

die Schulter ausstrahlen. Im Gegensatz zu intestinalen Koliken sind die Schmerzen nicht wellenförmig, sondern von gleichbleibender Intensität. In der Mehrzahl der Fälle werden Gallenkoliken von Übelkeit und Erbrechen begleitet, ausgelöst durch den Dehnungsreiz und vermittelt über den N. vagus.

► **Cholestase.** Eine Cholestase wird nicht nur beim Verschluss des Ductus choledochus beobachtet. Sie kann – flüchtig – gelegentlich auch bei einer Gallenblasenkolik (Verschluss des Ductus cysticus) auftreten. Ursächlich wird eine vagal vermittelte hypertone Funktionsstörung des Sphincter Oddi angenommen.

## Dyskinesie

► **Ursache.** Infolge einer Funktionsstörung des Sphincter Oddi kommt es bei der Dyskinesie zu einem intermittierenden Druckanstieg im Gallengangsystem. Die Schmerzen werden durch einen Dehnungsreiz ausgelöst, Übelkeit und Erbrechen über den N. vagus vermittelt.

Hypertone Funktionsstörungen (Spasmen) werden durch einen erhöhten basalen Sphinktertonus und durch hohe Amplituden der phasischen Kontraktionen hervorgerufen. Zeichen einer neuromuskulären Koordinationsstörung sind spontan auftretende schnelle phasische Kontraktionen („Tachyoddie“), eine erhöhte Anzahl von retrograden Kontraktionen und eine paradoxe Reaktion auf Cholezystokinin, das unter physiologischen Bedingungen den basalen Sphinktertonus senkt und die phasischen Kontraktionen hemmt [15], [69].

► **Klinik.** Führendes Symptom der Gallenwegsdyskinesie sind Schmerzen im Epigastrium oder im rechten Oberbauch, die von Übelkeit und Erbrechen und von einem geringen und flüchtigen Anstieg der Cholestaseparameter im Serum begleitet werden können.

## 30.4 Spezielle Pathophysiologie der Gallenwege

### 30.4.1 Steinerkrankungen

#### Merke

Die Prävalenz der Cholezystolithiasis liegt in Mitteleuropa bei etwa 10 % der Bevölkerung, woraus sich für Deutschland eine Zahl von etwa 8 Mio. Gallensteinträgern ableiten lässt [17].



## Risikogruppen

► **Cholesterinsteine.** Gallensteine sind im Kindesalter sehr selten. Ultraschografische Studien zeigen ein höheres Risiko von 2:1 bei Frauen und eine mit dem Alter zunehmende Prävalenz; 30–40 % der Männer und Frauen

über 60 Jahre haben Gallensteine. Prädisponierende Faktoren sind neben Adipositas, Schwangerschaft und oralen Kontrazeptiva auch Zeiten rascher Gewichtsreduktion. Der Geschlechtsunterschied ist nach der Pubertät besonders deutlich und wird nach dem 60. Lebensjahr geringer. Die genannten Risikogruppen betreffen Cholesterinsteinträger. Sie sind in der allgemein akzeptierten 5-F-Formel „female, forty, fat, fertile, fair“ einprägsam zusammengefasst. Die Risikofaktoren und Erkrankungen, die eine Bildung von Cholesterinsteinen begünstigen, und ihre pathophysiologischen Mechanismen sind ► Tab. 30.1 zu entnehmen.

► **Genetische Disposition.** Für eine genetische Disposition spricht, dass Verwandte 1. Grades eines Gallensteinträgers ein 4,5-mal höheres Risiko haben, Gallensteine zu entwickeln, als Kontrollpersonen [7]. Die unterschiedliche Prävalenz der Cholezystolithiasis innerhalb einzelner ethnischer Gruppen weist – auch unter Berücksichtigung von exogenen Faktoren – ebenfalls auf prädisponierende genetische Einflüsse hin. Die höchste Prävalenz wurde mit 49 % bei nordamerikanischen Pima-Indianern ermittelt [36].

► **Schwarze Pigmentsteine.** Ursache von schwarzen Pigmentsteinen ist in erster Linie eine Hämolyse infolge von hämolytischen Anämien. Patienten mit Sichelzellanämie entwickeln in 50 %, solche mit Sphärozytose in 40 % bereits im 2. Lebensjahrzehnt eine Cholezystolithiasis [36]. Auch Patienten mit mechanischen Herzklappen haben infolge der chronischen Hämolyse ein erhöhtes Steinrisiko [26]. Ebenso sind bei Leberzirrhose Gallensteine doppelt so häufig wie bei einem Vergleichskollektiv. Ursächlich werden eine chronische oder intermittierende Hämolyse, eine gestörte Glukuronidierung von Bilirubin und eine verminderte Gallensäuresekretion, die zusätzlich zur Destabilisierung der Galle beitragen kann, angeführt [36].

