

## 10.11 (Benigne) Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege

Tilman Sauerbruch und Birgit Terjung

### 10.11.1 Einleitung

Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege lassen sich einteilen in funktionelle Erkrankungen, Steinerkrankungen, chronische und akute Entzündungen des biliären Systems sowie angeborene Gallengangsanomalien (s. Übersicht). Sie sind hervorgerufen durch metabolische Störungen, autoimmune Vorgänge, ein fehlerhaftes neuronales und enterohormonales Zusammenspiel oder sekundäre bakterielle Infektionen. Dabei ist das pathogenetische Verständnis zum Teil, wie bei der Cholezystolithiasis, weit vorangeschritten, teilweise aber auch äußerst lückenhaft. Während zunehmend versucht wird, therapeutische Schritte aus der Pathogenese herzuleiten, ist die Behandlung nach wie vor in den meisten Fällen empirisch entstanden und schließlich durch entsprechende Therapiestudien verfeinert bzw. korrigiert worden.

#### Erkrankungen von Gallenblase und Gallenwegen

- Funktionelle Störungen
  - Sphinkter-Oddi-Dyskinesie
  - Gallenblasendyskinesie
- Steinerkrankungen
  - Cholezystolithiasis
  - Choledoch-/Cholangiolithiasis
- Postcholezystektomiesyndrom
- Akute Entzündungen
  - Cholezystitis
  - Gallenblasengangrän
  - Gallenblasenempyem
  - Cholangitis
- Chronische (autoimmunvermittelte) Entzündungen
  - Primär sklerosierende Cholangitis
- Neoplasien
  - Gallenblasenkarzinom
  - Cholangiokarzinom
- Anomalien von Gallenblase und Gallenwegen
  - Gallengangatresie/-hypoplasie
  - Choledochuszysten
  - Caroli-Syndrom

### 10.11.2 Funktionelle Erkrankungen

Die funktionellen Erkrankungen des biliären Systems betreffen Organstrukturen, die eine glatte Muskulatur haben, nämlich den Sphinkter Oddi und die Gallenblase. Diese Erkrankungen sind charakterisiert durch viszerale biliäre Schmerzen, die in das Epigastrium oder den rechten Oberbauch lokalisiert werden (s. folgende Übersicht). Teilweise sind diese Beschwerden mit objektiven Zeichen der Obstruktion im Bereich des Sphinkter Oddi kombiniert, d. h. einem Anstieg von Transaminasen und Cholestase anzeigenden Enzymen oder einer Erweiterung des Gallenganges bzw. Anstieg der Pankreasenzyme.

#### Biliäre Schmerzen als Indikation zur Therapie (mod. nach Festi et al. 1999)

- Charakter: dumpfer, unscharfer viszeraler Schmerz
- Dauer: über längere Zeit (>15 min) anhaltend
- Lokalisation: Epigastrium oder rechter Oberbauch
- Ausstrahlung: in den Rücken oder über das rechte Schulterblatt
- Zeitpunkt: häufiger postprandial
- Weitere Kriterien: Erleichterung der Schmerzen durch Stuhlgang

### Sphinkter-Oddi-Dyskinesie

Die Sphinkter Oddi (SO)-Dyskinesie wird unterteilt in drei Typen (Abb. 10.11-1). Der Verdacht auf SO-Funktionsstörungen kann durch so genannte Provokationstests (z. B. Nardi-Test), die allerdings nicht sehr spezifisch sind, erhärtet werden. Als objektives Therapiekriterium wird eine Erhöhung des basalen Sphinkter-Oddi-Tonus über 40 mmHg herangezogen. Da aber bis zu 90% aller Patienten mit Typ-I- und Typ-II-SO-Dyskinesie einen erhöhten basalen Sphinktertonus haben, ist die Messung nicht zwingend. Bei der Typ-III-SO-Dyskinesie kann sie allerdings therapeutisch weiterführend sein.

Die Typ-I-SO-Dyskinesie ist eine eindeutige Indikation zur endoskopischen Sphinkterdurchtrennung. Die meisten Patienten werden hierdurch beschwerdefrei. Gleiches gilt für die SO-Dyskinesie Typ II, wenngleich hier eine probatorische Behandlung mit Kalziumantagonisten (z. B. Nifedipin 3-mal 10 mg p.o.), Nitraten (z. B. Nitroglyzerin sublingual 0,4–0,8 mg oder 1–2 Hübe) oder evtl. auch eine intrasphinkter Botulinus-injektion, die die Acetylcholin-medierte Sphinkterkontraktion unterbricht, der Papillotomie vorangestellt werden kann. Der Effekt einer endoskopischen Sphinkterdurchtrennung ist am unsichersten bei der SO-Dyskinesie Typ III. Hier kann der Nachweis eines erhöhten basalen Sphinktertonus oder die Beeinflussbarkeit der Beschwerden durch Kalziumantagonisten bzw. Nitrate oder durch eine Botulinusinjektion für die Indikation zur Sphinkterotomie hilfreich sein. Patienten, die bei der SO-Dyskinesie Typ II und III nach einer endoskopischen Papillotomie des Gallenganges nicht beschwerdefrei werden, sollten auch auf eine isolierte Dysfunktion des Pankreas sphinkters untersucht werden.

