von GA-Behandlungen**. Sie baut auf einer bereits vorhandenen Studie der British Paediatric Surveillance Unit (BPSU) auf, die 93 Patienten aus UK und Irland von 1993 bis 1995 beobachtete. Diese Patienten wurden in der aktuellen Studie wieder

aufgegriffen und der weitere Verlauf der Erkrankung beobachtet. Die Kinder zeigten hier ein mittleres Operationsalter von 54 Tagen postnatal. Von nun insgesamt 91 PatientInnen in 15 Kliniken waren bereits 15 Kinder gestorben, 42 hatten eine Lebertransplantation hinter sich, mit einem Überleben von 90 %. Indikationen für eine Transplantation waren Zirrhose und portale Hypertension in 8 Fällen, Cholestase in 34 Fällen. Alle Kinder nach nicht erfolgreicher Kasai-Operation starben oder mussten eine neue Leber erhalten, von den erfolgreichen Portoenterostomien überlebten 80 % mit ihrer eigenen Leber. Das 13 Jahres-Überleben ohne Lebertransplantation lag bei 43,8 %. Die Zentren mit mehr als 5 OPs pro Jahr hatten auch hier ein besseres Outcome vorzuweisen als Kliniken mit weniger Kasai-Operationen jährlich. Faktoren wie Zeitpunkt der Operation, Geschlecht, Geburtsalter oder der syndromale Zusammenhang der GA hatten keinen Einfluss auf dieses Ergebnis. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei erfolgreicher Kasai-OP ein Überleben nach 13 Jahren in 80 % der Fälle erwartet werden kann. Es werden jedoch immer häufiger primäre Lebertransplantationen durchgeführt, da diese viel erfolgreicher sind als noch vor Jahren. Das 13 Jahres-Überleben nach Transplantation war in dieser Studie mit 90 % höher als das nach Kasai-OP. [18]

Eine **japanische Studie** untersuchte vor ca. 10 Jahren die **Durchmesser der Gallengänge** von GA-PatientInnen. Das Patientenkollektiv bestand aus 8 Kindern mit GA, die mit PatientInnen mit der Diagnose Neugeborenenhepatitis verglichen wurden. Die Studie ergab einen kleineren Durchmesser des Ductus choledochus im Falle der GA (unter der Voraussetzung offener distaler, extrahepatischer Gallenwege) als bei denen mit Neugeborenenhepatitis. [15]

In einer **dänischen Studie** wollte man die histologische Beschaffenheit der zum Teil entfernten **Portalplatte** von Kindern mit GA mit gesunden Präparaten vergleichen. Es wurde angenommen, dass die Beschaffenheit dieser die Prognose der Kinder maßgeblich beeinflusst. Zu diesem Zweck wurde die Portalplatte von aus nicht hepatischen Gründen verstorbenen Kindern entnommen und histologisch untersucht. 57 Kinder mit der Diagnose GA wurden im Zeitraum von 1979 bis 2003 am Rigshospitalet in Dänemark nach Kasai operiert, jedoch nur von 40 Kindern die Portalplatte entfernt und zur Verfügung gestellt. Diese 40 PatientInnen

unterteilte man in eine erfolgreich und eine nicht erfolgreich operierte Gruppe. Die Bedingungen für ‚erfolgreich operiert‘ waren das Verschwinden des Ikterus und das Überleben mit der eigenen Leber zum Zeitpunkt der Studie. Kinder, die eine dieser Bedingungen nicht erfüllten, wurden in die Gruppe ‚nicht erfolgreich operiert‘ aufgenommen. Erst wurde die Histologie dieser 2 Gruppen miteinander verglichen. Hier ergab sich ein Unterschied in der Anzahl der Gallengänge, der Länge dieser und im Ausmaß der Proliferation, jedoch nicht in ihrem Durchmesser. Im Vergleich der erfolgreich operierten Gruppe mit den normalen Portalplatten konnte kein Unterschied in Anzahl der Gallengänge, Länge und Proliferation, jedoch im Durchmesser der größten auffindbaren Gallengänge festgestellt werden. Zusammenfassend wurde ein positiver Zusammenhang zwischen der Gesamtanzahl der Gallengänge und der maximalen Länge der Gallengänge mit dem Erfolg der Kasai-Operation beschrieben. Aus diesem Grund sollten alle Kinder, unabhängig vom Zeitpunkt der Operation, eine Hepatoportoenterostomie erhalten. [19]

Eine **retrospektive Studie des King's College Hospital** in London behandelt GA-PatientInnen aus dem Zeitraum von 1994 bis 2005 und teilt seine 225 Kinder in 3 Gruppen: Isolierte GA (n=177), zystische GA (n=23) und BASM (biliary atresia splenic malformation)-Syndrom (n=28). Drei der Patienten zählen gleichzeitig zur Gruppe 'BASM' und zur 'zystischen GA'. Kinder mit atypischen Anomalien und primärer Lebertransplantation wurden von vornherein aussortiert. Das mittlere OP-Alter betrug 58 Tage bei isolierter GA, 47 Tage beim BASM-Syndrom und 47 Tage bei der zystischen Form. Insgesamt verschwand bei 56 % der Patienten der Ikterus nach Kasai-OP (jedoch nie <70 Tage postoperativ) und 65 % überlebten mit ihrer eigenen Leber. Der Zeitpunkt der Operation zeigte bei isolierter GA nur wenig Unterschiede für beide Punkte. Für die beiden anderen Gruppen galt dies nicht. Hier gab es einen merkbaren Unterschied im Verschwinden der Gelbsucht und dem Überleben mit der eigenen Leber bei Kindern mit früherer Kasai-OP. [10]

Eine in der **Türkei** durchgeführte retrospektive Analyse von Kindern, die eine **Lebertransplantation** benötigten, wurde für den Zeitraum vom Dezember 2002 bis Juli 2008 durchgeführt. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 83 Kinder lebertransplantiert, von denen 20 (24 %) aufgrund der Diagnose GA ein neues

Organ benötigten. Das mittlere Alter bei Transplantation betrug 21,4 Monate, 13 Kinder wurden vor Beendigung ihres 1. Lebensjahres operiert. Bei 14 der 20 Kinder wurde primär eine Portoenterostomie durchgeführt, nachdem sie postoperativ und vor Erreichen des Erwachsenenalters ein chronisches Leberversagen entwickelten. Die Geschlechterverteilung der Kinder war auch hier in etwa gleichmäßig (11 männliche und 9 weibliche PatientInnen). Das mittlere präoperative Serumbilirubin betrug 22,56 mg/dl. Es wurden in 18 Fällen linke Leberhälften und in 2 Fällen die gesamte Leber transplantiert. In 80 % kam das Organ von einem Elternteil, wobei das mittlere Alter des Spenders 29,66 Jahre betrug. Nach der Transplantation kam es - bei primär postoperativ guter Leberfunktion - in einem Fall zum Versiegen des Galleflusses, zwei Kinder hatten eine Portalvenenstenose, die mittels Ballondilatation therapiert wurde. Zwei weitere Gallengangsstenosen wurden diagnostiziert und wiederum 2 Kinder starben kurz nach der Transplantation (2 und 12 Tage postoperativ). Die überlebenden 18 Kinder (90 %) wiesen zum Zeitpunkt der Studie eine gute Leberfunktion auf. Medikamentös wurden die Kinder intraoperativ mit 10 mg/kg Methylprednisolon therapiert, das postoperativ mit 10 mg/kg bis 0,1 mg/kg für 3 Monate weitergeführt wurde. Die Ergebnisse der Studie bestätigen die Effektivität der Lebertransplantation nach primär erfolgter Portoenterostomie oder auch als primäre Therapie bei PatientInnen mit GA. [20]

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Für diese retrospektive Studie werden alle Fälle mit der Verdachtsdiagnose einer Gallengangsatresie bearbeitet, die sich im Zeitraum von 1975 bis 2008 aus diesem Grund an der Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie am LKH Graz in Behandlung befanden. Dabei werden alle betroffenen Kinder berücksichtigt, unabhängig von Geschlecht, Behandlungsart, Form der Gallengangsatresie oder eventuell vorhandenen Begleiterkrankungen.

Die Gesamtzahl der PatientInnen beläuft sich auf 36, von denen 18 männlich und 18 weiblich sind.

Von diesen 36 PatientInnen können in weiterer Folge 2 ausgeschlossen werden, da sich im Zuge der Diagnostik herausstellte, dass es sich in diesen Fällen um keine Fehlbildung der Gallenwege handelte. Im Fall eines weiblichen Säuglings konnte nach Durchführung einer diagnostischen Laparotomie die Diagnose eines inspissated Bile-Syndroms (Syndrom der eingedickten Galle) gestellt werden und die kleine Patientin entsprechend behandelt werden. Beim zweiten, männlichen Patienten konnte die Verdachtsdiagnose nicht bestätigt werden. Die Symptome bildeten sich selbstständig zurück.

Unter den verbleibenden 34 PatientInnen befinden sich 2 weibliche Kinder mit intrahepatischer Gallengangsatresie, insgesamt 23 mit ausschließlicher extrahepatischer Atresie, wobei hier wiederum die Geschlechterverteilung mit  $m:w=11:12$  gleichmäßig ist. Beide Fehlbildungsformen (intra- und extrahepatische GA) kommen nur bei 2 Kindern ( $m:w=1:1$ ) vor. Eine Abgeschwächte Form der Fehlbildung im Rahmen einer intrahepatischen Gallengangshypoplasie kann bei 5 Kindern festgestellt werden, wobei davon 3 männlich und 2 weiblich sind. Eine

Kombination von extrahepatischer Atresie und intrahepatischer Hypoplasie kommt nur bei 2 männlichen Patienten vor.

| Typ GA                                | Geschlecht |           | Total     |
|---------------------------------------|------------|-----------|-----------|
|                                       | weiblich   | männlich  |           |
| Keine GA                              | 1          | 1         | 2         |
| Intrahep. GA                          | 2          | 0         | 2         |
| Extrahep. GA                          | 12         | 11        | 23        |
| Intrahep. Hypoplasie                  | 2          | 3         | 5         |
| Intra- und extrahep. GA               | 1          | 1         | 2         |
| Extrahep. GA mit intrahep. Hypoplasie | 0          | 2         | 2         |
| <b>Total</b>                          | <b>18</b>  | <b>18</b> | <b>36</b> |

*Tabelle 3: Geschlechterverteilung der Fehlbildungsformen*

## 2.2 Datenerhebung

Zur bestmöglichen Ausarbeitung der Fälle werden alle verfügbaren Patientenakten, Ambulanzkarten und Computerdaten zusammengetragen und mit Hilfe einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel Starter 2010) und dem Statistikprogramm SPSS (Version 18.0) vergleichbar gemacht. Die Daten werden anonymisiert behandelt, und es erfolgt keine persönliche Befragung oder Untersuchung der Patienten. Die Ergebnisse stützen sich allein auf die Dokumentation der Fälle an der Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie und der Kinderklinik des LKH Graz.

## 2.3 Statistische Analyse

Wie oben bereits erwähnt werden die gesammelten Daten mit Hilfe einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel Starter 2010) gesammelt und im Statistikprogramm SPSS (Version 18.0) bearbeitet.

### 3 Ergebnisse – Resultate

Die Ergebnisse der statistischen Ausarbeitung der gesammelten Daten werden im folgenden Abschnitt genau beschrieben und erläutert.

