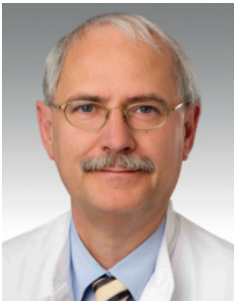
Das Meulengracht-Syndrom

Deutsche Leberhilfe e. V.

Ingo van Thiel
Redaktion



Prof. Dr. Claus Niederau
ärztliche Beratung

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,
mit dieser Broschüre möchten wir Ihnen einen Überblick über das Meulengracht-Syndrom geben. Diese Stoffwechselstörung ist angeboren und in Deutschland weit verbreitet. Der gelbe Gallenfarbstoff Bilirubin wird bei Betroffenen langsamer abgebaut und kann zu Schüben von Gelbsucht führen. Betroffene berichten z. T. auch von weiteren Symptomen, bei denen der ursächliche Zusammenhang nicht eindeutig geklärt ist. Die Stoffwechselstörung führt zu keinen Organschäden. Die Lebenserwartung ist normal und möglicherweise sogar etwas höher als in der Allgemeinbevölkerung. Betroffene haben jedoch viele Fragen zu Ursachen und eventuellen Risiken des Syndroms wie sie den Schüben entgegenwirken können, zum Umgang mit Symptomen und der Verträglichkeit von Medikamenten. Dieser Ratgeber fasst den aktuellen Wissensstand zusammen und soll Ihnen beim Umgang mit dem Meulengracht-Syndrom helfen.
Mit freundlichen Grüßen
Ihre Deutsche Leberhilfe e. V.

Inhalt

- Was ist das Meulengracht-Syndrom? S. 4
- Verbreitung S. 5
- Auslösende Faktoren S. 6
- Wie entsteht die Gelbsucht beim Meulengracht-Syndrom? S. 7
- Mögliche Beschwerden S. 11
- Meulengracht-Syndrom und Medikamentenverträglichkeit S. 16
- Ist das Meulengracht-Syndrom immer unproblematisch? S. 19
- Diagnostik S. 21
- Das Meulengracht-Syndrom als Überlebensvorteil S. 24
- Noch viele offene Fragen S. 24
- Aufruf an Betroffene und Ärzte: Mehr Aktivität ist nötig! S. 26

Stand: März 2020

Was ist das Meulengracht-Syndrom?

Das Meulengracht-Syndrom wird auch als Gilbert-Syndrom bezeichnet. Diese Synonyme beschreiben eine harmlose Stoffwechselstörung, bei der durch eine genetische Variation das Bilirubin langsamer abgebaut wird.

Die Störung wurde im Jahr 1901 erstmals vom Arzt Augustin Nicolas Gilbert beschrieben, auf den die Bezeichnung des „Gilbert-Syndroms" zurückgeht. Die Bezeichnung „Meulengracht-Syndrom" geht auf einen späteren Namensgeber zurück: den dänischen Arzt Jens Einar Meulengracht, welcher zu dieser Störung ausführliche Forschung betrieben hat. Im deutschsprachigen Raum wird meist der Begriff Meulengracht-Syndrom verwendet.

Der Begriff „Morbus (Morbus = Krankheit) Meulengracht" sollte nicht verwendet werden, da das Meulengracht-(Gilbert)-Syndrom keine Krankheit ist.

Der typische Befund eines Meulengracht-Syndroms ist eine episodische **Gelbverfärbung von Haut und Augenweiß** aufgrund eines Anstiegs des gelben Gallenfarbstoffs **Bilirubin.** Diese Gelbverfärbung wird auch **Gelbsucht** oder **Ikterus** genannt.

Das Bilirubin ist dabei als einziger Laborwert auffällig; andere Leberwerte wie z. B. Gamma-GT, GOT und GPT sind normal. Erhöhungen der zuletzt genannten Leberwerte dürfen deshalb auch nicht durch das Vorliegen eines Meulengracht-Syndroms erklärt werden (vgl. Seite 21).

Neben den Schüben von Gelbsucht berichten einige Betroffene von weiteren Symptomen wie z. B. Magen-Darm-Beschwerden, bei denen der Zusammenhang mit dem Syndrom nicht eindeutig geklärt ist (vgl. Seite 11).

Das Meulengracht-Syndrom verursacht keine Organschäden. Es gibt sogar Hinweise, dass diese genetische Variation das Risiko für bestimmte Herz- und Krebserkrankungen senkt und die Lebenserwartung erhöht (vgl. Seite 24).

Es gibt vage Hinweise, dass Menschen mit Meulengracht-Syndrom eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Bilirubin-Gallensteinen haben.
Einige Medikamente werden zudem bei Betroffenen langsamer abgebaut. Praktisch bedeutsam ist dies aber wahrscheinlich nur für zwei Medikamente aus der HIV- und Krebsmedizin: Atazanavir und Irinocetan (vgl. Seite 16).

Verbreitung

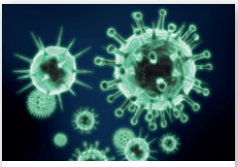
Das Meulengracht-Syndrom ist eine häufige Genvariation, die autosomal-rezessiv vererbt wird. „Autosomal-rezessiv" bedeutet, dass ein Meulengracht-Syndrom vorliegt, wenn ein Kind von beiden Eltern je ein verändertes Gen erbt.
Daher wird das Syndrom häufiger innerhalb der gleichen Familie gefunden. Je nach Untersuchung sind 4 bis 16 % der kaukasischen („weißen") Bevölkerung von einem Meulengracht-Syndrom betroffen. Oft fällt die Gelbverfärbung als Zeichen des Meulengracht-Syndroms erstmals in der Pubertät auf, weil sich bei Heranwachsenden die

Geschlechtshormone verändern; diese beeinflussen auch den Bilirubinstoffwechsel, was dann zu erhöhtem Bilirubin beitragen kann. Das Meulengracht-Syndrom fällt deshalb auch bei Männern häufiger auf als bei Frauen, zumal im männlichen Körper auch mehr Bilirubin produziert wird. Die Genvariation betrifft hingegen Männer und Frauen gleich häufig. Zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr ist das Syndrom häufiger anzutreffen und kann sich später im Leben wieder zurückbilden.