### Gallenblasendyskinesie

Obwohl – vor allem bei Cholesterinsteinerträgern – eine verminderte Kontraktion der Gallenblase nachgewiesen ist, ist fraglich, ob biliäre Schmerzen auf Kontraktionsstörungen der Gallenblase zurückzuführen sind. Liegen bei steinfreier Gallenblase typische Beschwerden vor, so sind diese möglicherweise in einer Obstruktion im Bereich des Ductus cysticus mit einer Druckerhöhung in der Gallenblase begründet. Bei wiederholten starken biliären Schmerzen kann eine Cholezystektomie erwogen werden.

### 10.11.3 Gallensteine

#### Gallenblasensteine

Gut 80% aller Patienten mit einer Cholezystolithiasis haben Cholesteringallenblasensteine. Ihre Prävalenz in den Ländern der westlichen Zivilisation ist hoch (10–20%). Sie steigt mit dem Alter und bei Vorliegen bestimmter Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose); Frauen sind stärker betroffen als Männer. Außerdem kann eine genetische Prädisposition die Bildung von Gallenblasenkonkrementen fördern. Cholesterinkonkremente entstehen bei einer vermehrten hepatischen Cholesterinsekretion gepaart mit einer Neigung zur Cholesterinkristallnukleation und einer gleichzeitigen Störung der Gallenblasenmotilität. Bei etwa zwei Drittel aller Patienten bleibt die Cholezystolithiasis asymptomatisch. Eine Behandlung des beschwerdefreien Steinträgers ist nicht notwendig, da Gallenblasensteine sehr selten zu Komplikationen und äußerst selten zum Tod führen. Dieses Risiko steigt, nachdem die Patienten erstmals symptomatisch geworden sind (Abb. 10.11-2). Eine Therapienotwendigkeit ergibt sich erst im symptomatischen Stadium (d. h. bei Auftreten von typischen biliären Schmerzen oder Koliken bzw. Komplikationen wie einer akuten Cholezystitis). Die Gallenblasensteinkolik ist definiert als ein gut erinnerbares Schmerzereignis von mehr als 15 Minuten Dauer mit Schmerzlokalisation im Epigastrium bzw. rechten Oberbauch. Eine Schmerzausstrahlung in den Rücken oder die rechte Schulter und die Kombination mit Übelkeit und Erbrechen kommen vor. Die Kolik bedarf neben einer Nahrungskarenz meist einer akuten Behandlung mit Spasmolytika (z. B. N-Butylscopolamid 20–40 mg i.v.) und Analgetika (z. B. Metamizol 1 g i.v., cave: Morphine). Neuere Daten konnten bei der biliären

Kolik eine gute analgetische Wirksamkeit von Diclofenac i.m. (75 mg) zeigen.

Die laparoskopische Cholezystektomie ist die Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen Cholezystolithiasis (Abb. 10.11-3). Im Vergleich zur offenen Cholezystektomie hat sie eine geringere Letalität (0,2%), jedoch möglicherweise eine etwas höhere Gallengangverletzungsrate (0,25–0,5%). Darüber hinaus wird im Vergleich zur offenen Cholezystektomie die Hospitalisationszeit halbiert (in Deutschland im Median 7 vs. 14 Tage).

Eine konservative Behandlung von Gallenblasensteinen mittels medikamentöser Litholyse und/oder Stoßwellenlithotripsie sollte nur bei gut ausgesuchten Patienten mit unkomplizierter symptomatischer Cholezystolithiasis erwogen werden, z. B. eine medikamentöse Litholyse mit Ursodeoxycholsäure (10–15 mg/kg KG) bei Patienten mit kleinen (unter 5 mm) röntgennegativen Steinen und einer gut kontrahierenden Gallenblase (über 60% des Nüchternvolumens nach oraler Reizmahlzeit). Die Therapie-dauer mit Ursodeoxycholsäure beträgt je nach Steingröße zwischen 6 Monaten und 2 Jahren. Patienten mit solitären röntgennegativen Steinen bis 2 cm Durchmesser und gleichzeitiger funktionstüchtiger Gallenblase kommen für eine extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) in Frage, gegebenenfalls mit adjuvanter Gabe von Ursodeoxycholsäure über 3 Monate (10–15 mg/kg KG). Bei der Indikationsstellung zur nichtchirurgischen Behandlung der Gallenblasensteine muss der Patient auf das relativ hohe Risiko der Rezidivsteinbildung aufmerksam gemacht werden. So haben 30% der Patienten innerhalb von fünf Jahren nach erfolgreicher ESWL Rezidivsteine, 60% dieser Patienten werden symptomatisch. Hier sollte dann eine Cholezystektomie durchgeführt werden. Vor der Entscheidung zu einer eventuellen konservativen Behandlung