Die Kinder wurden hier in extrahepatische GA, intrahepatische GA, intrahepatische Gallengangshypoplasie und die Kombinationen dieser Fehlbildungsformen eingeteilt. Vereinfacht könnte man diese in '**korrigierbare**' und '**nicht korrigierbare**' Formen der GA unterteilen. Zu den 'korrigierbaren' GA gehören die extrahepatische GA und die Kombination dieser mit intrahepatischen Fehlbildungsformen. In die zweite Gruppe der 'nicht korrigierbaren' Formen gehören die intrahepatische GA und die intrahepatische Gallengangshypoplasie. Hier finden sich keine ausreichenden Gallengänge in der Leberbiopsie.

#### 3.1 Ergebnisse: die Zeit bis zur Diagnose

##### **SS-Verlauf und Komplikationen:**

Der Schwangerschaftsverlauf in diesem Patientenkollektiv war in den meisten Fällen (61,1 %, n=22) unauffällig. Die restlichen Kinder wiesen die unterschiedlichsten Komplikationsformen auf. Kurz nach der Geburt musste ein Kind reanimiert werden.

Das mittlere **Geburtsgewicht** lag bei 2818 g (Minimum von 1040 g bis Maximum von 3990 g). In 5 Fällen lag die Diagnose 'Small for date' vor. Nur 3 Kinder wurden nach der 40. Schwangerschaftswoche geboren, die mittlere SS-Dauer liegt bei 38 Wochen bei einem Minimum von 30 und einem Maximum von 41 Wochen.

Der Mittelwert der Anzahl der **Tage bis Diagnosestellung** beträgt 61,9 Tage (mit einem Minimum von einem Tag und einem Maximum von 137 Tagen), der der Anzahl der Tage bis zur **ersten festgestellten Pathologie** im Labor bei 32,55 Tagen (von einem bis 130 Tage).

| <b>Form der Komplikation<br/>(prä-, peri- und postnatal)</b> | <b>Anzahl der Fälle</b> |
|--|-------------------------|
| SS-Blutungen   | 2                       |
| EPH-Gestose  | 1                       |
| Fetale Parvovirus-B19-Infektion                              | 1                       |
| Hydramnion   | 2                       |
| Nephrotisches Syndrom (Mutter)                               | 1                       |
| Postnatale Reanimation                                       | 1                       |
| Pyelonephritis (Mutter)                                      | 3                       |
| Retroplazentares Hämatom                                     | 1                       |
| Small for date   | 5                       |
| SS-induzierte Hypertonie                                     | 1                       |
| Steiß-Fuß-/Steiß-Lage  | 2                       |
| Thrombose (Mutter)   | 1                       |
| Vorzeitiger Blasensprung                                     | 2                       |

*Tabelle 4: Komplikationsformen und deren Häufigkeiten im Rahmen der GA*

### **Präoperativer Stuhl:**

Die präoperative Stuhluntersuchung ergab in 90,3 % der Fälle (n=28) – von untersuchten 31 Kindern – acholische Stühle. Lediglich 9,7 % (n=3) hatten trotz präoperativ gefärbter Stühle eine GA.

### **Leberveränderungen:**

Zum Zeitpunkt der Operation fand sich bei nur 3 Kindern (9,1 %) von 33 operierten eine normale Leber vor, im Gegensatz dazu bei 18 Kindern (54,5 %) eine Zirrhose. In 36,4 % (12 PatientInnen) wurden pathologische Veränderungen im OP-Bericht beschrieben, jedoch nicht im Sinne einer Leberzirrhose. Solche Veränderungen waren z.B. Leberfibrose, Aszites, Verfärbungen, Konsistenzerhöhungen usw.



## 3.2 Ergebnisse: Diagnostik

### 3.2.1 Laborparameter

Eine postoperative (bis ca. 1 Monat nach OP) Verbesserung der Laborwerte konnte nicht in allen Fällen erreicht werden. In der folgenden Tabelle wird die Anzahl der jeweiligen Veränderungsform für die einzelnen Laborwerte in Prozent ausgedrückt.

|                    | <b>Gesunken</b> | <b>Unverändert</b> | <b>Gestiegen</b> |
|--------------------|-----------------|--------------------|------------------|
| GGT                | 56,5 %          | 17,4 %             | 26,1 %           |
| GOT                | 47,8 %          | 21,7 %             | 30,4 %           |
| GPT                | 30,4 %          | 21,7 %             | 47,8 %           |
| CHE                | 63,2 %          | 15,8 %             | 21,1 %           |
| AP                 | 68,2 %          | 4,5 %              | 27,3 %           |
| Bilirubin gesamt   | 72,0 %          | 8,0 %              | 20,0 %           |
| Bilirubin direkt   | 65,2 %          | 8,0 %              | 26,1 %           |
| Bilirubin indirekt | 54,5 %          | 27,3 %             | 18,2 %           |

*Tabelle 5: Laborwerte im Verlauf*

### 3.2.2 Sonographie

Die sonographische Kontrolle des Abdomens ergab ein Fehlen der Gallenblase in 44,1 % (15 Kinder) der untersuchten 34 PatientInnen. In den übrigen Fällen konnte diese gefunden werden, jedoch nur in 6 (17,6 %) davon keine pathologisch veränderte, was eine pathologische Darstellung in 13 Fällen (38,2 %) ergibt.

Eine Untersuchung der intrahepatischen Gallengänge mittels Ultraschall blieb in 4 Fällen (17,4 %) von 23 erfolglos, da sie nicht aufgefunden werden konnten. Bei 7 Kindern (30,4 %) konnten sie erweitert und bei 12 weiteren (52,2 %) nicht

erweitert dargestellt werden. 13 Mal wurden die intrahepatischen Gallengänge im Sonographiebefund nicht erwähnt.

### **3.2.3 Leberbiopsie**

Die Leberbiopsie wurde in 91,7 % (n=33) der Fälle als diagnostisches Mittel gewählt.

Dabei konnten die intrahepatischen Gallenwege bei 2 PatientInnen (6,1%) überhaupt nicht gefunden werden, 24 (72,7 %) der 33 histologischen Präparate wiesen eine Verminderung der Gallenwege innerhalb der Leber auf. 7 PatientInnen (21,2 %) hatten keinerlei histologische Veränderungen der Gallenwege.

### **3.2.4 Choleszintigraphie (prä- und postoperativ)**

Im Rahmen der Choleszintigraphie wird die Ausscheidungsfähigkeit der Gallengänge beurteilt. In der präoperativen Diagnostik wurde bei keinem der 23 untersuchten Fälle eine normale Ausscheidung gemessen. In 22 Fällen (95,7 %) wurde überhaupt keine gefunden, bei einem Patienten (4,3 %) lediglich eine verzögerte. Postoperativ konnte eine normale Funktion der Gallengänge bereits bei 4 Kindern (33,3 %) festgestellt werden. Nach wie vor erfolglos blieb diese Untersuchung in 6 Fällen (50 %), eine verzögerte Ausscheidung ergab sie bei 2 PatientInnen (16,7 %).

Diese postoperativen Choleszintigraphieergebnisse beziehen sich jedoch nur auf die 12 untersuchten Patienten (33,3 % aller Kinder). Für die restlichen 24 (66,7 %) konnten keine postoperativen Untersuchungsergebnisse gefunden werden.

Präoperativ wurde diese Technik zwar bei 23 Kindern gewählt, die jedoch auch nur 63,9 % aller Kinder ausmachen.

### **3.2.5 MR-Cholangiographie**

Von den 36 Kindern wurde in 41,7 % der Fälle (n=15) keine Cholangiographie durchgeführt. In 58,3 % (n=21) wurde diese Untersuchung gemacht, jedoch davon in 5 Fällen nur die Darstellung der extrahepatischen Gallengänge dokumentiert. Übrig bleiben 16 Kinder, bei deren Cholangiographie-Untersuchung die intrahepatischen Gallengänge untersucht bzw. erwähnt wurden. Davon konnte in 62,5 % (n=10) keine Darstellung dieser Strukturen erfolgen, in 37,5 % (n=6) waren sie sichtbar, jedoch in der Hälfte davon (n=3) vermindert darstellbar und lediglich in den verbleibenden 50 % (n=3) normal zu erkennen.

### **3.2.6 Hepatitisscreening**

Ein solches Screening wurde im Verlauf der Erkrankung bei 24 Kindern (66,7 %) durchgeführt und in den Akten vermerkt. In den restlichen 12 Fällen (33,3 %) konnte ein derartiges Untersuchungsergebnis nicht gefunden werden.

In 25 % (n=6) der untersuchten 24 Kinder wurde ein positives Ergebnis vermerkt, jedoch war in einigen Fällen unklar, ob dies auf eine durchgemachte Hepatitisinfektion oder eine Impfung zurückzuführen war.

## **3.3 Ergebnisse: Diagnose**

Wie bereits oben erwähnt wurden insgesamt 36 PatientInnen mit der Diagnose GA an der Kinder- und Jugendchirurgie Graz behandelt.

In 2 Fällen stellte sich diese anfängliche Vermutung als falsch heraus. Ein Junge konnte nach Besserung der Symptome nach Hause entlassen werden, und ein Mädchen wurde nach Korrektur der Diagnose in Richtung Syndrom der eingedickten Galle behandelt.

Einer der bestätigten Fälle einer Fehlbildung der Gallengänge entpuppte sich als Alagille-Syndrom, ein weiterer Patient hatte diese Fehlbildung in Zusammenhang

mit einem Situs inversus totalis. In Kombination mit Morbus Down konnte ebenfalls ein Fall von GA entdeckt werden.

Eine Patientin wurde als Zwilling geboren, die Schwester wies keinerlei Fehlbildungen auf.

### Form der Fehlbildung:

Die Form der GA verteilte sich wie folgt: 2 Fälle (5,6 %) intrahepatische GA, 23 PatientInnen (63,9 %) mit extrahepatischer GA, eine Kombination beider Fehlbildungen in 2 Fällen (5,6 %), extrahepatische GA mit intrahepatischer Hypoplasie in 2 weiteren (5,6 %) und eine reine intrahepatische Hypoplasie in 5 Fällen (13,9 %). Anders formuliert handelt es sich hier um 27 korrigierbare (79,4 %) und 7 nicht korrigierbare Formen (20,6 %) einer Gallengangsfehlbildung.