Auslösende Faktoren

Wenn Menschen ein Meulengracht-Syndrom haben, können verschiedene Faktoren dazu führen, dass es zu Episoden mit erhöhtem Bilirubin kommt. Hierzu gehören z. B. längeres Hungern oder Fasten. Wenn Betroffene ihre tägliche Kalorienaufnahme auf nur 400 kcal senken oder eine extrem fettarme Diät einnehmen, kann das Bilirubin im Blut hierdurch bereits deutlich ansteigen: Innerhalb von zwei Tagen können die Werte bis zu dreifach erhöht sein. Dies normalisiert sich oft innerhalb eines Tages, wenn Betroffene sich wieder normal ernähren.
Weitere Faktoren, die zu Schüben führen können, sind Flüssigkeitsmangel, vorübergehende Erkrankungen, wie z. B. Infektionen, Überanstrengung, Stress, Medikamentennebenwirkungen, Kater nach übermäßigem Alkoholkonsum, Menstruation und möglicherweise auch Schwangerschaften.
Diese auslösenden Faktoren gehen oft mit ähnlichen unspezifischen Symptomen einher, wie Erschöpfung, Übelkeit, Schwindel, Abgeschlagenheit oder Kopfschmerzen. Dies macht es schwierig zu unterscheiden, ob solche Symptome dann auf den Meulengracht-Schub oder auf die anderen auslösenden Faktoren zurückgehen (vgl. Seite 11).

Stress, Schlafmangel



grippale u. a. Infekte

Alkohol, Rauchen, Medikamente

langes Hungern oder Fasten

Menstruation, Schwangerschaft

Wie entsteht die Gelbsucht beim Meulengracht-Syndrom?

Erhöhtes Bilirubin im Blut ist die Ursache der Gelbsucht. Das Bilirubin entsteht durch den Abbau von roten Blutkörperchen. Diese haben nur eine begrenzte Lebenszeit und werden ständig neu gebildet; am Ende ihres Lebenszyklus werden sie abgebaut. Dieser Abbau findet vor allem in der Milz statt. Rote Blutkörperchen zerfallen, und es wird der rote Blutfarbstoff (Hämoglobin) freigesetzt. Das Hämoglobin wird zum Bilirubin abgebaut. Dies geschieht in zwei Schritten.

Die erste Version des Bilirubins ist noch fettlöslich. Diese Form des Bilirubins wird auch als „unkonjugiertes oder indirektes“ Bilirubin bezeichnet. Da es in der Form noch nicht wasserlöslich ist, kann es noch nicht so einfach an die wässrige Blutflüssigkeit abgegeben werden. Um wasserlöslich zu werden, wird das Bilirubin zunächst in die Leber transportiert und dort umgebaut. Für die Reise von der Milz in die Leber wird ein bestimmtes Bluteiweiß als Vehikel benutzt: das Albumin. Das Bilirubin bindet ans Albumin an, welches dieses dann zur Leber bringt.

In der Leber wird das fettlösliche Bilirubin wieder vom Albumin abgekoppelt. Die Leberzellen nehmen das Bilirubin auf und verarbeiten es so weiter, dass es wasserlöslich wird. Dabei bindet das Bilirubin an eine wasserlösliche Substanz an: die Glukoronsäure. Dieser Vorgang nennt sich **Glukuronidierung**. Danach kann das Bilirubin in die Gallenflüssigkeit ausgeschieden werden. Diese zweite, wasserlösliche Form des Bilirubins wird auch als „konjugiertes oder direktes“ Bilirubin bezeichnet.

Beim Meulengracht-Syndrom ist dieser zweite Schritt, also die Glukoronidierung gestört. Dies liegt daran, dass ein bestimmtes Enzym aufgrund einer vererbten Genvariation langsamer arbeitet. Enzyme sind Eiweißstoffe, die im Stoffwechsel eine wichtige Rolle spielen. Enzyme können verschiedene Vorgänge im Stoffwechsel beschleunigen oder überhaupt erst möglich machen. Das hier verantwortliche Enzym hat einen langen, schwer aussprechbaren Namen: Uridindiphosphat-(UDP)-Glucuronyltransferase. Weil dieses Enzym langsamer arbeitet, kann fettlösliches Bilirubin nicht mehr so gut in wasserlösliches Bilirubin umgewandelt werden. Es reichert sich im Blut an und kann dann zur Gelbsucht (Ikterus) führen.

Woher kommt dieser „Enzymfehler“? Dies ist in der menschlichen DNA begründet, unserer Erbinformation. Manchmal wird diese im Deutschen auch als „DNS“

Meulengracht-Syndrom

Ein Teilstück der DNS ist zu lang.

↓

Gestörte Aktivität des Enzyms UDP-Glucuronyltransferase.

↓

Fettlösliches (indirektes) Bilirubin wird schlechter in wasserlösliches (direktes) Bilirubin umgewandelt.

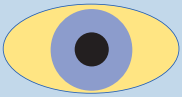
↓

Bilirubin wird schlechter abtransportiert.

