

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Relevanz chirurgischer Therapieverfahren für das längerfristige  
Management von Patienten mit der Caroli-Krankheit oder dem Caroli-  
Syndrom

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thomas Michniowski

aus Breslau

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Bahra  
2. Prof. Dr. med. R. Mittermair  
3. Priv.-Doz. Dr. med. C. Mönch

**Datum der Promotion: 19.11.2010**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1	Historischer Hintergrund und anatomische Klassifikation	7
1.2	Allgemeine Anatomie der Leber	8
	<i>1.2.1 Makroskopische Anatomie</i>	8
	<i>1.2.2 Mikroskopische Anatomie</i>	9
1.3	Definition der Caroli-Krankheit und des Caroli-Syndroms	10
1.4	Ätiologie, Pathogenese und Epidemiologie	10
1.5	Klinik und Komplikationen	13
1.6	Diagnostische Möglichkeiten	14
1.7	Histopathologische Charakteristika	15
1.8	Therapieoptionen bei Patienten mit der Caroli-Krankheit oder dem Caroli-Syndrom	16
	<i>1.8.1 Symptomorientierte Therapieoptionen</i>	16
	<i>1.8.2 Kurative Therapieoptionen</i>	18
1.9	Fragestellung der Arbeit	18
<b>2.</b>	<b>Patienten, Materialien und Methoden</b>	<b>20</b>
2.1	Patienten und Materialien	20
	<i>2.1.1 Patientenauswahl</i>	20
	<i>2.1.2 Erhebung der Studiendaten</i>	20
2.2	Methoden	21
	<i>2.2.1 Diagnostische Maßnahmen</i>	21
	<i>2.2.2 Therapeutische Maßnahmen</i>	23
	<i>2.2.3 Postoperative Therapie und Nachsorge von lebertransplantierten Patienten</i>	26
2.3	Angewandte statistische Methoden	27
2.4	Erläuterung zur Begriffsverwendung der Caroli-Krankheit oder des Caroli-Syndroms	27
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>28</b>
3.1	Zusammenstellung deskriptiver Daten von Patienten mit Caroli-Krankheit bis zur chirurgischen Therapie	28

3.1.1	<i>Charakteristika des Patientenkollektivs</i>	28
3.1.2	<i>Voroperationen der Patienten im hepato-biliären System bis zur Diagnosestellung der Caroli-Krankheit</i>	29
3.1.3	<i>Maßnahmen zur Diagnosesicherung der Caroli-Krankheit bis zur operativen Therapie</i>	29
3.1.4	<i>Konservative und interventionelle Therapie der Caroli-Krankheit bis zur chirurgischen Therapie</i>	30
3.1.5	<i>Symptome und Komplikationen im hepato-biliären System bei Patienten mit der Caroli-Krankheit bis zur operativen Therapie</i>	30
3.2	Deskriptive Datenzusammenstellung bezüglich chirurgischer Aspekte, histopathologischer Befunde und Komplikationen im postoperativen Verlauf	31
3.2.1	<i>Auflistung chirurgischer Therapiemaßnahmen und histopathologischer Befunde bei den Patienten des Studienkollektivs</i>	31
3.2.2	<i>Beschreibung der intra- und postoperativen Daten</i>	33
3.2.3	<i>Beschreibung der Komplikationen im postoperativen Verlauf</i>	35
3.3	Vergleichende Betrachtung der Studiendaten vor der chirurgischen Therapie und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bezüglich der Symptome, der hepato-biliären Komplikationen, der diagnostischen, interventionellen und operativen Maßnahmen	36
3.3.1	<i>Vergleichende Betrachtung der Symptome vor chirurgischer Therapie und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung</i>	36
3.3.2	<i>Betrachtung der Frequenz von hepato-biliären Komplikationen, deren Therapienotwendigkeit und Hospitalisationen im Vergleich vor der chirurgischen Therapie und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung</i>	38
3.4	Vergleichende Betrachtung der Laborchemie vor chirurgischer Therapie, vor der stationären Entlassung und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung	39
3.4.1	<i>Betrachtung der laborchemischen Parameter <math>\gamma</math>GT, AP und Gesamt-Bilirubin als Indikatoren einer Cholestase und Cholangitis</i>	40
3.4.2	<i>Betrachtung der Laborparameter GPT und GOT als Indikatoren für eine Leberzellschädigung</i>	42
3.4.3	<i>Betrachtung der Syntheseparameter Albumin und Quick-Wert als Indikatoren der Leberfunktion</i>	43
3.5	Überlebensrate des Patientenkollektivs nach chirurgischer Therapie	45

3.6	Gesonderte Betrachtung der Patientendaten nach der Lebertransplantation hinsichtlich operativer und postoperativer Therapien, Komplikationen, histopathologischer Befunde und der Überlebensrate der Patienten und des Transplantates	45
3.7	Falldarstellungen	48
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>53</b>
4.1	Generelle Aspekte der Caroli-Krankheit	53
4.2	Langfristiger Einfluss der chirurgischen Therapie auf die Häufigkeit von Krankheitssymptomen, Komplikationen und therapeutischen Maßnahmen	55
4.3	Analytische Betrachtung laborchemischer Daten im Vergleich vor chirurgischer Therapie und vor stationärer Entlassung	56
4.4	Analytische Betrachtung laborchemischer Daten im Vergleich vor chirurgischer Therapie und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung	56
4.4.1	<i>Betrachtung der laborchemischen Parameter in Bezug auf die Komplikationsentwicklung (Cholestase und Cholangitis)</i>	56
4.4.2	<i>Betrachtung der Laborchemie hinsichtlich der Leberintegrität und -funktion</i>	57
4.5	Kritische Betrachtung konservativer Therapiemöglichkeiten bei der Caroli-Krankheit	57
4.6	Kritische Betrachtung therapeutischer Möglichkeiten bei monolobärer Caroli-Krankheit	59
4.7	Kritische Betrachtung therapeutischer Möglichkeiten bei diffuser Caroli-Krankheit	60
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>65</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>67</b>
<b>7.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>73</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>75</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>ERC</b>	Endoskopische retrograde Cholangiographie
<b>PTC</b>	Perkutane transhepatische Cholangiographie
<b>MRCP</b>	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>V.</b>	Vena
<b>A.</b>	Arteria
<b>Lig.</b>	Ligament
<b>Ligg.</b>	Ligamenta
<b>D.</b>	Ductus
<b>UDCA</b>	Ursodesoxycholsäure
<b>AP</b>	Alkalische Phosphatase
<b>GPT</b>	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
<b>γGT</b>	Gamma-Glutamyl-Transferase
<b>GOT</b>	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
<b>AST</b>	Aspartat-Aminotransferase
<b>ALT</b>	Alanin-Aminotransferase
<b>EK</b>	Erythrozytenkonzentrat
<b>FFP</b>	Fresh-Frozen-Plasma
<b>OLT</b>	Orthotope Lebertransplantation
<b>ARPKD</b>	Autosomal-rezessive polyzystische Nierenkrankheit
<b>ADPKD</b>	Autosomal-dominante polyzystische Nierenkrankheit
<b>CHF</b>	Kongenitale hepatische Fibrose
<b>EF-Drainage</b>	Easy-Flow-Drainage
<b>VEGF</b>	vascular endothelial growth factor
<b>EGF</b>	epidermal growth factor
<b>TGF</b>	transforming growth factor
<b>PKHD 1</b>	polycystic kidney and hepatic disease 1 gene
<b>HB</b>	Hämoglobin
<b>Leuko</b>	Leukozyten
<b>Thrombo</b>	Thrombozyten
<b>RNA</b>	ribonucleic acid

## 1. Einleitung

### 1.1 Historischer Hintergrund und anatomische Klassifikation

Die Erstbeschreibung einer pathologischen Gallenwegsdilatation ist auf das Jahr 1723 datiert. Vater et al. (1) präsentierten eine Serie von Studien über die Anatomie der Gallenwege. Hierbei dokumentierten sie eine fusiforme Dilatation der extrahepatischen Gallenwege, die häufigste Form der Choledochuszyste.