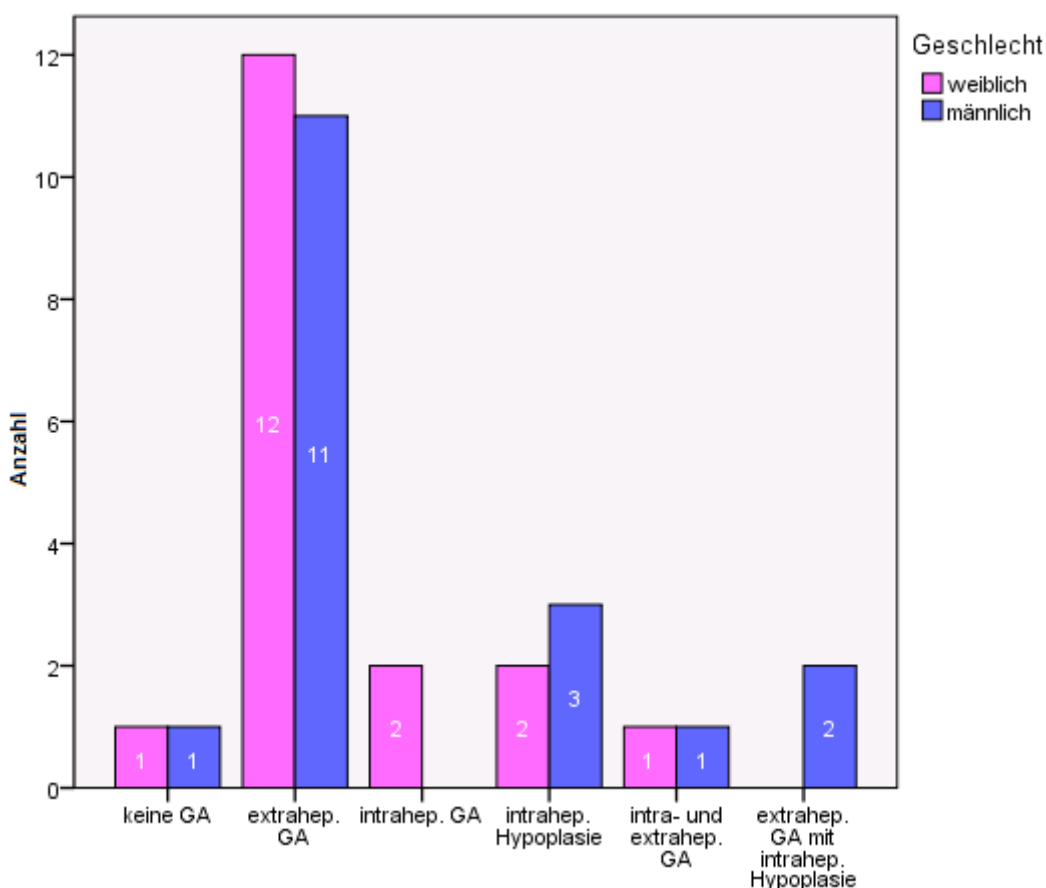


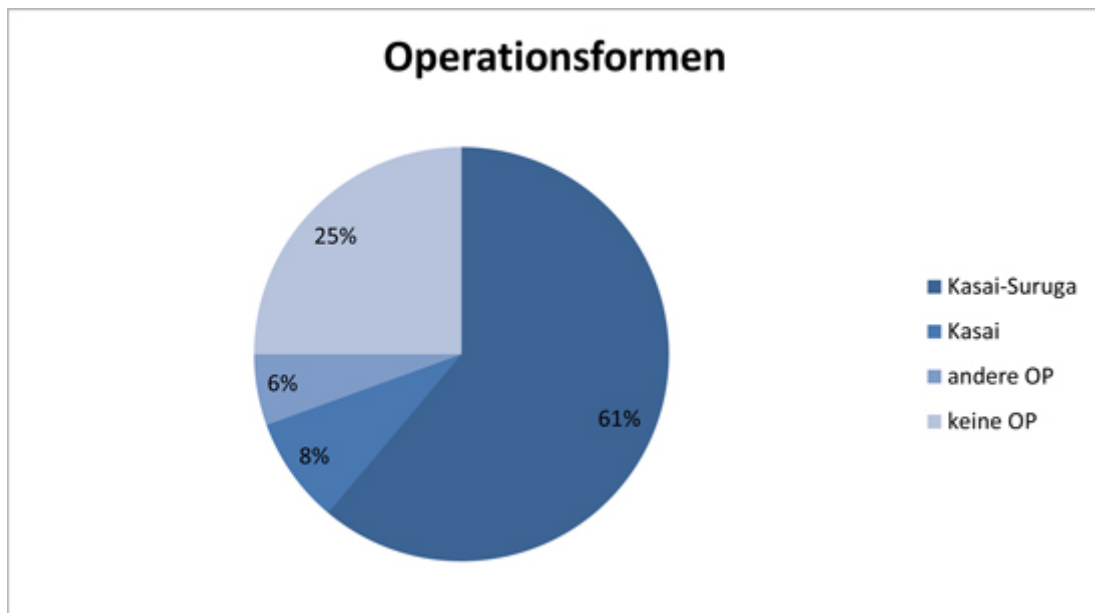
Abbildung 1: Formen der GA

| Komorbiditäten/Syndrome | Anzahl der Fälle |
|-------------------------|------------------|
| Alagille-Syndrom        | 1                |
| Choledochuszyste        | 1                |
| Dextrokardie            | 1                |
| Duodenalatresie         | 1                |
| Gastroschisis           | 1                |
| Inpissated Bile-Syndrom | 1                |
| Morbus Down             | 1                |
| Oesophagusatresie       | 1                |
| Situs inversus          | 1                |
| VSD                     | 2                |

*Tabelle 6: Komorbiditäten und syndromales Auftreten von GA*

### 3.4 Ergebnisse: Therapie

#### Operation:



*Abbildung 2: Operationen und deren prozentueller Anteil*

Die am häufigsten durchgeführte Operation nach Diagnosestellung war mit 22 Fällen (61 %) die Operation nach Kasai-Suruga. In nur 3 Fällen (8 %) entschied man sich für eine alleinige Operation nach Kasai, ohne Anlage eines Stomas. Bei 2 Patienten (6 %) wurde eine andere Form der Anastomosierung gewählt.

Damit bleiben noch 9 Fälle (25 %), von denen 6 davon durch eine diagnostische Laparotomie als intrahepatische Fehlbildungen bzw. in einem Fall als „Syndrom der eingedickten Galle“ klassifiziert werden konnten. Bei diesen Fehlbildungen hätte eine Operation nach Kasai keinen Erfolg. Von den 3 nicht operierten PatientInnen wurde in 2 Fällen bereits vor der Operation die Diagnose einer intrahepatischen Hypoplasie gestellt. Bei dem einen verbleibenden Patienten besserte sich die Symptomatik von selbst, sodass die vorläufige Diagnose einer GA revidiert werden musste.

Die mittlere Dauer bis zur Operation beträgt 68 Tage, bei einem Minimum von 0 und einem Maximum von 144 Tagen.

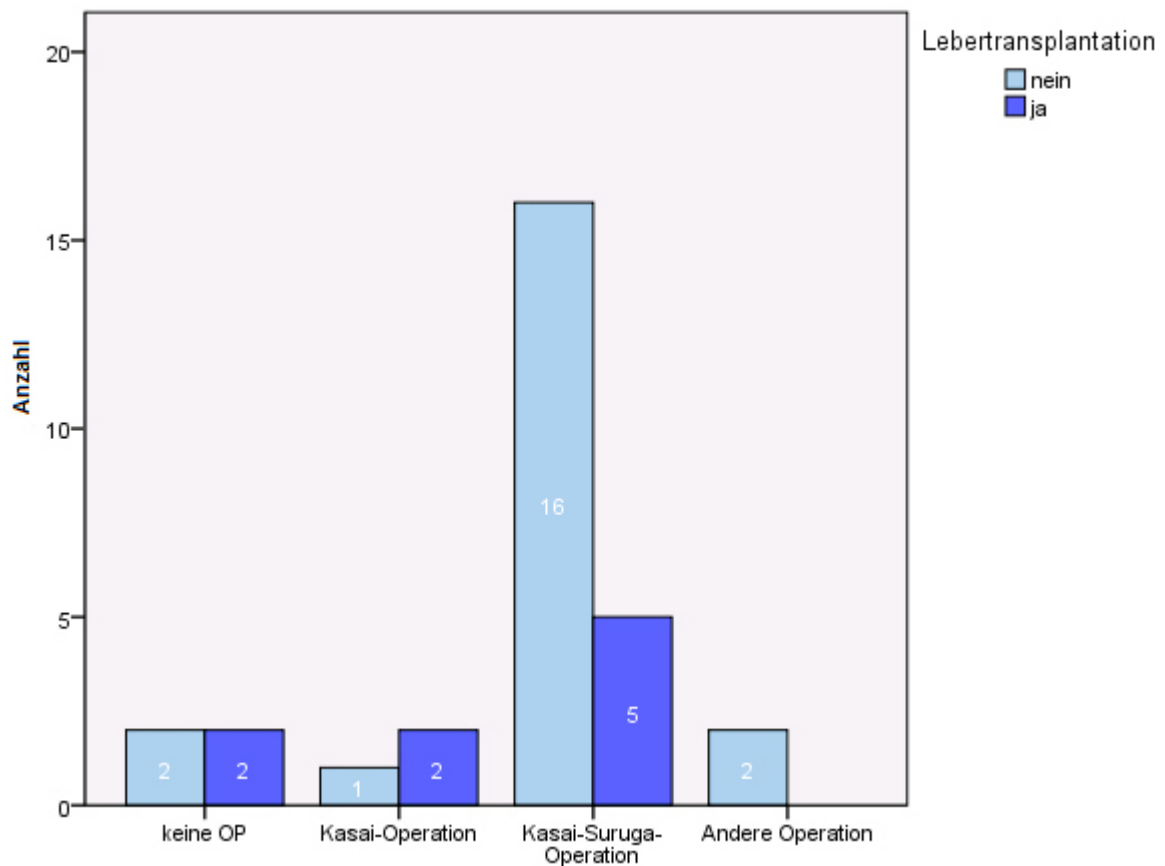


Abbildung 3: Häufigkeit von Lebertransplantationen nach Operation

### Lebertransplantation:

Eine spätere LTX musste insgesamt bei 9 PatientInnen erfolgen. Bei 2 der Fälle wurde vorher eine Operation nach Kasai durchgeführt, eine Operation mit Modifikation nach Suruga ging in 5 Fällen der LTX voraus. Bei 2 Kindern fand vorher keine Operation statt. Die mittlere Dauer bis zur LTX beträgt 12,2 Monate, bei einem Minimum von 2 und einem Maximum von 36 Monaten.

Die Notwendigkeit einer LTX bestand in 5 Fällen nach Kasai-Suruga-Modifikation, in 2 Fällen nach alleiniger Kasai-Operation und bei 2 PatientInnen ohne vorausgehende Operation.

Von den 9 transplantierten Kindern starben 2 (beide mit rein extrahepatischer GA, 1x Kasai, 1x Kasai-Suruga), ein Überleben konnte in 7 Fällen gesichert werden.

Eine primäre Transplantation erfolgte bei 2 PatientInnen, keiner davon starb. Eine Retransplantation wurde in 2 Fällen notwendig, beide überlebten.

#### **Ursofalk:**

Die medikamentöse Therapie mit Ursofalk wurde bei 58,3 % der Kinder (n=21) dokumentiert, in den übrigen 15 Fällen (41,7 %) wurde eine solche Therapie nicht angewendet.

### **3.5 Ergebnisse: postoperativer Verlauf**

#### **Labor:**

Der Gesamtbilirubin-Abfall  $< 2$  mg/dl wird in manchen Studien als Prognosefaktor angegeben und stellt sich oft erst 6 Monate postoperativ ein.

Bei der Datensammlung der Grazer Fälle konnten nicht für alle PatientInnen ausreichende Laborwerte gefunden werden. Von den 30 operierten PatientInnen sind in 40 % (n=12) keine Laborwerte bis 6 Monate postoperativ vorhanden.