► **Braune Pigmentsteine.** Braune Pigmentsteine sind hauptsächlich in Ostasien verbreitet und finden sich bei der westlichen Bevölkerung vorwiegend in den Gallenwegen. Sie werden hier gehäuft bei Strikturen (z. B. nach Cholezystektomie) oder Fehlbildungen (z. B. Caroli-Syndrom und Duodenaldivertikel) mit Stase und rezidivierenden bakteriellen Infektionen (insbesondere E. coli) angetroffen (Kap. 30.3.1). Die in Ostasien beobachteten braunen Pigmentsteine sind Folge von parasitären Erkrankungen der Gallenwege (z. B. Ascariden, Clonorchis sinensis) mit sekundären bakteriellen Infektionen [7], [36].

## Komplikationen

► **Häufigkeit von Komplikationen.** Der Großteil der Gallenblasensteine wird als Zufallsbefund im Rahmen einer sonografischen Untersuchung oder bei der Autopsie entdeckt. Die kumulative Wahrscheinlichkeit, dass „stumme Steine“ im Laufe der Jahre symptomatisch werden, wird –

basierend auf Langzeitbeobachtungen in den USA – nach 5 Jahren mit 10%, nach 10 Jahren mit 15% und nach 15 und 20 Jahren gleichermaßen mit 18% angegeben. Schwerwiegende Komplikationen (z. B. akute Cholezystitis, akute Pankreatitis) traten selten (in 2,4%) und nach vorangegangenen Koliken auf [19]. In einer weiteren Studie aus den USA [60] wurden diese Befunde bestätigt. Innerhalb von 5 Jahren wurden 10% der Patienten symptomatisch, 2,2% entwickelten schwerwiegende Komplikationen. Demgegenüber mussten 10% der Patienten mit symptomatischen Gallensteinen (Intervall zwischen Diagnosestellung und Operation im Mittel 4 Jahre) wegen einer akuten Cholezystitis oder eines Verschlussikterus operiert werden.

### The story behind

Aus diesen und anderen Studien geht hervor, dass zufällig entdeckte Gallensteine in der überwiegenden Mehrzahl (etwa 75–80 %) klinisch asymptomatisch bleiben, sich die symptomatische Cholelithiasis in etwa 90 % der Fälle zunächst durch rezidivierende Gallenkoliken manifestiert, bevor Komplikationen auftreten, und dass Patienten mit symptomatischer Cholelithiasis (Koliken) ein vielfach höheres Risiko haben, an Komplikationen zu erkranken, als asymptomatische Steinträger [7], [36], [64].

► Abb. 30.2 gibt eine Übersicht über den Verlauf und die Komplikationen der Cholelithiasis. Als häufigste Komplika-

kation ist die akute Cholezystitis anzuführen (Kap. 30.4.2).

► **Choledocholithiasis.** Gallengangsteine stammen in der Regel aus der Gallenblase. Seltener werden sie primär in den Gallenwegen gebildet (Kap. 30.3.1). In Studien, die im Rahmen einer Cholezystektomie durchgeführt wurden, fand sich bei 7–20% der Patienten gleichzeitig auch eine Choledocholithiasis. Die Häufigkeit nimmt mit dem Alter zu und steigt insbesondere nach dem 60. Lebensjahr deutlich an [46]. Infolge einer Obstruktion der Gallenwege durch Gallengangskonkremente kann es zu Cholestase, Cholangitis und akuter biliärer Pankreatitis kommen.

► **Mirizzi-Syndrom.** Das Mirizzi-Syndrom ist eine besondere und seltene Form eines Verschlussikterus. Hierbei wird der Ductus hepaticus communis durch einen im Ductus cysticus oder im Gallenblasenhals liegenden Gallenstein komprimiert. Das Mirizzi-Syndrom äußert sich durch die Symptome einer Cholezystitis bzw. einer rezidivierenden Cholangitis.

### Postcholezystektomie-Syndrom

Fortbestehende Oberbauchbeschwerden nach Cholezystektomie können durch in den Gallengängen verbliebene oder neu aufgetretene Konkreme, Gallengangs- oder Papillenstenosen und -strikturen oder Spasmen verursacht werden. Insbesondere bei erhöhten Werten für ALT oder GGTU muss an diese Ursachen gedacht werden.

