

University of Groningen

Cholestase bij pasgeborenen als gevolg van parenterale voeding

Van Der Veere, C. N.; Bijleveld, C. M.A.; Sauer, P. J.J.; Kuipers, F.; Verkade, H. J.

Published in:
 Tijdschrift voor Kindergeneeskunde

DOI:
[10.1007/bf03061355](https://doi.org/10.1007/bf03061355)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2001

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Van Der Veere, C. N., Bijleveld, C. M. A., Sauer, P. J. J., Kuipers, F., & Verkade, H. J. (2001). Cholestase bij pasgeborenen als gevolg van parenterale voeding. *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde*, 69, 191-196.
<https://doi.org/10.1007/bf03061355>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Cholestase bij pasgeborenen als gevolg van parenterale voeding

C.N. van der Veere · C.M.A. Bijleveld · P.J.J. Sauer · F. Kuipers · H.J. Verkade

Summary Administration of total parenteral nutrition (TPN) to neonates is associated with the occurrence of cholestasis. Despite intensive research, the pathophysiological mechanisms have not been elucidated. In this review we describe the present insights into the risk factors for the development of TPN-associated cholestasis, the specific components or lack of components (deficiencies) in TPN that can cause cholestasis, the possible correlation with ‘physiologic cholestasis of the neonate’, which makes the infant more susceptible for potentially hepatotoxic compounds, and the transport systems in the liver cell membrane which are involved in bile formation. The hypothesis that ‘cholestatic bile salts’ play a role in the etiology of TPN-related cholestasis and the therapeutic options will be discussed.

Samenvatting Toediening van totale parenterale voeding (TPN) aan pasgeborenen is geassocieerd met het ontstaan van cholestase. Ondanks intensief onderzoek zijn de pathofysiologische mechanismen slechts gedeeltelijk opgehelderd. In dit artikel wordt ingegaan op de huidige inzichten in de risicofactoren die geassocieerd zijn met TPN-cholestase bij pasgeborenen, de specifieke bestanddelen en deficiënties van TPN die cholestase kunnen veroorzaken, de mogelijke relatie met de ‘fysiologische cholestase van de pasgeborene’, die de pasgeborene kwetsbaarder maakt voor potentieel hepatotoxische stoffen, en de transportsystemen in de levercelmembranen die betrokken zijn bij galvorming. De hypothese dat

‘cholestatische galzuren’ een rol spelen in de etiologie van TPN-cholestase en de therapeutische mogelijkheden worden besproken.

Inleiding

Sinds 1968 wordt totale parenterale voeding (TPN) bij pasgeborenen toegepast, waarbij de voeding niet via het maag-darmkanaal wordt toegediend, maar intraveneus. TPN wordt gegeven aan pasgeborenen als de enterale toediening van voeding niet of slechts in beperkte mate mogelijk is. Dit betreft vooral pre- of dysmature pasgeborenen en kinderen met een korte darm na darmresectie. TPN bevat macronutriënten (aminozuren, vetten en koolhydraten) en micronutriënten (vitaminen, spoorelementen en mineralen). Begin jaren zeventig verschenen de eerste berichten over het ontstaan van cholestase bij patiënten die parenterale voeding kregen toegediend. Meestal wordt als definitie van TPN-cholestase gebruikt een geconjugeerd bilirubine van meer dan 35 mmol/l bij langdurig (meer dan 3 weken) gebruik van TPN, waarbij andere oorzaken van cholestase zijn uitgesloten.¹ Vanuit pathofysiologisch oogpunt zouden ook andere definities verdedigbaar zijn, zoals verminderde galflow naar de darm of verminderde uitscheiding van galzuren naar de darm, leidend tot stijging van de galzuurconcentratie in het serum.