↓

Bilirubin sammelt sich im Körper an.

↓



Gelbsucht (Ikterus)

bezeichnet. DNA (DNS) steht für Desoxyribonukleinsäure. Die DNA steuert Stoffwechselprozesse, darunter auch den Umbau von Bilirubin. Bei Menschen mit einem Meulengracht-Syndrom ist die DNA in der Regel an einer bestimmten Stelle länger als gewöhnlich. Dies verlangsamt auch den Stoffwechsel, der für den Umbau von Bilirubin verantwortlich ist.

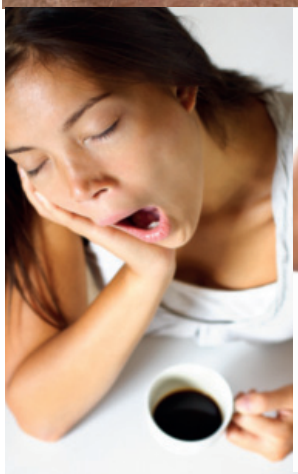
Dass die Funktion der UDP-Glucuronyltransferase eingeschränkt wird, liegt an einer Variation in der Erbinformation, also der DNA. Beim Meulengracht-Syndrom findet sich diese Genvariation in einer Promoter-Region der DNA. Diese Region steuert normalerweise das Ablesen der Erbinformation, um die UDP-Glucuronyltransferase aufzubauen. Diese Promoter-Region wird auch TATA-Box genannt, weil sie aus vielen Wiederholungen von Thymidinen (abgekürzt T) und Adeninen (abgekürzt A) besteht.

Beim Meulengracht-Syndrom besteht meistens eine Verlängerung der Erbinformation um zwei Nukleotide, einem Thymidin und einem Adenin. Das führt dazu, dass nicht wie beim Gesunden nur sechs Wiederholungen (TA6), sondern sieben Wiederholungen solcher TA-Abfolgen vorliegen (TA7). Dadurch wird die Glukuronidierungsfunktion der UDP-Glucuronyltransferase auf etwa 30 % des Wertes reduziert, der bei Personen ohne diese Genvariation vorliegt.

Neben der TA7-Mutation sind weitere seltenere Genvariationen beschrieben, die zum Bild eines Meulengracht-Syndroms führen können. Bei vermehrtem Anfall von Bilirubin aufgrund eines gesteigerten Blutzelluntergangs (hämolytische Episoden) kann die Gelbsucht verstärkt werden.

Mögliche Beschwerden

Die meisten Betroffenen mit Meulengracht-Syndrom haben nach heutigem Wissensstand wenige oder sogar keine Beschwerden.
Wie bereits oben beschrieben, werden Müdigkeit und Abgeschlagenheit bei Personen mit dem Meulengracht-Syndrom oft dann beschrieben, wenn ein Schub von Gelbsucht (Ikterus) auftritt. Einige Betroffene berichten von weiteren Beschwerden wie z. B. Verdauungsstörungen und Bauchkrämpfen. Diese Beschwerden können die Lebensqualität beeinträchtigen.
Es ist hierbei oft unklar, ob sich die Betroffenen wegen der Gelbverfärbung schlecht fühlen oder eher, weil sie eine



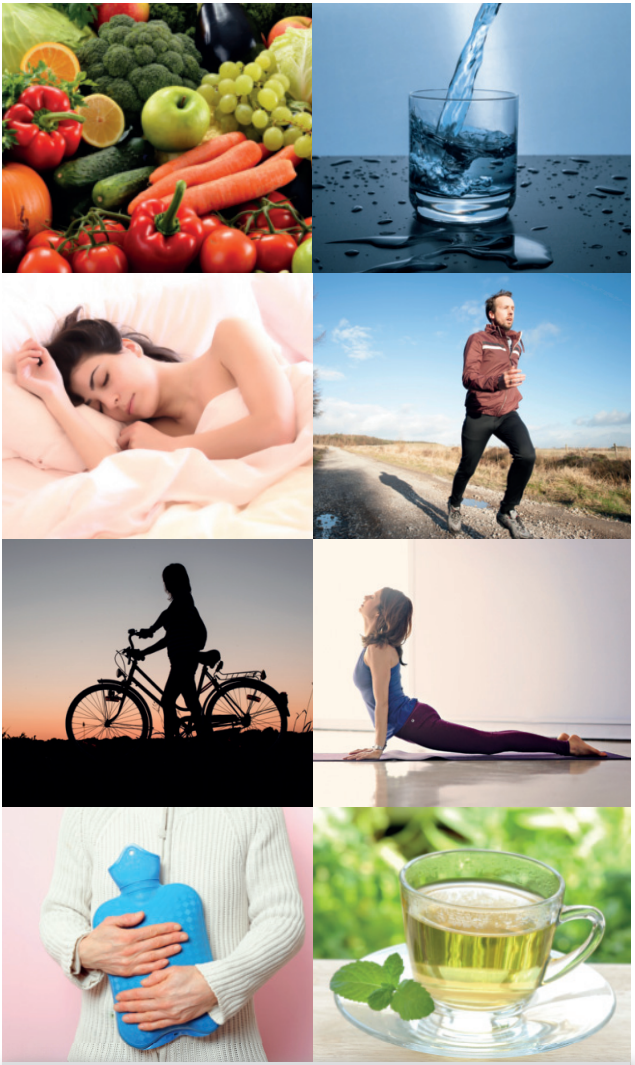
andere Erkrankung haben, die den ohnehin verzögerten Bilirubinabbau noch langsamer macht und zum vorübergehenden Schub der Gelbsucht führt. Studien kommen zu unterschiedlichen Aussagen: Während einige Veröffentlichungen die o. g. Symptome dem Meulengracht-Syndrom zuschreiben, konnten andere Studien keinen Zusammenhang von Beschwerden und erhöhtem Bilirubin feststellen.