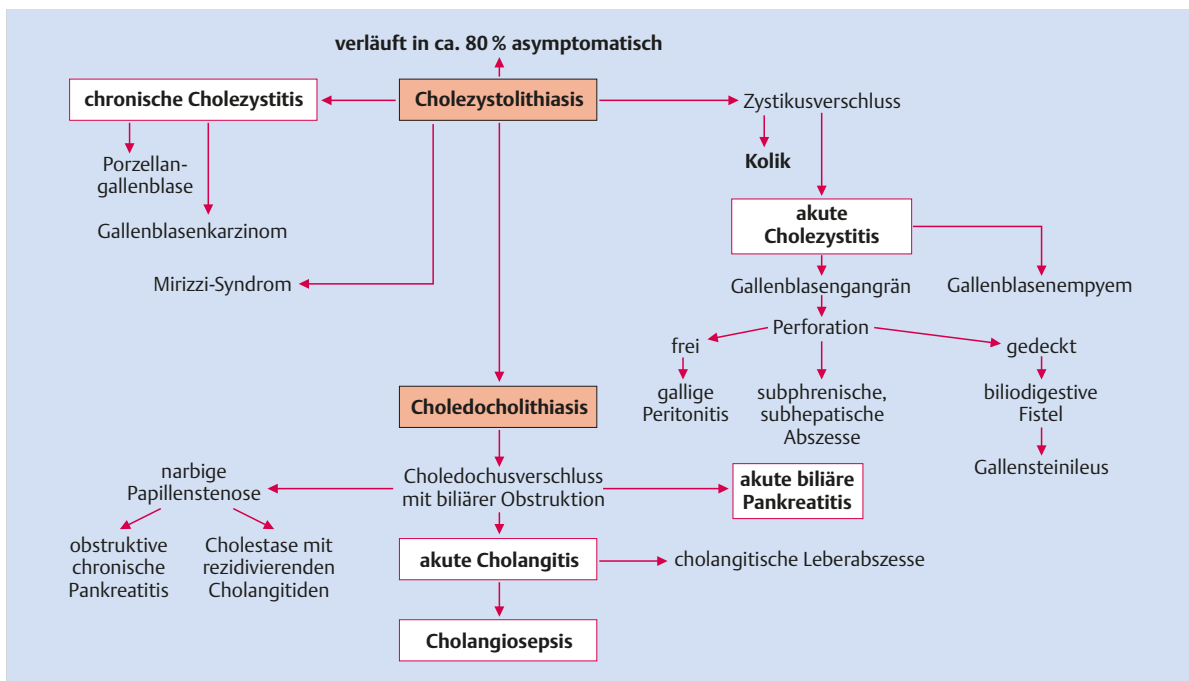


Abb. 30.2 Verlauf und Komplikationen bei Cholelithiasis.

Häufig haben die persistierenden Beschwerden aber auch andere Gründe. Postoperativ neu aufgetretene Magen- oder Darmerkrankungen können ursächlich sein. Sie können aber auch schon präoperativ bestanden haben und zu einer inkorrekten Cholezystektomieindikation geführt haben. Nicht zuletzt können auch Verwachsungen nach der Operation ursächlich für die Symptome sein.

Ein Postcholezystektomie-Syndrom kann zu einem großen Teil durch eine sorgfältige Anamnese und eine differenzierte präoperative Diagnostik vermieden werden.

## 30.4.2 Cholezystitis

### Akute Cholezystitis

#### Merke

Ursache der akuten Cholezystitis ist in etwa 90 % der Fälle eine gestörte Entleerung der Gallenblase aufgrund einer Obstruktion durch Gallensteine.



► **Pathogenese.** Durch die Druckerhöhung im Gallenblasenlumen kommt es über eine Zellschädigung zur Freisetzung von lysosomalen Enzymen. Das Enzym Phospholipase A<sub>2</sub> spaltet Lecithin in Lysolecithin. Dessen zytotoxischer Effekt wird durch dekonjugierte Gallensäuren und durch den relativen Mangel an Lecithin, das gegen Detergenzien protektiv wirksam ist, verstärkt. Phospholipase A<sub>2</sub> induziert mit der Freisetzung von Arachidonsäure aus Lecithin eine gesteigerte Prostaglandinsynthese. PGE<sub>2</sub> führt dadurch zur Hyperämie, Permeabilitätssteigerung und Histaminfreisetzung (Wandödem, Entzündung, Schmerz). Zusätzlich wird die mukosale Sekretion stimuliert, der Druck im Gallenblasenlumen dadurch weiter erhöht [7], [63].

#### ► Weitere Ursachen

- Lange dauerndes Fasten (z. B. bei parenteraler Ernährung) kann über eine Eindickung der Galle (Sludge) eine Obstruktion des Ductus cysticus und dadurch eine akute Cholezystitis verursachen.
- Gelegentlich lösen auch eine Torsion oder Abknickung des Ductus cysticus, Fehlbildungen, Anomalien der Blutgefäße, Adhäsionen, Kompressionen durch vergrößerte Lymphknoten oder Tumoren und Parasiten eine akute Cholezystitis aus [63].
- Traumen, Operationen, Schock, Verbrennungen und Sepsis können ebenfalls Ursache einer steinlosen Cholezystitis sein. Als Folge von Verschlüssen kleinerer oder größerer Äste der A. cystica initiiert hier die lokale Minderperfusion mit Hypoxie den pathogenetischen Ablauf und begünstigt gleichzeitig die Ausbildung von Wandnekrosen [72].