Galvorming is een belangrijke functie van de lever. Veel afvalstoffen kunnen alleen via de gal worden uitgescheiden. De belangrijkste bestanddelen van gal zijn water, galzuren en lipiden. De uitscheiding van galzuren, door middel van een actief transportproces (zie verder), is de belangrijkste drijvende kracht achter galvorming. Galzuren zorgen voor goede solubilisatie van vetten in

C.N. van der Veere, en, (✉)
Instituut voor Lever-, Darm- en Stofwisselingsziekten, afdeling kindergeneeskunde, Beatrix Kinderkliniek/Academisch Ziekenhuis Groningen. *Correspondentieadres*: Dr. C.N. van der Veere, Antonius Ziekenhuis, Postbus 20.000, 8600 BA Sneek, e-mail: c.n.vander.veere@freeler.nl

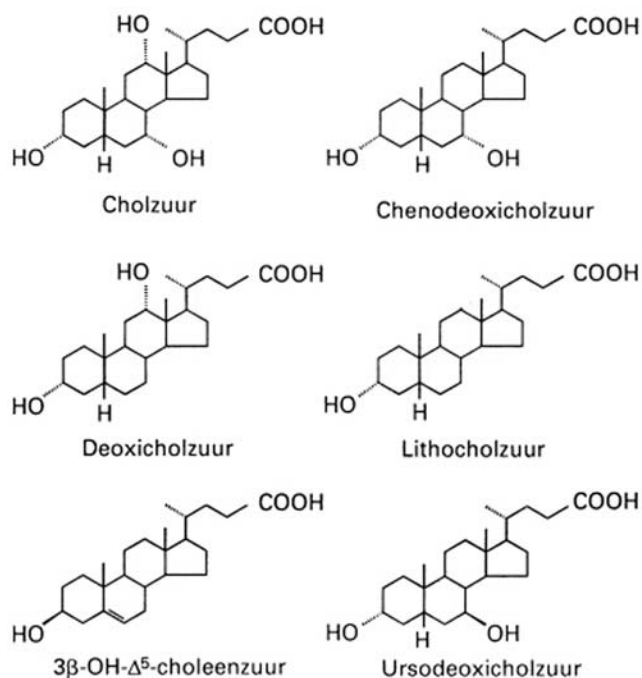


Fig. 1 Galzuurstructuren. In deze figuur zijn de structuren van de vier meest voorkomende galzuren bij de mens weergegeven: cholzuur (c), chenodeoxicholzuur (cdc) (beide door de lever gesynthetiseerd), deoxycholzuur (dc) en lithocholzuur (lc) (foetiaal 'primair' door de lever gesynthetiseerd, postnataal 'secundair' gevormd door bacteriën in het colon uit respectievelijk c en cdc). 3-Hydroxycholeenzuur wordt alleen in foetale gal gevonden. Ursodeoxycholzuur wordt niet door de mens gesynthetiseerd, maar als therapie bij diverse vormen van cholestase gebruikt.

de darm, waardoor deze efficiënt kunnen worden opgenomen. De belangrijkste galzuren in humane gal zijn chenodeoxicholzuur (cdc) en cholzuur (c), beide door de lever gesynthetiseerd uit cholesterol, en deoxycholzuur (dc) en lithocholzuur (lc), secundair door bacteriën in het colon gevormd uit respectievelijk c en cdc (fig.1). Vrijwel alle galzuren in gal zijn geconjugeerd met een aminozuur, taurine of glycine. Na uitscheiding in de gal wordt ongeveer 95% van de galzuren uit de dunne darm gereabsorbeerd. De resterende 5% gaat verloren in de ontlasting en wordt aangevuld door *de novo*-synthese in de lever.²

Reeds vanaf de 14e week van de zwangerschap is de synthese van galzuren in de foetus aantoonbaar, op basis van de aanwezigheid van c en cdc in galblaasgal. Verder is aangetoond dat de lever in de foetale periode dc en lc kan synthetiseren. In meconium van foetus en pasgeborene zijn bovendien atypische galzuren gevonden, waaronder 3-hydroxy-5-choleenzuur en zogenaamde korteketengalzuren met 20 tot 22 in plaats van 24 c-atomen, zoals fetiaanzuur. Opvallend genoeg blijken zowel 3-hydroxy-5-choleenzuur als lc cholestase te kunnen induceren in verschillende proefdiermodellen.^{3,4}

