

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Angeborene Cholesterasen

Zollner G

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2011; 9 (4), 30-33

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Angeborene Cholestasen

G. Zollner

Kurzfassung: Angeborene Cholestasen sind seltene Erkrankungen, die zumeist bereits in frühester Kindheit auftreten und durch genetische Defekte hepatobiliärer Transportsysteme oder durch eine gestörte Entwicklung des Gallengangsystems bedingt sind. Mutationen in Transportsystemen verursachen hereditäre Cholestasesyndrome, wie die progressive familiäre intrahepatische Cholestase, das Dubin-Johnson-Syndrom und die zystische Fibrose. Eine gestörte Entwicklung des Gallengangsystems kann die biliäre Atresie, das Alagille-Syndrom, die kongenitale Leberfibrose, die Caroli-Erkrankung oder das Caroli-Syndrom verursachen. Die Diagnosestellung ist schwierig und kann auch den Einsatz invasiver Techniken (z. B. endoskopisch retrograde Cholangiographie, Leberbiopsie) zusätzlich zu physikalischer Untersuchung, Labor, bildgebenden Verfahren und molekulargenetischen Analysen erforderlich machen. Die Therapie dieser Erkrankungen umfasst den Einsatz von Ursodeoxycholsäure, chirurgische Eingriffe wie z. B. die Kasai-Portoenterostomie bei der biliären Atresie oder bei Versagen dieser Maßnahmen die Lebertransplantation. Angeborene Cholestasen sind auch zunehmend für den Erwachsenen-Gastroenterologen/Hepatologen von Bedeutung, da immer mehr pädiatrische Patienten das Erwachsenen-

alter erreichen und sich milde Verläufe oder Schwachformen dieser Erkrankungen auch erst im Erwachsenenalter manifestieren können. Zusätzlich konnte eine Assoziation von diversen Defekten hepatobiliärer Transportsysteme mit „klassischen Cholestasen“ des Erwachsenenalters bewiesen werden. So finden sich Polymorphismen in Transportergenen bei der Schwangerschaftscholestase oder der medikamentös induzierten Cholestase als pathogenetische Kofaktoren. Diese Defekte können auch den Verlauf von primär biliärer Zirrhose und primär sklerosierender Cholangitis beeinflussen.

Schlüsselwörter: Alagille-Syndrom, biliäre Atresie, progressive familiäre intrahepatische Cholestase, Caroli-Syndrom, hepatobiliäre Transportsysteme

Abstract: Congenital Cholestasis. Congenital cholestatic syndromes are rare diseases usually occurring in early infancy. These diseases are caused by hereditary defects in genes encoding for hepatobiliary transport systems (causing cholestasis syndromes like progressive familial intrahepatic cholestasis, cystic fibrosis, or the Dubin Johnson syndrome), in genes involved in

embryogenesis (Alagille syndrome) or defects affecting bile duct development (biliary atresia, Caroli disease, Caroli syndrome, congenital hepatic fibrosis). The diagnostic workup of congenital cholestatic syndromes consists of physical examination, laboratory and imaging studies, and sometimes invasive procedures like endoscopic retrograde cholangiography or liver biopsy. Treatment options include ursodeoxycholic acid, surgical procedures (eg, Kasai portoenterostomy for biliary atresia) and liver transplantation for progressive liver disease. However, some patients may not become symptomatic until adulthood and paediatric patients may nowadays reach adulthood making these diseases important for gastroenterologists and hepatologists. Moreover, increasing numbers of polymorphisms in genes encoding for transport systems are recognized as cofactors in the pathogenesis of a variety of adult cholestatic disorders (eg, intrahepatic cholestasis of pregnancy or drug-induced cholestasis) or as modifiers of disease progression (eg, primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis). **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2011; 9 (4): 30-3.**

Key words: Alagille syndrome, biliary atresia, progressive familial intrahepatic cholestasis, Caroli syndrome, hepatobiliary transport systems