- Selten wird eine steinlose Cholezystitis durch eine Infektion der Gallenblase ausgelöst, z. B. im Rahmen einer Zytomegalievirus-Infektion bei immundefizienten Patienten [63]. In der Regel beruht die akute Cholezystitis primär aber nicht auf infektiösen Vorgängen. Es kommt jedoch häufig zu einer sekundären Besiedelung der Galle mit Darmbakterien (Kap. 30.4.3), die z. B. ein Empyem oder einen Abszess verursachen können [55], [63].

► **Komplikationen.** Als Komplikationen (► Abb. 30.2) werden eine Gangrän, ein Empyem oder eine Perforation der Gallenblase beschrieben [63]. Die Perforation kann frei (gallige Peritonitis) oder gedeckt (pericholezystitischer Abszess) verlaufen und zu Fistelbildungen mit Nachbarorganen (z. B. Duodenum) führen. Auch subphrenische und sub- oder intrahepatische Abszesse können auftreten. Bei gedeckter Perforation mit Durchtritt eines großen Konkrements in den Dünndarm kann ein mechanischer Ileus auftreten.

### Chronische Cholezystitis

#### Merke

Die chronische Cholezystitis wird in der Regel durch eine andauernde mechanische Irritation, wiederholte Gallenkoliken und rezidivierende akute Cholezystitiden bei Cholezystolithiasis verursacht [26].



Entzündlich-infiltrative Verdickungen der Gallenblasenwand, narbige Schrumpfung und Adhäsionen mit den Nachbarorganen bei Pericholezystitis werden beobachtet, z. B. das Mirizzi-Syndrom (S.994).

► **Porzellangallenblase.** Als ein Endstadium der chronischen Cholezystitis gilt die Porzellangallenblase (Verdickung und Verkalkung der Gallenblasenwand), die mit einem hohen Gallenblasenkarzinom-Risiko (S.998) einhergeht.

## 30.4.3 Cholangitis

### Akute Cholangitis

#### Merke

Die akute Cholangitis entwickelt sich auf dem Boden einer Gallengangsobstruktion (► Tab. 30.2) und wird durch eine bakterielle Besiedelung der Galle mit Darmbakterien ausgelöst. Die häufigste Ursache ist ein Konkrementverschluss der Papille bei Choledocholithiasis [25].



► **Bakterielle Besiedelung der Gallenwege.** Unter physiologischen Bedingungen ist die Galle steril, da eine Aszension von Bakterien aus dem Duodenum in die Gallenwege durch den Sphincter Oddi verhindert wird. Zur Cholangitis kann es auf folgenden Wegen kommen:

- **Verletzungen des Sphincter Oddi** (z. B. bei einem Steindurchtritt) ermöglichen eine Aszension von Darmbakterien und damit eine Besiedelung der Gallenwege: Eine akute Cholangitis ist bei einer Obstruktion durch Gallengangskonkremente sehr häufig, aber nur relativ selten (in ca. 15 %) im Rahmen eines malignen Gallengangsverschlusses [7], [26].
- Über das Pfortadersystem gelangen **Darmbakterien** in das Gallengangsystem und lösen dort bei biliärer Obstruktion eine Cholangitis aus oder führen bei akuter Cholezystitis zu Komplikationen (z. B. Gallenblasenempyem).
- Eine **Infektion** über die Lymphwege oder das arterielle System ist weniger wahrscheinlich [25].

► **Erreger.** Als Erreger werden in erster Linie E. coli, Klebsiellen, Enterokokken und Pseudomonas nachgewiesen. Mischinfektionen sind häufig.

► **Komplikationen.** Komplikationen der akuten Cholangitis sind v. a. die Cholangiosepsis und multiple kleine Leberabszesse. Bei biliärer Obstruktion begünstigt die Druckerhöhung in den Gallengängen den Übertritt von Bakterien in die Blutbahn („cholangiovenöser Reflux“) und die Lymphwege. Daraus lässt sich andererseits – aus therapeutischen Erwägungen – eine dringende Indikation zur sofortigen Beseitigung der Obstruktionsursache ableiten [25]. Rezidivierende Cholangitiden können zu einer sekundären biliären Zirrhose führen [26].

► **Bedeutung der Obstruktion.** Die Bedeutung der Obstruktion für die Pathogenese der Cholangitis wird auch dadurch unterstrichen, dass die bakterielle Besiedelung der Gallenwege (z. B. nach endoskopischer Papillotomie) bei freiem Abfluss der Galle nicht zur Cholangitis führt. Andererseits kann eine akute Cholangitis ausgelöst werden, wenn bei einer endoskopischen retrograden Cholangiografie das dabei zwangsläufig bakteriell kontaminierte Röntgenkontrastmittel proximal einer Obstruktion (z. B. infolge eines Tumors) appliziert wird. Präventiv ist in diesen Fällen deshalb – neben einer Antibiotikagabe – unverzüglich ein freier Abfluss des Gallensekrets zu schaffen (z. B. endoskopische Papillotomie mit Stentimplantation).