61,11 % (n=11) der verbleibenden 18 PatientInnen hatten nach 6 Monaten bereits Bilirubinwerte  $< 2$  mg/dl, einer (5,56 %) zeigte dieses Ergebnis erst nach 8 Monaten und in 33,3 % (n=6) konnte kein ausreichender Abfall des Wertes festgestellt werden. Von den erwähnten 11 Bilirubinabfällen vor Ablauf der 6-Monats-Frist wurde der angegebene Grenzwert von 8 PatientInnen bereits nach 3 Monaten erreicht.



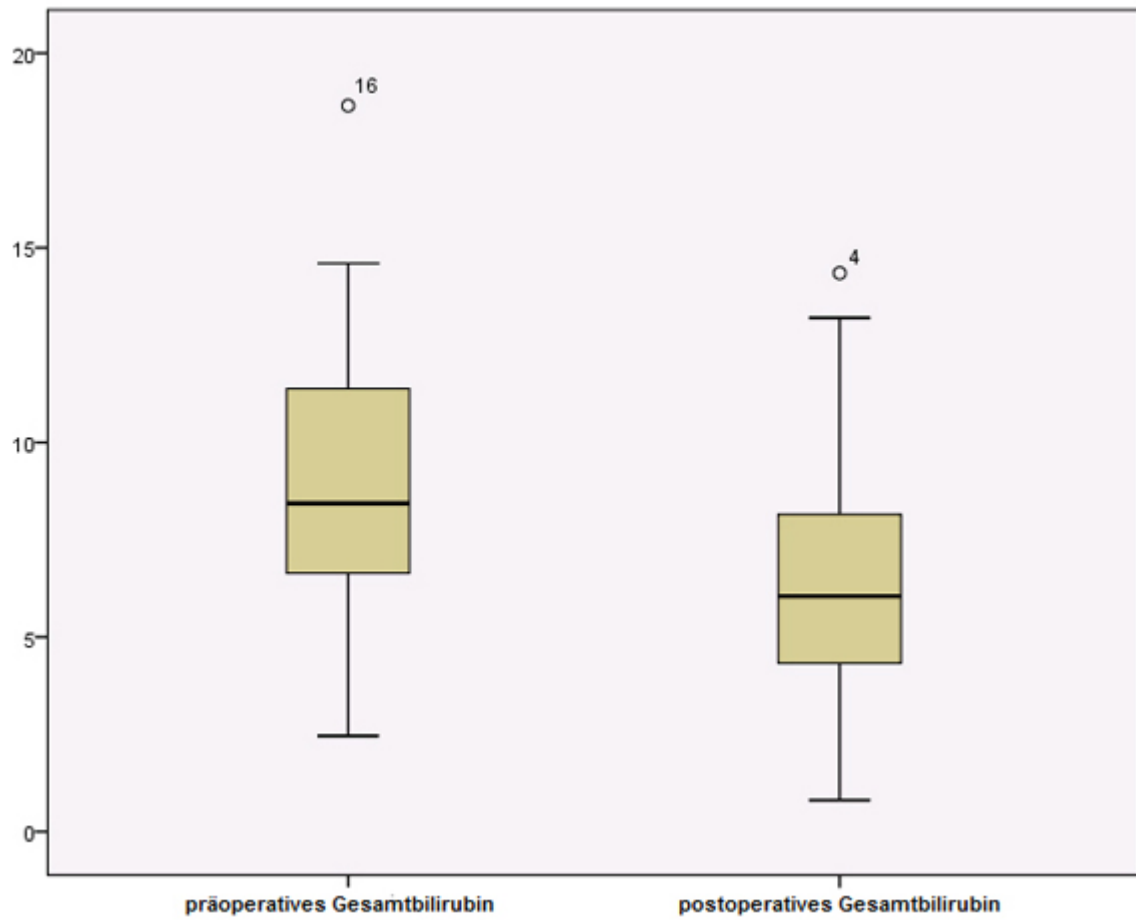


Abbildung 4: Gesamtbilirubin im Verlauf (prä- und postoperativ)

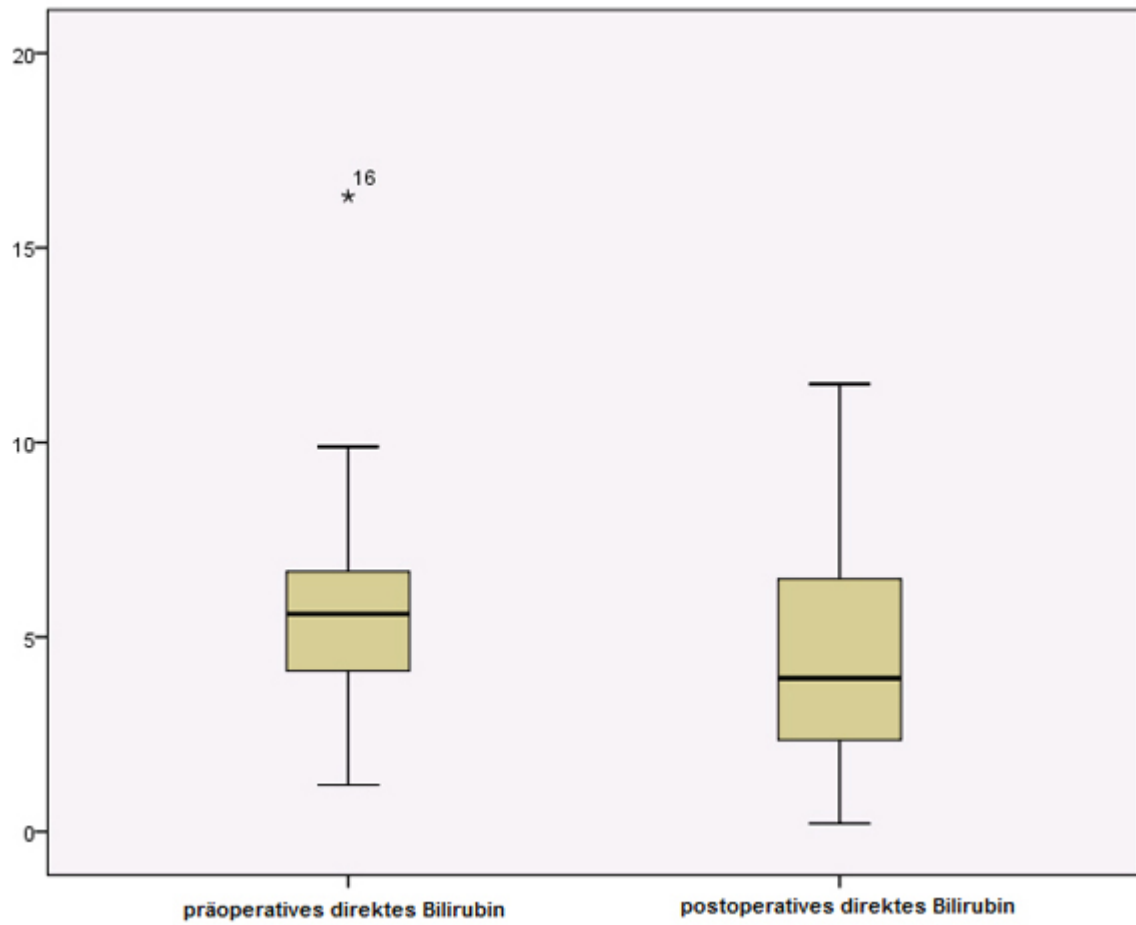


Abbildung 5: direktes Bilirubin im Vergleich (prä- und postoperativ)

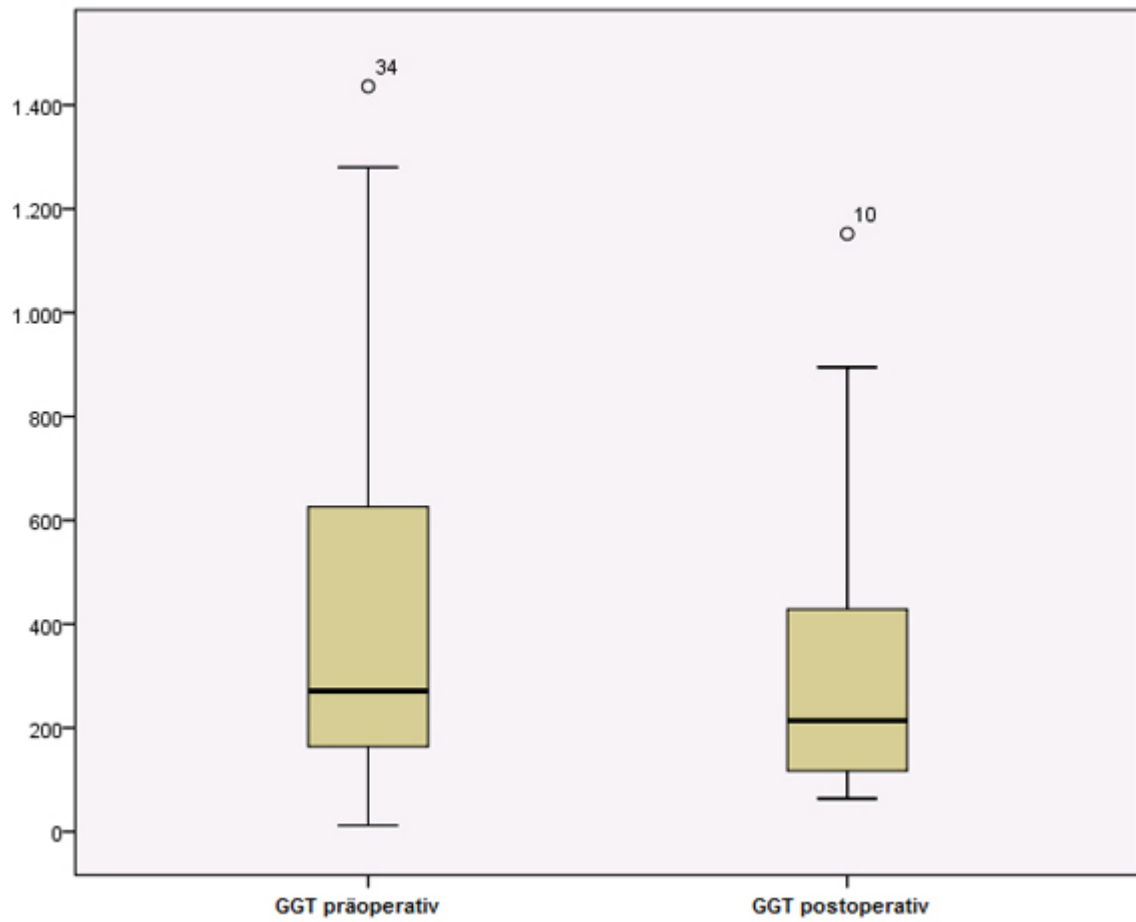


Abbildung 6: GGT im Vergleich (prä- und postoperativ)

