



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2007

Gallensteine – eine Leberkrankheit? Teil 2.: Klinik und Therapie

Jüngst, C ; Kullak-Ublick, G A

Abstract: Quintessenz: - Die Cholezystolithiasis ist eine der häufigsten Erkrankungen der westlichen Welt und tritt bei Frauen etwa zwei- bis dreimal häufiger auf als bei Männern. - Die Pathogenese von Cholesteringallensteinen umfasst die Übersättigung der Galle mit Cholesterin, ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Pro- und Antinukleationsfaktoren sowie das Vorliegen einer Gallenblasenhypomotilität. - Cholesterinsteine entstehen multifaktoriell durch die komplexe Interaktion von Umwelteinflüssen und verschiedenen genetischen Faktoren. - Mutationen und Polymorphismen in sogenannten «Lith-Genen» können für die Bildung von Cholesterinsteinen prädisponieren. Es handelt sich überwiegend um regulatorische Transkriptionsfaktoren, Transportproteine und Enzyme des Cholesterin- und Gallensäurenmetabolismus. - Durch die molekulare Aufklärung der Physiologie und Pathophysiologie des Cholesterin- und Gallensäurenmetabolismus können neue selektive Therapien und Präventionsansätze der Cholesterinsteinbildung entwickelt werden.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://www.zora.uzh.ch/56053>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Jüngst, C; Kullak-Ublick, G A (2007). Gallensteine – eine Leberkrankheit? Teil 2.: Klinik und Therapie. Swiss Medical Forum, 7:692-695.

Gallensteine – eine Leberkrankheit?

Teil 2. Klinik und Therapie¹

Christoph Jüngst, Gerd A. Kullak-Ublick

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich



Quintessenz

- Die Cholezystolithiasis ist ein Hauptgrund für Krankenhauseinweisungen wegen gastrointestinaler Beschwerden, die Cholezystektomie der häufigste operative Eingriff in der Schweiz.
- Die Oberbauchsonographie hat die höchste Spezifität und Sensitivität zur Diagnostik von Gallenblasensteinen. Gallengangsteine werden durch endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC) und Magnetresonanztomographie der Gallenwege (MRC) nachgewiesen.
- Nach einer einmaligen typischen biliären Kolik besteht prinzipiell die Indikation zur Therapie, die Methode der Wahl ist die laparoskopische Cholezystektomie.
- Etwa 80% der Gallensteinträger bleiben asymptomatisch, eine Operation sollte dann nur bei spezieller Indikation, zum Beispiel zur Karzinomprophylaxe, vorgenommen werden.
- Wichtige Komplikationen der Cholezystolithiasis sind akute und chronische Cholezystitis, Choledocholithiasis mit Cholangitis und die akute Pankreatitis.
- Die endoskopische Steinextraktion nach einer Papillotomie ist die Standardtherapie von symptomatischen Gallengangsteinen.

Summary

Gallstones – a hepatic disorder? Part 2. Clinical findings and treatment

- *Cholecystolithiasis is one of the chief grounds for hospital admission for gastrointestinal complaints, and cholecystectomy is the most frequent surgical operation in Switzerland.*
- *Abdominal ultrasonography offers the greatest specificity and sensitivity in the diagnosis of gallstones. Bile duct stones are detected by endoscopic retrograde cholangiography (ERC) and magnetic resonance tomography of the biliary tract (MRT).*
- *Treatment is as a rule indicated after a single typical episode of biliary colic, the method of choice being laparoscopic cholecystectomy.*
- *Some 80% of gallstone patients remain asymptomatic and surgery should be undertaken only where there is a special indication, e.g. cancer prophylaxis.*
- *Important complications of cholecystolithiasis are acute and chronic cholecystitis, choledocholithiasis with cholangitis, and acute pancreatitis.*
- *Endoscopic stone extraction after papillotomy is the standard treatment for symptomatic bile duct stones.*

Abkürzungsverzeichnis

ERC	endoskopische retrograde Cholangiographie
ESWL	extrakorporale Stosswellenlithotripsie
MRC	Magnetresonanztomographie
UDCA	Ursodesoxycholsäure

Einleitung

Gallensteine sind ein Hauptgrund für Krankenhauseinweisungen wegen gastrointestinaler Beschwerden. In der Schweiz werden jedes Jahr etwa 5000 Cholezystektomien wegen einer Cholezystolithiasis vorgenommen, somit ist dies der häufigste operative Eingriff. Die gesundheitsökonomische Bedeutung der Cholezystolithiasis ist dementsprechend hoch, die Kosten werden in den USA auf 6,5 Milliarden Dollar geschätzt [1].