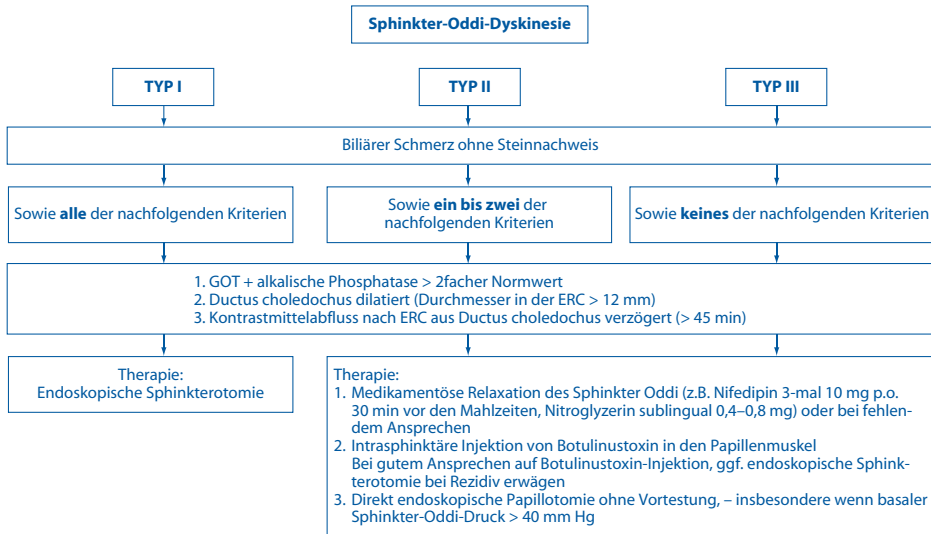
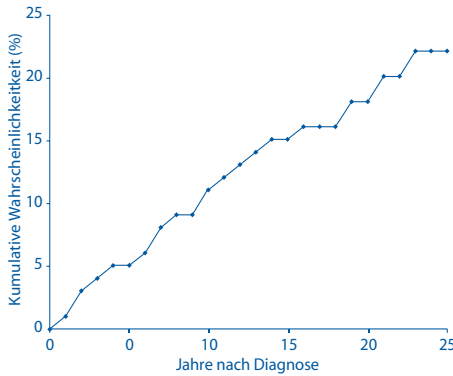


Abb. 10.11-1. Einteilungskriterien und Therapiemöglichkeiten der Sphinkter-Oddi-Dyskinesie



**Abb. 10.11-2.** Kumulative Wahrscheinlichkeit, nach Erstdiagnose/-dokumentation einer Cholelithiasis mit milden Symptomen biliäre Komplikationen zu entwickeln. Zu diesen zählten eine akute Cholezystitis, eine akute Gallenkolik, eine kongrementbedingte Obstruktion der extrahepatischen Gallenwege, ein Gallensteinileus oder eine biliäre Pankreatitis. (Mod. nach Friedman et al. 1989)

muss eine Sonographie zur Kontraktionsprüfung der Gallenblase und zur Bestimmung von Steingröße und Steinzahl vorgenommen werden. Eine Gallenblasenröntgenzielaufnahme ist darüber hinaus zum Ausschluss von Kongrementverkalkungen notwendig. Alternativ kann bei der Erwägung einer nichtchirurgischen Behandlung auch ein orales Cholezystogramm vorgeschaltet werden, das über die Gallenblasenfunktion sowie über die Größe, Verkalkung und das Schwebverhalten der Kongremente Auskunft gibt. Nach erfolgreicher konservativer Therapie kann eine

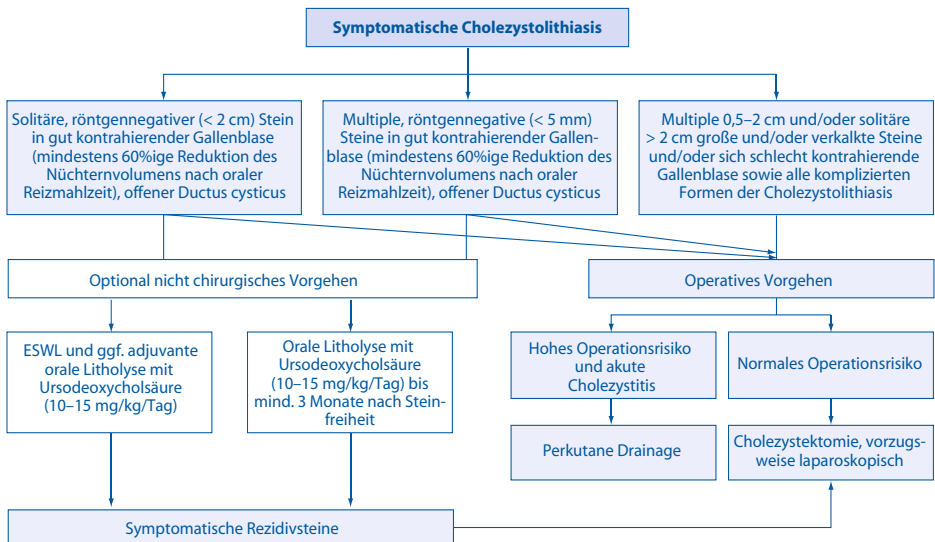
sekundäre Prophylaxe der Steinbildung mittels intermittierender Ursodeoxycholsäure erwogen werden.

Es gibt nur wenige Ausnahmen von der Regel, eine asymptomatische Cholelithiasis nicht zu behandeln: z. B. Patienten mit einer Porzellangallenblase, Gallensteine mit einem Durchmesser über 3 cm oder Gallenblasensteinträger mit Verdacht auf ein gleichzeitiges großes Schleimhautadenom der Gallenblase. Bei diesen Befunden rechtfertigt die erhöhte Karzinomrate die operative Entfernung des Organs.

### Gallengangsteine

Im Gegensatz zu den Gallenblasensteinen sind nur etwa ein Drittel der Gallengangsteine typische, aus der Gallenblase abgewanderte Cholesterinsteine (sekundäre Gallengangsteine), während die im Gallengang entstandenen Kongremente (primäre Gallengangsteine) sog. braune Pigmentsteine sind, die aus einem Gemisch von unlöslichen Bilirubinkonjugaten, Cholesterin und anderem organischem Material bestehen. Einige sekundäre Gallengangsteine enthalten einen Cholesterinkern. Bei Gallengangsteinen liegt meist auch eine bakterielle Infektion der Gallengänge vor. In Ländern westlicher Zivilisation sind die Steine meistens extrahepatisch lokalisiert. Strikturen begünstigen die Steinbildung. Bei Asiaten werden nicht selten intrahepatische Pigmentsteine auf Grund einer chronischen Infektion der großen intrahepatischen Gallengänge beobachtet.