Der erste klinische Fallbericht über einen Patienten mit einer Gallenwegszyste ist von Douglas (2) 1852 veröffentlicht worden. Er spekulierte dabei erstmalig über eine mögliche kongenitale Malformation als Ursache der Krankheit. Die Publikationen, über die in der westlichen Welt relativ seltene Erkrankung, reduzierten sich in den nächsten 100 Jahren zunächst auf vereinzelte Berichte (3). Erst Vachel et al. (4) berichteten 1906 über einen Patienten mit zystisch erweiterten intrahepatischen Gallengängen und Gallengangssteinen. Diesem Befund wurde zuerst keine Bedeutung beigemessen, bis 1958 Caroli et al. (5, 6, 7, 8) mittels einer genauen Beschreibung der klinischen und radiologischen Befunde von Patienten mit segmentaler zystischer Dilatation der intrahepatischen Gallenwege diese Anomalie als eigenständiges Krankheitsbild herausarbeiteten. Ein Jahr später veröffentlichten Alonzo-Lej et al. (9) eine Literatursammlung von 94 Fallberichten. Gleichzeitig entwickelten sie eine Klassifikation für drei verschiedene Gruppen der Choledochuszysten, die noch heute gilt. Todani et al. (10) modifizierten diese 1977, indem sie zwei weitere Gruppen hinzufügten (siehe die folgende Auflistung der fünf Gruppen und die Abbildung Nr.1).

Typ I: segmentale oder diffuse Dilatation der extrahepatischen Gallenwege (häufigste Variante)

Ia: Choledochuszyste im engeren Sinne

Ib: segmentale Choledochusdilatation

Ic: diffuse oder zylindrische Dilatation

Typ II: Divertikel an den extrahepatischen Gallenwegen

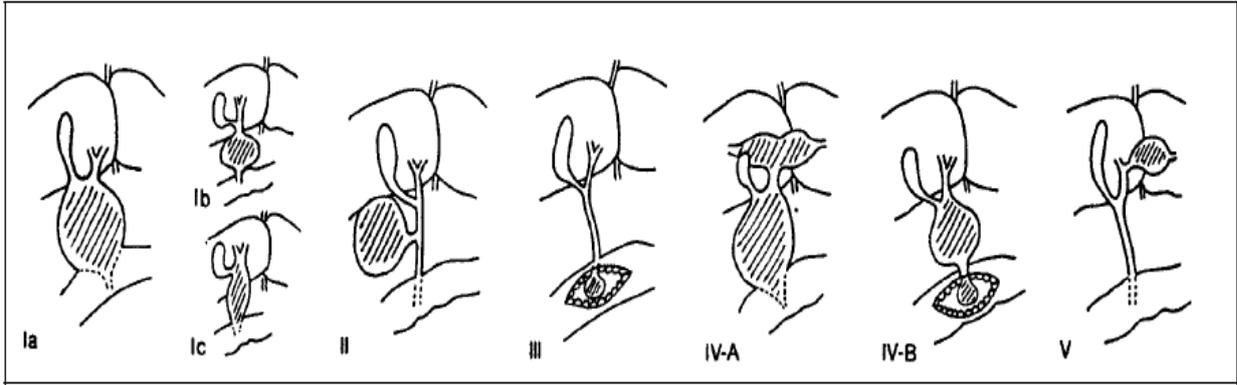
Typ III: Choledochozele des distalen gemeinsamen Ganges

Typ IV: multiple Zysten

IVa: intra- und extrahepatisch

IVb: multiple Zysten nur in den extrahepatischen Gallenwegen

Typ V: Caroli-Syndrom oder -Krankheit



**Abbildung Nr. 1: Klassifizierung der Gallengangszysten nach Todani et al.**

## 1.2 Allgemeine Anatomie der Leber

### 1.2.1 Makroskopische Anatomie

Die Leber hat ein Gewicht von 1,5-2 kg und eine glatte, spiegelnde Oberfläche. Die Leberoberfläche wird unterteilt in die konvexe, unter dem Zwerchfell liegende Facies diaphragmatica und die konkave, zur Eingeweideseite hin liegende Facies visceralis. Die Facies diaphragmatica ist über die dreieckige Area nuda mit dem Zwerchfell verwachsen. Im dorsalen Bereich der Area nuda verläuft als Rinne der Sulcus v. cavae für die Vena cava inferior. Auf der Leberoberfläche sind verschiedene Ligamenta zu unterscheiden.

Durch eine Bauchfellduplikatur ist das Ligament falciforme hepatis entstanden, das sich im Bereich der Area nuda in das Lig. coronarium aufspaltet. Der rechte und linke Schenkel des Lig. coronarium verlaufen am Rand der Area nuda und enden mit einem freien Rand, dem Lig. triangulare hepatis dextrum bzw. sinistrum. Am Lig. coronarium schlägt das viscerale Peritoneum in das parietale Peritoneum des Zwerchfells um. Die Facies visceralis besitzt ein H-förmiges Aussehen, das die Unterseite der Leber in vier Teile aufteilt.

Die Fissura lig. venosi mit dem Lig. venosum zieht dorsal zur Facies diaphragmatica hoch zum Sulcus v. cavae. Die Fissura lig. teretis enthält das Lig. teres hepatis, welches den obliterierten Strang der ehemaligen V. umbilicalis darstellt. Im Sulcus venae cavae verläuft die Vena cava inferior. In der Fossa vesicae felleae liegt die Gallenblase.

Die makroskopisch-anatomische Gliederung der Leber in einen Lobus sinister und einen Lobus dexter erfolgt auf der konvexen Seite durch das Lig. falciforme hepatis und auf der konkaven Seite durch eine Linie zwischen der Fissura lig. teretis und der Fissura lig. venosi. Zum Lobus

dexter bestehend aus den Segmenten IVa, IVb, V-VIII gehören die in der Mitte liegenden Lobi quadratus und caudatus. Der Lobus sinister wird von den Segmenten II und III gebildet.

Die chirurgische Einteilung richtet sich nach der segmentalen Versorgung durch je einen Gallengang, Pfortader- und Arterienast und wird nach Couinaud in acht Segmente gegliedert. Dabei werden in der Regel die vier linken Segmente von der linken Leberarterie, dem linken Pfortaderstammast und dem linken Ductus hepaticus und entsprechend die vier rechten Lebersegmente vom rechtseitigen arteriellen, portalen und biliären Gangsystem versorgt. Entgegen der anatomischen Lappeneinteilung besteht also die chirurgische linke Leberhälfte aus den Segmenten I-IV und die rechte Leberhälfte aus den Segmenten V-VIII.