Nachdem im ersten Teil dieser Übersichtsarbeit zur Cholezystolithiasis, der im letzten Heft des «Schweizerischen Medizin-Forums» erschienen ist, der aktuelle Kenntnisstand zur Pathogenese unter Einbezug genetischer Ursachen dargelegt und neue Ansätze zur Prävention und Therapie diskutiert wurden, umfasst der vorliegende zweite Teil die klinische Symptomatik, mögliche Komplikationen sowie Diagnostik und Therapie.

Natürlicher Verlauf und klinische Symptomatik

Asymptomatische Cholezystolithiasis

Bei Patienten mit asymptomatischer Cholezystolithiasis werden die Gallensteine meist zufällig im Rahmen einer Oberbauchsonographie entdeckt. Rund 80% der Gallensteinträger bleiben asymptomatisch, das heisst, sie entwickeln keine typischen biliären Schmerzen. Letztere sind definiert als abrupt einsetzende Schmerzattacke im Oberbauch, die auch in den Rücken und in die rechte Schulter ausstrahlen kann [2] und nach 15 Minuten bis fünf Stunden gleichbleibender Intensität plötzlich wieder abklingt. Biliäre Schmerzen können durch Übelkeit und Erbrechen begleitet werden. Beschwerden wie Blähungen, Fettintoleranz und Dyspepsie treten bei Gallensteinträgern nicht häufiger auf als bei steinfreien Personen und werden daher nicht als steintypische Symptome betrachtet. Die Wahrscheinlichkeit, eine biliäre Kolik zu entwickeln,

¹ Teil 1 dieses Artikels zur Pathogenese ist im letzten Heft des «Schweizerischen Medizin-Forums» erschienen.

beträgt in den ersten zehn Jahren nach der Diagnosestellung 2 bis 4% pro Jahr und halbiert sich anschliessend auf 1 bis 2% pro Jahr. Komplikationen wie ein Ikterus, eine Cholangitis oder eine Pankreatitis treten etwa zehnmal seltener auf.

Symptomatische Cholezystolithiasis


Die bereits beschriebene typische Symptomatik der biliären Schmerzen wird durch eine schnelle Drucksteigerung in der Gallenblase, beispielsweise durch einen Steinverschluss des Ductus cysticus, hervorgerufen. Das Risiko einer zweiten biliären Kolik liegt bei annähernd 50% innerhalb der folgenden zwei Jahre. Etwa 30% aller Patienten mit Gallenblasensteinen und stattgehabtem erstem biliärem Schmerzereignis bleiben für die Dauer von zehn Jahren beschwerdefrei. Zur Differentialdiagnose der biliären Kolik ist an verschiedene Erkrankungen zu denken (Tab. 1 .

Tabelle 1. Differentialdiagnose der biliären Kolik.

Ulcus ventriculi und duodeni
Pankreatitis
Nephrolithiasis
Appendizitis
Primär sklerosierende Cholangitis
Inferiorer Myokardinfarkt
Rechtsbasale Pleuritis
Reizdarmsyndrom

Komplikationen der Cholezystolithiasis

Akute Cholezystitis

Durch das Einklemmen von Steinen im Ductus cysticus kommt es neben einer akuten Überdehnung der Gallenblase zur Schädigung der Schleimhaut und in der Folge zunächst zu einer abakteriellen Entzündungsreaktion der Gallenblase. Eine meist sekundäre, bakterielle Infektion kann hämatogen oder retrograd chologen erfolgen. Die häufigsten Erreger sind *Escherichia coli*, Enterokokken und Proteusarten. Die klinische Symptomatik besteht in der Regel aus Schmerzen im rechten Oberbauch mit Ausstrahlung in die rechte Schulter- und Flankenregion von mehr als drei bis sechs Stunden Dauer. Häufig bestehen gleichzeitig Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Schüttelfrost. In der klinischen Untersuchung findet sich palpatorisch eine umschriebene Schmerzhaftigkeit im rechten Oberbauch in Inspiration, das sogenannte Murphy-Zeichen.