Unter Berücksichtigung der spärlichen Daten zum natürlichen Verlauf bei asymptomatischen Gallengangsteinen wird – im Gegensatz zur asymptomatischen Cholelithiasis – empfohlen, auch den symptomlosen Gallengangstein zu ent-



**Abb. 10.11-3.** Therapeutische Optionen bei symptomatischer Cholelithiasis. Die nicht hinterlegten therapeutischen Optionen kommen im klinischen Alltag eher selten zum Einsatz

fernen, da die kumulative Komplikationsrate relativ hoch ist (ca. 25%).

Gallengangsteine, die anlässlich einer Cholezystektomie bei etwa 10–15% der Patienten gefunden werden, können chirurgisch (offene oder laparoskopische Choledochotomie), endoskopisch nach vorheriger Papillotomie oder perkutan transhepatisch entfernt werden. Bei den nichtchirurgischen Methoden muss die Steinentfernung nicht selten mit einer intra- oder extrakorporalen Lithotripsie kombiniert werden. Bei cholezystektomierten Patienten ist immer die endoskopische transpapilläre Therapie einschließlich Papillotomie die Methode der Wahl. Neuere Arbeiten propagieren die Steinentfernung durch die intakte Papille nach vorheriger Ballondilatation. Dies ist aber auf Grund der spärlichen Datenlage nicht Standard. Die Gallengangskonkremente sollten möglichst direkt nach der endoskopischen Papillotomie extrahiert werden. Gelingt dies nicht, muss – insbesondere bei Patienten mit (septischer) Cholangitis oder Hochrisikopatienten – die Gallendrainage über eine nasobiliäre Sonde gewährleistet werden. Alternativ kann auch im sog. „Rendezvous-Verfahren“ die Steinextraktion mittels kombiniert perkutan transhepatischem und transpapillär endoskopischem Zugang versucht werden. Die endoskopische Papillotomie weist eine Komplikationsrate von bis zu 10% auf (hauptsächlich Pankreatitis und Blutung). Methodenbedingte letale Komplikationen kommen bei <0,5% der Patienten vor (Duodenalperforation, Blutung, Pankreatitis). Unter Zuhilfenahme verschiedener Lithotripsiemethoden (spezielle Lithotripterkörbchen, intrakorporale elektrohydraulische oder Laserlithotripsie bzw. extrakorporale Stoßwellenlithotripsie) können bei über 95% der Patienten die Gallengänge auf nicht-chirurgischem Wege komplett saniert werden.

Nach den vorliegenden kontrollierten Studien können Patienten, bei denen gleichzeitig symptomatische Gallengang- und Gallenblasensteine vorliegen, einzeitig offen operiert werden (Cholezystektomie und Choledochotomie). Möglicherweise gilt dies auch für das laparoskopische Vorgehen, sofern der Operateur wirklich eine ausreichende Erfahrung mit der laparoskopischen Choledochotomie hat. In Deutschland wird jedoch das so genannte therapeutische „Splitting“ propagiert, also eine primäre endoskopische Sanierung der Gallengänge mit anschließender laparoskopischer Cholezystektomie, obwohl es hierzu bislang keine kontrollierten Studien gibt. Dies verlangt vor allem eine enge Kooperation zwischen gut ausgebildeten Endoskopikern und dem laparoskopisch tätigen Chirurgen. Bei Patienten mit hohem Operationsrisiko und fehlender Möglichkeit einer endoskopischen Sanierung des Gallenganges kann – ggf. vorübergehend – eine endoskopische Prothesenplatzierung vorgenommen werden, um den Gallefluss wiederherzustellen.

Ungefähr 10–15% der Patienten entwickeln innerhalb von 10 Jahren neuerliche biliäre Symptome, vor allem auf Grund von Rezidivsteinen, die in der Regel endoskopisch extrahierbar sind. Der Nutzen einer prophylaktischen medikamentösen Therapie z. B. mit Ursodeoxycholsäure ist bislang wegen fehlender kontrollierter Studien nicht gesichert.

### Postcholezystektomiesyndrom

Unter Postcholezystektomiesyndrom wird ein Symptomenkomplex zusammengefasst, der sowohl uncharakteristische abdominelle Beschwerden wie Blähungen, dumpfe Schmerzen und „Verdauungsstörungen“ als auch typische biliäre Schmerzen bzw. Zeichen der Cholestase umfasst. Bei etwa der Hälfte der Patienten ist keine organische Ursache nachweisbar. Am ehesten handelt es sich hierbei um funktionelle abdominelle Beschwerden. Bei den übrigen Patienten finden sich organische gastrointestinale, pankreatikobiliäre oder extragastrointestinale Ursachen oder Probleme im Bereich der Cholezystektomienarbe (Abb. 10.11-4).

Eine retrograde Gallengangdarstellung sollte nur vorgenommen werden, wenn auch die Wahrscheinlichkeit einer Indikation zur endoskopischen Papillotomie besteht, also bei klinischen Zeichen einer Gallengangstenose oder einer Cholangiolithiasis (z. B. Cholestase oder typische biliäre Schmerzen). Bei uncharakteristischem Beschwerdebild sollte die weniger invasive Magnetresonanztomographie (MRCP) herangezogen werden. Die Therapie richtet sich nach der exakten Diagnose.