Hungern und Flüssigkeitsmangel können, wie gesagt, zu Meulengrachtschüben führen; in dieses Bild passen Berichte von Betroffenen, dass eine gesunde Ernährung und vermehrte Flüssigkeitszufuhr die Gelbsucht verbessern können. Wollen Personen mit einem Meulengracht-Syndrom Gelbsuchtschübe verhindern, sollten sie daher Zeiten langen Hungerns vermeiden. Rauchen und übermäßiger Alkoholkonsum sollten ebenfalls gemieden werden, da sie auch im Verdacht stehen, Anstiege des Bilirubins zu begünstigen.

Bei Stress und Schlafmangel erleben viele Betroffene ebenfalls häufigere oder stärkere Schübe von Gelbsucht. Leider lässt sich Stress im Alltag nicht immer verhindern, aber mit allgemeinen Maßnahmen reduzieren: Entspannungsübungen können dem Stress entgegenwirken, wie z. B. Yoga, autogenes Training, Atemübungen, Shiatsu, Meditation und Ähnliches. Sportliche Aktivität ist für Gesundheit und Wohlbefinden generell nützlich – das gilt auch bei einem Meulengracht-Syndrom.

Bislang gibt es nur wenige Studien, welche die Lebensqualität und Beschwerden bei Personen mit einem Meulengracht-Syndrom untersucht haben.

Eine kleine Studie aus Ägypten (Kamal et al., 2019) zeigte Daten, welche die Lebensqualität von Betroffenen mit der Allgemeinbevölkerung verglichen. Hierbei wurden neben Laboruntersuchungen auch sogenannte SF36-Fragebögen eingesetzt, welche wissenschaftlich anerkannt sind und 36 Fragen zu Lebensqualität und Fähigkeit zum Funktionieren



Es gibt keine spezifische Therapie für das Meulengracht-Syndrom. Einige Maßnahmen können jedoch Schüben entgegenwirken oder diese lindern: Dazu gehören gesunde Ernährung, genug Flüssigkeitszufuhr, regelmäßiger Schlaf, Sport, Entspannungsübungen gegen Stress und allgemeine Hausmittel bei Symptomen.

im Alltag stellen. Die Ergebnisse solcher Fragebögen erlauben dann einen Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung. In die Studie waren 83 Patienten mit alleinigem Meulengracht-Syndrom eingeschlossen; 18 weitere Patienten hatten sowohl ein Meulengracht-Syndrom als auch eine ausgeheilte Hepatitis-C-Infektion in der Vorgeschichte; verglichen wurden diese mit einer Kontrollgruppe von 100 Gesunden.

Die Studie kam zu interessanten Erkenntnissen. Da die Teilnehmerzahl relativ klein war, könnte dabei aber auch der Zufall eine gewisse Rolle gespielt haben. Schwangerschaften und chirurgische Eingriffe könnten bei einem Meulengracht-Syndrom demnach ebenfalls zu Gelbsucht-Schüben führen.

Ein Vitamin-D3-Mangel wurde in der Studie ebenfalls etwas gehäuft bei Personen mit einem Meulengracht-Syndrom gesehen. Trotz der kleinen Teilnehmerzahl sind diese Ergebnisse interessant und sollten in größeren Studien überprüft werden. Derzeit gibt es bei Meulengracht keine generelle Empfehlung zur Einnahme von Vitamin-D3-Präparaten. Falls Betroffene jedoch (leider auf eigene Kosten) ihr Blut untersuchen lassen und sich dabei ein Mangel herausstellt, kann eine Vitamin-D3-Gabe sinnvoll sein – egal ob der Mangel etwas mit dem Meulengracht-Syndrom zu tun hat oder aus anderen Gründen, wie z. B. Lichtmangel. Vitamin D3 wird mithilfe des Sonnenlichts gebildet, und ein Mangel ist in westlichen Ländern auch in der Allgemeinbevölkerung häufig.

Es gibt keine spezifische Therapie der Gelbsuchtschübe bei einem Meulengracht-Syndrom.

Allgemein wohltuende Maßnahmen wie z. B. Wärmflaschen oder Magentees bei Bauchkrämpfen sind unbedenklich. Meist gehen die Gelbsuchtschübe wieder zurück, wenn die auslösende Ursache wie virale Infekte oder Hungerepisoden vorüber sind.

Ob pflanzliche Mittel wie z. B. Silymarin (Mariendistel) oder Artischocken zu einer Linderung beitragen, ist unklar und eher fraglich. Einzelne Meulengracht-Betroffene haben der Leberhilfe berichtet, dass Mariendistel- oder Artischockenpräparate das Befinden verbessern, wobei es sich hier jedoch auch um Placeboeffekte handeln könnte. Beim Meulengracht-Syndrom gibt es keine Studiendaten zur Wirkung von Artischocken- oder Mariendistelpräparaten. Für die Gabe von Artischockenpräparaten existieren auch für Lebererkrankungen keine Untersuchungsergebnisse, die eine positive Wirkung zeigen. Mariendistelpräparate in oraler Form zeigten in Labor- und Mäusestudien eine leberschützende Wirkung, wirkten in Menschenstudien bei anderen Lebererkrankungen (z. B. Hepatitis C, Alkoholzirrhose oder PBC) aber nicht besser als Placebo.