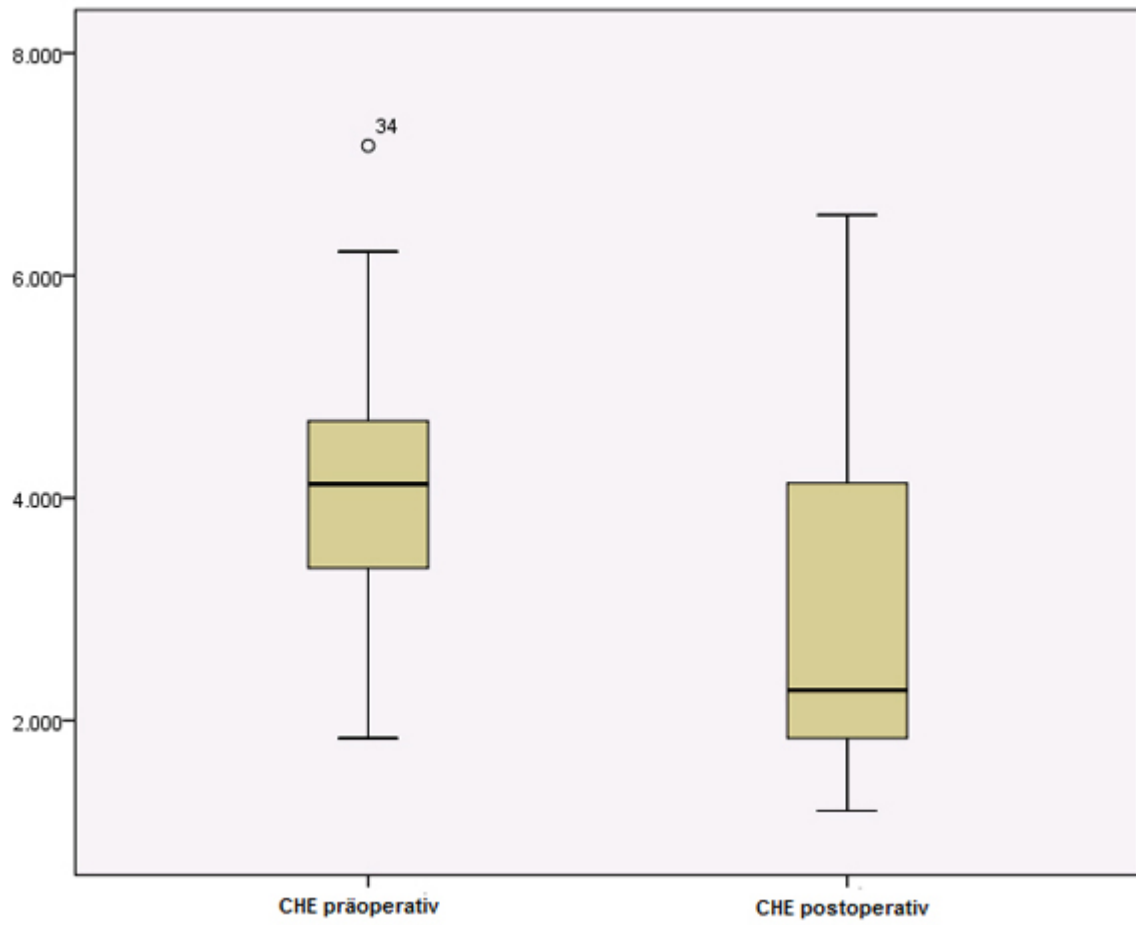


Abbildung 7: CHE im Verlauf (prä- und postoperativ)

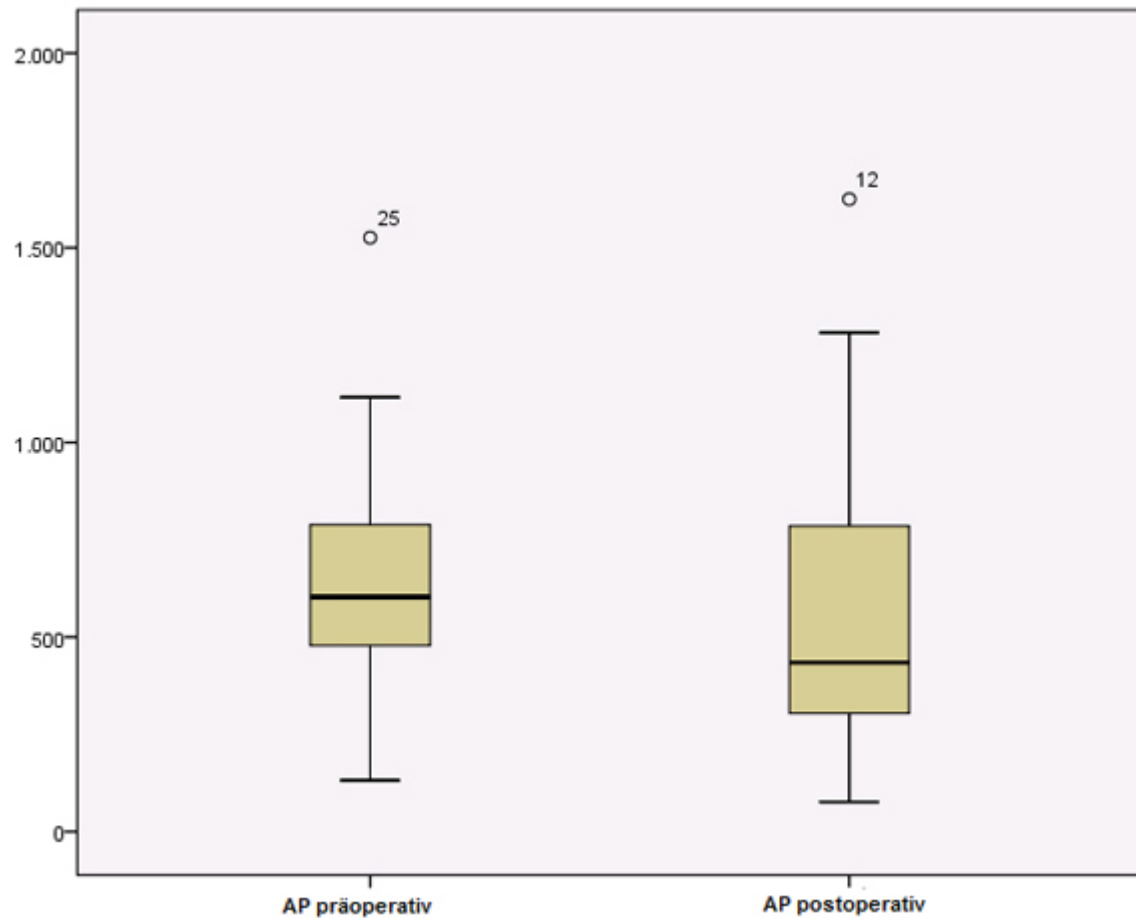


Abbildung 8: AP im Verlauf (prä- und postoperativ)

### **Gallefluss:**

Nach Durchführung der Operation mit der Modifikation nach Suruga stellte sich bei 17 PatientInnen (73,9 %) der Gallefluss – zumindest vorübergehend – wieder ein. Hingegen in 6 Fällen (26,1 %) konnte ein solcher Erfolg nicht erzielt werden und zu keinem Zeitpunkt ein Gallefluss über das Stoma gemessen werden.

### **Reoperation:**

Eine Re-Operation wurde in 52,8 % der Fälle (n=19) notwendig. Bei 11 Kindern wurde eine Kürettage bzw. Auffrischung der Anastomose durchgeführt, meist mehrmals im Verlauf. Eine Reanastomosierung nach Kasai wurde bei 8 PatientInnen notwendig, eine Operation nach Suruga in 3 Fällen.

### **Rückoperation:**

Die mittlere Dauer bis zur Rückoperation des Stomas nach Suruga-Modifikation liegt bei 120 Tagen, bei einem Minimum von 13 und einem Maximum von 392 Tagen.

### **Überleben:**

Bei 19,4 % der PatientInnen (n=7) konnte ein Überleben nicht gesichert werden. 80,6 % der Kinder (n=29) waren zum Zeitpunkt der Untersuchung der Fälle noch am Leben bzw. wurde ihr Tod nicht dokumentiert.

Von den verstorbenen 7 Kindern wurde bei 5 davon eine extrahepatische GA festgestellt. Davon wurde in 3 Fällen eine Operation nach Kasai-Suruga und bei 2 PatientInnen eine Operation nach Kasai durchgeführt. Bei jeweils einem Kind der beiden Gruppen wurde im weiteren Verlauf eine LTX notwendig. Eines der verstorbenen Kinder hatte eine Kombination aus extra- und intrahepatischer GA, ein weiterer eine extrahepatische GA mit einer intrahepatischen Gallengangshypoplasie, beide wurden nach Kasai-Suruga operiert, keiner lebertransplantiert.

Insgesamt 29 Kinder überlebten bzw. es wurde kein Tod dokumentiert. Die Diagnose war in 18 Fällen eine extrahepatische Fehlbildung der Gallengänge, wobei 15 nach Kasai-Suruga – davon 3 mit nachfolgender LTX – und einer nach Kasai – inklusive Lebertransplantation im weiteren Verlauf – operiert wurden. Eine intrahepatische GA wurde bei 2 PatientInnen festgestellt. In einem Fall wurde eine Kasai-Suruga-Modifikation (mit nachfolgender LTX) und bei dem zweiten Kind keine Operation durchgeführt. Eine Kombination aus extra- und intrahepatischer Atresie war in einem Fall vorhanden, ebenfalls mit späterer LTX. 5 Kinder wurden nach der Diagnose einer intrahepatischen Gallengangshypoplasie primär nicht operiert, eines davon bekam im weiteren Verlauf eine neue Leber. Eine Kombination aus extrahepatischer GA und intrahepatischer Hypoplasie wurde mittels Kasai-Suruga therapiert. 2 Kinder hatten schlussendlich doch keine Gallengangsfehlbildung und wurden auch nicht operiert.

Zusammenfassend wurden 5 (71,4 %) der 7 verstorbenen Kinder nach Kasai-Suruga und 2 (28,6 %) nach Kasai operiert.

17 (58,6 %) der überlebenden 29 Kinder wurden nach Kasai-Suruga, 1 (3,5 %) nach Kasai, 9 (31 %) überhaupt nicht und 2 (6,9 %) mittels anderer Methoden operiert.

Die verstorbenen Kinder zeigten ein mittleres postnatales Überleben von 9,9 Monaten, bei einem Minimum von 5 und einem Maximum von 24 Monaten.