### 10.11.4 Entzündliche Erkrankungen der Gallengänge

Entzündliche Erkrankungen der Gallengänge lassen sich unterteilen in bakterielle Entzündungen, insbesondere bei Gallenblasen- und -gangsteinen oder anatomischen Anomalien der Gallengänge sowie in autoimmunvermittelte chronische Entzündungen (primär sklerosierende Cholangitis).

#### Akute Cholezystitis

90% aller Patienten mit einer Gallenblasenentzündung haben auch Gallenblasensteine. Bei 10% der Patienten wird eine so genannte akalkulöse Cholezystitis beobachtet (postoperative Wandischämien, Cholezystitis bei Vaskulitiden oder nach abdominalen Eingriffen mit lang dauernder parenteraler Ernährung). Auslösend ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich eine steinbedingte Zystikusobstruktion mit einer gleichzeitigen Veränderung der Gallenzusammensetzung, die zu einer chemischen Entzündung der Gallenblasenwand und einer sekundären bakteriellen Besiedlung führt. Patienten mit akuter Cholezystitis haben anhaltende viszerale Schmerzen im rechten Oberbauch, die auch in die Schulter ausstrahlen können. Bei den meisten Patienten werden eine leichte Bilirubinerrhöhung und nahezu immer eine Leukozytose gefunden. Die Ultraschalluntersuchung ist häufig diagnostisch (Ödem der Gallenblasenwand mit einer Dicke über 4–5 mm und Schichtungssphänomen). Gelegentlich findet sich auch ein Gallenblasenhydrops. Unbehandelt entsteht bei jedem fünften Patienten eine Gangrän der Schleimhaut; bei 2% der Patienten kommt es zur offenen Perforation.

Die Therapie der akuten Cholezystitis richtet sich gegen die akuten Schmerzen, die bakterielle Besiedlung (häufigste Keime sind *E. coli*, *Enterobacter species*, Klebsiellen sowie grampositive Keime,

insbesondere Enterokokken) und das verursachende Steinleiden an sich (s. folgende Übersicht). Die Patienten sollten früh elektiv (möglichst innerhalb von 72 h nach Diagnosestellung) operiert werden. Die Operation innerhalb von 1–5 Tagen nach Diagnosestellung hat nach mehreren kontrollierten Studien deutliche Vorteile gegenüber einer Operation zu einem späteren Zeitpunkt (kürzere Krankenhausverweildauer, geringere Kosten, Verringerung von Morbidität und Letalität). Standard ist dabei die laparoskopische Entfernung der Gallenblase. Bei kritisch kranken Patienten mit deutlich erhöhtem Operationsrisiko kann alternativ, wie in unkontrollierten Studien gezeigt, eine passagere perkutane Drainage angelegt werden. In der Schwangerschaft sollte bei dringlicher Indikation vorzugsweise im zweiten Trimenon eine laparoskopische Cholezystektomie durchgeführt werden, grundsätzlich ist aber auch ein entsprechender Eingriff unter strenger Indikationsstellung im ersten und dritten Trimenon möglich.

#### Therapie der akuten Cholezystitis

- Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes
- Analgetische Therapie, z. B. Metamizol 1 g i.v.; cave: Morphine
- Antibiotische Therapie bei nicht septischem Patient:
  - Zum Beispiel Mezlocillin 3-mal 4 g i.v., Piperacillin 3- bis 4-mal 2–4 g i.v.,
  - Ceftriaxon 1-mal 2 g i.v., ggf. auch Ciprofloxacin 2-mal 250–500 mg p.o. oder
  - Trovafloxacin 1-mal 100–200 mg p.o.
- Antibiotische Therapie bei septischem Patient:
  - z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 Tage 3-mal 4,5 g i.v., dann 2-mal 4,5 g i.v. oder Imipinem/Meronem 3 Tage 3-mal 1 g i.v., dann 3-mal 0,5 g i.v., ggf. Kombination mit Gentamicin 3–5 mg/kg KG i.v. als Einmaldosis
- Laparoskopische Cholezystektomie innerhalb von 1–5 Tagen nach Diagnosestellung

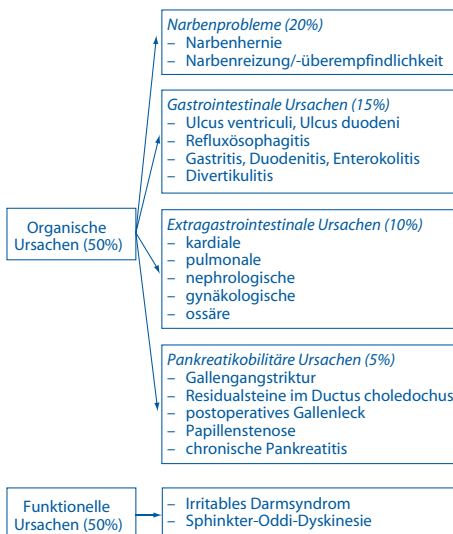


Abb. 10.11-4. Ursachen des Postcholezystektomiesyndroms

#### Cholangitis

Die akute Cholangitis wird in der Regel durch gramnegative Bakterien [E. coli, Klebsiellen, Enterobacter species oder seltener durch grampositive Bakterien (Enterokokken)] hervorgerufen; meistens bei stein- bzw. strikturbedingten Abflussstörungen. Daraus erklärt sich die klassische Symptomatik der Cholangitis (Fieber, Ikterus und biliäre Schmerzen). Es kann sich dabei um ein schweres Krankheitsbild bis hin zum septischen Schock handeln. Als primäre Diagnostik wird immer eine Ultraschalluntersuchung vorgenommen (indirekte Zeichen der Gallengangerweiterung oder direkter Steinnachweis), der allerdings bei dringendem Verdacht auf eine Obstruktion der Gallenwege sofort eine endoskopisch retrograde Gallengangdarstellung folgen sollte (gleichzeitige Möglichkeit der therapeutischen Intervention).