In den 1970er-Jahren wurde beobachtet, dass die Gabe von Phenobarbital erhöhte Bilirubinwerte senken kann; dies wird beim harmlosen Meulengracht-Syndrom jedoch praktisch nicht eingesetzt.

Wenn Personen mit einem Meulengracht-Syndrom an Migräne oder anderen Schmerzen leiden, dürfen diese grundsätzlich auch Schmerzmittel einnehmen – in der jeweils empfohlenen Dosierung. Dies erklärte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) im Dezember 2019, welche auch zur Sicherheit weiterer Medikamente Stellung nahm (siehe nächste Seite).

Meulengracht-Syndrom und Medikamentenverträglichkeit

Manche Arzneimittel werden über den gleichen Stoffwechselweg verarbeitet wie das Bilirubin: die oben beschriebene Glukuronidierung. Aus diesem Grund gab es lange Zeit Bedenken, dass solche Arzneimittel beim Meulengracht-Syndrom eventuell langsamer abgebaut werden, sich hierdurch im Körper anreichern und dadurch Überdosierungen entstehen.

Dieses Problem war zunächst für eine ganze Reihe von Medikamenten diskutiert worden, welche über den o. g.

Glukoronidierungsprozess abgebaut werden – darunter Atazanavir, Atorvastatin, Buprenorphin, Estradiol, Ethinylestradiol, Gemfibrozil, Ibuprofen, Indinavir, Irinotecan, Ketoprofen, Paracetamol und Simvastatin. Für die meisten Arzneimittel einschließlich Paracetamol und Ibuprofen hat sich diese Sorge aber nicht bestätigt.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) erklärte Ende 2019, dass diese in Normaldosis eingenommen werden können, während die Fachinformation von Paracetamol noch zu Vorsicht und niedrigeren Dosierungen rät. Eine kleine Studie vor über 20 Jahren zeigte,

dass einige (aber nicht alle) Meulengracht-Patienten Paracetamol etwas langsamer abbauen. Bislang sind beim Meulengracht-Syndrom aber keine Fälle bekannt, bei denen normale Paracetamol-Dosierungen zu Leberproblemen geführt haben. Entwarnung gab die AkdÄ daher auch für Ibuprofen und Paracetamol.

Wie die AkdÄ erklärte, sind in Deutschland Probleme in der Praxis nur für zwei Medikamente bekannt: Das Chemotherapeutikum **Irinotecan** sowie das HIV-Medikament **Atazanavir** werden bei Personen mit einem Meulengracht-Syndrom langsamer abgebaut; hierdurch können hohe Medikamentenspiegel entstehen, welche möglicherweise zu verstärkten Nebenwirkungen dieser beiden Präparate führen. Ist der Einsatz dieser Medikamente unbedingt notwendig, kann es sinnvoll sein, vor einer Therapie die Meulengracht-Diagnose mit einem Gentest zu überprüfen.

Im Jahr 2019 wurde in einer ägyptischen Studie (Kamal et al.) beobachtet, dass Narkosemittel oder Hepatitis-C-Medikamente ebenfalls Schübe von Gelbsucht auslösen können, wenn Patienten gleichzeitig ein Meulengracht-Syndrom haben. Es wurden in der Studie keine Details genannt, um welche Substanzen es sich handelte, und hierzulande sind uns solche Beobachtungen aktuell nicht bekannt. Derzeit erwähnen die Fachinformationen der in Deutschland erhältlichen Hepatitis-C-Medikamente keinen Zusammenhang mit dem Meulengracht-Syndrom; auch für gängige Narkosemittel, wie z. B. Propofol, werden keine Zusammenhänge mit Meulengracht erwähnt.

Es ist wichtig, zur Medikamentenverträglichkeit beim Meulengracht-Syndrom weitere Daten zu sammeln. Auch einzelne Betroffene können zu diesem Lernprozess beitragen. Wenn Sie als Meulengracht-Betroffene mit einem Medikament Probleme entwickeln (wie z. B. eine Gelbsucht), sprechen Sie bitte zunächst Ihre Ärztin oder Ihren Arzt an. Bei neu beobachteten Nebenwirkungen sollte

auch eine offizielle „Verdachtsmeldung" gemacht werden. Eine solche Meldung kann über verschiedene Wege erfolgen: über behandelnde Ärzte, Apotheker oder die Herstellerfirma des Arzneimittels.

Online gemeldet werden können Nebenwirkungen auch über das Portal „nebenwirkungen.pei.de" des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), ebenso über die Webseite *nebenwirkungen.de* der Firma Medikura oder das Portal *akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/* der AkdÄ. Das BfArM ist für Nebenwirkungsmeldungen auch telefonisch unter 0228/2073900 bzw. per E-Mail unter *uaw@bfarm.de* erreichbar.

Möglicherweise sind dann weitere Untersuchungen nötig, um den Verdacht auf diese Nebenwirkung genauer zu prüfen. Wenn sich dabei herausstellt, dass hier eine neue und noch unbekannte Nebenwirkung entdeckt wurde, kann dies dazu führen, dass z. B. der Beipackzettel um entsprechende Hinweise erweitert wird.

Ist das Meulengracht-Syndrom immer unproblematisch?

Das Meulengracht-Syndrom führt nicht zu Organschäden. Gelbsucht ist als Symptom bekannt, während der Zusammenhang mit anderen Symptomen nicht eindeutig geklärt ist. Eine Reihe von Beschwerden wie Müdigkeit, Verdauungsstörungen, Magenkrämpfe etc. werden in einigen Veröffentlichungen dem Meulengracht-Syndrom zugeschrieben. Wenn Betroffene bei einer stärkeren Gelbverfärbung weitere Beschwerden haben, könnten diese mitunter durch eine andere Erkrankung, Hunger, Alkohol oder Medikamente bedingt sein, welche ggf. auch gerade für den Schub verantwortlich sind.