Die Lage der Leber hängt vom Zwerchfellstand und der Körperlage ab. Der rechte Leberlappen liegt zum größten Teil unter dem rechten Rippenbogen und reicht bis in die Regio epigastrica. Der untere Teil des linken Leberlappens reicht von der Regio epigastrica bis in die Regio hypochondrica sinistra. Die Blutversorgung der Leber erfolgt einerseits aus der A. hepatica, andererseits aus der Pfortader. Die venöse Drainage läuft über den rechten, medialen und linken Lebervenenstamm direkt in die V. cava inferior. Die Gallenblase (Vesica biliaris) liegt an der Unterseite der Leber der Facies visceralis. Unterteilt wird sie in einen Gallenblasengrund, der vom Peritoneum überzogen ist, in einen Gallenblasenkörper, der in der Fossa vesicae biliaris breitflächig mit der Leber verwachsen ist und in einen Gallenblasenhals, der in den Ductus cysticus übergeht. Hier liegt die Heister'sche Klappe (Plica spiralis), die einen unkoordinierten Gallenfluss verhindert. Der Gallenblasenhals steht in topographischer Beziehung zur Pars superior des Duodenum. Der Gallenblasengrund liegt rechts vom Lig. falciforme hepatis auf oder vor der Flexura colica dexter und dem Colon transversum. Die extrahepatischen Gallenwege beginnen mit dem Ductus hepaticus communis, der aus der Mündung der Ductus hepaticus dexter et sinister entsteht. Dieser verbindet sich mit dem Ductus cysticus der Gallenblase zum Ductus choledochus, der sich wiederum in 80% der Fälle mit dem Ductus pancreaticus verbindet und schräg in der Papilla duodeni major in der Hinterwand der Pars descendens des Duodenum mündet. Selten münden beide Gänge getrennt im Duodenum (11).

### 1.2.2 Mikroskopische Anatomie

Die Leber ist vom viszeralem Blatt des Peritoneums überzogen. Unter dem Peritoneum viscerale liegt als straffe, bindegewebige Kapsel die Tunica fibrosa. Im Bereich der Leberpforte zieht von der Tunica fibrosa als dünne, die großen Lebergefäße umgebende Bindegewebsschicht, die Capsula fibrosa perivascularis ins Innere der Leber und unterteilt sie in 1-2 mm große

Leberläppchen (Lobuli hepatis). Jedes der Leberläppchen besteht aus Leberzellen, Blutsinusoiden, perisinusoidalem Raum und Gallenkapillaren. Die Gallenkapillaren (Canaliculi biliares) liegen als rinnenartige Vertiefungen ohne eigene Gefäßwand zwischen den einander zugekehrten Hepatozyten. Zur Gallenkapillare hin sind die Hepatozyten mit Mikrovilli besetzt, die dadurch die Oberfläche der Hepatozyten vergrößern. In die Gallenkapillaren sezernieren die Hepatozyten die Galle, die von den Kapillaren vom Läppchenzentrum zur Peripherie geleitet wird. Die Gallenkapillaren münden über die Heringer-Kanälchen in die zwischen den Leberläppchen liegenden Ductuli interlobulares, die mit einem 1-schichtigen isoprismatischen Epithel ausgekleidet sind. Von den Ductuli interlobulares gelangt die Galle zu den Ductuli biliferi, die schließlich in den Ductus hepaticus dexter et sinister einmünden (11).

### **1.3 Definition der Caroli-Krankheit und des Caroli-Syndroms**

Die Caroli-Krankheit und das Caroli-Syndrom entsprechen in der Einteilung der Gallenwegszyten nach Todani et al. dem Typ V. Dieser ist definiert als umschriebene oder diffuse Dilatation des intrahepatischen Gallengangsystems mit segmentalem, uni- oder bilobärem Befall der Leber. Die Zysten sind unterschiedlich groß, sack- bzw. fingerförmig konfiguriert oder perlschnurartig aneinander gereiht. 1964 wurde die Caroli-Krankheit aufgrund histologischer Besonderheiten in 2 Typen eingeteilt (8). Zu dem bekannten einfachen Typ wurde ein kombinierter Typ, welcher mit der kongenitalen hepatischen Fibrose (CHF) assoziiert ist, hinzugefügt. In der heutigen Nomenklatur wird der einfache Typ als Caroli-Krankheit bezeichnet. Das Caroli-Syndrom wird heutzutage als ein Überbegriff für Assoziationen der Caroli-Krankheit mit anderen fibropolyzystischen Krankheiten wie der kongenitalen hepatischen Fibrose (CHF), der autosomal-rezessiven und -dominanten polyzystischen Nierenkrankheit (ARPKD, ADPKD) oder den Mikrohammatomen verwendet (12).

### **1.4 Ätiologie, Pathogenese und Epidemiologie**

Die Anomalien der intrahepatischen Gallengänge werden aus der Entwicklungsgeschichte des Gangsystems verständlich. Embryonale Malformationen der Duktalplatte können Vorstufen des Caroli-Syndroms oder der Caroli-Krankheit bzw. anderer kongenitaler Krankheiten der intrahepatischen Gallengänge darstellen.

Die intrahepatischen Gallengänge entwickeln sich aus hepatischen Vorläuferzellen. Um die 9.-10. Gestationswoche werden diese Vorläuferzellen kleiner, kondensierter und formen eine

Manschette um die Portalvenenäste. Die manschettenähnliche Anordnung und Kondensation der hepatischen Vorläuferzellen wird als Duktalplatte bezeichnet. Aus diesen Duktalplatten entwickelt sich das gesamte intrahepatische Gallengangssystem. Während der weiteren Entwicklung werden einige Duktalplatten in einem Remodellierungsprozess selektioniert, um die intrahepatischen Gallengänge zu bilden, während redundante Duktalplatten zerstört werden. Fehler oder Arretierungen in der epithelial-mesenchymalen Interaktion resultieren in einem Übermaß embryonaler Gallengänge in der Duktalplatte. Dieser fehlerhafte Vorgang wird als Malformation der Duktalplatte bezeichnet. Diese bilden die Grundlage verschiedener Zystenbildungen. Desmet (13) beschrieb, dass in Abhängigkeit vom Entwicklungsstand der Gallengänge zum Zeitpunkt der Malformation der Duktalplatte verschiedene hepatische Gallengangserkrankungen entstehen können. Bei der Caroli-Krankheit kommt es zu einer Malformation der Duktalplatte während der Ausbildung der großen intrahepatischen Gallengänge. Beim Caroli-Syndrom kommt es aufgrund der Assoziation mit der kongenitalen hepatischen Fibrose zusätzlich zu Störungen im Remodellierungsprozess der kleinen interlobulären Gallengänge. Awasthi et al. (14) untersuchten 762 pädiatrische Leberbiopsie-Proben. Hierbei wurde bei 32 Fällen eine Malformation der Duktalplatte gesichert, wovon zwölf Fälle mit der kongenitalen hepatischen Fibrose (CHF), zwei Fälle mit der autosomal polyzystischen Nierenkrankheit und zwei Fälle mit dem Caroli-Syndrom vergesellschaftet waren. In ihrer Arbeit konnten sie feststellen, dass bei allen intrahepatischen Gallengangserkrankungen und bei 26% der extrahepatischen Gallengangsatresien eine Malformation der Duktalplatte vorgelegen hatte.

