

30 Gallenwege und exokrines Pankreas

H. Schwacha. Frühere Bearbeitung: H. Schwacha, N. Semmo

30.1 Einleitung

Entwicklungsgeschichtlich haben Leber, Gallenwege und Pankreas einen gemeinsamen Ursprung im hepatopankreatischen Ringpolster des Mitteldarms. So ist es nicht überraschend, dass zwischen diesen Organen enge anatomische und funktionelle Beziehungen bestehen und unter pathophysiologischen Bedingungen gehäuft gleichzeitige Erkrankungen auftreten.

30.2 Physiologische Grundlagen der Gallenwege

30.2.1 Zusammensetzung und Bildung der Galle

- ▶ **Gallensekret.** Das Gallensekret ist eine wässrige isotonen Lösung aus Elektrolyten und organischen Substanzen, im Wesentlichen Gallensäuren, Phospholipide (zu 98 % Lecithin), Cholesterin, Bilirubin und Proteine. Gallensäuren liegen bei einem pH-Wert der Galle um 7 als Salze vor.
- ▶ **Phospholipide und Cholesterin.** Da Phospholipide (Lecithin) und Cholesterin in Wasser nur schwer löslich sind, werden diese in Form von unilamellären Cholesterin-Phospholipid-Vesikeln von den Hepatozyten in die Canaliculi abgegeben und während des weiteren Transports durch Gallensäuren in – thermostabilere – gemischte Mizellen überführt [26].
- ▶ **Proteine.** Die in der Galle enthaltenen Proteine bestehen aus Plasmaproteinen (z. B. Immunglobuline), Glykoproteinen aus den Gallenwegen (z. B. Muzin) und Enzymen (z. B. alkalische Phosphatase, GGT).
- ▶ **Gallensekretion.** Die Gallensekretion kann in 3 Fraktionen gegliedert werden:
 - gallensäurenabhängige Sekretion der Leberzellen in die Canaliculi (aktive Sekretion von Gallensalzen mit passiver Sekretion von Wasser)
 - gallensäurenunabhängige Sekretion der Leberzellen (aktive Sekretion von Glutathion und Bikarbonat, gefolgt von einer passiven Wassersekretion)
 - gallensäurenunabhängige Sekretion der Ductuli (aktive Sekretion von NaCl und HCO_3^- und passiver Wassertransport); in den Ductuli erfolgt gleichzeitig die Resorption von Glukose, Amino- und Gallensäuren
- ▶ **Sekretion der Leberzellen.** Die Phospholipid- und Cholesterinabgabe durch die Hepatozyten wird durch

Gallensäuren stimuliert, wobei hydrophobe Gallensäuren (z. B. Desoxycholsäure) einen stärkeren Effekt ausüben als hydrophile. Von den Hepatozyten werden zusätzlich zahlreiche endogene (z. B. Proteine, Bilirubin) und exogene Substanzen (z. B. Medikamente, Röntgenkontrastmittel, Bromsulphthalein, Metalle) in die Canaliculi sezerniert [38]. Die **gallensäurenabhängige Gallensekretion** durch die Leberzellen wird primär von der Menge der mit der Galle ins Duodenum abgegebenen und v. a. im terminalen Ileum rückresorbierten und der Leber wieder zugeführten Gallensäuren bestimmt. Sie wird deshalb durch Frequenz und Ausmaß der Gallenblasenkontraktionen und somit letztlich durch Anzahl, Umfang und Zusammensetzung der eingenommenen Mahlzeiten beeinflusst. Während jeder Mahlzeit gelangt der Gallensäuren-Pool etwa 2-mal ins Duodenum. Die Neusynthese von Gallensäuren spielt unter physiologischen Bedingungen nur eine untergeordnete Rolle.

- ▶ **Sekretion der Gallengangsepithelzellen.** Bei der unter hormonaler Kontrolle stehenden Wasser- und Elektrolytsekretion der Gallengangsepithelzellen übt Sekretin die stärkste Wirkung aus. Auch Cholezystokinin und der Neuropeptid VIP (Vasoactive intestinal Peptide) wirken hydrocholeretisch. Somatostatin dagegen hemmt die biläre Wasser- und Elektrolytsekretion [38].

30.2.2 Abgabe der Galle

- ▶ **Anatomie.** Der Ductus choledochus, der durch die Vereinigung des Ductus hepaticus communis mit dem Ductus cysticus gebildet wird, mündet beim Menschen in 80–90 % der Fälle gemeinsam mit dem Ductus pancreaticus an der Papilla duodeni major in das Duodenum. Dabei können sich die beiden Gänge vor der Papillenöffnung („Common Channel“) oder unmittelbar im Porus papillae vereinigen oder auch getrennt einmünden.
- ▶ **Sphincter Oddi.** Der über einen differenzierten Öffnungs- und Schließvorgang regulierte Sphincter Oddi ermöglicht einerseits die Füllung der Gallenblase, andererseits hält er den Druck im Gallengangsystem innerhalb der physiologischen Grenzen ($> 20 \text{ cm H}_2\text{O}$). Zudem wird ein Druckgefälle von der Leberzelle zum Duodenum hin auch bei Kontraktion der Gallenblase oder starker Cholezystose gewährleistet [4].
- ▶ **Eindickung der Galle.** Das Fassungsvermögen der Gallenblase beträgt etwa 40 ml. Die Eindickung des Gallensekrets in der Gallenblase erfolgt durch aktive Resorption von Elektrolyten bei passivem Transport von Wasser. Hierbei kann die Konzentration von Gallensalzen und

Gallenfarbstoffen auf das 5- bis 20-Fache ansteigen. Innerhalb von 4 h können dabei bis zu 90 % des Wassers resorbiert werden. Cholesterin, Lecithin, konjugierte Gallensäuren und konjugiertes Bilirubin werden im Wesentlichen nicht resorbiert [38].