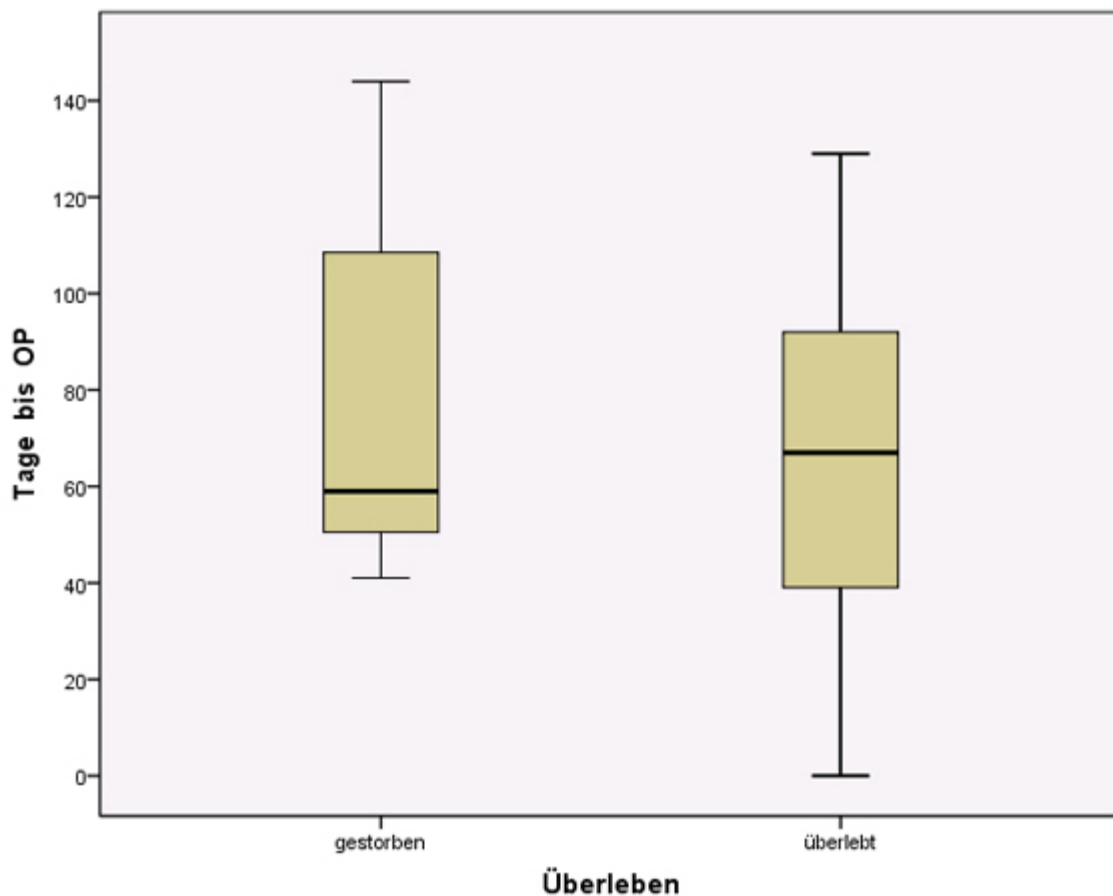


Abbildung 9: Verteilung der Tage bis zur Operation - ein Vergleich zwischen verstorbenen und überlebenden Kindern

### 3.6 Ergebnisse: Komplikationen

Eine Fehlbildung der Gallengänge wird häufig von **Splenomegalie** begleitet. Diese kann auch hier in 88,9 % der Fälle (n=32) bestätigt werden.

Die **portale Hypertension** entwickelten nur 36,1 % der PatientInnen (n=13), bei 63,9 % der Kinder (n=23) konnte diese nicht festgestellt werden.

In 16 Fällen (44,4 %) wurde eine **Gastroskopie** durchgeführt und davon bei 7 Kindern (19,4 %) pathologische Veränderungen im Sinne von **Oesophagusvarizen** beschrieben. Bei den restlichen 9 untersuchten Kindern (25 %) konnten keine pathologischen Veränderungen gefunden werden. In 55,6 % (n=20) wurde keine Gastroskopie durchgeführt.

Eine häufige und prognostisch schlechte Komplikation der GA ist die **Cholangitis**. Diese konnte hier in insgesamt 52,8 % der Fälle (n=19) beobachtet werden. Als einmaliges Event wurde diese Komplikation in 22,2 % (n=8) beobachtet, die restlichen 25 % (n=11) weisen rezidivierende Cholangitiden mit bis zu 7 dokumentierten Episoden auf. Ein erstmaliges postoperatives Vorkommen trat mit einem Mittelwert von 109 Tagen auf, bei einem Minimum von 3 und einem Maximum von 266 Tagen.

| Komplikationsform                  | Häufigkeit |
|------------------------------------|------------|
| Splenomegalie                      | 32 Kinder  |
| Cholangitis                        | 19 Kinder  |
| portale Hypertension               | 13 Kinder  |
| Oesophagusvarizen                  | 7 Kinder   |
| Leberzirrhose bei OP               | 18 Kinder  |
| sonstige Leberveränderungen bei OP | 12 Kinder  |

*Tabelle 7: Häufigkeit von Komplikationen*



### 3.7 Ergebnisse: weiterer Verlauf

Die Kinder wurden zum Großteil über Jahre verlaufskontrolliert. Von unserem Patientenkollektiv von 36 Kindern wurden bereits zu Beginn 2 PatientInnen aufgrund einer anfänglichen Fehldiagnose ausgeschlossen, 7 Kinder starben im Verlauf. Nach Abzug dieser Fälle bleiben noch 27 PatientInnen, von denen in 19 Fällen auch noch über längeren Zeitraum Leberfunktionsparameter an der Grazer Klinik kontrolliert und dokumentiert wurden.

Von diesen Kindern wurden hier nun die letzten Kontrolllaborwerte verglichen. Bei 8 Kindern (42,1 %) konnte eine völlige Normalisierung der Laborwerte im Verlauf erzielt werden, in 5 Fällen (26,3 %) gelang dies nur zum Teil - einige Werte blieben hier dauerhaft erhöht. Bei nur 6 PatientInnen (31,6 %) verbesserten sich diese Parameter überhaupt nicht.

Bei Betrachtung der einzelnen Leberfunktionsparameter ergibt sich für diese folgendes Bild:

| <b>Laborwert</b> | <b>Anteil an Normalisierungen</b> | <b>Anteil an bleibend erhöhten/erniedrigten Werten</b> |
|------------------|-----------------------------------|--|
| GGT              | 50,0 %                            | 50,0 %   |
| GOT              | 47,4 %                            | 52,6 %   |
| GPT              | 52,6 %                            | 47,4 %   |
| CHE              | 70,6 %                            | 29,4 %   |
| Gesamtbilirubin  | 72,2 %                            | 27,8 %   |
| AP               | 60,0 %                            | 40,0 %   |

*Tabelle 8: aktuelle Laborwerte im Vergleich*

In der Gruppe der Kinder, deren Werte sich normalisierten, befanden sich 5 mit extrahepatischer GA (4x Kasai-Suruga, 1x Kasai), 3 davon bekamen später eine neue Leber, zwei Kinder mit intrahepatischer Gallengangshypoplasie, beide wurden erst nicht operiert, einer später lebertransplantiert. Das 8. Kind dieser

Gruppe hatte eine Kombination aus intra- und extrahepatischer GA und wurde ebenfalls im Verlauf transplantiert, ohne eine vorhergehende Operation.

Die zweite Gruppe zeichnet sich durch eine Verbesserung der Werte ohne völlige langfristige Normalisierung aus. Von den 5 Kindern wurden 2 PatientInnen mit extrahepatischer GA nach Kasai-Suruga operiert, in 2 weiteren extrahepatischen Fehlbildungsfällen wurde eine andere Form der Anastomosierung durchgeführt. Ein Kind mit intrahepatischer GA wurde nach erfolgter Kasai-Suruga Modifikation lebertransplantiert.

In der letzten Gruppe befinden sich 6 Kinder. Bei allen wurde eine extrahepatische GA diagnostiziert, die mittels Modifikation nach Kasai-Suruga behandelt wurde. Ein Patient erhielt später eine neue Leber.

Die folgende Tabelle zeigt die oben beschriebenen Ergebnisse. Die Liste enthält die erwähnten 19 Kinder mit den verfügbaren aktuellen Laborparametern, die Form der GA und die Anzahl an durchgeführten Lebertransplantationen.

| Nr | Form               | LTX  | GGT | GOT | GPT | CHE  | Bili  | AP   |
|----|--------------------|------|-----|-----|-----|------|-------|------|
| 1  | korrigierbar       | nein | 28  | 18  | 26  | 7886 | 0,45  | 46   |
| 2  | korrigierbar       | nein |     | 90  | 70  |      | 11,85 |      |
| 3  | korrigierbar       | nein | 190 | 57  | 50  | 6500 | 0,95  | 333  |
| 4  | nicht korrigierbar | ja   | 39  | 28  | 32  | 4315 | 1,79  | 331  |
| 5  | nicht korrigierbar | nein | 9   | 16  | 9   | 7335 | 0,31  |      |
| 6  | korrigierbar       | nein | 71  | 39  | 50  |      | 2,07  |      |
| 7  | korrigierbar       | nein | 232 | 217 | 265 | 7600 |       |      |
| 8  | korrigierbar       | ja   | 8   | 43  | 26  | 7334 | 0,73  | 232  |
| 9  | korrigierbar       | ja   | 55  | 375 | 165 | 2078 | 12,50 | 700  |
| 10 | korrigierbar       | nein | 184 | 92  | 85  | 6883 | 0,45  | 391  |
| 11 | korrigierbar       | nein | 258 | 59  | 102 | 3175 | 0,63  | 1100 |
| 12 | korrigierbar       | ja   | 27  | 27  | 15  | 7496 | 0,54  | 394  |
| 13 | korrigierbar       | nein | 33  | 85  | 69  | 7079 | 0,33  | 429  |
| 14 | korrigierbar       | nein | 127 | 118 | 187 | 8065 | 0,36  | 314  |
| 15 | korrigierbar       | nein | 24  | 33  | 16  | 8516 | 0,36  | 243  |
| 16 | korrigierbar       | nein | 55  | 119 | 98  | 1972 | 1,90  | 682  |
| 17 | korrigierbar       | ja   | 33  | 35  | 23  | 6721 | 0,42  | 200  |
| 18 | nicht korrigierbar | ja   | 59  | 36  | 23  | 4078 | 0,38  | 223  |
| 19 | korrigierbar       | ja   | 28  | 63  | 34  | 6860 | 0,67  | 292  |

*Tabelle 9: Form der Fehlbildung, erfolgte LTX und die aktuellen Leberfunktionsparameter (Gesamtbilirubin in mg/dl, restlichen Laborwerte in U/l)*

## 4 Diskussion

Im Rahmen dieser Diplomarbeit sollen die Behandlungserfolge von Kindern, die zwischen den Jahren 1975 und 2008 an der Grazer Universitätsklinik (Abteilung für Kinder- und Jugendchirurgie) mit der Diagnose GA behandelt wurden, mit internationalen Ergebnissen verglichen werden. Da es sich hier um eine rein retrospektive Datensammlung handelt und einige Krankengeschichten bereits über 30 Jahre alt sind, konnte nicht in jedem der Fälle eine Vollständigkeit der Informationen erreicht werden. Auch viele internationale Studien beschreiben immer wieder die Schwierigkeit der Ausarbeitung der teilweise unvollständig vorhandenen Follow-up-Daten.

Diese Probleme sind im Rahmen von prospektiven Studien ebenso zu erkennen, da eine Beobachtung der kleinen Patienten über einen langen Zeitraum – der in diesen Fällen für eine Beurteilung des Outcome notwendig wäre – manchmal nicht möglich ist.

Ungeachtet dessen konnte hier eine Vielzahl an Daten gesammelt werden und wurde im vorigen Abschnitt bereits ausführlich dargestellt. Hier soll nun der Vergleich mit den Ergebnissen anderer Kliniken erfolgen.