Der genetische Vererbungsmodus und die genaue Lokalisation des verantwortlichen genetischen Fehlers des Caroli-Syndroms oder der Caroli-Krankheit sind nicht bekannt. Aufgrund der gelegentlichen familiären Häufung und der Assoziation mit vererbaren Krankheiten wie der autosomal-rezessiven polyzystischen Nierenkrankheit (ARPKD) oder der viel selteneren autosomal-dominanten polyzystischen Nierenkrankheit (ADPKD) wird sowohl ein autosomal-rezessiver, als auch ein -dominanter Vererbungsmodus diskutiert (15, 16). In der bisher einzigen veröffentlichten genetischen Analyse eines Patienten mit isoliertem Caroli-Syndrom konnte eine unbalancierte Translokation zwischen den Chromosomen 3 und 8 gefunden werden (17).

Die Mutation der Gene PKHD 1 (the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene) am Chromosom 6p21.1-p12 sind für die kongenitale hepatische Fibrose (CHF) und für die autosomal-rezessive polyzystische Nierenkrankheit (ARPKD) verantwortlich. Aufgrund der häufigen Assoziation des Caroli-Syndroms mit der kongenitalen hepatischen Fibrose und der

autosomal-rezessiven polyzystischen Nierenkrankheit (ARPKD) wird die biliäre Zystengenesese beim Caroli-Syndrom ebenfalls in PKHD1 Gen diskutiert (18).

Das Produkt des PKHD 1 Genes ist das Fibrocystin. Dies scheint sowohl in der hepatischen, als auch in der renalen Embryogenese eine wichtige Rolle zu spielen. Das Fibrocystin ist ein Protein, das von den Primärzilien der Cholangiozyten und der renalen Endothelzellen exprimiert wird. Genetische Defekte des Fibrocystins können eine Dysfunktion der Zilien verursachen, was als entscheidende Ursache in der Pathogenese der Zysten diskutiert wird. Die genaue Beziehung zwischen dem Fibrocystin und der Zystengenesese ist unbekannt (19).

Yasoshima et al. (20) berichteten in ihrer Studie, dass Matrix-Proteine (speziell Laminin und Typ IV-Kollagen) der Basalmembran eine entscheidende Rolle in der biliären Differenzierung während der Entwicklung des intrahepatischen Gallengangssystems spielen. In einem Rattenmodell (polycystic kidney rat) konnte gezeigt werden, dass diese Matrix-Proteine degradiert waren. Gleichzeitig wurde ermittelt, dass es in den Cholangiozyten der Ratten zu einer Überproduktion an Plasminogen und dem so genannten „tissue-type plasminogen activator“ (tPA) kommt, was wiederum zu erhöhter Konzentration des Plasmins führt. Als Folge entsteht eine Plasmin-abhängige Lyse der extrazellulären Matrix-Moleküle. Dieser Vorgang wird ebenfalls als eine mögliche Ursache der biliären Fehlentwicklung bei der CHF oder Caroli-Krankheit angenommen.

Weitere mögliche pathophysiologische Ursachen für die Fehlentwicklung der intrahepatischen Gallenwege werden in einer Überproduktion von TGF- $\beta$  (transforming growth factor) gesehen, die wiederum das Osteopontin-Gen aktiviert, welches eine fibro-inflammatorische Reaktion induziert (21).

Desweiteren wird der so genannten micro-RNA eine mögliche Rolle bei der Entstehung von fibropolyzystischen Erkrankungen der Niere und Leber zugeschrieben. Lee et al. (22) konnten in einem Rattenmodell (polycystic kidney rat) feststellen, dass es in den Cholangiozyten zur reduzierten Expressierung einer bestimmten micro-RNA (miR15a) kommt. Dies führt zur vermehrten Expressierung von sogenannten „cell division cycle 25 A (Cdc25A)“, das sind Protein-Phosphatasen, welche direkt für die Zellproliferation und die Zystengenesese verantwortlich sind. Bei der Krankheitsentstehung werden neben den genetischen auch nichtgenetische Faktoren angenommen. In vitro und in vivo Studien an Ratten zeigten, dass die genetisch bedingte hepato-renale Zystengenesese beim gleichzeitigen Vorkommen des Caroli-Syndroms mit der ARPKD in der Krankheitsentstehung durch parakrine und autokrine Faktoren beeinflusst werden. Insbesondere wurde die Bedeutung der Wachstumshormone wie „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) und „epidermal growth factor“ (EGF) für das Wachstum intrahepatischer biliärer

Endothelzellen beschrieben (23). Speziell die intrahepatischen Cholangiozyten von erkrankten Ratten zeigen eine Hyperreaktivität auf das Wachstumshormon EGF und in der Folge eine gesteigerte Zellproliferation, welche die Aktivierung einer Kaskade von selektiven Proteinkinasen („MEK5-ERK5-Pathway“) hervorruft. In einer Untersuchung von Sato et al. konnten in einem in vivo Rattenmodell mit dem Proteinkinasehemmer Gefitinib (Iressa™, AstraZeneca, Macclesfield, UK) selektiv die zystischen Dilatationen der intrahepatischen Gallengänge inhibiert werden (24).

Die Häufigkeit der Assoziation des Caroli-Syndroms mit der CHF ist in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben. Eine Übersichtsarbeit von 1997 errechnete hierfür eine 87% Wahrscheinlichkeit (25). Neuere Studien zeigten jedoch zum Teil eine umgekehrte Verteilung (26, 27). Die Häufigkeit der Assoziation des Caroli-Syndroms mit der ARPKD wurde in einer Literaturrecherche bei 34 dokumentierten Fällen mit ca. 80 % angegeben (28). Zu weiteren Assoziationen mit dem Caroli-Syndrom gehören die ADPKD, die Amyloidose, die Neurofibromatose und das Laurence-Moon-Biedl-Syndrom (30, 31). Bezüglich der Lokalisation und Ausbreitung der Caroli-Krankheit in der Leber gibt es unterschiedliche Angaben. Der bilobäre Befall war in der Studie von Boyle et al. (27) mit 80% und von Dagli et al. (29) mit 57% häufiger als der monolobäre Befall. Eine umgekehrte Verteilung wiesen die Studien von Bockhorn et al. (32) und Kassahun et al. (33) auf. Bockhorn et al. (32) beschrieben bei 67% ihrer Patienten einen monolobären Befall, Kassahun et al. (33) bei 81%. Im Falle eines monolobären Befalls dominierte in den meisten Studien die linke Seite. Frauen und Männer waren gleichermaßen betroffen (34).

## **1.5 Klinik und Komplikationen**

Das klinische Bild des Caroli-Syndroms oder der Caroli-Krankheit ist aus den pathomorphologischen Veränderungen der intrahepatischen Gallengänge zu erklären. Aufgrund der Gallengangszysten und der biliären Stase kommt es zur Eindickung des Gallensaftes mit sukzessiver Konkrementbildung. Der Steinbildung folgt eine ascendierende Infektion der Gallengänge mit in der Regel gram-negativen Bakterien. Typischerweise treten Beschwerden mit gelegentlich kolikartigem Schmerz im rechten Oberbauch, Ikterus, Nausea, Vomitus, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Fieber und Diarrhöe auf. Die ersten uncharakteristischen Symptome können sich bereits in der neonatalen Phase entwickeln. Das Caroli-Syndrom oder die Caroli-Krankheit kann aber auch lange klinisch stumm bleiben und sich erst im hohen Alter manifestieren. Unter schubweisem Verlauf kommt es innerhalb von mehreren Jahren bis

Jahrzehnten zur Ausbildung von krankheitsspezifischen Komplikationen wie Cholangitiden, Cholelithiasis, subphrenische Abszesse, Leberabszesse, biliäre Pankreatitis, gramnegative Sepsis, sekundäre biliäre Leberzirrhose, sekundäre Amyloidose und der Entstehung eines Gallengangskarzinoms. Beim Caroli-Syndrom mit kongenitaler hepatischer Fibrose kann es infolge der portalen Hypertension zusätzlich zur Entwicklung von Ösophagusvarizen sowie Spleno- und Hepatomegalie kommen (35, 36, 37).