► **Regulation der Gallenblasenfüllung.** Hormonale und nervale Mechanismen steuern die Füllung und Entleerung der Gallenblase:

- **Gallenblasenkontraktion:** Bereits während der vagal-cholinerg vermittelten zephalen Phase (Sham Feeding) wird eine Gallenblasenkontraktion ausgelöst. Mit der Freisetzung von Cholezystokinin während der intestinalen Phase wird die Gallenblasenkontraktion weiter gesteigert und aufrechterhalten. Die in der interdigestiven Phase ausgelösten intermittierenden Gallenblasenkontraktionen werden auf die Freisetzung von Motilin während der Phase II des intestinalen migrierenden Motorkomplexes zurückgeführt [4].
- **Gallenblasenerschlaffung:** Somatostatin und PP (Pancreatic Polypeptide) führen dagegen zu einer Erschlaffung der Gallenblasenmuskulatur. Sie sind für die Füllungsphase der Gallenblase von Bedeutung. β -adrenerge Mechanismen und der aus peptidigen Vagusfaserendigungen freigesetzte Neurotransmitter VIP erniedrigen den Tonus der Gallenblase ebenfalls [4].

Auf den Sphincter Oddi üben Cholezystokinin, Sekretin, VIP und NO eine stark relaxierende Wirkung aus. Demgegenüber sollen cholinerge Stimuli den Druck im Ductus choledochus erhöhen.

Von klinischem Interesse ist, dass Morphin und eine Reihe seiner Derivate den Tonus des Sphincter Oddi erhöhen, Nitroglyzerin, Scopolamin-Butylbromid und Nifedipin dagegen verringern [10], [15].

30.3 Allgemeine Pathophysiologie der Gallenwege

30.3.1 Bildung von Gallensteinen

Merke



Wesentliche Bestandteile von Gallensteinen sind Cholesterin, Pigmentsubstanzen, Kalziumsalze und Muzin. Es werden Cholesterinsteine (Cholesteringehalt > 50 % des Trockengewichts) und Pigmentsteine, die vorwiegend aus Bilirubin und Kalzium bestehen, unterschieden. In 70–80 % werden Cholesterinsteine angetroffen [7].

Cholesterinsteinbildung

► **Cholesterinsättigung der Galle.** Durch Übersättigung der Galle mit Cholesterin kommt es zur Entstehung von Cholesterinsteinen [64]. Der Sättigungsgrad wird durch das Konzentrationsverhältnis von Gallensäuren und Phospholipiden einerseits und Cholesterin andererseits bestimmt:

- In **ungesättigter Galle** werden die von den Hepatozyten in die Canaliculi abgegebenen Phospholipid-Cholesterin-Vesikel während ihres weiteren Transports durch Gallensäuren, die in Form von einfachen Mizellen vorliegen, vollständig in gemischte Gallensäuren-Phospholipid-Cholesterin-Mizellen überführt [44]. Dadurch werden Phospholipide und Cholesterin in stabiler Lösung gehalten (► Abb. 30.1).
- Bei **Übersättigung der Galle** mit Cholesterin gelingt diese Überführung wegen des relativen Gallensäurenmangels nur unvollständig. Da bei der Bildung von gemischten Mizellen Phospholipide bevorzugt werden, nimmt der Cholesterinanteil der Vesikel zu, deren Stabilität entsprechend ab. Die Vesikel lagern sich aneinander („Aggregation“), können zu größeren unilamellären Vesikeln verschmelzen („Fusion“) und sich zu multilamellären Formen umlagern [26]. Diese Vorgänge bilden die Voraussetzung für die Ausfällung von Cholesterinkristallen („Nukleation“) (► Abb. 30.1). Eine Cholesterinübersättigung kann durch eine erhöhte Cholesterin- und/oder eine verminderte Gallensäurensekretion bedingt sein. Die wesentlichen Risikofaktoren und ihre pathophysiologischen Mechanismen sind in ► Tab. 30.1 zusammengestellt [7], [26], [44], [55], [64].

► **Nukleationsfördernde Faktoren.** Die Übersättigung der Galle mit Cholesterin ist für die Steinpathogenese zwar essenziell, aber allein nicht ausreichend. Bei Normalpersonen ist die für die Ausfällung und das Wachstum von Cholesterinsteinen benötigte Zeitspanne länger als die Verweildauer der Galle in der Gallenblase [44]. Demgegenüber wird bei Cholesterinsteinträgern eine weitaus kürzere „Nukleationszeit“ beobachtet. Für dieses abweichende Verhalten wird ein Überwiegen von nukleationsfördernden gegenüber nukleationshemmenden Faktoren angenommen.

- Zu den **begünstigenden Faktoren** zählen neben den im Muzin der Blasengalle und der Gallenblasenschleimhaut vorkommenden Glykoproteinen noch weitere Glykoproteine (z. B. IgG) und Ca^{2+} . Wahrscheinlich begünstigen eine mit Cholesterin übersättigte Galle und hydrophobe Gallensalze (z. B. Desoxycholat) die Abgabe von nukleationsfördernden Glykoproteinen in die Galle [64].
- Bei Motilitätsstörungen der Gallenblase kommt es zu einer **verlängerten Verweildauer** der Galle in der Gallenblase und damit zur Förderung einer Nukleation und Steinbildung. Darüber hinaus können sie auch selbst auslösende Ursache einer Cholezystolithiasis sein (► Tab. 30.1).