► **Opportunistische Infektionen.** Bei Patienten mit erworbenem Immundefizienzsyndrom können opportunistische Infektionen (hauptsächlich Zytomegalievirus und Kryptosporidien) zu Strikturen der extra- und intrahepatischen Gallenwegen mit unregelmäßigen Wandbegrenzungen und prästenotischen Dilatationen und zu Papillenstenosen führen. Die Gallengangsveränderungen sind

mit denen bei primär sklerosierender Cholangitis vergleichbar.

Die „HIV-assoziierte Cholangiopathie“ (AIDS-associated Cholangiopathy) manifestiert sich durch Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Cholestase.

## Primär sklerosierende Cholangitis



### Merke

Die PSC ist eine chronisch entzündliche cholestatische Lebererkrankung, die zu einer progressiven obliterierenden Fibrose der intra- und extrahepatischen Gallenwege führt, durch rezidivierende bakterielle Cholangitiden kompliziert wird und in einer sekundären biliären Zirrhose enden kann.

► **Epidemiologie, Ursache.** Die PSC tritt bei Männern 2-mal häufiger auf und manifestiert sich in der Mehrzahl vor dem 40. Lebensjahr. Etwa 25 % der Patienten sind jünger als 45 Jahre. Die Ursache der Erkrankung ist unklar. Unter anderem werden infektiöse und toxische Faktoren diskutiert. Trotz der häufigen (in 50–75 %) Assoziation der PSC mit der Colitis ulcerosa (CU) kommt diese als Ursache nicht in Betracht, da sich die PSC u. a. schon vor der CU manifestieren kann [3], [35].

► **Genetische Prädisposition.** Für eine genetische Prädisposition sprechen der Nachweis eines familiär gehäuft auftretens und die hohe Assoziation mit bestimmten Histokompatibilitätsantigenen, z. B. mit HLA-B8 und HLA-DR3. Diese beiden sind zudem bei mehreren Autoimmunerkrankungen nachweisbar, mit denen die PSC z. T. auch assoziiert sein kann.

► **Immunregulationsstörung.** Darüber hinaus konnte bei der PSC durch zahlreiche Untersuchungen eine Störung der humoralen und zellulären Immunregulation – auch lokal an den Gallengangsepithelzellen – nachgewiesen werden. Wegen ihrer diagnostischen Bedeutung anzuführen ist die bei Patienten mit PSC oder CU häufig zu beobachtende Erhöhung der perinukleären antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (p-ANCA), deren pathogenetische Rolle allerdings nicht bekannt ist [3], [35]. Immunologische Vorgänge spielen bei der Pathogenese der PSC eine Rolle; es bleibt jedoch offen, welche Prozesse die Immunregulationsstörung initiieren und unterhalten [63], oder ob eine Autoimmunerkrankung im engeren Sinne vorliegt.

► **Cholangiografie.** Cholangiografisch können an den Gallengängen Wandunregelmäßigkeiten sowie umschriebene Strikturen mit prästenotischen Dilatationen nachgewiesen werden, die zu typischen perlschnurartigen Wandveränderungen führen. In seltenen Fällen kann ein

isolierter Befall der kleinen Gallengänge vorliegen („Small-Duct-PSC“, „Pericholangitis“), der cholangiografisch nicht darstellbar ist [35].

► **Gallengangskarzinom.** Klinischen Studien zufolge entwickelt sich bei 4–20% der Patienten ein Gallengangskarzinom. Bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterzogen, wurde dieses bei 23–33%, bei autopsischen Untersuchungen sogar bei 30–40% nachgewiesen [5].

## Primär biliäre Cholangitis

### Merke

Die PBC ist eine chronisch destruierende, nicht eitrige Cholangitis der intrahepatischen Gallengänge mit anti-mitochondrialen Antikörpern. Sie ist eine seltene, überwiegend bei Frauen mittleren Alters auftretende chronisch progressive cholestatische Lebererkrankung.

► **Histologie.** Charakteristisch ist eine fokale und segmentale granulomatöse Destruktion interlobulärer und septaler intrahepatischer Gallengänge [6], [9], [30]. Es werden 4 Stadien unterschieden:

- floride Gallengängsläsionen und Entzündung der Periportalregion
- duktuläre Proliferation und periportale Entzündung
- Fibrose
- Zirrhose

Klinisch steht die Cholestase (Kap. 30.3.2) im Vordergrund, im Spätstadium die Leberzirrhose und ihre Komplikationen (Kap. 29).

► **Ätiologie.** Die Ätiologie der PBC ist weitgehend ungeklärt.