Die Häufigkeit einer malignen Entartung wurde bei einer von Dayton et al. (40) durchgeführten retrospektiven Literaturanalyse bei 142 dokumentierten Fällen des Caroli-Syndroms oder der Caroli-Krankheit bis zum Jahr 1982 mit 7 % angegeben. Hierbei verteilten sich die zehn Fälle auf acht cholangiozelluläre Karzinome, ein Adenokarzinom und ein undifferenziertes Karzinom. In Einzelfällen wurde auch von hepatozellulären Karzinomen bzw. Plattenepithelkarzinomen berichtet. Andere Autoren beschrieben eine Häufigkeit zwischen 11-14 % für die maligne Entartung (25). Eine Ausnahme mit einer außergewöhnlich hohen Inzidenz von cholangiozellulären Karzinomen wurde von Bockhorn et al. (32) vorgestellt. In dem untersuchten Kollektiv von zwölf Patienten wurde bei drei (25%) ein cholangiozelluläres Karzinom diagnostiziert.

## **1.6 Diagnostische Möglichkeiten**

Die Anamnese des Patienten kann allenfalls hinweisgebend für eine Leber-, Gallenwegs- oder Gallenblasenerkrankung sein. Die körperliche Untersuchung ist im Frühstadium meistens unauffällig. Erst nach längerer Erkrankungsdauer können durch Palpation der Leber oder der Milz hinsichtlich Konsistenz und Größe zusätzliche Informationen gewonnen werden. Die Laborparameter allein haben kein nachweisendes Verteilungsmuster. Daher wurde bis zum Einsatz moderner bildgebender Verfahren ab etwa 1975 das Caroli-Syndrom oder die Caroli-Krankheit zweifelsfrei nur intraoperativ oder postmortem diagnostiziert.

Im intraoperativen Cholangiogramm ist die Kontrastmittelfüllung wegen des schnellen Abflusses ins Duodenum häufig insuffizient, so dass es zu keiner ausreichenden Kontrastierung der zystisch erweiterten Gallenwege kommt. Das intravenöse Cholangio-Cholezystogramm stellt die intrahepatischen Konkremente, nicht jedoch die zystischen Räume dar. Gelegentlich kann intrahepatisch eine Ansammlung des Kontrastmittels gesehen oder retrospektiv erkannt werden. Im Allgemeinen reicht die Infusions-Cholangiographie zur Diagnostik der segmentalen Gallenwegsektasie nicht aus (41).

Die erste präzise Diagnostik des Caroli-Syndroms oder Caroli-Krankheit gelang mittels

endoskopisch retrograder Cholangiographie (ERC) bzw. mittels perkutaner transhepatischer Kontrastmittelfüllung (PTC) der zystisch erweiterten Gallenwege. Beide Methoden zählen bis heute zu den sensitivsten und zuverlässigsten Diagnoseverfahren für den Nachweis des Caroli-Syndroms oder der Caroli-Krankheit. Beide Untersuchungen prädisponieren jedoch aufgrund ihrer Invasivität zum cholangitischen Schub (42).

Die nicht-invasiven Methoden, wie Sonographie und Computertomographie können in der Kombination neben der Darstellung der ektatischen intrahepatischen Gallenwege mit Konvergenz zur Leberpforte und der darin befindlichen Konkrementen zusätzlich Zysten von Niere, Pankreas und Milz zur Darstellung bringen. Die sonographisch und computertomographisch darstellbare Hepatosplenomegalie und eine eventuell rekanalisierte Umbilikalvene oder andere venöse hepato-fugale Kollateralen weisen auf eine portale Hypertension, d.h. auf eine fibroadenomatöse Form des Caroli-Syndroms hin.

Aufgrund der Tatsache, dass die ERCP bzw. PTC zu cholangitischen Schüben führen können, ist bei konklusiven Befunden der Computertomographie und des Ultraschalls eine zusätzliche Durchführung einer ERCP oder PTC nicht mehr zwingend indiziert (43).

Seit den 90er Jahren wurde zunehmend die Magnetresonanz-Cholangiographie als eine zuverlässige nicht-invasive Methode im Nachweis des Caroli-Syndroms oder der Caroli-Krankheit beschrieben (42, 44, 45, 46). Die Magnetresonanz-Cholangiographie stellt eine Weiterentwicklung der MRT-Diagnostik mittels einer speziellen T2-Gewichtung des Bildmaterials dar. Durch eine zusätzliche Nachbearbeitung der Bilder mit sogenannten MIPs (maximal intensity projection algorithm) ist eine Darstellung des Bildmaterials aus unterschiedlichen Winkeln möglich (47). Zur Klärung spezieller Fragestellungen z.B. bei der präoperativen Planung hinsichtlich der Anatomie oder der Leberfunktion wurde von einigen Autoren die Durchführung einer Angiographie und/oder einer hepatobiliären Sequenzszintigraphie befürwortet. Diese Untersuchungen sind aber keine Routineuntersuchungen und speziellen Fragestellungen vorbehalten. Die Entnahme einer tiefgreifenden Biopsie sollte bei Verdacht auf ein Caroli-Syndrom vermieden werden, da bei Eröffnung von Gallengangsektasien eine biliäre Fistel mit galliger Peritonitis entstehen kann (34, 35).

## **1.7 Histopathologische Charakteristika**

Das histopathologische Bild der Caroli-Krankheit wird durch die Ektasien der intrahepatischen Gallengänge charakterisiert. Es zeigen sich sackartige Dilatationen größerer intrahepatischer,

vorwiegend segmentaler Gallengänge. Diese können Gallengries, Konkreme und dysplastische, polypoide Epithelproliferationen enthalten.

Ein weiteres histopathologisches Charakteristikum entwickelt sich als Folge der ascendierenden Cholangitiden. Es besteht aus der Trias gallengangkonzentrisches Ödem, gangbetontes Leukozyteninfiltrat und leukozytäre Ganginvasion. Bei ausgedehnten Cholangitiden kommt es zusätzlich zur Beteiligung des periportalen Parenchyms. Dies kann mitunter zu ausgedehnten Leberzellnekrosen mit begleitender Sternzellreaktion führen.

Im fortschreitenden Verlauf entstehen typische Veränderungen eines chronischen Prozesses. Hierzu gehören gangbetonte Infiltrationen mit Lymphozyten, Plasmazellen, Histozyten und Leukozyten. Zu weiteren typischen Phänomenen zählen eine bindegewebige Verbreiterung der Portalfelder, eine konzentrische, periduktale Fibrose und das zunehmend mehrreihige biliäre Epithel.