Die seltene Cholezystitis acuta acalculosa kann nach einem Polytrauma, einer Chemotherapie, grösseren abdominalen Operationen und nach länger anhaltender parenteraler Ernährung auftreten.

Chronische Cholezystitis

Eine chronische Cholezystitis entsteht aufgrund einer rezidivierenden mechanischen Reizung der Gallenblasenmukosa durch Gallenblasensteine, oder sie kann sich aus einer akuten Cholezystitis entwickeln. Die Patienten haben meist häufige biliäre Schmerzepisoden erlitten. Der chronische Entzündungsprozess kann zur Schrumpfgallenblase führen.

Gallenblasenhydrops

Besteht ein vollständiger Verschluss des Ductus cysticus durch ein eingeklemmtes Konkrement oder eine narbige Stenose, entsteht ein Gallenblasenhydrops. Die funktionslose Gallenblase ist meist gering druckempfindlich tastbar, durch bakterielle Superinfektion kann sich ein Gallenblasenempyem bilden.

Gallensteinileus

Bei gedeckter Perforation mit penetrierender Entzündung kann sich eine cholezystoenterale Fistel zwischen Gallenblase und Duodenum oder Colon transversum bilden. Durch den Übertritt eines grossen Gallensteins durch die Fistel in den Darm kann in der Folge durch ein Verklemmen des Steins ein Gallensteinileus auftreten. Die Ileussympptomatik ist wechselnd, da sich der Stein lösen und weitertransportiert werden kann. Die Abdomenübersicht zeigt typischerweise Zeichen des Dünndarmileus, luftgefüllte Gallenwege (Aerobilie) sowie den Steinschatten ausserhalb der Gallenblasenregion.

Mirizzi-Syndrom

Durch Konkremente im Ductus cysticus kommt es beim sogenannten Mirizzi-Syndrom zu einer entzündlichen narbigen Einbeziehung der Umgebung mit Kompression und Stenosierung des Ductus hepatocholedochus. Dies führt zu einem schmerzlosen Ikterus und rezidivierenden Cholangitisschüben.

Choledocholithiasis

Gallengangsteine stammen überwiegend aus der Gallenblase, die primäre Bildung in den Gallenwegen ist selten. Neben dem symptomlosen Verlauf treten Beschwerden wie bei einer biliären Kolik auf, bei persistierender Obstruktion typischerweise ein Ikterus, acholischer Stuhl und dunkel verfärbter Urin. Wichtige Komplikationen sind die akute Cholangitis und Pankreatitis.

Akute Cholangitis

Eine Abflussbehinderung der Gallenwege durch Gallengangsteine oder benigne und maligne Gallengangstenosen führt zur aufsteigenden bakteriellen Infektion der Gallenwege. Die häufigsten Erreger sind *Escherichia coli*, Klebsiellen, *Pseudomonas* und *Streptococcus faecalis*. Als typisches klinisches Merkmal der akuten Cholangitis findet sich die sogenannte Charcot-Trias

mit rechtsseitigen Oberbauchschmerzen, Fieber und Ikterus. Die Schmerzen ähneln einer biliären Kolik. Da ein hohes Risiko für eine Sepsis besteht sind eine sofortige Antibiotikatherapie, und bei persistierender Obstruktion rasche Drainagemassnahmen mittels einer nasobiliären Sonde oder eines Gallengangstents notwendig.

Akute Pankreatitis

Mit über 50% sind Gallensteine die häufigste Ursache einer akuten Pankreatitis. Durch eine meist passagere präpapilläre Einklemmung eines Konkrements kommt es zur Obstruktion der Papilla duodeni major mit Aufstauung des Pankreassekrets und nachfolgender Pankreatitis. Bei leichter biliärer Pankreatitis ist eine sofortige Intervention nicht notwendig. Besteht zusätzlich ein obstruktiver Ikterus oder eine Cholangitis, sollte umgehend eine endoskopische Papillotomie mit Steinentfernung erfolgen.