Bei anhaltenden Schmerzen und Zeichen des septischen Schocks ist eine sofortige Gallengangdarstellung mit Drainage angezeigt. Bei schlechter Gerinnungssituation (z. B. Erniedrigung des Quickwertes durch Verminderung Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren) sollte auf die endoskopische Papillotomie verzichtet und zunächst nur über eine nasobiliäre Sonde die Galle drainiert werden. Bei normalen Gerinnungswerten und entsprechender Erfahrung des Endoskopikers kann gleich eine endoskopische Papillotomie, gegebenenfalls mit Steinextraktion, vorgenommen werden. Vor jedem invasiven Eingriff muss eine antibiotische Therapie eingeleitet werden, die die häufigsten Erreger abdeckt (s. folgende Übersicht).

#### Therapie der akuten Cholangitis

- Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes
- Analgetische Therapie: z. B. Metamizol 1 g i.v.; cave: Morphine
- Antibiotische Therapie bei nichtseptischem Patient:
  - Zum Beispiel Mezlocillin 3-mal 4 g i.v., Piperacillin 3- bis 4-mal 2–4 g i.v.,
  - Ceftriaxon 1-mal 2 g i.v. oder ggf. Ciprofloxacin 2-mal 250–500 mg p.o. oder
  - Trovafloxacin 1-mal 100–200 mg p.o.
- Antibiotische Therapie bei septischem Patient:
  - z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 Tage 3-mal 4,5 g i.v., dann 2-mal 4,5 g i.v. oder Imipinem/Meronem 3 Tage 3-mal 1 g i.v., dann 3-mal 0,5 g i.v., ggf. Kombination mit Gentamicin 3–5 mg/kg KG i.v. als Einmaldosis
- Rasche Drainage: endoskopische Papillotomie, ggf. mit Konkrementextraktion
- Bei Gerinnungsstörungen zunächst endoskopische Einlage einer nasobiliären Sonde, später endoskopische Papillotomie mit Konkrementextraktion

#### Primär sklerosierende Cholangitis

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine wahrscheinlich immunvermittelte chronisch-entzündliche Erkrankung der großen intrahepatischen Gallengänge. Bei knapp 90% der Patienten sind auch die extrahepatischen Gallengänge betroffen. Die entzündlich-fibrotischen Gallengangveränderungen können zu stenosierenden Strikturen und sekundären bakteriellen Infektionen, deutlicher Cholestase und sekundärer Steinbildung führen. Der Endzustand der Erkrankung ist das Vollbild einer biliären

Leberzirrhose mit ihren Komplikationen (portale Hypertension, Aszites, Gallengangkarzinom). 50–90% der Patienten haben gleichzeitig eine Colitis ulcerosa. Es werden vier Stadien der PSC unterschieden (Stadium I: lediglich Fibrose des Portaltraktes bis Stadium IV: Vollbild der biliären Zirrhose). Die meisten Patienten sind – insbesondere in den frühen Krankheitsstadien – asymptomatisch (einige leiden unter Müdigkeit und Pruritus). Die Verdachtsdiagnose auf eine primär sklerosierende Cholangitis ergibt sich vor allem bei Patienten mit Colitis ulcerosa und pathologischen Leberwerten. Krankheitsspezifische Serummarker gibt es nicht, es finden sich lediglich bei der Mehrzahl der Patienten atypische p-ANCA (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper) im Serum. Die Diagnose der PSC wird durch eine Darstellung der Gallengänge (MRCP oder endoskopisch retrograde Cholangiographie) und gegebenenfalls auch durch eine Leberpunktion gestellt.

Die Therapie der PSC hat folgende Ziele: Verlangsamung des chronisch-entzündlichen Prozesses, Revision anatomischer Veränderungen wie Gallengangstrikturen, Behandlung von Symptomen (z. B. Juckreiz, Vitaminsubstitution, Behandlung einer begleitenden Osteopenie und Osteoporose) bzw. von Komplikationen (z. B. der biliären Leberzirrhose bzw. Cholangitis; siehe folgende Übersicht).

Da es sich bei der PSC sehr wahrscheinlich um einen autoimmunvermittelten Prozess handelt, wurde eine Reihe von immunsuppressiven Therapien einschließlich Kortikosteroiden, D-Penicillamin, Cyclosporin A, Methotrexat und Azathioprin erprobt. Für keines dieser Behandlungsschemata konnte gezeigt werden, dass der Entzündungsprozess aufgehalten wird. Dies gilt auch für die Kolektomie bei begleitender Colitis ulcerosa.