Die kongenitale hepatische Fibrose führt zu anderen Veränderungen des histopathologischen Bildes. Erkennbar wird dabei eine bindegewebige Verbreiterung der Portalfelder, die teilweise untereinander durch kräftige Faserzüge verbunden sind. Häufig werden Hypoplasien der Pfortaderäste mit einem gleichzeitigen Überschuss an Ästen der A. hepatica beobachtet. Die progrediente Fibrose mit rezidivierenden cholangitischen Schüben führt zu einer zunehmenden Rarefizierung der Gallengänge und schlussendlich zu einem Bild der cholangiodysplastischen Pseudozirrrose (48, 49).

## **1.8 Therapieoptionen bei Patienten mit der Caroli-Krankheit oder dem Caroli-Syndrom**

Bei der Betrachtung der zurzeit zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten gibt es zwei Ansätze: Die symptomorientierte Therapie und die kurative Therapie.

### **1.8.1 Symptomorientierte Therapieoptionen**

Die symptomorientierte Therapie besteht in der alleinigen Prävention bzw. in der symptomatischen Behandlung akut aufgetretener Komplikationen.

Ein Therapieversuch ist der Einsatz der Urso- oder Chenodesoxycholsäure als Substanz zur Prophylaxe der Konkrementbildung oder zur Dissolution bereits entstandener Konkreme. Die Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapiedurchführung ist eine cholesterinreiche Konsistenz der Gallenwegskonkremente. Ros et al. (50) konnte zeigen, dass die Therapie mit

Ursodesoxycholsäure bei Vorliegen cholesterinreicher Steine zum Teil effizient ist. Von den zwölf Patienten der Studie zeigten drei Patienten eine komplette Dissolution nach 12, 18, 48 Monaten. Neun Patienten zeigten eine partielle Steinauflösung nach 18-36 Monaten. Die Behandlung bestand aus einer täglichen Dosis von 10-20 mg/kg Körpergewicht Ursodesoxycholsäure bis zur sonografisch nachgewiesenen Konkrementfreiheit. Caroli-Bosc et al. (51) favorisierten eine Therapie aus ERC, extrakorporaler Stoßwellen-Lithotrypsie und Ursodesoxycholsäure. In der Studie wiesen vier von sechs Patienten eine komplette Dissolution der Konkreme nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6,2 Jahren auf. Zwei Patienten entwickelten während der Nachbeobachtungszeit jeweils eine Cholangitis.

In drei Fallstudien von Gold et al. (52), Ciambotti et al. (53) und Harjai et al. (54) wurden jeweils Ergebnisse nach Papillosphinkterotomie und Implantation biliärer Stents mit Hilfe der ERC publiziert. Bei Gold et al. (52) und Harjai et al. (54) handelte es sich dabei um Kinder im Alter von 10 Jahren mit bilobären Caroli-Syndrom und einer symptomfreien Zeit von bis zu 2 Jahren. Ciambotti et al. (53) berichteten über einen 45-jährigen Mann mit einem bilobären Caroli-Syndrom und einer symptomfreien Zeit von drei Jahren nach Stent-Implantation. Alle drei Autoren empfahlen engmaschige Kontrollen zur rechtzeitigen Diagnose einer eventuellen malignen Zelltransformation.

Als ein großer Nachteil der präventiven oder diagnostischen ERC und PTC wurde das Risiko einer postinterventionellen Cholangitis beschrieben, sodass einige Autoren diese als letzte Möglichkeit zur Diagnosesicherung ansahen. Im Fall einer akuten Cholangitis gilt die therapeutische ERC, seltener die PTC als geeignetes Mittel zu Desobliteration der Gallengänge. Zusätzlich empfohlen wird der Einsatz von Antibiotika bei rezidivierenden Cholangitiden (25).

Zu den symptomorientierten chirurgischen Möglichkeiten gehört unter anderem die temporäre Einlage von externen biliären Drainagen in den Ductus choledochus, die jedoch keine ausreichenden Langzeitergebnisse zeigten. Alternative Möglichkeiten wie die Anlagen einer biliodigestiven Anastomosen (Choledocho-Duodenostomie, Hepatico- und Choledocho-Jejunostomie) erbrachten ebenfalls keinen entscheidenden Vorteil in der Prävention von Cholangitiden bzw. Langzeitkomplikationen, da die damit erzielte Gallenwegsdrainage distal der Entzündungslokalisation liegt. Andere Verfahren wie die Seit-zu-Seit Hepatico-Jejunostomie mit Ausleitung der proximalen Roux-Schlinge im Sinne eines Stomas zur permanenten postoperativen endoskopischen Gallengangsspülung und Steinextraktion haben sich nur kurzzeitig bewährt (34). Einige Autoren schlugen trotz eines beidseitigen Leberbefalls leberresezierende Verfahren vor (55-59). Mercadier et al. (56) und Yamakawa et al. (57) führten eine Hemihepatektomie links mit Anlage einer Roux-Y-Hepatico-Jejunostomie durch. Aeberhard

et al. (58) realisierten bei einem Patienten, bei dem nur die Segmente V und VIII intakt waren, eine Hemihepatektomie links (inklusive Segment I) und entfernten die Konkremente aus den Segmenten VI und VII. Die Rekonstruktion erfolgte mittels einer Roux-Y-Schlinge, die mit dem rechten Hepaticus und gleichzeitig mit einem peripheren Gallengang von Segment VI anastomosiert wurde. Ein Katheter wurde anschließend über die periphere Hepatico-  
Jejunostomie in das dilatierte Segment VI geschoben und über eine Witzelfistel ausgeleitet. Dieser Katheter wurde zwei Wochen später durch ein Choledochoskop ersetzt, um die Restkonkremente zu extrahieren. Izawa et al. (59) führten bei einem ähnlichen Fall eine erweiterte Hemihepatektomie rechts durch. Bis auf den Bericht von Aeberhard et al. (58) mit einem postoperativen beschwerdefreien Beobachtungszeitraum von 13 Monaten, entwickelten alle anderen Patienten erneut rezidivierende Cholangitiden (34).

### 1.8.2 Kurative Therapieoptionen

Zu den kurativen Therapieoptionen des Caroli-Syndroms oder der Caroli-Krankheit zählen die leberresezierenden Maßnahmen bzw. die Lebertransplantation. Befallsausmaß und -muster entscheiden dabei über die notwendige chirurgische Maßnahme. Der entscheidende Vorteil der kurativen Therapie liegt in der endgültigen Entfernung des befallenen Leberabschnittes bzw. im Ersatz der Leber. Dies bietet eine sichere Prophylaxe zur Vermeidung von Spätkomplikationen, vor allem einer möglichen malignen Entartung der befallenen Gallenwege.

So gehören zum kurativen Therapierepertoire des unilobären Typs die Lebersegmentresektion, die Hemihepatektomie sowie die erweiterte Leberteilektomie. Hierzu wurden in der Literatur eine Vielzahl von Ergebnissen beschrieben (29, 32, 33, 35-39, 60-62).

Beim diffusen Typ ist in ausgesuchten Fällen eine Lebertransplantation indiziert. Diese Therapie, die die einzige kurative Therapiemaßnahme beim diffusen Caroli-Syndrom oder bei diffuser Caroli-Krankheit darstellt, wurde von einigen Autoren mit guten Ergebnissen durchgeführt. Die relevanten Studien beschrieben insgesamt ein gutes Langzeitüberleben, welches sich nicht von anderen Indikationen zur Lebertransplantation unterschied oder sogar besser war (12, 31-33, 66-68, 80, 90).