Incidentie, histologie en complicaties van TPN-cholestase

De incidentie van TPN-cholestase bij pasgeborenen wordt wisselend aangegeven, afhankelijk van de definitie en van de groep die onderzocht wordt, variërend van 8 tot 80%.⁵ Vrijwel alle onderzoeken naar hepatische complicaties van TPN hebben betrekking op premature kinderen met een laag geboortegewicht. Pre- en dysmature pasgeborenen zijn dan ook de belangrijkste patiëntengroep waarin TPN-cholestase wordt gevonden. De incidentie van TPN-cholestase is hoger bij kortere zwangerschapsduur, lager geboortegewicht en langduriger toediening van TPN.⁶ Over de incidentie van cholestase bij kinderen na darmresectie is weinig bekend. Uit gerapporteerd retrospectief onderzoek over een periode van 13 jaar, bleek dat cholestase was opgetreden bij 28 van 42 (67%) kinderen die na de darmresectie minstens 3 maanden TPN hadden gekregen.⁷

Het histologisch beeld van de lever tijdens TPN-cholestase in pasgeborenen is niet erg specifiek; het past ook bij neonatale hepatitis, extrahepatische biliare obstructie en biliare atresie. Eerst treedt zwelling van de hepatocyten op, vervolgens ophoping van bilirubine in de hepatocyten en vorming van galpluggen in de canaliculi. De portale velden worden groter en bevatten mild chronisch ontstekingsinfiltraat. Daarna treedt galwegproliferatie met portale en lobulaire fibrose op. Uiteindelijk kan micronodulaire cirrose ontstaan.⁸ Van de kinderen die langer dan 60 dagen TPN kregen, bleek tot 30% cirrose te ontwikkelen.⁹

Het ontstaan van cholestase is geassocieerd met een verhoogd risico op andere complicaties en met verhoogde mortaliteit,¹⁰ terwijl bij 56% van de pasgeborenen met TPN-cholestase sepsis optrad, gebeurde dat bij slechts 13% van de pasgeborenen bij wie de TPN niet gecompliceerd werd door cholestase.¹⁰ De oorzaak van de verhoogde kans op sepsis is onduidelijk, maar één van de mogelijkheden is dat de lymfocytenfunctie bij cholestase gestoord is, zoals ook beschreven is bij obstructieve cholestase.¹ Een andere complicatie die frequent voorkomt tijdens TPN, is galsteenvorming.¹¹

Etiologie: patiëntgebonden risicofactoren

Ondanks 30 jaar ervaring met toediening van TPN aan pasgeborenen is het mechanisme van de TPN-geassocieerde cholestase nog onduidelijk. TPN wordt uiteraard alleen onder speciale omstandigheden gegeven en deze 'niet-fysiologische' omstandigheden dragen wellicht bij aan de pathogenese. Als risicofactoren zijn geïdentificeerd: vasten, prematuriteit, dysmaturiteit, sepsis en gastro-intestinale problemen, in het bijzonder het kortedarmsyndroom (tabel I). Vasten is geassocieerd met

Tabel I Risicofactoren en veronderstelde mechanismen van TPN-cholestase bij pasgeborenen

<i>risicofactor</i>	<i>epidemiologische data</i>	<i>verondersteld mechanisme</i>
vasten	bacteriële overgroei ¹²	LC-productie ↓ → galflow ↓ ³⁶
	secretine en glucagon ↓ ²	endotoxinemie → canaliculair transport van bilirubine en galzuren ↓ ¹³ galflow ↓ ²
	cholecystokinine ↓ ²	contractie galblaas en intrahepatische galwegen ↓ → galzuurabsorptie uit darm ↓ ²
prematuriteit	'fysiologische cholestase' ^{3,14}	opname van galzuren door hepatocyt ↓ ¹⁵ galzuurpool ↓ ¹⁴ galzuursynthese ↓ ¹⁴ galzuurconcentratie in darm ↓ ¹⁴
sepsis	¹⁶	endotoxinemie ¹³

verminderde secretie van onder andere secretine en glucagon, die de galflow stimuleren, en cholecystokinine (CCK), dat zorgt voor contractie van de galblaas en de intrahepatische galwegen.² Deze veranderingen kunnen bijdragen aan verminderde galvorming. Door vasten kan bacteriële overgroei in de dunne darm optreden, hetgeen kan leiden tot deconjugatie van galzuren en verhoogde omzetting van CDC naar LC.¹² Daarnaast kan bacteriële stase in de darmen tijdens vasten leiden tot translocatie van bacteriën en vervolgens tot endotoxinemie. Endotoxines kunnen cholestase induceren.¹³