Diagnostik


Das Verfahren der ersten Wahl zur Diagnostik von Gallenblasensteinen ist die *Oberbauchsonographie* (Abb. 1 ) . Die Spezifität und Sensitivität liegen bei 95% für Steine mit einem Durchmesser von >4 mm. Gallenblasensteine ab 3 mm Grösse können nachgewiesen werden, für eine Mikrolithiasis (Durchmesser <3 mm) in der Gallenblase sprechen nichtschattengebende intraluminale Reflexe mit typischer lageabhängiger Schichtung. Zusätzlich kann sonographisch die Gallenblasenwand beurteilt werden, bei einer akuten Cholezystitis findet sich häufig eine dreischichtige Gallenblasenwandverdickung mit einem echoarmen, perivesikalen Flüssigkeitssaum. Eine Dilatation der extra- und gegebenenfalls auch der intrahepatischen Gallengänge ist ein indirektes Zeichen einer Choledocholithiasis, auch wenn der sonographische Nachweis des Gallengangsteins nicht gelingt. Die weitergehende sonographische Funktionsprüfung der Gallenblase zur Bestimmung der Kontraktilität



Abbildung 1
Oberbauchsonographie mit Darstellung eines Gallenblasensteins.

hat keine grössere praktische Bedeutung erlangt. Die *endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC)* wird zur Diagnostik von vermuteten Gallengangsteinen eingesetzt. Die ERC bietet neben dem Nachweis einer Choledocholithiasis auch die Möglichkeit der therapeutischen Intervention durch eine Papillotomie und eine Konkrementextraktion mittels eines Ballonkatheters oder Dormia-Körbchens. Durch mechanische Lithotripsie kann bei grossen, nichtextrahierbaren Steinen durch das liegende Endoskop eine intraduktale Steinzertrümmerung erfolgen. Wichtige Komplikationen der ERC sind Blutungen, eine Pankreatitis, Perforationen, eine Cholangitis und eine Körbcheneinklemmung.

Die *Magnetresonanztomographie der Gallenwege (MRC)* erreicht bei der Diagnostik von Gallengangsteinen in etwa die Sensitivität (98%) der ERC, wobei insbesondere kleine, präpapilläre Konkremente übersehen werden können. Interventionelle Massnahmen sind allerdings nicht möglich. Sollte eine Kontraindikation zur ERC bestehen, bietet die MRC eine gute Alternative. Die *perorale* und die *intravenöse Cholangiographie* sind durch die zuvor beschriebenen diagnostischen Verfahren verdrängt worden und werden in der Regel nicht mehr eingesetzt. In der Röntgenabdomenübersicht lassen sich nur die spontan schattengebenden kalkhaltigen Steine nachweisen.

Therapie

Bei Patienten mit Gallenblasensteinen ohne biliäre Kolik in der Anamnese treten nur sehr selten Komplikationen auf, eine prophylaktische Therapie wird daher nicht empfohlen. Aufgrund des erhöhten Karzinomrisikos sollte allerdings auch bei asymptomatischen Patienten eine elektive Cholezystektomie durchgeführt werden, sofern eine Porzellangallenblase vorliegt, das Konkrement >3 cm im Durchmesser beträgt oder ein Gallenblasenpolyp von >1 cm in einer Steingallenblase diagnostiziert wurde, insbesondere bei Grössenprogredienz des Polypen [2]. Erste Studien haben gezeigt, dass die kontinuierliche Gabe von Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Gallensteinträgern die Inzidenz von biliären Koliken vermindern kann [3].

Die akute Gallenkolik kann durch die Gabe von Spasmolytika (Butylscopolamin) und eventuell zusätzlich von Analgetika als Suppositorien behandelt werden. Insbesondere nichtsteroidale Antirheumatika sind bei der Therapie der biliären Kolik wirksam. Bei schweren Koliken sind eine Nahrungskarenz sowie eine intravenöse analgetische (z.B. Pethidin) und spasmolytische Medikation indiziert.