## 1.9 Fragestellung der Arbeit

Die längerfristige konservative Therapie inklusive interventioneller Behandlung von Patienten mit der Caroli-Krankheit und dem Caroli-Syndrom ist unbefriedigend (siehe Kapitel 4.4); mit

konservativen Konzepten konnte keine ausreichende Prophylaxe der Entwicklung rezidivierender Cholangitiden bzw. von Langzeitkomplikationen erreicht werden. Eine Alternative stellt die operative Therapie dar. Ein optimales Therapiekonzept für Patienten mit Caroli-Krankheit oder -Syndrom wurde bisher nicht klar definiert. Risiko und Nutzen der operativen Therapie sind bis dato nicht mit Hilfe systematischer Studien belegt worden. Die vorliegende Arbeit untersucht die Relevanz chirurgischer Therapieverfahren für Patienten mit Caroli-Krankheit bzw. -Syndrom. Die konkrete Frage dieser retrospektiven Studie lautet: Haben sich Krankheitsmerkmale und Parameter wie Beschwerdesymptomatik, Komplikationen, resultierende Therapienotwendigkeit, Anzahl der Hospitalisationen sowie die laborchemischen hepato-biliären Parameter infolge der operativen Therapieverfahren (partielle) Leberresektion bzw. orthotope Lebertransplantation verbessert.

## **2. Patienten, Materialien und Methoden**

### **2.1 Patienten und Materialien**

#### **2.1.1 Patientenauswahl**

Im Zeitraum von Juni 1989 bis Januar 2003 wurden 44 Patienten, die an einem Caroli-Syndrom oder Caroli-Krankheit erkrankt waren, an der Klinik für Allgemein, Visceral- und Transplantationschirurgie des Virchow Klinikums der Charité in Berlin operativ behandelt. Bei allen Patienten war die vorausgegangene konservative Therapie ohne Erfolg geblieben. Sämtliche Leberresektate wurden einer histopathologischen Untersuchung unterzogen. Die histopathologische Bestätigung der Diagnose des Caroli-Syndroms oder der Caroli-Krankheit war das entscheidende Einschlusskriterium. Vier Patienten wurden nach palliativer Tumorsektion bei fortgeschrittenem Cholangiokarzinom und zufälliger Diagnose der Caroli-Krankheit nicht in die Studie eingeschlossen.

#### **2.1.2 Erhebung der Studiendaten**

Die Daten der Studie wurden retrospektiv aus den Patientenakten und aus den digitalisiert gespeicherten Bild- und Textdaten der Klinik gesammelt. Mit Hilfe von standardisierten Fragebögen (siehe Abbildung Nr. 2) und Telefoninterviews wurden ausführliche Follow-up-Informationen bei den betroffenen Patienten und deren behandelnden Hausärzten eingeholt.

In den Telefoninterviews wurde eine ausführliche Anamnese bezüglich der Daten der präoperativen Phase evaluiert. Insgesamt wurden folgende demographische, klinische und laborchemische Daten zur Analyse genutzt:

- Daten der präoperativen Phase

Alter, Geschlecht, klinische Symptome, laborchemische Daten, Episoden biliärer Komplikationen, Häufigkeit und Art der Therapie mit Antibiotika und UDCA, Lokalisation der Krankheit, Alter bei Erstmanifestation, Dauer vom Zeitpunkt der Erstmanifestation bis zur chirurgischen Therapie, vorausgegangene diagnostische, interventionelle und operative Maßnahmen bis zur chirurgischen Therapie, Art und Dauer der chirurgischen Therapie.

- Daten der intraoperativen sowie direkt postoperativen Phase

Gewicht des histologischen Präparates, histologische Befunde, Transfusionsnotwendigkeit von Blut und Blutprodukten, Laborchemie, postoperative Komplikationen und deren Therapie, Dauer der intensivmedizinischen Überwachung und Therapie, Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, Art und Notwendigkeit der Immunsuppression nach OLT, Rejektionsepisoden, Patienten- und Transplantatüberleben, Grund des Versterbens.

- Follow-up

Zum Zeitpunkt des Follow-up wurde die Häufigkeit von spezifischen Symptomen, von biliären Komplikationen und von notwendigen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sowie der laborchemische Status reevaluiert.

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Diagnostische Maßnahmen**

Zu den diagnostischen Maßnahmen gehörten neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung die bildgebenden Verfahren: Ultraschall und Computertomographie des Abdomens, Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP), endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC), perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) und die Lebersequenzszintigraphie. Bei der laborchemischen Untersuchung wurden Parameter zur Überprüfung der Leberfunktion und Leberintegrität (GOT/AST: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase/ Aspartat-Aminotransferase, GPT/ALT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase/ Alanin-Aminotransferase,  $\gamma$ GT: Gamma-Glutamyl-Transferase, Quick-Wert, Albumin) sowie zur Überprüfung von Hinweisen für eine biliäre Pathologie wie Cholestase und Cholangitis (Gesamt-Bilirubin, AP: alkalische Phosphatase,  $\gamma$ GT: s.o.) bestimmt. Das diagnostische Vorgehen bestand bei allen Patienten neben der Erhebung der Anamnese und der klinischen Untersuchung zunächst aus der laborchemischen Untersuchung und dem Ultraschall des Abdomens. Eine weitergehende Abklärung umfasste in der frühen Phase der Studie eine CT später eine MRCP des Abdomens. Bei nicht konklusiven Befunden oder im Rahmen einer akuten Cholangitis wurde eine ERC durchgeführt. In einem Fall wurde aufgrund einer bereits vor 30 Jahren angelegten biliodigestiven Anastomose eine PTC durchgeführt.

<b>Diagnosen:</b>	
<b>OP am:</b>	<b>bis:</b>
<b>Stationärer Aufenthalt vom:</b>	
<b>Allgemeiner postoperativer Verlauf und aktueller Zustand :</b>	
<b>Falls Patient verstorben:</b>	
Todeszeitpunkt:	
Todesursache:	
<b>Komplikationen (postoperativ oder durch ein Caroli-Rezidiv bedingt):</b>	
Nachblutung Wundinfektion Leberinsuffizienz Cholangitis Cholestase Caroli-Rezidiv	
<b>Postoperativ notwendige Diagnostik oder Therapiemaßnahmen:</b>	
<b>Bildgebung:</b> Sono CT MRT ERC	
<b>Medikamentöse Therapie:</b> Antibiotika Urso-/Colofalk Sonstiges	
<b>Interventionellen Therapien:</b> ERC PTC Erneute OP	

<b>Letztes Labor vom</b> . . . :							
			andere Einheiten			andere Einheiten	
Leuko		/nl		AST/GOT		U/l	
CRP		mg/dl		ALT/GPT		U/l	
HB		g/dl		AP		U/l	
Thrombo		/nl		y-GT		U/l	
Quick		%		tot.Bilirubin		mg/dl	
Albumin		g/dl		Harnstoff		mg/dl	
PCHE		kU/l		Kreatinin		mg/dl	

Abbildung Nr. 2: Standardisierter Erhebungsbogen zur Evaluierung der Patientendaten