Vergeleken met voldragen pasgeborenen hebben prematuren zowel een kleinere galzuurpool als een lagere galzuursynthesesnelheid in de lever.^{3,14} Dat de galzuurconcentratie in de darm verlaagd is terwijl die in het serum verhoogd is, suggereert dat de transportcapaciteit door de lever verminderd is. De serumgalzuurconcentratie blijft tot circa de 5e levensmaand hoger dan bij volwassenen.¹⁵ De pasgeborene maakt dus een episode van fysiologische cholestase door als gevolg van onrijpheid van de enterohepatische kringloop van galzuren. Dit verklaart wellicht gedeeltelijk de verhoogde gevoeligheid voor cholestase tijdens parenterale voeding.

Uit epidemiologische studies blijkt dat sepsis niet alleen vaker voorkomt als gevolg van TPN-cholestase, maar ook een risicofactor is voor het ontstaan ervan.¹⁶ In een retrospectieve studie bij 74 pasgeborenen die minstens 3 weken TPN hadden gekregen, trad bij 32%

Tabel II Bestanddelen van TPN die geassocieerd zijn met cholestatistische activiteit

<i>bestanddeel</i>	<i>epidemiologische data</i>	<i>verondersteld mechanisme</i>
vetten	vetten ¹⁹	?
	– sojaolie ²⁰	Galflow ↓ en serum bilirubine → ²⁰
	– fytosterolen ^{21,41}	galflow ↓ ⁴¹ remming van cholesterol 7 α -hydroxylase ²¹
aminozuren	hoeveelheid ²³	?
	methioninetoxiciteit ²⁵	glutathion ↓ → oxidatieve stress → ²⁵
	methioninedeficiëntie ²⁷	?
	taurinedeficiëntie ²⁶	galflow ↓ ²⁶
	glutaminedeficiëntie ^{42,43}	?, mogelijk translocatie van darmbacteriën en endotoxinemie ⁴³

cholestase op.¹⁶ In deze groep kwam significant vaker sepsis voor dan in de groep kinderen zonder cholestase.

Etiologie: TPN-gebonden risicofactoren

Ook specifieke bestanddelen van TPN zelf zijn geassocieerd met verhoogde incidentie van cholestase, wat is vastgesteld door epidemiologisch onderzoek bij patiënten.^{11,16} Van alle bestanddelen van TPN is, vooral in proefdierstudies, onderzocht of ze cholestase kunnen veroorzaken (tabel II).^{17,18}

Cholestase na verandering van de vetsamenstelling is meerdere malen beschreven, onlangs ook in een Nederlandse studie bij volwassenen.¹⁹ Bij pasgeborenen worden meestal vetemulsies toegepast op basis van sojaolie. In een recente studie werd bij pasgeboren varkens het effect van twee verschillende vetemulsies, op basis van respectievelijk sojaolie en visolie, vergeleken met dat van moedermelk.²⁰ Na 20 dagen TPN waren in de sojaoliegroep de basale galflow en de concentraties in de gal van galzuren, cholesterol en fosfolipiden significant verlaagd en de bilirubineconcentratie in serum sterk verhoogd ten opzichte van de controlegroep. In de visoliegroep traden deze veranderingen ook op, maar in veel mindere mate. Het mechanisme van deze effecten werd niet opgehelderd; wel werd aangetoond dat er geen verandering van de membraanvloeibaarheid in de lever aan ten grondslag lag.²⁰

Fytosterolen, een bestanddeel van de vetemulsies in TPN, zijn stoffen uit de sojaboon die erg op cholesterol lijken. Er bestaat een goede correlatie tussen de hoogte van de fytosterolspiegel in het bloed en de ernst van de cholestase.²¹ Gesuggereerd is dat fytosterolen door het remmen van het

enzym cholesterol-7-hydroxylase, de snelheidsbepalende stap in de omzetting van cholesterol naar galzuren, de galzuurpool verlagen. Een causale bijdrage van fytoosterolen aan TPN-cholestase is echter niet aangetoond.²²