### 4.1 Diskussion: Die Zeit bis zur Diagnose

Die **Geschlechterverteilung** im hier beschriebenen Patientenkollektiv ist sehr gleichmäßig, 18 Kinder sind männlich und 18 weitere sind weiblich. Auch die ausgeschlossenen 2 Kinder ändern nichts an dieser Aufteilung von jeweils 50 %. Dies entspricht den internationalen Beobachtungen, die ebenfalls eine gleichmäßige Verteilung zwischen Mädchen und Jungen [12] bis hin zu einem leichten Überwiegen der betroffenen Mädchen mit einem Anteil von ca. 51,1 % [14] beschreiben. Eine rein extrahepatische Form der GA wurde bei 23 Kindern diagnostiziert, auch hier war die Geschlechterverteilung regelmäßig mit 11:12=m:w, ebenso wie die Kombination von intra- und extrahepatischer GA mit einer Verteilung von

1:1=m:w. Auffällig ist nur die rein weibliche Beteiligung bei der intrahepatischen Form, wobei eine Patientenzahl von 2 nicht als signifikant einzustufen ist. Die Verteilung bei intrahepatischer Gallengangshypoplasie ist wiederum gleichmäßig mit 3:2=m:w, und die Kombination dieser Fehlbildung mit einer extrahepatischen GA konnte hier nur bei männlichen Patienten gefunden werden. Doch auch dieses Patientenkollektiv beschränkt sich auf 2 erkrankte Kinder mit dieser speziellen Kombination.

Entsprechend der Literatur war der **SS-Verlauf** auch bei den Kindern in Graz zu einem großen Anteil (61,1 %) unauffällig, ebenso wie das **Geburtsalter** (mittlere SS-Dauer von 38 Wochen) und **Geburtsgewicht** (mittleres Geburtsgewicht von 2818 g).

Wie bereits beschrieben kommt eine GA in 80-90 % isoliert und bei 10-20 % in Kombination mit anderen Fehlbildungen vor. [1, 3] Hier kann in 5 Fällen (14,7 %) eine Kombination mit anderen Fehlbildungen (Down-Syndrom, Alagille-Syndrom, Situs inversus, Oesophagus- und Duodenalatresie, VSD, Aorten- und Pulmonalstenose, Gastroschisis, Choledochuszyste, Dextrokardie) beobachtet werden. Dies entspricht dem internationalen Schnitt.

Ein gehäuftes Auftreten in Familien konnte nicht gefunden werden. Es gibt ein Zwillingsgeborenes im Patientenkollektiv, dessen Schwester zeigt keinerlei Hinweise auf eine ähnliche Erkrankung. Diese Beobachtung unterstützt die Theorie, dass eine Vererbung dieser Erkrankung nicht erfolgt und die Ätiologie multifaktoriell ist.

## 4.2 Diskussion: Diagnostik

Wie weiter oben bereits erwähnt, wird nach wie vor nach einer geeigneten Screening-Methode zur frühestmöglichen Diagnosestellung der GA gesucht. In einigen Ländern wird bereits die Kontrolle der **Stuhlfarbe** durch die Eltern mit Hilfe von Stuhlkarten praktiziert, was dort einen großen Erfolg zu haben scheint. Im Falle der behandelten Kinder in Graz wurden bei 90,3 % der Kinder präoperativ acholische Stühle beobachtet. Daraus kann man schließen, dass ein

solches Screening-Verfahren auch bei uns Erfolge verzeichnen könnte, vor allem da es eine sehr kostengünstige und zeitsparende Variante darstellt, die durch die Eltern der Kinder durchgeführt wird und somit keinen zusätzlichen Mehraufwand für das Krankenhauspersonal darstellt.

Ein pränataler **Ultraschall** könnte laut einer Studie bei ca. 5 % der PatientInnen mit GA bereits im Vorfeld Auffälligkeiten erkennen lassen. [1] In den Fällen der Grazer Kinderchirurgie wurden solche Entdeckungen bei den betroffenen Kindern jedoch nicht dokumentiert, daher gehe ich davon aus, dass der US entweder nicht gemacht wurde, oder dieser keine Veränderungen ergab. Aufgrund der umstrittenen Aussagekraft der Untersuchung scheint sie jedoch für die Prognose der Kinder nicht relevant zu sein.

Der postnatale Ultraschall hingegen ist eine einfache und aussagekräftige Untersuchungsmethode. Von den 34 untersuchten PatientInnen der Grazer Klinik konnte in nur 17,6 % eine normale Gallenblase dargestellt werden, in den restlichen Fällen wurde diese nicht oder in pathologischer Form entdeckt. Im Gegensatz dazu führte die Auffindung der intrahepatischen Gallengänge zu einem weniger klaren Ergebnis.

Auch wenn die Untersuchung der Gallenblase im postnatalen US eine relativ hohe Sensitivität und Spezifität (73-100 % und 67-100 %) besitzt, könnten im Rahmen der Untersuchung des ‚Triangular Cord Sign‘ noch höhere Werte erzielt werden (83-100% und 98-100 %). [3]

Eine **Leberbiopsie** wurde in 91,7 % der Fälle durchgeführt. Diese ergab in nur 21,2 % eine normale histologische Untersuchung und in 78,8 % Auffälligkeiten in der Histologie. Die Literatur hingegen zeigt eine erfolgreiche Diagnosestellung mit Hilfe dieser Untersuchungsmethode in 96-98 % bzw. 50-99 %. [1, 3] Diese Ergebnisse zeigen eine niedrigere Erfolgsquote an der Grazer Universitätsklinik für diese Untersuchungsmethode bei PatientInnen mit GA, was jedoch auch auf einen verhältnismäßig frühen Zeitpunkt der Biopsie zurückzuführen sein könnte, aufgrund dessen sich noch keine ausreichende Schädigung zur Diagnosestellung zeigt.

Die **Choleszintigraphie** wurde vor allem in den letzten Jahren als eine der führenden Diagnostikmethoden für GA gehandelt. Auch an der Grazer Universitäts-

linik kann ein Trend in diese Richtung erkannt werden. Seit dem Jahr 1989 wurde diese Untersuchung bei 81 % der Kinder angewendet, insgesamt jedoch nur bei 23 von 36 Kindern, also 63,9 %.

Die präoperative Szintigraphie ergab hier eine Sensitivität von 100 %. Dies entspricht der in Studien angegebenen Sensitivität von bis zu 100 %. [3]

Obwohl in der Literatur als Goldstandard in der Diagnostik der GA gehandelt, wurde die **Cholangiographie** in Graz bei nur 58,3 % der Kinder durchgeführt. In 5 dieser Fälle wurden nur die extrahepatischen Gallengänge erwähnt. Von den übrigen 16 Kindern konnten in 62,5 % keine Gallengänge und in 18,75 % diese nur vermindert dargestellt werden. Das ergibt ein auffälliges Ergebnis der Cholangiographie in 81,25 % der Fälle.

Bei Betrachtung der diagnostischen Ergebnisse sticht die Choleszintigraphie mit einer hohen Treffsicherheit von 100 % heraus, dicht gefolgt von der Stuhluntersuchung (acholischer Stuhl) mit 90,3 %.

| <b>Diagnostisches Mittel</b> | <b>Sensitivität (Graz)</b> | <b>Sensitivität (andere Kliniken)</b> |
|------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| Stuhlfarbe                   | 90,3 %                     | 90 % [1,8]                            |
| Sonographie (Gallenblase)    | 82,4 %                     | 73-100 % [3]                          |
| Leberbiopsie                 | 78,8 %                     | 96-98 % bzw. 50-99 % [1,3]            |
| Choleszintigraphie           | 100,0 %                    | bis 100 % [3]                         |
| Cholangiographie             | 81,3 %                     | 91-100 % bzw. 75-96 % [3]             |

*Tabelle 10: Sensitivität der diagnostischen Mittel im Vergleich*

### **4.3 Diskussion: Therapie**

Das mittlere **Alter bei Operation** liegt in den oben erwähnten Studien bei 58 Tagen (bei isolierter GA) [10] bzw. 54 Tagen postnatal [18]. Im Vergleich dazu wurde in Graz bei einem mittleren Alter von 68 Tagen operiert (mit einem

Minimum von 0 und einem Maximum von 144 Tagen) und liegt damit über dem in anderen Studien erwähnten mittleren Operationsalter.

Eine UK-Studie zeigte eine deutlich bessere Prognose der PatientInnen, wenn sie in größeren Zentren behandelt wurden, vor allem wenn diese mehr als 5 Kinder mit GA pro Jahr operieren. [1]

An der Grazer Kinder- und Jugendchirurgie wurden jährlich 1 bis 2 Kinder mit der Diagnose GA behandelt, nur im Jahr 1990 konnte die Zahl von 5 erreicht werden. Es gab immer wieder Pausen von bis zu 4 Jahren, in denen kein solcher Patient behandelt wurde. Eine stärkere Zentralisation dieser Patienten könnte eventuell ein besseres Outcome erzielen.

Die mittlere Dauer bis zur **Lebertransplantation** beträgt 12,2 Monate (Minimum 2 und Maximum 36 Monate), im Vergleich dazu wurde in einer Studie der Türkei ein mittleres Transplantationsalter von 21,4 Monaten beschrieben mit einem Anteil an primären Portoenterostomien vor Transplantation von 70 %. [20] Dieser Wert liegt in Graz bei 77,7 % und damit nur leicht höher.

In dieser türkischen Studie war der Anteil an Lebendspenden 80 %. [20] Dieser Anteil liegt bei unseren Patienten nur bei 22,2 %, was an der Spenderregelung des jeweiligen Landes liegen könnte.

Die Transplantationsindikation nach Kasaioperation wird - laut einiger Studien – meist im Zeitraum von 6 Monaten bis 2 Jahren postnatal gestellt. [1] In Graz wurden alle bis auf ein Kind (36 Monate) innerhalb von 2 Jahren transplantiert, das Jüngste bekam mit 4 Monaten eine neue Leber. Alle anderen bewegen sich in diesem Zeitrahmen von 6 bis 24 Monaten.

In zwei Fällen musste die LTX wiederholt durchgeführt werden. Dies sind 22,2 % der 9 transplantierten Patienten, was über dem internationalen Schnitt von 10-15 % liegt. Das Überleben des ersten Transplantats betrug einmal 10 Monate und beim zweiten Kind 10 Jahre. [7]

In einer Studie der USA wurden ein 10-Jahres-Transplantat-Überleben von 73 % und ein 10-Jahres-Patienten-Überleben von 86 % dokumentiert. [1, 3] In Graz liegen diese Werte bei 66,7 % und 77,7 % und damit unter den Ergebnissen der USA.



Die Häufigkeit der Lebertransplantation im Patientenkollektiv liegt mit 25 % unter den von der EBAR in einer Studie angegebenen 37 %. [16]

Wenn man mehrere Studien betrachtet und vergleicht, die vom besten **Operati-  
onszeitpunkt** handeln, erkennt man eine deutliche Uneinigkeit in diesem Punkt. Eine Studie aus Hongkong zeigt die besten Ergebnisse nach Operation zwischen dem 61. und 80. Lebenstag, die schlechtesten hingegen nach dem 100. Tag. [12] Eine Studie aus Tokyo zeigte die häufigsten Operationen im Alter von 60 bis 90 Tage, weniger als ein Drittel war älter und nur 8 % jünger. [13] Weitere Studien gehen sogar von einem sehr schlechten Outcome bei Operation vor dem 30. Lebenstag aus. [5]

In Graz zeigt sich, dass die meisten Kinder außerhalb der gängigen Grenzen operiert wurden. Unter 60 Tagen befinden sich 12 Kinder (44,4 %), über 100 Tagen 7 Kinder (26 %). Dazwischen befinden sich nur 8 Kinder, von denen 5 (18,5 %) zwischen den in Hongkong empfohlenen 61 und 80 Tagen operiert wurden und 3 (11,1 %) zwischen 81 und 100 Tagen diese Behandlung bekamen. Nur 2 Kinder (7,4 %) wurden vor dem 30. Tag operiert und beide mussten sich keiner Transplantation unterziehen um ihr Überleben zu sichern. Dieses Ergebnis steht im Kontrast zur Aussage, dass das Outcome bei einer Operation vor dem 30. Lebenstag schlechter wäre.