■ Einleitung

Angeborene Cholestasen sind seltene Erkrankungen, welche zumeist durch embryonale Fehlbildungen des Gallengangsystems oder durch genetische Defekte von Transportsystemen der Hepatozyten oder Cholangiozyten verursacht werden. Auch ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel oder die sehr seltenen Defekte der Gallensäurebiosynthese können eine Cholestase im Kindesalter verursachen. Fortschritte in Zellbiologie und Molekulargenetik in den vergangenen 10 Jahren konnten die pathophysiologischen Mechanismen dieser angeborenen Erkrankungen aufdecken und das daraus gewonnene Wissen trug auch entscheidend zum Verständnis der Physiologie der Gallebildung bei. Angeborene Cholestasen manifestieren sich zumeist bereits in der Neonatalperiode, können aber auch erst bei älteren Kindern oder bei Erwachsenen auftreten. Einer Erstmanifestation im Erwachsenenalter liegt meist eine Schwachform eines genetischen Defekts zugrunde, welche lange Zeit inapparent bleibt und erst durch eine weitere Noxe (wie zum Beispiel durch

Medikamente oder durch einen veränderten Sexualhormonspiegel in der Schwangerschaft) Krankheitsrelevanz erlangt [1]. Da diese genetischen Defekte somit nicht nur pädiatrische Patienten betreffen und Kinder mit angeborenen Cholestasen nunmehr ein verbessertes Überleben aufweisen, erlangen diese Erkrankungen auch für Internisten bzw. Gastroenterologen/Hepatologen zunehmend Bedeutung.

■ Hereditäre Defekte hepatobiliärer Transportsysteme

Hepatobiliäre Transportsysteme sind für die hepatische Aufnahme und Exkretion verschiedenster endo- und exogener Substanzen wie Gallensäuren, Phospholipiden, Cholesterin, Bilirubin oder Medikamenten verantwortlich und somit für die Galleproduktion unverzichtbar [2]. Mutationen dieser Transportsysteme können zu angeborenen Cholestasesyndromen wie der autosomal rezessiv vererbten, progressiven, familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) führen (Abb. 1). Es können 3 klinisch verschiedene Typen unterschieden werden, die durch spezifische Transporterdefekte hervorgerufen werden:

1. PFIC-1 (Byler'sche Erkrankung) wird durch eine Mutation im Aminophospholipid-Transporter FIC1 hervorgerufen (Abb. 1) und führt bereits in frühester Kindheit zu einer Leberzirrhose [4]. Weniger ausgeprägte Formen verursachen die benigne rezessive intrahepatische Cholestase Typ 1

Eingelangt am 9. Dezember 2010; angenommen am 10. Januar 2011; Pre-Publishing Online am 15. Februar 2011

Aus der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Gernot Zollner, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: gernot.zollner@medunigraz.at

(BRIC-1), die durch rezidivierende Episoden von Cholestase und Juckreiz gekennzeichnet ist. Es kann angenommen werden, dass PFIC-1 und BRIC-1 Teil eines kontinuierlichen Spektrums einer Erkrankung sind, die durch FIC1-Defekte verursacht wird. Da FIC1 nicht nur in der Leber sondern auch in anderen Organsystemen exprimiert wird, finden sich auch extrahepatische Manifestationen wie Malabsorption mit Diarrhö, Pankreatitis und Nephrolithiasis.

2. PFIC-2 liegt eine Mutation der kanalikulären Gallensalzexportpumpe BSEP zugrunde (Abb. 1) [5]. Schwachformen dieser Erkrankung resultieren ebenso wie FIC1-Defekte in einer benignen, rekurrenten intrahepatischen Cholestase (Typ 2, BRIC-2).
3. Mutationen der kanalikulären Phospholipid-Exportpumpe MDR3 verursachen PFIC-3 [6]. Das Fehlen von Phospholipiden, die unter physiologischen Bedingungen mit Cholesterin und toxischen Gallensäuren gemischte Mizellen bilden und somit die Gallensäuretoxizität vermindern, verursacht einen Gallengangschaden mit biliärer Fibrose und Gallengangsproliferation.