Nach dem Auftreten der ersten biliären Kolik und nachgewiesenen Gallenblasensteinen besteht grundsätzlich die Indikation zur Chole-

zystektomie. Die Indikation ist allerdings nicht absolut, da 30% der Patienten keine erneute Kolik erleiden. Bei etwa 50% tritt innerhalb der folgenden zwei Jahre eine erneute Kolik auf, das Risiko für Komplikationen liegt bei 1 bis 2% pro Jahr. Nach einer wiederholten Gallenkolik sollte unverzüglich die laparoskopische Cholezystektomie durchgeführt werden. Diese weist eine geringe Komplikationsrate und eine Mortalitätsrate von <0,5% auf.

Die konservative Therapie der symptomatischen Cholezystolithiasis hat seit der Einführung der laparoskopischen Cholezystektomie an Bedeutung verloren und ist nur noch in seltenen Fällen indiziert. Aufgrund der hohen Rezidivsteinbildung (etwa 50% innerhalb von fünf Jahren), auch nach primär erfolgreicher Auflösung der Gallensteine, hat sich die orale Lysetherapie mit UDCA nicht bewährt. Dies gilt aus vergleichbaren Gründen ebenfalls für die extrakorporale Stosswellenlithotripsie (ESWL) mit begleitender Behandlung mit UDCA. Bei Patienten mit kleinen (<5–10 mm), nichtkalkdichten Cholesterinsteinen und funktionstüchtiger Gallenblase (Entleerung >60%), die eine Operation ablehnen, kann ein Versuch der oralen Lysetherapie mit UDCA (10–15 mg/kg KG) unternommen werden. Wird eine Cholezystektomie abgelehnt, könnte bei nichtkalkdichten, solitären Steinen (<2 cm) und funktionstüchtiger Gallenblase eine Lithotripsie mittels ESWL und zusätzlich begleitender Medikation mit UDCA über drei bis zwölf Monate, erfolgen.

Auch bei einer akuten Cholezystitis werden mehr als 80% der Patienten laparoskopisch operiert,

die Konversionsrate zur offenen Cholezystektomie ist hier allerdings höher. Der Eingriff sollte innerhalb der ersten 48 bis 72 Stunden nach dem Beginn der Symptomatik frühelektiv und nicht als eigentliche Notoperation vorgenommen werden. Wird dieses Zeitfenster versäumt, sollte eine Operation erst vier bis sechs Wochen später, nach einer antibiotischen Behandlung, durchgeführt werden. Bei Gallenblasenperforation, Gallenblasenempyem oder Peritonitis besteht eine unmittelbare Operationsindikation.

Bei Nachweis von Gallensteinen im Ductus choledochus wird mittels ERC eine Steinextraktion versucht. Sollte die Konkrementextraktion auch nach wiederholter direkter endoskopischer Lithotripsie nicht erfolgreich sein, kann zusätzlich eine Lithotripsie mittels ESWL erfolgen. Die verbleibenden Konkremente können anschliessend endoskopisch extrahiert werden. Komplikationen der endoskopischen Therapie wie eine Pankreatitis, Blutungen, eine Cholangitis oder eine Sepsis treten in 5 bis 10% der Fälle auf, die Mortalität liegt bei unter 2%. Bei begleitender Cholangitis ist eine antibiotische Therapie notwendig, bei persistierender Obstruktion auch akute Drainagemassnahmen mittels nasobiliärer Sonde oder Stenteinlage. Liegt zusätzlich eine Cholezystolithiasis vor, besteht die Indikation zur laparoskopischen Cholezystektomie im Intervall nach vier bis sechs Wochen. In seltenen Fällen muss bei endoskopisch schwer zu extrahierenden Gallengangssteinen eine operative Cholezystektomie und eine Choledochusrevision durchgeführt werden.

Korrespondenz:

Dr. med. Christoph Jüngst
Prof. Dr. med.
Gerd A. Kullak-Ublick
Departement Innere Medizin
Klinik für Klinische Pharmakologie
und Toxikologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
gerd.kullak@usz.ch

Literatur

- 1 Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2002;122:1500–11.
- 2 Neubrand M, Sackmann M, Caspary WF, Feussner H, Schild H, Lauchart W, et al. Guidelines by the German Society of Digestive and Metabolic Diseases for treatment of gallstones. *German Society of Digestive and Metabolic Diseases. Z Gastroenterol*. 2000;38:449–68.
- 3 Tomida S, Abei M, Yamaguchi T, Matsuzaki Y, Shoda J, Tanaka N, et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology*. 1999;30:6–13.