De incidentie van cholestase lijkt direct gerelateerd te zijn aan de hoeveelheid aminozuren die gegeven wordt.^{23,24} Inmiddels is duidelijk geworden dat enkele aminozuren cholestatische eigenschappen hebben bij proefdieren, zoals methionine bij konijnen.²⁵ Koolhydraatname is niet geassocieerd met het optreden van TPN-cholestase.¹⁷

Naast de bovenbeschreven hepatotoxische effecten van bestanddelen van TPN, zijn er ook aanwijzingen dat deficiënties van bepaalde stoffen oorzaak kunnen zijn van cholestase. Gebrek aan specifieke aminozuren lijkt vooralsnog de belangrijkste te zijn. Toediening van zogenaamde methyl-donoren als serine of s-adenosyl-methionine kan beschermend werken tegen het ontstaan van cholestase; waarschijnlijk geldt dat ook voor taurine.^{24,26,27} Momenteel is onduidelijk of toevoeging van glutamine aan TPN beschermend werkt. Bij patiënten met glutamineverrijkte parenterale voeding is een lagere concentratie van endotoxine in de circulatie gevonden.²⁸

Nieuwe ontwikkelingen

Galvorming is overwegend een actief proces, wat impliceert dat er omzetting (hydrolyse) van ATP plaatsvindt. De laatste jaren zijn meerdere ATP-afhankelijke transporteiwitten in de lever geïdentificeerd, die verschillende galbestanddelen van de levercel naar de gal pompen.²⁹⁻³¹ Zo is een specifieke transporter voor galzuren beschreven, de *bile salt export pump*. Mutaties in dit eiwit kunnen bij de mens leiden tot een erfelijk ziektebeeld, progressieve familiale intrahepatische cholestase (PFIC) type 2. Daarnaast is een fosfolipidepomp beschreven, MDR3- (mens) of *mdr2*- (knaagdieren) P-glycoproteïne. Mutaties in deze transporter leiden tot PFIC type 3. MRP2 is de exportpomp voor diverse divalente organische anionen, onder meer geconjugeerd bilirubine en glutathion. Mutaties in MRP2 kunnen leiden tot het syndroom van Dubin-Johnson, dat gekarakteriseerd wordt door geconjugeerde (directe) hyperbilirubinemie.

Hypothesen over de mechanismen van cholestase

De identificatie en karakterisering van transporteiwitten heeft tot nieuwe inzichten geleid in het mechanisme van galvorming. De regulatie van de transporters onder fysiologische en pathofysiologische omstandigheden is grotendeels onbekend. Regulatie van de transporters kan zich theoretisch op diverse niveaus afspeelen: verandering in

snelheid van gentranscriptie, post-translationele veranderingen in *processing*, stabiliteit en translationele efficiëntie van mRNA, veranderde intracellulaire *sorting* en *targetting* van het eiwit, veranderde eiwitactivatie en verhoogde eiwitafbraak.³⁰ Mogelijkerwijs is de expressie van de transporters bij pasgeborenen lager dan bij volwassenen, waarmee de verhoogde gevoeligheid van pasgeborenen voor cholestase gedeeltelijk zou zijn verklaard.

Een van de hypothesen betreft verminderde activiteit van MDR3/*mdr2*-P-glycoproteïne. Galzuren hebben 'vetoplossend' vermogen en kunnen ook celmembranen beschadigen. Fosfolipiden in de gal beschermen het epitheel van de galgangen tegen de toxische werking van galzuren door de vorming van micellen. Onder fysiologische omstandigheden wordt schade aan de galgangen voorkomen door een stabiele verhouding tussen de hoeveelheden galzuren en fosfolipiden in de gal. De *mdr2-knockout*-muizen scheiden geen fosfolipiden in gal uit, maar wel galzuren, hetgeen leidt tot galgangbeschadiging.³² Zowel bij proefdieren (biggen) als bij mensen bleek TPN-toediening te leiden tot een verlaagde fosfolipide-galzuurratio in de gal,^{33,34} vermoedelijk ten gevolge van verminderde expressie van de fosfolipidetransporter *mdr2*-P-glycoproteïne.³⁵ Deze bevindingen suggereren een relatie tussen *mdr2*-expressie, fosfolipidesecretie in de gal en leverschade bij TPN-gebruik, maar het eventuele pathofysiologische mechanisme is niet opgehelderd.