#### Ziele und Strategien in der Therapie der PSC

- Verlangsamung des chronisch-entzündlichen Prozesses
  - Immunsuppressive Therapie (nicht eindeutig gesichert; z. B. Kortikosteroide, Methotrexat, Azathioprin, Cyclosporin, D-Penicillamin)
- Veränderung des individuellen Gallensäurepools zugunsten erhöhter Konzentrationen von Ursodeoxycholsäure 13–15 mg/kg KG p.o., ggf. 25–30 mg/kg KG
- Revision anatomischer Veränderungen, z. B. Gallengangstrikturen mit oder ohne sekundäre Cholangitis: endoskopische Einlage von Endoprothesen bei relevanten extrahepatischen Strikturen und begleitende antibiotische Therapie der Cholangitis (s. S. 875)
- Behandlung krankheitstypischer Symptome (z. B. Juckreiz) durch
  - H<sub>1</sub>-Antagonisten (Letirizin 10 mg p.o.) u. a.
  - Colestyramin (1- bis 4-mal 4 g p.o.), Opiatantagonisten (z. B. Naltrexon 50 mg p.o., Nalmefen 3-mal 2–15 mg p.o.), Rifampicin (10 mg/kg KG p.o.)
- Substitution an fettlöslichen Vitaminen intramuskulär (Vitamin A 300.000 IE alle 3 Monate; Vitamin D: D<sub>2</sub>-Vicotrat, Vigantol 50.000 IE alle 3 Monate; Vitamin E: E-Vicotrat, 1 Amp. tgl., Vitamin E Sanum 2 Amp. pro Woche; Vitamin K: Kanavit. Nicht bei allen Patienten prophylaktische Substitution aller 4 fettlöslichen Vitamine notwendig. Kombinationspräparat zur intramuskulären Injektion nicht mehr erhältlich.
- Osteopenie, Osteoporose
  - Bei Vitamin-D<sub>2</sub>-Mangel Gabe von z. B. 0,25 µg Calcitriol p.o. sowie 1–1,5 g Kalzium p.o.
- Komplikationen der PSC
  - Cholangitis: z. B. antibiotische Therapie (s. S. 875)

- Endoskopische Revision von Galleabflussbehinderungen
- Biliäre Zirrhose und deren Komplikationen (Aszites, Ösophagusvarizenblutung, Enzephalopathie)
- Intrahepatisches Gallengangkarzinom: z. B. orthotope Lebertransplantation in Abhängigkeit von der Ausdehnung und Lokalisation
- Extrahepatisches Gallengangkarzinom: z. B. endoskopische und/oder perkutan transhepatische Einlage von Endoprothesen zur Galledrainage

Derzeit werden die Patienten mit der Gallensäure Ursodeoxycholsäure in einer Dosierung von 13–15 mg/kg KG p.o. behandelt. Möglicherweise ist eine höhere Dosis (20–30 mg/kg KG) effizienter. Durch die Gabe von Ursodeoxycholsäure wird das individuelle Gallensäuremuster zugunsten einer Abnahme der toxischeren hydrophoben Gallensäuren (z. B. Chenodes-[desoxy]oxycholsäure, Des[desoxy]oxycholsäure, Lithocholsäure) im enterohepatischen Kreislauf verändert. Allerdings kann durch die Gabe von Ursodeoxycholsäure nur eine Verbesserung der biochemischen Cholestaseparameter erreicht werden, jedoch kein Rückgang der histologischen Veränderung oder ein Stillstand des entzündlichen Prozesses.

Entscheidend für die Behandlung der PSC ist die rechtzeitige Indikation zur Lebertransplantation. Diese sollte möglichst vor einer eventuellen Kolektomie durchgeführt werden. Der sogenannte Risiko-Score aus der Mayo-Klinik (Bertücksichtigung von Parametern wie Patientenalter, Serumbilirubin, GOT, Serumalbumin und abgelauene Varizenblutung; siehe im Internet unter [www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel3.html](http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel3.html)) erlaubt es, die Prognose der Erkrankung einzuschätzen. Um die Transplantation zu rechtfertigen, sollte das Risiko der Letalität im Verlauf der kommenden 1–2 Jahre höher als 10–20% sein.

### 10.11.5 Angeborene Gallenganganomalien

#### Gallengangatresie/-hypoplasie

Die Gallengangatresie bzw. -hypoplasie ist eine seltene, angeborene Erkrankung (Prävalenz 1:12.000). Man unterscheidet eine extrahepatische Gallengangatresie (Typ I: Atresie des Ductus choledochus, Typ II: Atresie des Ductus hepaticus communis, Typ III: Atresie der Ductus hepatici dexter and sinister), eine intrahepatische Gallengangatresie sowie eine Gallenganghypoplasie. Die Patienten werden meist kurz nach der Geburt mit einem rasch progredienten Ikterus auffällig. Therapeutisch wird der Gallefluss entweder durch Anlage einer biliodigestiven Anastomose (z. B. Portoenterostomie nach Kasai) oder, in den letzten Jahren vorzugsweise praktiziert, durch eine orthotope Lebertransplantation wiederhergestellt.

#### Choledochuszysten, Caroli-Syndrom

Rezidivierender Ikterus, kolikartige Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen, Pruritus und eventuell ein tastbarer Tumor im rechten Oberbauch können differentialdiagnostisch hinweisend für das Vorliegen von Choledochuszysten sein (Prävalenz

1:50.000 bis 1:200.000). Bei 20% der Patienten manifestieren sich diese klinisch erst im Erwachsenenalter.