- **Genetische Prädisposition:** Da Verwandte 1. Grades betroffener Patienten ein etwa 5%iges Risiko für die Entwicklung einer PBC haben, ist eine genetische Grundlage wahrscheinlich.
- **Autoimmunerkrankung:** Die Assoziation mit anderen immunologisch vermittelten Erkrankungen (z. B. Sjögren-Syndrom) und der Nachweis einer gestörten zellulären und humoralen Immunregulation [30] legen die Annahme einer Autoimmunerkrankung im engeren Sinne nahe [60]. Dagegen spricht allerdings das unzureichende Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie [39].
- **Antimitochondriale Antikörper (AMA)** können bereits im präklinischen Stadium nachgewiesen werden. Anti-M2-Antikörper sind für die Erkrankung spezifisch. Die M2-Antigene sind an der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert und entsprechen Untereinheiten eines  $\alpha$ -Ketosäure-Dehydrogenase-Multienzym-Komplexes. Ein kleiner Teil der Patienten mit dem Bild einer primär

biliären Cholangitis, aber ohne AMA-Nachweis wird als Variante unter dem Begriff einer Autoimmunchoolangitis zusammengefasst [18].

- **Virale Infektion:** Neuere Studien schließen eine virale Assoziation mit der PBC nicht aus [74]. Bei der Mehrheit der an PBC erkrankten Patienten konnte ein Betaretrovirus in den periportal Lymphknoten nachgewiesen werden. Jedoch scheinen nur genetisch prädisponierte Individuen hierfür anfällig zu sein.

► **Pathogenese.** Entzündliche Infiltrate im Bereich der Portalfelder bewirken über einen autoimmunologischen Angriff der T-Lymphozyten eine fortschreitende Destruktion der kleinen Gallengänge; reaktiv kommt es zu neuen Gallengangsproliferationen, die später für die Drainage jedoch nicht mehr ausreichen, sodass eine Cholestase eintritt. Durch Fibrosierungsprozesse entwickelt sich allmählich eine Leberzirrhose mit portaler Hypertension [9], [16].

► **Therapeutische Konsequenz.** Als therapeutische Konsequenz ergibt sich daraus, die lipophilen Gallensäuren durch Anreicherung des Gallensäuren-Pools mit hydrophilen Gallensäuren und durch Steigerung der Cholerese zu verdrängen. Mit der hierfür eingesetzten Ursodesoxycholsäure kann nicht nur eine Besserung der Cholestaseparameter und des klinischen Verlaufs, sondern auch ein günstiger Effekt auf die immunologischen Reaktionen an den Gallengängen und auf die histologischen Befunde erzielt werden [30], [62].

## 30.4.4 Zystische Anomalien der Gallengänge

### Merke

Die seltenen zystischen Anomalien der Gallengänge („Gallengangszysten“) sind in der Regel kongenital und werden beim weiblichen Geschlecht 3- bis 4-mal häufiger angetroffen. Die Inzidenz ist in Japan deutlich höher als in den westlichen Ländern.

► **Formen.** Choledochuszysten überwiegen („Typ I“), als weitere solitäre Veränderungen sind Choledochusdivertikel (II) und Choledochozelen (III) anzuführen. Die zystischen Anomalien können auch multipel in den extra- und intrahepatischen Gallengängen (IVa) auftreten oder nur die extrahepatischen (IVb) oder intrahepatischen Gallengänge (V, „Caroli-Syndrom“) betreffen. Eine Assoziation mit weiteren Fehlbildungen an den Gallenwegen, der Leber oder anderen Organen ist möglich [35].



► **Ätiopathogenese.** Die Ätiologie ist letztlich nicht geklärt und vermutlich uneinheitlich.

- Neben einer gestörten Embryonalentwicklung des Gallengangsepithels (umschriebene Proliferationssteigerung) und einer Störung der autonomen Innervation der Gallengänge wird eine **Druckerhöhung im Gallengangssystem** während der fetalen Entwicklung angenommen, für die tierexperimentelle Untersuchungen sprechen [31].
- In diesem Zusammenhang ist die hohe Koinzidenz (60–90 %) mit **Mündungsanomalien des Ductus choledochus** in den Ductus pancreaticus anzuführen, die aufgrund des höheren Drucks im Pankreasgangsystem zu einem Druckanstieg in den Gallengängen und zu einem Reflux von Pankreassekret führen können.
- Da in der Galle dieser Patienten deutlich **erhöhte Lysolecithinkonzentrationen** nachgewiesen worden sind, wird angenommen, dass es in den Gallengängen zu einer Aktivierung der pankreatischen Phospholipase A<sub>2</sub> mit nachfolgender Umwandlung von Lecithin in das zytotoxische Lysolecithin und dadurch zu einer weiteren Schädigung der Gallengangsepithelien kommen kann [35].