Een andere hypothese voor het mechanisme van TPN-cholestase bij pasgeborenen heeft betrekking op de aanwezigheid van cholestatische galzuren als 3-hydroxy-5-choleenzuur en lithocholzuur in neonatale gal. Men heeft lang aangenomen dat de mens beschermd is tegen de cholestatische werking van lithocholzuur door sulfatering of glucuronidering van dit galzuur in de lever. Inmiddels is echter bekend dat hierbij conjugaten worden gevormd als sulfolithocholzuur en lithocholaatglucuronide, die een hogere cholestatische activiteit hebben in proefdiermodellen dan de oorspronkelijke verbinding.³⁶ Bij pasgeborenen die TPN krijgen, worden hogere serumconcentraties van gesulfateerde lithocholzuurconjugaten gevonden dan bij pasgeborenen zonder TPN, vaak voordat klinische of biochemische verschijnselen van cholestase optreden.³⁷ Deze bevindingen ondersteunen de hypothese dat het neonatale galzuurmetabolisme een rol speelt bij TPN-cholestase. Beide genoemde hypothesen worden momenteel in ons laboratorium getoetst bij pasgeborenen en proefdieren.

Therapeutische mogelijkheden

Kennis van de pathofysiologie van TPN-cholestase zou kunnen leiden tot gerichte therapie (tabel III). Bij vasten wordt de gastro-intestinale secretie van CCK onderdrukt,

Tabel III Therapeutische mogelijkheden bij TPN-cholestase

<i>therapie</i>	<i>effect</i>	<i>verondersteld mechanisme</i>
cholecystokinine	galblaaslediging → ³⁸	herstel enterohepatische circulatie
ursodeoxicholzuur	γ- glutamyltransferase, alanine- aminotransferase, alkalische fosfatase, bilirubine, hepatomegalie, splenomegalie ↓ ³⁹	gal meer hydrofiel en daardoor minder toxisch ² transportcapaciteit → ²
methylendonoren ²⁴	s-adenosyl- methionine: galflow en galzuur-secretie → ²⁷	synthese van glutathion → ²⁷ Na + K + -ATP-ase- activiteit → ²⁷

leidend tot verminderde galblaaslediging. Experimenteel werd aan varkens TPN toegediend met of zonder CCK.³⁸ Bij met CCK behandelde varkens bleek weliswaar de galblaaslediging ongestoord te verlopen, maar werd geen positief effect gevonden op galflow, galsamenstelling of galsteenvorming.³⁸ Er zijn geen gecontroleerde studies bij de mens betreffende het therapeutische effect van CCK bij TPN-toediening.

Ursodeoxycholzuur (UDCA) wordt sinds dertig jaar toegepast bij een groot aantal leverziekten met intrahepatische cholestase, zoals primaire biliare cirrose, scleroserende cholangitis en zwangerschapscholestase. De gerapporteerde effecten omvatten onder andere daling van de (verhoogde) leverenzymparameters in plasma, maar de gevolgen voor het beloop van de onderliggende aandoening zijn minder duidelijk. Het werkingsmechanisme van UDCA is niet volledig bekend, maar het kan berusten op stimulatie van de hepatocellulaire secretie van potentieel toxische stoffen. In een *pilot*-studie is UDCA oraal gegeven aan 7 kinderen die langdurig TPN gebruikten en cholestase hadden ontwikkeld. Bij 6 kinderen leek binnen enkele weken na het starten van UDCA-toediening een klinische en biochemische verbetering van de cholestase op te treden.³⁹ Toepassing van UDCA bij prematuren en pasgeborenen is nog niet beschreven.