Eine besondere Situation besteht, wenn neben dem Meulengracht-Syndrom gleichzeitig eine andere Erkrankung vorliegt, die zu einer **Hämolyse** führt: Hämolyse ist eine Blutarmut durch vermehrte/verfrühte Auflösung der roten Blutkörperchen (Erythrozyten), wodurch auch Bilirubin verstärkt anfällt. Hämolytische Erkrankungen sind z. B. der **Neugeborenen-Ikterus, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Thalassämie, Sphärozytose** oder **Crigler-Najjar-Syndrom**. Liegt eine zusätzliche hämolytische Erkrankung vor, können Meulengracht-Betroffene deutlich höhere Bilirubinwerte aufweisen, als dies bei anderen Meulengracht-Betroffenen ohne hämolytische Erkrankungen der Fall ist. Sind die Bilirubinwerte dauerhaft sehr deutlich erhöht, könnte in diesen Zusammenhängen das Risiko von Bilirubin-Gallensteinen erhöht sein. Meulengracht könnte zudem Laborergebnisse verfälschen, wenn gleichzeitig eine andere chronische Leberkrankheit vorliegt. Bei Personen mit einem Meulengracht-Syndrom sind erhöhte Bilirubinwerte harmlos und kein Grund zur Beunruhigung. Liegt *kein* Meulengracht-Syndrom vor,

haben erhöhte Bilirubinwerte eventuell andere Ursachen, die abgeklärt werden sollten. Insbesondere bei Patienten mit einer chronischen Leberkrankheit oder Leberzirrhose ist ein erhöhtes Bilirubin oft ein Warnzeichen für eine Verschlechterung der Leberfunktion (drohendes Leberversagen). Wenn bei Personen sowohl ein Meulengracht-Syndrom als auch eine chronische Lebererkrankung vorliegen, ist es u. U. schwierig, die Bedeutung von erhöhten Bilirubinwerten einzuschätzen.

Gefährlich wird es, wenn die Meulengracht-Diagnose ein Irrtum ist und eine ernste andere Erkrankung übersehen wird, die ebenfalls zu Bilirubinanstiegen führen kann (vgl. hierzu das Kapitel zur Diagnostik auf der folgenden Seite). Grundsätzlich sollten außer dem Bilirubin alle anderen Laborwerte bei Personen mit einem Meulengracht-Syndrom normal sein. Sind noch andere Laborwerte auffällig, muss eine andere Ursache gesucht werden, da ein Meulengracht-Syndrom nur alleinig erhöhte Bilirubinwerte erklärt. Auch „leicht erhöhte Leberwerte" sind nicht durch ein Meulengracht-Syndrom zu erklären. Anders als bei vielen Leber- oder Gallenerkrankungen führt die Bilirubinerhöhung bei Personen mit einem Meulengracht-Syndrom nicht zum Juckreiz. Liegt also bei Personen mit einem Meulengracht-Syndrom ein Juckreiz vor, muss nach einer anderen Ursache gesucht werden.

Diagnostik

a) Serologische Laborwerte und typisches Verhalten des Bilirubins

Beim Meulengracht-Syndrom sind nur die Bilirubinwerte erhöht, wobei man das Gesamtbilirubin noch in die Untergruppen des konjugierten und des unkonjuigierten Bilirubins aufschlüsseln kann. Genau genommen können beim Meulengracht-Syndrom das unkonjugierte Bilirubin und das Gesamt-Bilirubin erhöht sein. Das unkonjugierte Bilirubin ist dabei in der Regel nicht höher als 3 mg/dL und das Gesamt-Bilirubin nicht höher als 4–5 mg/dL. Alle anderen Leberwerte sind beim Meulengracht-Syndrom

normal: Unauffällig sind sowohl das Blutbild, die Serumgallensäuren, GOT, GPT, AP, Gamma-GT, Serum-Albumin, LDH sowie Gamma-Globulin. In der Regel wird die Meulengracht-Diagnose bereits vermutet, wenn Betroffene berichten, sie würden nach längeren Hungerperioden Gelbsuchtschübe bekommen, die dann nach normaler Nahrungsaufnahme wieder verschwinden.

Früher wurde zur Bestätigung der Diagnose gelegentlich ein Fastentest durchgeführt. Eine Kalorienreduktion auf 600 kcal täglich führt beim Meulengracht-Syndrom in der

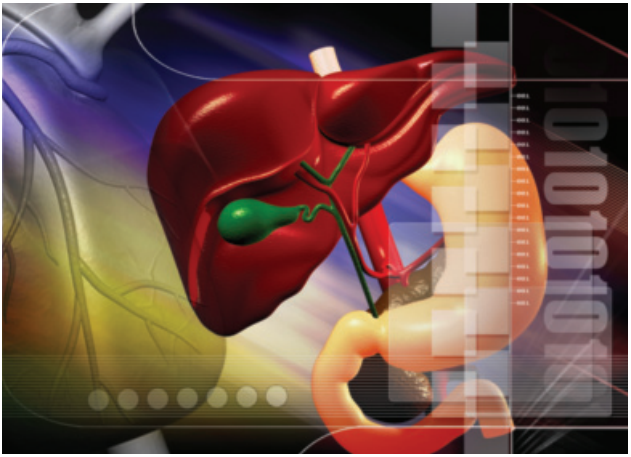
Regel zu einem Anstieg des Bilirubins, das innerhalb weniger Stunden nach einer regulären Mahlzeit wieder abfällt. Ein „Provokationstest" mit intravenöser Gabe von Nikotinsäure wird heutzutage nicht mehr durchgeführt.