Die in der Neonatalperiode oder in frühester Kindheit auftretenden PFIC sind insgesamt seltene Erkrankungen, Schwachformen mit Defekten in den entsprechenden Genen aber deutlich häufiger. Träger von Genpolymorphismen oder Mutationen, die *per se* nicht krankheitsrelevant sind, können durch Exposition mit einer zusätzlichen Noxe eine cholestatische Lebererkrankung entwickeln. Solche cholestatischen Noxen umfassen Medikamente (medikamentös induzierte Cholestase), Zytokine (sepsisinduzierte Cholestase) sowie einen veränderten Sexualhormonspiegel in der Schwangerschaft (Schwangerschaftscholestase) (Tab. 1). Genetische Varianten von FIC1, BSEP und MDR3 sind mit der Schwangerschaftscholestase assoziiert (Übersicht in [7]). Auch neigen Patientinnen mit Schwangerschaftscholestase in



Abbildung 1: Hereditäre Transporterdefekte als Ursache angeborener Cholestasen. Schematische Darstellung zweier Hepatozyten, die einen Gallenkanalikulärumgeben, und eines Gallengangs mit Cholangiozyt. Mod. nach [3]. Abdruck mit Genehmigung des Springer-Verlages.

ATP7B: Kupfer-Exportsystem; BRIC: benigne rezidivierende intrahepatische Cholestase; BSEP: kanalikuläre Gallensalzexportpumpe; CFTR: Chloridkanal; FIC1: kanalikuläre Aminophospholipid-Flippase; MDR3: kanalikuläre Phospholipidexportpumpe; MRP2: kanalikulärer Bilirubinexporter; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase.

weiterer Folge zur Entwicklung chronischer Lebererkrankungen, von Gallensteinen und sogar einer Leberzirrhose [8]. Dem könnten MDR3-Defekte zugrunde liegen, die wie beim Syndrom der „Low Phospholipids-Associated Cholelithiasis“ (LPAC) Gallenblasen- und Gallengangssteine verursachen [9] (Tab. 1). Aufgrund des durch MDR3-Defekte bedingten Mangels an Phospholipiden in der Galle wird die Galle lithogener und die Entstehung von Cholesteringallensteinen begünstigt. Intrahepatische Gallensteine könnten über längere Zeiträume zu einer biliären Fibrose und Zirrhose führen [10]. Andererseits wurde gezeigt, dass Patienten mit MDR3-Defekten zu chronischen Lebererkrankungen neigen und auch Patienten mit unklaren cholestatischen Lebererkrankungen in bis zu 1/3 der Fälle MDR3-Mutationen aufweisen [9, 11–13]. BSEP- und MDR3-Varianten

Tabelle 1: Gendefekte als Ursache angeborener Cholestasen und Assoziation mit cholestatischen Lebererkrankungen des Erwachsenenalters. Mod. nach [7].

Gen	Funktion	Angeborene Cholestasesyndrome	Assoziation mit Cholestasen des Erwachsenenalters
FIC1	Kanalikuläre Aminophospholipid-Flippase	– Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 1 (PFIC-1) – Benigne rezidivierende intrahepatische Cholestase Typ 1 (BRIC-1)	– Schwangerschaftscholestase
BSEP	Kanalikuläre Gallensalzexportpumpe	– Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 2 (PFIC-2) – Benigne rezidivierende intrahepatische Cholestase Typ 2 (BRIC-2)	– Schwangerschaftscholestase – Medikamentös-toxische Cholestase – Ev. Beeinflussung des Krankheitsverlaufs der PBC
MDR3	Kanalikuläre Phospholipid-Flippase	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 3 (PFIC-3)	– Schwangerschaftscholestase – Medikamentös-toxische Cholestase – „Low Phospholipids-Associated Cholelithiasis“- (LPAC-) Syndrom
MRP2	Kanalikulärer Bilirubinexporter	Dubin-Johnson-Syndrom	Schwangerschaftscholestase
CFTR	Chloridkanal	Zystische Fibrose	PSC
JAG1 Notch-2	Jagged-1, Ligand für Notch-Rezeptor (reguliert diverse embryonale Entwicklungsprozesse)	Alagille-Syndrom	
„Tight junction protein 2“	„Tight Junction Protein“	Hypercholanämie	–
Claudin-1	„Tight Junction Protein“	Neonatale sklerosierende Cholangitis mit Ichthyose	–

PSC: primär sklerosierende Cholangitis

spielen auch bei medikamentös induzierten Cholestasen eine Rolle und sind möglicherweise für die Krankheitsprogression von primär sklerosierender Cholangitis (PSC) und primär biliärer Zirrhose (PBC) von Bedeutung (Übersicht in [7]) (Tab. 1).