Toediening van zogenaamde methylendonoren als serine of methionine zou beschermend kunnen werken tegen cholestase.²⁴ Methylendonoren spelen een grote rol in meerdere belangrijke transmethyleringsreacties. In een rattenstudie werd beschreven dat galflow en galzuursecretie normaliseerden als aan TPN s-adenosylmethionine (SAME) toegevoegd werd. Ook hiervoor geldt echter dat het werkingsmechanisme nog onopgehelderd is. Er is gepostuleerd dat SAME de synthese van glutathion verhoogt, waardoor de lever beter beschermd is tegen oxidatieve stress.²⁷

Conclusie

Hoewel parenterale voeding al meer dan dertig jaar wordt toegepast, is tot nu toe de oorzaak van TPN-cholestase onbekend gebleven. Sinds het vorige overzicht over TPN-cholestase in dit tijdschrift in 1993⁴⁰ zijn nieuwe inzichten verkregen in het mechanisme van galvorming, onder andere door de identificatie en karakterisering van diverse transporteiwitten in de levercelmembraan. Deze nieuwe informatie opent perspectieven voor de opheldering van de rol van transportprocessen in de pathofysiologie van TPN-cholestase. In Groningen lopen momenteel meerdere projecten betreffende de relatie tussen transportprocessen in lever en darm en (patho)fysiologie, waarbij de afdelingen kindergeneeskunde, interne geneeskunde en farmacie betrokken zijn. Een deelproject dat binnenkort van start gaat, beoogt te onderzoeken in hoeverre de synthese van cholestatische galzouten causaal bijdraagt aan het ontstaan van cholestase tijdens TPN-gebruik.

Literatuur

- Teitelbaum DH. Parenteral nutrition-associated cholestasis. *Curr Opin Pediatr* 1997;9:270-5.
- Hofmann AF. Defective biliary secretion during total parenteral nutrition: probable mechanisms and possible solutions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20:376-90.
- Lester R. Bile acid metabolism in the fetus and newborn. *Ciba Found Symp* 1979;99:115.
- Javitt NB. Cholestasis in rats induced by tauroolithocholate. *Nature* 1966;210:1262-3.
- Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, et al. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993;104:286-301.
- Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, et al. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 1979;64:342-7.
- Sondheimer JM, Asturias E, Cadnapaphornchai M. Infection and cholestasis in neonates with intestinal resection and long-term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:131-7.
- Dahms BB, Halpin TC, Jr. Serial liver biopsies in parenteral nutrition-associated cholestasis of early infancy. *Gastroenterology* 1981;81:136-44.
- Benjamin DR. Hepatobiliary dysfunction in infants and children associated with long-term total parenteral nutrition. A clinicopathologic study. *Am J Clin Pathol* 1981;76:276-83.
- Ginn-Pease ME, Pantalos D, King DR. TPN-associated hyperbilirubinemia: a common problem in newborn surgical patients. *J Pediatr Surg* 1985;20:436-9.
- Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition—epidemiology. *Nutrition* 1998;14:153-7.
- Das JB, Uzoaru IL, Ansari GG. Biliary lithocholate and cholestasis during and after total parenteral nutrition: an experimental study. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995;210:253-9.
- Roelofsen H, Veere CN van der, Ottenhoff R, et al. Decreased bilirubin transport in the perfused liver of endotoxemic rats. *Gastroenterology* 1994;107:1075-84.