Es werden fünf Typen von Choledochuszysten unterschieden:

- zystische Dilatation des Ductus choledochus und/oder Ductus hepaticus (Typ I),
- isoliertes Divertikel des Ductus choledochus (Typ II),
- intraduodenales Divertikel mit Choledochuszele (Typ III),
- kombinierte intra- und extrahepatische Gallengangszysten (Typ IV),

#### Evidenz der Therapieempfehlungen

	Evidenzgrad	Empfehlungsstärke
<b>Sphinkter-Oddi-Dyskinesie Typ I</b> Endoskopische Sphinkterdurchtrennung	I-b	A
<b>Sphinkter-Oddi-Dyskinesie Typ II</b> Endoskopische Sphinkterdurchtrennung	I-b	A
Behandlung mit Kalziumantagonisten (Nifedipin)	IV	C
Behandlung mit Nitraten (Nitroglyzerin)	IV	C
Intraspinkter Botulinusinjektion	IV	C
<b>Sphinkter-Oddi-Dyskinesie Typ III</b> Endoskopische Sphinkterdurchtrennung	IV	C
<b>Gallenblasendyskinesie</b> Cholezystektomie	IV	C
<b>Gallenblasensteine</b> Laparoskopische Cholezystektomie	II-b	B
Medikamentöse Litholyse mit Ursodeoxycholsäure (bei ausgewählten Patienten)	I-b/I-a	A
Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie	II-a	A
– ggf. mit Ursodeoxycholsäuregabe	I-b	B
<b>Gallengangsteine</b> Operative Entfernung	IV	A
Endoskopische transpapilläre Therapie inkl. Papillotomie	IV	A
Steinentfernung nach Ballondilatation	IV	B
Verschiedene Lithotripsiemethoden	IV	A
Cholezystektomie + Choledochotomie	I-b	B
Laparoskopische Choledochotomie	I-b	B
Endoskopische Prothesenplatzierung	II-a	B
<b>Akute Cholezystitis</b> Laparoskopische Cholezystektomie	II-b	B
<b>Cholangitis</b> Gallengangdarstellung mit Drainage	I-b	A
Endoskopische Papillotomie	I-b	A
Antibiotikatherapie	II-B	A
<b>PSC</b> Behandlung mit Ursodeoxycholsäure		
– 13–15 mg/kg KG p.o.	II-a	B
– 25–30 mg/kg KG p.o.	I-b	B
Lebertransplantation	III	A
<b>Choledochuszysten, Caroli-Syndrom</b> Lebersegment-/lappenresektion	II-b	B

- Caroli-Syndrom (Typ V) mit multiplen zystischen Dilatationen der intrahepatischen Gallengänge.

Die angeborenen zystischen Gallengangveränderungen sind mit einem deutlich erhöhten Karzinomrisiko (0,7%) assoziiert. Rezipidierende Cholangitiden und die Bildung von Gallengangsteinen in den zystischen Gallengangveränderungen stellen eine Therapieindikation dar. Die früher empfohlene chirurgische Zystenterostomie ist zugunsten einer kompletten Exzision extrahepatischer Zysten mit biliodigestiver Anastomose des verbleibenden Gallenganges verlassen worden. Bei intrahepatischen Gallengangszysten wird je nach Ausdehnung eine Lebersegment- oder -lappenresektion durchgeführt. Eine orthotope Lebertransplantation wird bei komplexen, über mehrere Segmente verteilten Zysten notwendig.

#### Literatur

- Akriviadis EA, Hatzigavriel M, Kapanis D, Kirimlidis J, Markantas A, Garyfallos A (1997) Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 113: 225–231
- Beuers U, Spengler U, Kruijs W et al. (1992) Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: A placebo controlled trial. *Hepatology* 16: 707–714
- Binmoeller KF, Bruckner M, Thonke F, Soehendra N (1993) Treatment of difficult bile duct stones using mechanical, electrohydraulic and extracorporeal shock wave lithotripsy. *Endoscopy* 25: 201–206
- Broomé, Olsson R, Löf L et al. (1996) Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 38: 610–615
- Festi D, Sottili S, Colecchia A, Attili A, Mazzella G, Roda E, Romano F (1999) Clinical manifestations of gallstone disease: evidence from the multicenter Italian study on cholelithiasis (MICOL). *Hepatology* 30: 839–846
- Friedman GD, Raviola CA, Fireman B (1989) Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol* 42: 127–136
- Geenen J, Hogan W, Dodds W, Touliu J, Venu R (1989) The efficacy of endoscopic sphincterotomy in postcholecystectomy patients with sphincter Oddi-dysfunction. *N Engl J Med* 320: 82–87
- Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH et al. (2000) A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 75: 688–694
- Neubrand M, Sackmann M, Caspary WF et al. (2000) Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechsellkrankheiten zur Behandlung von Gallensteinen. *Z Gastroenterol* 38: 449–468
- Paumgartner G (1993) Strategies in the treatment of gallstone disease. Working team report. *Gastroenterology Int* 6: 65–75
- Rhodes M, Sussman L, Cohen I, Lewis MP (1998) Randomised trial of laparoscopic exploration of common bile duct versus postoperative endoscopic retrograde cholangiography for common bile duct stones. *Lancet* 351: 159–161
- Ros E, Zambon D (1987) Postcholecystectomy symptoms. A retrospective study of gall stone patients before and two years after surgery. *Gut* 28: 1500–1504
- Steiner CA, Bass EB, Talamini MA, Pitt HA, Steinberg EP (1994) Surgical rates and operative mortality for open and laparoscopic cholecystectomy in Maryland. *N Engl J Med* 330: 403–408
- Todani T, Watanabe Y, Narusue M (1977) Congenital bile duct cysts. Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg* 134: 263–269
- Mitchell SA, Bansal DS, Hunt N, von Bergmann K, Fleming KA, Chapman RW (2001) A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 121: 900–907