Sowohl die zystische Fibrose (CF), die sich als neonatale Cholestase manifestieren kann, als auch der Morbus Wilson werden durch Mutationen hepatischer Transportsysteme verursacht (Abb. 1). Mutationen des „Zystischen Fibrose Transmembran Regulatorgens“ (CFTR), welches für einen Chloridkanal kodiert, verursachen die zystische Fibrose [14]. Durch die gestörte Chlorid- und die daran gekoppelte Bikarbonatsekretion entsteht in den Gallenwegen ein abnorm visköses Sekret, welches ein breites Spektrum an Lebererkrankungen verursachen kann. Dieses reicht von einer neonatalen Cholestase über eine sklerosierende Cholangitis bis hin zur Leberzirrhose. Auch Gallensteine treten gehäuft auf. Die Expression von CFTR in vielen anderen Organsystemen erklärt das Erscheinungsbild als Multi-systemerkrankung. Das verbesserte Überleben von CF-Patienten hat zur Folge, dass auch im Erwachsenenalter hepatische Manifestationen zunehmend häufiger gesehen werden. CFTR-Varianten sind weiters mit der Krankheitsprogression der PSC assoziiert (Tab. 1) [15, 16].

■ Gestörte Gallengangsentwicklung und Malformationen der Duktalplatte

Biliäre Atresie, Alagille-Syndrom, kongenitale Leberfibrose, Caroli-Syndrom und die Caroli-Erkrankung sind Folgen einer gestörten Gallengangsentwicklung. Die häufigste dieser Erkrankungen ist die biliäre Atresie (ca. 10:100.000 Geburten). Diese betrifft die extrahepatischen Gallenwege, manifestiert sich nach der 2. Lebenswoche mit Ikterus und Hepatomegalie und führt unbehandelt zu Leberzirrhose und Tod im ersten Lebensjahr [17]. Ein entzündlicher Schaden führt zu Sklerose und Obliteration der Gallenwege. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist weitgehend unklar. Die Portoenterostomie nach Kasai (Anastomose einer Jejunumschlinge an die Leberpforte oder an die Gallenblase) stellt die Therapie der biliären Atresie dar. Sollte diese Operation den Galleabfluss nicht wiederherstellen können, ist eine Lebertransplantation erforderlich. Durch diese Maßnahmen überleben ca. 90 % aller Patienten [17].

Das autosomal dominant vererbte Alagille-Syndrom (1:100.000) ist durch eine Hypoplasie der intrahepatischen Gallenwege gekennzeichnet [18]. Ein Ikterus und oft quälender Juckreiz treten in den ersten 6 Lebensmonaten auf [19]. Dem Alagille-Syndrom liegen Mutationen des Jagged-1- oder des Notch-2-Gens zugrunde, welche für die Embryonalentwicklung von Bedeutung sind [18] (Tab. 1). Es findet sich daher nicht nur eine gestörte Gallengangsentwicklung, auch andere Organsysteme wie Herz (Pulmonalstenose), Skelett (Rippen- und Wirbelkörperabnormalitäten), Augen und Nieren sind betroffen. Alagille-Patienten weisen typischerweise eine 3-eckige Facies mit breiter Stirn und spitzem Kinn auf.