- Suchy FJ, Bucuvalas JC, Novak DA. Determinants of bile formation during development: ontogeny of hepatic bile acid metabolism and transport. *Semin Liver Dis* 1987;7:77-84.
- Suchy FJ, Balistreri WF, Heubi JE, et al. Physiologic cholestasis: elevation of the primary serum bile acid concentrations in normal infants. *Gastroenterology* 1981;80:1037-41.
- Beath SV, Davies P, Papadopoulou A, et al. Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates: multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr Surg* 1996;31:604-6.
- Hata S, Kamata S, Nezu R, et al. A newborn rabbit model for total parenteral nutrition: effects of nutritional components on cholestasis. *J Parenter Enteral Nutr* 1989;13:265-71.
- Lirussi F, Vaja S, Murphy GM, et al. Cholestasis of total parenteral nutrition: bile acid and bile lipid metabolism in parenterally nourished rats. *Gastroenterology* 1989;96:493-502.
- Sluijter PP, Droop A, Timmer JG, et al. Toegenomen frequentie van icterus bij parenteraal gevoede patiënten na verandering van vetemulsie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1314-8.
- Van Aerde JE, Duerksen DR, Gramlich L, et al. Intravenous fish oil emulsion attenuates total parenteral nutrition-induced cholestasis in newborn piglets. *Pediatr Res* 1999;45:202-8.
- Clayton PT, Bowron A, Mills KA, et al. Phytosterolemia in children with parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1993;105:1806-13.
- Naber THJ, Goossens G, Hecktors M, et al. The role of phytosterols in patients with hepatic disorders on home parenteral nutrition. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(12):A82.
- Vileisis RA, Inwood RJ, Hunt CE. Prospective controlled study of parenteral nutrition-associated cholestatic jaundice: effect of protein intake. *J Pediatr* 1980;96:893-7.
- Belli DC, Fournier LA, Lepage G, et al. Total parenteral nutrition-associated cholestasis in rats: comparison of different amino acid mixtures. *J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:67-73.
- Moss RL, Haynes AL, Pastuszyn A, et al. Methionine infusion reproduces liver injury of parenteral nutrition cholestasis. *Pediatr Res* 1999;45:664-8.
- Guertin F, Roy CC, Lepage G, et al. Effect of taurine on total parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Parenter Enteral Nutr* 1991;15:247-51.
- Belli DC, Fournier LA, Lepage G, et al. S-adenosylmethionine prevents total parenteral nutrition-induced cholestasis in the rat. *J Hepatol* 1994;21:18-23.
- Elia M, Lunn PG. The use of glutamine in the treatment of gastrointestinal disorders in man. *Nutrition* 1997;13:743-7.
- Trauner M. Molecular alterations of canalicular transport systems in experimental models of cholestasis: possible functional correlations. *Yale J Biol Med* 1997;70:365-78.
- Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998;339:1217-27.
- Kok T, Muller M, Jansen PLM, et al. Nieuwe inzichten in de pathologie van progressieve familiale intrahepatische cholestase. *Tijdschr Kindergeneesk* 2000;68:90-4.
- Smit JJ, Schinkel AH, Oude Elferink RP, et al. Homozygous disruption of the murine *mdr2* P-glycoprotein gene leads to a complete absence of phospholipid from bile and to liver disease. *Cell* 1993;75:451-62.
- Duerksen DR, Van Aerde JE, Chan G, et al. Total parenteral nutrition impairs bile flow and alters bile composition in newborn piglet. *Dig Dis Sci* 1996;41:1864-70.
- Vree J.M.L de. Defects in hepatobiliary lipid transport – Genetics and therapy of progressive familial intrahepatic cholestasis type 3. Proefschrift, Amsterdam, 1993.
- Forbusch B, Kiristoglu I, Teitelbaum DH, et al. Multidrug resistance 2 gene expression in the murine liver: relevance to the development of parenteral nutrition-associated cholestasis. *Gastroenterology* 1998;114:A1241.
- Yousef IM, Tuchweber B, Vonk RJ, et al. Lithocholate cholestasis-sulfated glycolithocholate-induced intrahepatic cholestasis in rats. *Gastroenterology* 1981;80:233-41.
- Balistreri WF, Suchy FJ, Farrell MK, et al. Pathologic versus physiologic cholestasis: elevated serum concentration of a secondary bile acid in the presence of hepatobiliary disease. *J Pediatr* 1981;98:399-402.
- Dawes LG, Muldoon JP, Greiner MA, et al. Cholecystokinin increases bile acid synthesis with total parenteral nutrition but does not prevent stone formation. *J Surg Res* 1997;67:84-9.
- Spagnuolo MI, Iorio R, Vegnente A, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in children on long-term total parenteral nutrition: a pilot study. *Gastroenterology* 1996;111: 716-9.
- Teeuw AH, De Leeuw R, Taminiau JAJM. Cholestase geassocieerd met totale parenterale voeding bij te vroeg geboren. *Ned Tijdschr Kindergeneesk* 1993;61:147-51.
- Clayton PT, Whitfield P, Iyer K. The role of phytosterols in the pathogenesis of liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Nutrition* 1998;14:158-64.
- Alverdy JA, Aloys E, Weiss-Carrington P, et al. The effect of glutamine-enriched TPN on gut immune cellularity. *J Surg Res* 1992;52:34-8.
- Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998;352:772-6.