b) Gentest, wenn man es genau wissen will

Ein spezieller Gentest, der nach typischen Variationen im Gen der UDP-Glucuronyltransferase sucht, wird in der Regel nicht als notwendig erachtet. Ein solcher Test kann sinnvoll sein, wenn man es genau wissen will, z. B. aus persönlicher Neugier oder vor einer Tumortherapie mit Irinotecan. Ein solcher Gentest ist aufwendiger. Zunächst müssen Patienten ihre schriftliche Einwilligung erteilen, damit überhaupt eine solche genetische Untersuchung bei ihnen durchgeführt werden darf. Das Blut wird hier mithilfe eines PCR-Tests untersucht, und es kann etwa zwei Wochen dauern, bis Ergebnisse vorliegen.

c) Differenzialdiagnostik bei offenen Fragen

Wenn noch andere Leber- oder Laborwerte auffällig sein sollten oder Beschwerden vorliegen, die untypisch für ein Meulengracht-Syndrom sind, sollte die Diagnose kritisch hinterfragt werden. Vielleicht handelt es sich nicht – oder nicht nur – um ein harmloses Meulengracht-Syndrom.
Hier sollten weitere Ursachen ausgeschlossen werden, die ebenfalls zu erhöhtem Bilirubin und Gelbsucht führen können. Wichtig ist, u.a. eine Leberzirrhose, eine Fettleber oder eine Virushepatitis auszuschließen.
Wenn bei Ihnen eine **Zirrhose** bekannt ist und Ihr Bilirubin immer weiter steigt, ist dies sehr wahrscheinlich nicht die Folge eines Meulengracht-Syndroms, sondern eher ein Warnsignal für die Verschlechterung der Leberfunktion. Lassen Sie sich in dem Fall zügig in einer Facharztpraxis oder in einer Klinik für Gastroenterologie/Hepatologie beraten. Vermeiden Sie als Zirrhosepatient im Arztgespräch



bitte das „Meulengracht"-Wort! Es könnte sonst zu Missverständnissen kommen, und ggf. wird der Ernst der Lage unterschätzt.

Ein weiterer Grund für erhöhtes Bilirubin kann eine Hämolyse sein (Blutarmut durch vermehrte/verfrühte Auflösung der Erythrozyten); eine Hämolyse ist ernst zu nehmen und kann bei verschiedenen Grunderkrankungen auftreten, darunter bei Tumoren, Erb- und Autoimmunkrankheiten sowie Vergiftungen und Infektionen; hier ist immer eine weitere Abklärung wichtig.

Zwei sehr seltene Differenzialdiagnosen sind das **Dubin-Johnson-Syndrom** und das **Rotor-Syndrom**, welche ebenfalls durch einen erblichen Defekt zu Bilirubinanstiegen führen, aber wie das Meulengracht-Syndrom keine organischen Schäden verursachen.

Sehr selten, aber ernst ist das **Crigler-Najjar-Syndrom** bei Neugeborenen. Beim Typ 1 kommt es zu extremen Bilirubinanstiegen, die zu lebensbedrohlichen Hirnschäden führen können (Kernikterus); eine rasche Lebertransplantation ist oft der einzige Ausweg. Der Typ 2 des Crigler-Najjar-Syndroms ist weniger aggressiv und hat eine deutlich bessere Langzeitprognose.

Das Meulengracht-Syndrom als Überlebensvorteil

Das Meulengracht-Syndrom ist eine gutartige Stoffwechselstörung, die weder zu Organschäden führt noch die Lebenserwartung verkürzt. Im Jahr 2013 wurde eine große britische Studie veröffentlicht, welche bei Menschen mit einem Meulengracht-Syndrom sogar eine bessere Lebenserwartung zeigte als in der Allgemeinbevölkerung. Eine mögliche Erklärung dafür ist die Tatsache, dass das Bilirubin sogenannte „antioxidative" Eigenschaften hat und so dem Risiko von Arteriosklerose und den damit verbundenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen entgegenwirkt. Möglicherweise treten auch bestimmte Tumoren wie Non-Hodgkin-Lymphome oder Uteruskarzinome seltener bei Menschen mit Meulengracht-Syndrom auf.

Noch viele offene Fragen

Leider ist das Interesse in der Hepatologie am Meulengracht-Syndrom seit Jahren sehr gering; auch in der Forschung gibt es – mit wenigen Ausnahmen – kaum Wissenschaftler, welche sich mit dieser Stoffwechselstörung auseinandersetzen.
In der Patientenberatung der Deutschen Leberhilfe e.V. sehen wir jedoch immer wieder, dass bei einer Untergruppe von Meulengracht-Betroffenen ein starker Leidensdruck besteht. Oft wird die Stoffwechselstörung in der Praxis mit den Worten abgetan „das macht doch nichts" oder „das ist nur ein kosmetisches Problem", und Betroffene werdem damit schon wieder aus der Praxis entlassen. Bei Patienten mit starken Beschwerden führt dies zum Teil zu erheblicher Frustration. Einige Betroffene berichteten der Deutschen

Leberhilfe e. V. auch, dass sie sich bei Meulengracht-Schüben in dieser Zeit sozial zurückziehen – entweder aufgrund ihres schlechten Befindens oder aus Schamgefühlen aufgrund der Gelbsucht. Außenstehende begegnen Betroffenen mit Gelbsucht z. T. mit Unverständnis und Ausgrenzung, da sie irrtümlicherweise eine ansteckende Erkrankung dahinter vermuten.