Die Frage ist auch, ob eine primäre Lebertransplantation nach 100 Tagen postnatal zu empfehlen wäre, so wie es in manchen Zentren gehandhabt wird. [1] Demnach hätte bei 7 der Grazer Kinder anstelle der Kasai-Operation oder der Modifikation nach Suruga, gleich eine Lebertransplantation stattfinden müssen. In 2 Fällen wurde im weiteren Verlauf eine solche Transplantation nachgeholt, einer davon starb später. 2 weitere Kinder aus der Gruppe der nach 100 Tagen operierten, starben ebenfalls im Verlauf. Genauer betrachtet ergibt das einen Anteil an verstorbenen Kindern von 42,9 % in dieser Gruppe.

Von den Kindern, die zwischen 81 und 100 Tagen operiert wurde, überlebten alle und keiner wurde transplantiert.

Alle 5 Kinder, die zwischen den in Hongkong empfohlenen 61 und 80 Tagen operiert wurden, überlebten, 3 davon mussten jedoch transplantiert werden um ihr Überleben zu sichern.

Wie bereits erwähnt wurden 12 Kinder vor dem 60. Lebensstag operiert. Davon starben vier, nur einer nach erfolgter LTX. 8 Kinder überlebten, davon wurde nur einer im Verlauf transplantiert. Das ergibt auch in dieser Gruppe einen Anteil an verstorbenen Kindern von 33,3 %, also einem Drittel.

Zusammenfassend kann man sagen, dass entsprechend der Studien aus Asien auch in Graz ein verbessertes Überleben der operierten Kinder erfolgen konnte, wenn diese Therapie zwischen dem 61. und 100. Tag erfolgte - wenn auch in diesen Gruppen eine Transplantation im Verlauf teils ebenso notwendig wurde.

#### **4.4 Diskussion: Postoperativer Verlauf**

Ein Überleben der in Graz dokumentierten Fälle nach durchgeführter Operation nach Kasai oder Kasai-Suruga konnte bei 72 % der PatientInnen gesichert werden, bzw. wurde ihr Tod nicht festgehalten. Diese Zahl liegt etwas unter den oben erwähnten 90 % Überleben nach Operation nach Kasai und nachfolgender LTX, falls notwendig. [3] Eine weitere Studie der EBAR ergibt ein Überleben von 78 % und kommt den Ergebnissen aus Graz bereits etwas näher. [16]

Die Beobachtung des postoperativen Gesamtbilirubin-Abfalls unter 2 mg/dl zeigt diese Entwicklung bei 8 PatientInnen in den ersten 3 Monaten, insgesamt 11 Fälle vor der beschriebenen 6-Monatsfrist und danach ein weiterer nach 8 Monaten. Die restlichen PatientInnen konnten keinen ausreichenden Abfall dieses Laborwertes bzw. keine langfristige Dokumentation vorweisen.

Die Gabe von Ursodeoxycholsäure ergab in einer Studie eine schlechtere Prognose mit nachfolgend höherem Gesamtbilirubin, länger andauernden Cholangitiden und vermehrt hepatischen Komplikationen. [14]

Hier kann die Beobachtung gemacht werden, dass von 21 mit diesem Medikament behandelten PatientInnen in 8 Fällen (38,1 %) rezidivierende Cholangitiden von 2 bis 7 Episoden dokumentiert wurden. 8 weitere Kinder (38,1 %) entwickelten unter dieser Therapie keine solche Komplikation und die 5 Verbleibenden (23,8 %) hatten jeweils nur eine solche Episode in den Aufzeichnungen.

Zusammenfassend ergibt das Komplikationen in Form von einer oder mehrerer Cholangitiden bei 61,9 % der PatientInnen mit Ursodeoxycholsäure-Therapie.

Insgesamt konnte bei 19 PatientInnen (52,77 %) mindestens eine Episode einer Cholangitis beobachtet werden. Das entspricht in etwa den in der Literatur angegebenen 45-60 % der Kinder mit GA. [3]

In einer Studie wurde ein Anteil an portaler Hypertension bei 2/3 der Kinder beschrieben, [7] das entspricht wiederum in etwa den Ergebnissen aus Graz - 36,11 % der Kinder zeigten hier eine solche Komplikation.

Eine in Studien auch erwähnte maligne Entartung bei länger andauernder Zirrhose der Leber wurde in keinem der Fälle hier beobachtet. [7]

### **Langfristiger Verlauf:**

Eine dauerhafte Verbesserung der Leberfunktionsparameter konnte in mehr als 2/3 der Fälle erzielt werden. Diese Entwicklung reicht von einer leichten Verbesserung einiger Werte bis hin zur völligen Normalisierung.

Auffällig ist hier, dass in der Gruppe der Kinder, die eine völlige Normalisierung der Laborwerte erzielten, 5 von 8 (62,5 %) transplantiert wurden. In den anderen beiden Gruppen 'Verbesserung der Laborwerte ohne völlige Normalisierung' (n=5) und 'keine Verbesserung der Werte' (n=6) erhielt jeweils nur ein Kind (20% bzw. 16,6 %) eine neue Leber. Diese Ergebnisse sprechen für ein besseres Langzeitergebnis nach Lebertransplantation im Verlauf.

Bei Betrachtung der Krankengeschichten zeigen sich die unterschiedlichsten Verläufe dieser Fehlbildung. Einige PatientInnen können heute mit nahezu normaler Lebensqualität und eigener Leber gut leben. Manche hingegen benötigen mehrfache Reoperationen oder Transplantationen und erleiden trotz all den Bemühungen zahlreiche Komplikationen.

## 4.5 Konklusion

Die Gallengangsatresie ist eine noch sehr unverstandene Krankheit, dessen genaue Ätiologie und Pathogenese noch große Rätsel aufgibt. Das gilt auch für dessen Diagnostik, Therapie und die Einschätzung der Prognose eines Kindes. Die Studien zu diesem Thema zeigen noch sehr viel Uneinigkeit unter den Fachleuten. Klar ist jedoch, dass noch einiges an Forschungsarbeit in diesem Gebiet bevorsteht.

Die Ergebnisse der Grazer Klinik entsprechen in etwa den internationalen Studien. Ein gemeinsamer Nenner in der Diagnostik und Therapie konnte noch nicht gefunden werden, deshalb weichen die Empfehlungen in vielen Punkten stark auseinander und machen einen klaren Vergleich schwierig. Doch das Outcome und Überleben der in den letzten 36 Jahren in Graz therapierten Kinder mit der Diagnose GA spricht für eine dem internationalen Schnitt entsprechende Therapiequalität.

## 5 Literaturverzeichnis

- [1] Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet*. 2009 Nov 14;374(9702):1704-13.
- [2] Lenze MJ, Staub J, Schulte FJ, Spranger J (2007), Pädiatrie. Grundlagen und Praxis, 3. Auflage, Springer, Heidelberg.
- [3] Bassett MD, Murray KF. Biliary atresia: recent progress. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Jul;42(6):720-9.
- [4] Sitzmann FC (2006), Pädiatrie. Duale Reihe, 3. Auflage, Thieme, Stuttgart.
- [5] Kelly DA, Davenport M. Current management of biliary atresia. *Arch Dis Child*. 2007 Dec;92(12):1132-5. Epub 2007 Sep 18.
- [6] Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U (2006), Kurzlehrbuch Chirurgie, 7., korrigierte Auflage, Thieme, Stuttgart.
- [7] Khalil BA, Perera MT, Mirza DF. Clinical Practice: management of biliary atresia. *Eur J Pediatr*. 2010 Apr;169(4):395-402. Epub 2009 Dec 18.
- [8] Roach JP, Bruny JL. Advances in the understanding and treatment of biliary atresia. *Curr Opin Pediatr*. 2008 Jun;20(3):315-9.
- [9] Shen O, Rabinowitz R, Yagel S, Gal M. Absent gallbladder on fetal ultrasound: prenatal findings and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Jun;37(6):673-7. doi: 10.1002/uog.8861. Epub 2011 May 9.

- [10] Davenport M, Caponcelli E, Livesey E, Hadzic N, Howard E. Surgical outcome in biliary atresia – etiology affects the influence of age at surgery. *Ann Surg.* 2008 Apr;247(4):694-8.
- [11] Schmittenbecher PP (2010), Pädiatrische Chirurgie. Lehrbuch der Kinderchirurgie – kurz und kompakt, 1. Auflage, Urban und Fischer, München.
- [12] Wong KK, Chung PH, Chan ICH, Lan LC, Tam PK. Performing Kasai portoenterostomy beyond 60 days of life is not necessarily associated with a worse outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Nov;51(5):631-4
- [13] Suruga K, Miyano T, Kitahara T, Kojima Y, Fukuda Y. Treatment of Biliary Atresia: A Study of our Operative Results. *J Pediatr Surg.* 1981 Aug;16(4 Suppl 1):621-6.
- [14] Kotb MA. Review of historical cohort: ursodeoxycholic acid in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2008 Jul;43(7):1321-7.
- [15] Matsuo S, Suita S, Kubota M, Shono K, Kamimura T, Kinugasa Y. Hazards of hepatic portocholecystostomy in biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg.* 2001 Feb;11(1):19-23.
- [16] Petersen C, Harder D, Abola Z, Alberti D, Becker T, Chardot C, Davenport M, Deutschmann A, Khelif K, Kobayashi H, Kvist N, Leonhardt J, Melter M, Pakarinen M, Pawlowska J, Petersons A, Pfister ED, Rygl M, Schreiber R, Sokol R, Ure B, Veiga C, Verkade H, Wildhaber B, Yerushalmi B, Kelly D. European Biliary Atresia Registries: Summary of a Symposium. *Eur J Pediatr Surg.* 2008 Apr;18(2):111-6.
- [17] Stringer MD, Davison SM, Rajwal SR, McClean P. Kasai portoenterostomy: 12-year experience with a novel adjuvant therapy regimen. *J Pediatr Surg.* 2007 Aug;42(8):1324-8.

- [18] McKiernan PJ, Baker AJ, Lloyd C, Mieli-Vergani G, Kelly DA. British paediatric surveillance unit study of biliary atresia: outcome at 13 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Jan;48(1):78-81.
- [19] Mirza Q, Kvist N, Petersen BL. Histologic features of the portal plate in extrahepatic biliary atresia and their impact on prognosis – a Danish study. *J Pediatr Surg.* 2009 Jul;44(7):1344-8.
- [20] Karakayali H, Sevmis S, Ozcelik U, Ozcay F, Moray G, Torgay A, Arslan G, Haberal M. Liver transplantation for biliary atresia. *Transplant Proc.* 2008 Jan-Feb;40(1):231-3.