Malformationen der Duktalplatte, dem embryonalen Vorläufer des Gallengangssystems, verursachen die kongenitale Leberfibrose, das Caroli-Syndrom und die Caroli-Erkrankung. Die Duktalplatte besteht aus einer zylindrischen Zellschicht,

die einen kleineren Portalvenenast umgibt. In der 12. Gestationswoche bilden sich aus der Duktalplatte die inter- und intralobulären Gallengänge aus. Bei Malformationen der Duktalplatte fehlt diese Umbildung und die embryonalen Strukturen persistieren. Dadurch ist die Masse an Gallengängen und portalem Bindegewebe erhöht [20]. Die kongenitale Leberfibrose mit Gallengangsproliferation und das durch Dilatation kleiner Gallenwege gekennzeichnete Caroli-Syndrom sind Konsequenzen einer Duktalplattenmalformation im Bereich der interlobulären Gallenwege [21]. Die ausgeprägte portale Fibrose bedingt eine portale Hypertonie und Gallengangsstrikturen, welche rezidivierende Cholangitiden begünstigen. Caroli-Syndrom und kongenitale Leberfibrose sind mit der autosomal rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung (ARPKD) assoziiert. Die seltene Caroli-Erkrankung weist Ektasien oder Dilatationen der großen intrahepatischen Gallenwege auf. Rezidivierende Cholangitiden und Komplikationen der portalen Hypertonie (insbesondere das Auftreten einer Ösophagusvarizenblutung) sind Indikationen für eine Lebertransplantation bei Malformationen der Duktalplatte.

■ Diagnostik

Die Abklärung neonataler Cholestasen umfasst ein Standardlabor inklusive Serum-Gallensäuren, eine klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren (Sonographie, MR, ev. CT), eine Cholangiographie (ERCP/MRCP), Leberbiopsie und molekulargenetische Analysen. Manchmal sind zusätzliche Fehlbildungen (z. B. Herzfehler beim Alagille-Syndrom, Nierenzysten beim Caroli-Syndrom oder der Leberfibrose) oder spezifische Laborkonstellationen (z. B. niedrige GGT bei PFIC-1 und -2) hinweisend für die Diagnose. Die Diagnosestellung ist aber schwierig. Zum Nachweis von Mutationen in Transportergenen bei Verdacht auf PFIC oder beim Alagille-Syndrom können molekulargenetische Untersuchungen veranlasst werden. Im Erwachsenenalter ist vor allem die Diagnostik hinsichtlich MDR3-Defekten bei Patienten mit Schwangerschaftscholestase, medikamentös-toxischer Cholestase, aber auch bei unklaren Cholestasen sinnvoll, da diese nicht selten mit MDR3-Polymorphismen assoziiert sind. Da MDR3-Defekte mit progressiven Lebererkrankungen bis hin zur Leberzirrhose einhergehen können, sollten diese Patienten in Observanz bleiben (z. B. durch regelmäßige Labor- und Sonographiekontrollen). Bezüglich der Kontrollintervalle oder einer eventuellen prophylaktischen Therapie mit Ursodeoxycholsäure gibt es derzeit keinerlei Empfehlungen. Eine jährliche Kontrolle ist aber sicherlich ausreichend und bei Fehlen von laborbiochemischen Cholestasezeichen kann auch eine prophylaktische Therapie mit Ursodeoxycholsäure in keiner Weise empfohlen werden.

■ Zusammenfassung

Angeborene Cholestasen waren bisher vorwiegend für Pädiater von Relevanz. Durch ein verbessertes Überleben dieser Patienten, die heute oft das Erwachsenenalter erreichen können, durch die Erkenntnis, dass sich einige dieser Erkrankungen auch erst viel später manifestieren können, sowie die Assoziation von Schwachformen genetischer Defekte mit typischen adulten Cholestasen haben diese Erkrankungen auch für Internisten und

Gastroenterologen/Hepatologen Bedeutung erlangt. Es ist zu erwarten, dass in den nächsten Jahren immer mehr cholestatische Erkrankungen diversen Gendefekten, die im Kindesalter eine Rolle spielen, pathogenetisch zugeordnet werden können.