► **Karzinomrisiko.** Die zystischen Anomalien der Gallengänge können nicht nur zu rezidivierenden Cholangitiden, Cholelithiasis und Gangobstruktionen führen. Sie sind auch mit einem hohen Karzinomrisiko belastet, das nicht nur die Zysten selbst, sondern auch die übrigen Gallengänge und die Gallenblase betrifft:

- Neben einer vermehrten Bildung von unkonjugierten sekundären Gallensäuren (Desoxycholsäure, Lithocholsäure), die in den Zysten nachgewiesen wurden und in vitro eine karzinogene Wirkung zeigten [31], wird ursprünglich der **zytotoxische Effekt von Lysolecithin** (s. o.) angeführt [35].
- Die Bedeutung von **Mündungsanomalien des Ductus choledochus** wird dadurch unterstrichen, dass Patienten mit diesen Anomalien und koinzidenten zystischen Gallengangsveränderungen ein hohes Risiko haben, an einem Gallengangskarzinom zu erkranken, während die Patienten ohne zystische Fehlbildungen mit einem hohen Gallenblasenkarzinomrisiko (Lysolecithinkonzentration in der Gallenblase besonders hoch) belastet sind [35], [65].

► **Risikofaktor Cholezystolithiasis.** Das Gallenblasenkarzinom ist in etwa 70–90 % der Fälle mit einer Cholelithiasis vergesellschaftet [65]. Umgekehrt wird bei Patienten mit einer Cholezystolithiasis ein Gallenblasenkarzinom in 0,5–3 % beobachtet.

- Da Patienten, bei denen eine Cholezystolithiasis seit mehr als 40 Jahren besteht, ein signifikant höheres Risiko haben als solche mit einer kürzeren Anamnese, dürfte die **Dauer der Steinerkrankung** eine wesentliche Rolle spielen [65]. Wahrscheinlich führt die chronische Traumatisierung und Entzündung des Gallenblasenepithels durch die Konkreme zu einer Dysplasie und dadurch zum Gallenblasenkarzinom [5]. Der Zeitraum zwischen dem Auftreten von Dysplasien und dem Nachweis eines Gallenblasenkarzinoms wird auf etwa 15 Jahre geschätzt [65].
- Bei Patienten mit einer **asymptomatischen Cholezystolithiasis** wurde demgegenüber bislang – in einem Beobachtungszeitraum von 10–20 Jahren – kein erhöhtes Risiko für Gallenblasenkarzinom beobachtet [5].

► **Weitere Risikofaktoren.** Als weitere Risikofaktoren anzuführen sind:

- **Salmonellendauerausscheider** (das erhöhte Gallenblasenkarzinomrisiko könnte ebenfalls über eine chronische Irritation des Gallenblasenepithels durch das Salmonellenreservoir in der Gallenblase erklärt werden)
- erhöhte Exposition gegenüber **toxischen Substanzen**, die über die Galle ausgeschieden werden (z. B. bei Arbeitern in der Gummi-, Kraftfahrzeug-, Textil- und Metallindustrie)
- Gallenblasenadenome [5], [65]
- Porzellangallenblase (etwa 25 %iges Risiko) (Kap. 30.4.2)
- Mündungsanomalien des Ductus choledochus in den Ductus pancreaticus mit Reflux von Pankreassekret (Kap. 30.4.4)

► **Molekulargenetik.** Molekulargenetisch werden beim Gallenblasenkarzinom am häufigsten Mutationen des Tumorsuppressor-Gens p53 mit einer Überexpression von mutiertem p53-Protein (Verlust der Suppressorfunktion) beobachtet. Daneben können eine Überexpression von erbB2-Onkoprotein und Punktmutationen im k-ras-Onkogen auftreten [14], [65].

## 30.4.5 Tumoren der Gallenwege

### Gallenblasenkarzinom

► **Epidemiologie.** Das Karzinom der Gallenblase (meist ein Adenokarzinom) liegt an 5. Stelle aller malignen Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Frauen sind etwa 3-mal häufiger betroffen als Männer [65]. Die Häufigkeit des Gallenblasenkarzinoms steigt mit zunehmendem Alter und erreicht im 7. Lebensjahrzehnt ihren Gipfel.

## Gallengangskarzinom

### Merke

Das Karzinom des Gallengangs tritt seltener auf als das der Gallenblase [20]. Männer sind 1,3-mal häufiger betroffen als Frauen. Zwei Drittel der Patienten erkranken im Alter von 50–70 Jahren [23].

► **Risikofaktoren.** Im Gegensatz zum Gallenblasenkarzinom ergibt sich bei Patienten mit Gallengangskarzinom keine wesentlich höhere Steininzidenz als bei der Gesamtbevölkerung [20].

- **PSC:** Demgegenüber besteht bei Patienten mit PSC (S.996) ein hohes Risiko, an einem Gallengangskarzinom zu erkranken. Die bei PSC zu beobachtenden Dysplasien des Gallengangsepithels begünstigen die Karzinomentwicklung [20].
- **Colitis ulcerosa:** Die erhöhte Karzinomhäufigkeit bei Colitis ulcerosa (0,4–1,4%) ist auf deren Koinzidenz mit der PSC (in 3–7,5%) zurückzuführen [35].
- **Zystische Anomalien:** Ein hohes Gallengangskarzinomrisiko besteht bei den zystischen Anomalien der Gallengänge, z. B. beim Caroli-Syndrom (7%) (Kap. 30.4.4). Das Risiko steigt mit zunehmendem Alter [35].
- **Parasiten:** Das in Südostasien beobachtete hohe Risiko, an einem Gallengangskarzinom zu erkranken, ist auf die durch den Befall der Gallengänge mit Parasiten (v. a. *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*) hervorgerufenen Gangveränderungen zurückzuführen [14], [23], [65].