Einzelne Betroffene berichten der Deutschen Leberhilfe e. V. von solch ausgeprägten Beschwerden, dass sie kaum oder nicht mehr in der Lage sind, ihren Alltag zu bewältigen. Nicht immer ist in diesen Gesprächen sofort klar, ob jemand tatsächlich nur ein Meulengracht-Syndrom hat oder ob mitunter vielleicht eine zusätzliche Krankheit vorliegt, wie z. B. eine Sichelzellanämie oder eine Zirrhose aufgrund einer chronischen Lebererkrankung. Auf Nachfrage stellt sich manchmal heraus, dass noch andere Laborwerte auffällig sind, wie z. B. zu niedrige Erythrozyten (Hinweis auf Anämie) oder erhöhte Leberwerte wie GOT, GPT, Gamma-GT oder alkalische Phosphatase. Spätestens dann sollte noch einmal eine internistische oder gastroenterologische Abklärung erfolgen. Das Meulengracht-Syndrom erklärt ausschließlich erhöhte Bilirubinwerte.

Es ist wichtig, Betroffene darüber aufzuklären, wie das Meulengracht-Syndrom zu Gelbsuchtschüben führt und welche Faktoren diese auslösen können. Dies kann Betroffenen helfen, keine falschen Ängste zu entwickeln und ggf. auch gelassener mit eventuell auftretenden Beschwerden umzugehen; Symptome beim Meulengracht-Syndrom sind möglich, doch nicht immer gehen diese ursächlich auf das Syndrom zurück.

Aufruf an Betroffene und Ärzte: Mehr Aktivität ist nötig!

In den letzten Jahrzehnten hat sich im Bereich des Meulengracht-Syndroms nur sehr wenig getan. Es ist Zeit, dies zu ändern. Die Betroffenen haben einen hohen Aufklärungsbedarf. Sind Sie von Meulengracht-Gilbert-Syndrom betroffen? Haben Sie eigene interessante Erfahrungen gemacht, insbesondere die Ihnen beim Umgang mit Symptomen geholfen haben? Erleben Sie Symptome oder Probleme, die in unserer Broschüre nicht erwähnt sind? Bitte nehmen Sie mit uns Kontakt auf! Denn bei der Leberhilfe lernen nicht nur die Patienten von uns, sondern auch wir in unseren Gesprächen mit Patienten. Bislang kennen wir keine aktiven Selbsthilfegruppen im Bereich des Meulengracht-Syndroms. Wenn Sie betroffen sind und dies ändern möchten, melden Sie sich bitte ebenfalls bei uns! Der Bedarf ist da und es ist Zeit, dass engagierte Betroffene hier den Anfang machen. Wenn Sie eine Selbsthilfegruppe gründen möchten, stehen wir Ihnen gerne beratend zur Seite. Unsere Kontaktdaten finden Sie auf der Rückseite dieser Broschüre.

Wir bitten mitlesende Ärzte und Wissenschaftler, die ein neues Forschungsthema suchen: Wir würden uns freuen, wenn wir Ihr Interesse für diese weit verbreitete Stoffwechselstörung wecken könnten! Es gibt hier noch einiges zu erforschen; Sie haben die Möglichkeit, die Situation einer großen Untergruppe von Meulengracht-Betroffenen zu verbessern, für die es belastende Beschwerden und wenig konkrete Empfehlungen zur Linderung gibt. Insbesondere der Einfluss auf die Lebensqualität sollte bei größeren Patientengruppen erfragt und unterstützende Maßnahmen zur Beschwerdenlinderung besser erforscht werden.

Ihre Deutsche Leberhilfe e. V.

Literatur:

Esteban A et al.: Heterogeneity of paracetamol metabolism in Gilbert's syndrome. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1999 Jan-Mar;24(1):9-13.

Kamal S et al.: The frequency, clinical course, and health related quality of life in adults with Gilbert's syndrome: a longitudinal study. BMC Gastroenterology (2019) 19:22. https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-019-0931-2. Zuletzt abgerufen am 4.2.2020.

Rascher W: Paracetamol beim Morbus Meulengracht. Arzneiverordnung in der Praxis. 13. Dezember 2019. https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/vorab/20191213-Paracetamol.pdf. Zuletzt abgerufen am 4.2.2020.

Viveksandeep TC; Savio J: Gilbert Syndrome. Last Update: April 11, 2019. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470200/ Zuletzt abgerufen am 4.2.2020.

Marschall HU et al: Gallstone disease in Swedish twins is associated with the Gilbert variant of UGT1A1. Liver Int. 2013 Jul;33(6):904–8.

In eigener Sache

Die Deutsche Leberhilfe e. V. ist ein gemeinnütziger Verein und finanziert sich über Mitgliedsbeiträge und Spenden. Mit Spenden oder einer Mitgliedschaft helfen Sie mit, dass wir unsere Beratung auch weiterhin anbieten und anderen Betroffenen helfen können.

Deutsche Leberhilfe e. V.

Spendenkonto:

IBAN: DE95265522860000124800

BIC: NOLADE21MEL

Wenn Sie zu Lebererkrankungen weitere Fragen haben oder Fachpraxen bzw. Kliniken in Ihrer Nähe suchen, können Sie sich gerne an uns wenden.

Deutsche Leberhilfe e. V.
Krieler Str. 100
50935 Köln
Tel 0221/2829980
Fax 02 21/28 29 981
www.leberhilfe.org
info@leberhilfe.org

Wir danken dem BKK Dachverband für die Förderung dieser Broschüre.