Relevanz für die Praxis und Fragen

Angeborene Cholestasen sind seltene Erkrankungen, denen meist eine gestörte Gallengangsentwicklung oder genetische Defekte hepatobiliärer Transportsysteme zugrunde liegen. Meist manifestieren sich diese Erkrankungen bereits im Kindesalter. Milde Verläufe und „Schwachformen“ können aber auch erst im Erwachsenenalter auftreten. Polymorphismen in Genen hepatobiliärer Transportsysteme sind mit cholestatischen Erkrankungen des Erwachsenenalters wie der Schwangerschaftscholestase, medikamentötoxischen Cholestase u. a. assoziiert und können die diesen Erkrankungen zugrunde liegenden Pathomechanismen zumindest zum Teil erklären. Auch können solche Polymorphismen als „disease modifiers“ den Krankheitsverlauf von primär biliärer Zirrhose und primär sklerosierender Cholangitis beeinflussen.

1. Welche dieser angeborenen Erkrankungen beruht auf einer gestörten Entwicklung des Gallengangsystems?

- a) Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ II
- b) Dubin-Johnson-Syndrom
- c) Kongenitale Leberfibrose
- d) Zystische Fibrose

2. Welche Lebererkrankung des Erwachsenenalters ist nicht mit Mutationen oder Polymorphismen hepatobiliärer Transportsysteme assoziiert?

- a) Gallensteine
- b) Schwangerschaftscholestase
- c) Zystische Fibrose
- d) Alagille-Syndrom

3. Welche angeborene Cholestase kann nicht durch genetische Analysen diagnostiziert werden?

- a) Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 1
- b) Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 2
- c) Biliäre Atresie
- d) Alagille-Syndrom

Lösung

Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Wagner M, Zollner G, Trauner M. New molecular insights into the mechanisms of cholestasis. *J Hepatol* 2009; 51: 565–80.
2. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 2003; 83: 633–71.
3. Zollner G, Trauner M. Molecular mechanisms of cholestasis. *Wien Med Wochenschr* 2006; 156: 380–5.
4. Bull LN, van Eijk MJ, Pawlikowska L, et al. A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nat Genet* 1998; 18: 219–24.
5. Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998; 20: 233–8.
6. de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 282–7.
7. Zollner G, Trauner M. Mechanisms of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 1–26.
8. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006; 43: 723–8.
9. Jacquemin E, de Vree JM, Cresteil D, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001; 120: 1448–58.
10. Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 77–98.
11. Jacquemin E. Role of multidrug resistance 3 deficiency in pediatric and adult liver disease: one gene for three diseases. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 551–62.
12. Lucena JF, Herrero JI, Quiroga J, et al. A multidrug resistance 3 gene mutation causing cholelithiasis, cholestasis of pregnancy, and adulthood biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 124: 1037–42.
13. Ziol M, Barbu V, Rosmorduc O, et al. ABCB4 heterozygous gene mutations associated with fibrosing cholestatic liver disease in adults. *Gastroenterology* 2008; 135: 131–41.
14. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066–73.
15. Sheth S, Shea JC, Bishop MD, et al. Increased prevalence of CFTR mutations and variants and decreased chloride secretion in primary sclerosing cholangitis. *Hum Genet* 2003; 113: 286–92.
16. Pall H, Zielenski J, Jonas MM, et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood is associated with abnormalities in cystic fibrosis-mediated chloride channel function. *J Pediatr* 2007; 151: 255–9.
17. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 28.
18. Colombo C, Okolicsanyi L, Strazzabosco M. Advances in familial and congenital cholestatic diseases. Clinical and diagnostic implications. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 152–9.
19. Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev* 2004; 25: 388–96.
20. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme “ductal plate malformation”. *Hepatology* 1992; 16: 1069–83.
21. Desmet VJ. Ludwig symposium on biliary disorders – part I. Pathogenesis of ductal plate abnormalities. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 80–9.

PD Dr. med. Gernot Zollner

Geboren 1974. Studium der Humanmedizin an der Karl-Franzens-Universität Graz bis 1999, 2000–2008 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie/Hepatology an der Universitätsklinik für Innere Medizin an der Medizinischen Universität Graz, 2009 Habilitation im Fach Innere Medizin.

Forschungsschwerpunkte: molekulare Mechanismen der Cholestase, Regulation hepatobiliärer Transportsysteme durch ligandenaktivierte Kernrezeptoren, Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze zur Behandlung cholestatischer Lebererkrankungen.



Lösung von S. 33: 1c; 2d; 3c

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)