► **Molekulargenetik.** Molekulargenetisch werden häufig eine Überexpression von erbB2- und v. a. von myc-Onkoprotein und Mutationen des Tumorsuppressor-Gens p53 (S.998) sowie Punktmutationen im k-ras-Onkogen beobachtet [14], [65].

► **Klinik.** Von den durch Gallengangskarzinomen ausgelösten klinischen Symptomen stehen primär ein schmerzloser Verschlussikterus und – bei Beteiligung des Ductus choledochus – ein Gallenblasenhydrops („Courvoisier-Zeichen“) im Vordergrund.

## 30.5 Physiologische Grundlagen des Pankreas

Das exokrine Pankreas setzt sich morphologisch und funktionell aus 2 Strukturelementen zusammen. Die Azinuszellen produzieren Enzyme und einen spezifischen sekretorischen Trypsininhitor, die Gangepithelzellen Wasser und Elektrolyte.

### 30.5.1 Zusammensetzung des Sekrets

#### Merke

Das Pankreassekret ist farblos, transparent und dem Plasma isoton. Es enthält anorganische und organische Substanzen in wässriger Lösung. Sein pH-Wert liegt zwischen 8,0 und 8,3. Die ausgeschiedene Tagesmenge beträgt etwa 20 ml/kg KG.



► **Anionen und Kationen.** Das Bikarbonat macht den größten Teil der Anionen aus, gefolgt von Chlorid. Das vom Pankreas sezernierte Bikarbonat stammt zum überwiegenden Teil aus dem Plasma (93%) und weniger aus dem intrazellulären Metabolismus. Mit steigender Sekretionsrate steigt der Bikarbonatanteil und sinkt die Chloridkonzentration. Natrium und Kalium sind die hauptsächlichlichen Kationen. Sie werden von der Sekretionsrate praktisch nicht beeinflusst. Ihre Konzentration entspricht der im Serum. Die Kalziumkonzentration, die unter der des Serums liegt, steigt mit zunehmender Enzymkonzentration im Pankreassekret an. An der Elektrolytsekretion sind aktive Transportmechanismen beteiligt. Wasser folgt passiv den Elektrolyten [43].

► **Hydrokinetische Pankreasfunktion.** Die Abgabe von Wasser und Bikarbonat (hydrokinetische Pankreasfunktion) dient der Ausschwemmung der Enzyme und schafft durch die Neutralisation des Magensafts im Duodenum den angemessenen pH-Wert für die Aktivierung der Pankreasenzyme.

► **Ekbolische Pankreasfunktion.** Die Enzymsekretion des Pankreas wird als ekbolische Funktion bezeichnet. Die Enzyme werden im etwa gleichen Verhältnis zueinander sezerniert. Eine langfristige Adaptation der Enzymzusammensetzung an die Nahrung scheint beim Menschen vorzuliegen [43].

- **Aktive Enzyme:** Lipase und Amylase wie auch die Sterinesterhydrolase, die Ribonukleasen und die Desoxyribonukleasen werden als aktive Enzyme sezerniert. Während Gallensalze allein die Lipase hemmen, bindet die Colipase an die Lipase, verhindert diese Hemmung und schafft damit optimale Bedingungen für die Wirksamkeit der Lipase.
- **Inaktive Proenzyme:** Die proteolytischen Peptidasen und die Phospholipase A<sub>2</sub> liegen als inaktive Proenzyme (Zymogene) vor. Trypsin, Chymotrypsin, Elastase und Kallikrein, das aus Kininogen Kinine freisetzt, sind Endopeptidasen, während Carboxypeptidase A und B zu den Exopeptidasen gehören. Nach der Aktivierung des Trypsins aus Trypsinogen durch die von der Duodenalschleimhaut gebildete Enteropeptidase Enterokinase (Abspaltung eines Hexapeptids durch Spaltung einer Lysin-Isoleucin-Bindung) werden die Proenzyme (Zymogene) im Duodenum durch Trypsin im Sinne einer Kaskade aktiviert. Trypsinogen wird auch autokatalytisch in Anwesenheit von Kalziumionen und Spuren freien Trypsins aktiviert.

► **Enzymsynthese.** Die Enzyme werden in den Azinuszellen synthetisiert. Das exokrine Pankreas ist das Organ mit der höchsten Proteinsyntheserate.

► **Autoprotektion des Pankreas.** Die Autoprotektion des Pankreas ist einerseits dadurch gewährleistet, dass die Proteasen als Proenzyme („Precursor“) sezerniert wer-