### 2.2.2 Therapeutische Maßnahmen

Die Operationsart und das Ausmaß der Leberresektion wurden individuell und in Abhängigkeit von der Lokalisation der Krankheit, der Leberfunktion und des Gesundheitszustandes des Patienten geplant. Bei dem hier vorliegenden Patientenkollektiv wurden drei Gallengangsresektionen mit Anlage einer biliodigestiven Anastomose, zehn links-laterale Segmentresektionen, 22 Hemihepatektomien, eine erweiterte Hemihepatektomie rechts sowie vier orthotope Lebertransplantationen durchgeführt. Im Folgenden wird das operative Vorgehen bei den oben erwähnten Operationsarten beschrieben:

#### ▪ Operatives Vorgehen bei der Leberteilektomie

Der Zugang erfolgt in der Regel über einen Oberbauchquerschnitt, der median bis zum Xyphoid verlängert wird. Bei dem anschließenden Schritt der Lebermobilisierung werden in Abhängigkeit von der zu resezierenden Seite die Ligg. triangularia sinistrum et dextrum, das Lig. teres hepatis und das Lig. falciforme durchtrennt. In Abhängigkeit vom notwendigen Resektionsausmaß wird eine Hemihepatektomie rechts (bestehend aus der Resektion der Segmente V-VIII), Hemihepatektomie links (Segmente II-IV, ggf. zusätzlich Segment I), links-laterale Resektion (Segmente II-III) und die Trisektorektomie rechts (Segmente IV-VIII) durchgeführt.

Bei der Mobilisierung der rechten Leberhälfte zur Rechtsresektion wird darauf geachtet, die oft der Leberkapsel anhaftende rechte Nebenniere nicht zu verletzen. Das Herauspräparieren aus der Pars afixa und das Lösen der retroperitonealen Verklebungen wird streng lebernah durchgeführt. Bei Anheben der Leber nach ventral spannen sich kleine, direkt in die Vena cava einmündende akzessorische Lebervenen von den Segmenten sechs und sieben an. Diese werden einzeln durchtrennt. Durch schrittweises Präparieren von kaudal nach kranial in Richtung der rechten Lebervene zeigt sich das dorsale Ligament der V. cava, welches ebenfalls durchtrennt wird. Im nächsten Schritt erfolgt variabel eine Cholezystektomie in typischer Weise nach Darstellung und Unterbindung des D. cysticus und der A. cystica. Im weiteren Verlauf wird die A. hepatica dexter und der rechte Ast der V. portae präpariert, abgesetzt und ligiert. Zuletzt erfolgt nach Darstellung die Absetzung der rechten Vena hepatica.

Bei der Mobilisierung der linken Leberhälfte zur Linksresektion werden nach Eröffnung des Omentum minus die Hilusstrukturen präpariert. Nach Darstellung der A. hepatica sinistra und des linken Astes der Vena portae werden diese abgesetzt. Das Lösen der retroperitonealen Verklebungen wird streng lebernah durchgeführt. Im nächsten Schritt werden die akzessorischen

Lebervenen aus dem Segment IV und ggf. aus dem Segment I (falls Segment I gleichzeitig reseziert wird) freipräpariert. Nachfolgend wird die V. hepatica sinistra freipräpariert, abgesetzt, anschließend zur Vena cava hin fortlaufend übernäht und zur Leber hin grob umstochen.

Nach Durchtrennung des Arterien- und Pfortaderastes der zu resezierenden Seite kommt es zu einer ischämischen Demarkation. Im Anschluss wird die geplante Resektionslinie markiert.

Unabhängig von der Seitenlokalisation wird zur Vermeidung von Blutungen bei der Parenchymdurchtrennung im Bedarfsfall das so genannte Pringle-Manöver durchgeführt. Dies besteht aus der vorübergehenden vaskulären Kontrolle der Hilusgefäße. Dabei werden die Hilusstrukturen (A. hepatica propria und die V. portae) nach Gabe von Cortison temporär mittels Tourniquet verschlossen. Im nächsten Schritt erfolgt die anatomische Leberteileresektion in der Ultraschalldissektionstechnik. Hierbei wird eine Blutstillung und Unterbindung von arteriellen, venösen Gefäßen und Gallengangsästen unter Einsatz von Hämoclips, Ligaturen, Umstechungen und bipolarer Koagulation erreicht. Die Durchtrennung, Ligatur und Übernähung des rechten bzw. linken Gallengangs erfolgt selektiv gegen Ende der Parenchymdurchtrennung. Nach Entnahme des Resektates erfolgen die Freigabe des Blutstromes und eine nochmalige Blutstillung mittels Infrarotlichtkontaktkoagulation und Kontrolle auf verbliebene kleine Gallengangsostien, die mittels Naht verschlossen werden. Bei Bedarf wird das Leberparenchym mit Fibrinkleber versiegelt. Im Falle von weiteren Manifestationen der Caroli-Krankheit auf der verbliebenen Seite schließt sich nun eine Inspektion der Gallenwege unter Eröffnung des D. choledochus an. Im Weiteren erfolgt das Ausspülen der Steine aus dem Ductus choledochus, aus dem jeweiligen Ductus hepaticus und aus den proximalen Gallengangsästen. Abschließend wird der Ductus choledochus unter Einlage einer T-Drainage wieder verschlossen. Nach Einlegen von Drainagen wird das Abdomen schichtweise verschlossen.

- Operatives Vorgehen bei der orthotopen Lebertransplantation

Der Patient wird in Rückenlage mit ausgelagerten Armen gelagert. Das Abwaschen und Abdecken erfolgten beiderseits in der Medioaxillarlinie und von beiden Mamillen abwärts bis zur Symphyse. Die linke Seite wird für den venösen femoro-axillären Bypass vorbereitet.

Der abdominelle Zugang erfolgt über eine quere Oberbauchlaparotomie mit medianer Erweiterung zum Xyphoid. Nach Durchtrennung des Lig. teres hepatis wird das Lig. falciforme bis auf die suprahepatische V. cava gespalten. Der linke Leberlappen wird durch Absetzen des kleinen Netzes und Absetzen des Lig. triangulare sinistrum und des Lig. coronarium sinistrum mobilisiert. Im nächsten Schritt erfolgt die Präparation im Leberhilus möglichst nahe an der

Leber. Von rechts nach links werden der Gallengang und die A. hepatica dextra und sinistra identifiziert und lebernah abgesetzt. Die Lymphbahnen und die Nerven werden um die vorerst noch zu erhaltende V. portae herum abgesetzt. Abhängig von der im Situs vorliegenden Kaliberstärke der A. hepatica propria muss aus Gründen einer ausreichend weiten Anastomose eine weitere Präparierung des Gefäßes nach proximal erfolgen. Häufig wird die Anastomose später im Bereich des A. gastroduodenalis-Abganges durchgeführt. Im nächsten Schritt wird die infrahepatische V. cava nach Präparation angeschlungen und anschließend der rechte Leberlappen mobilisiert. Unter Zug nach medial links werden nach Durchtrennung des Lig. triangulare dextrum und coronarium dextrum die Verwachsungen mit dem Zwerchfell im Bereich der Pars affixa scharf gelöst. Die nun freiliegende retrohepatische V. cava wird dann vorsichtig von dorsal präpariert. Dabei muss die rechte Nebenniere vorsichtig dargestellt und die Nebennierenvene nach beiden Seiten umstochen werden. Zum Anschlingen der suprahepatischen V. cava sollte die Leber weitgehend mobilisiert sein, was durch eine zusätzliche Präparation von links dorsal entlang der V. cava gelingt. Nun kommt es zur Implantation des veno-venösen Bypasses zwischen V. femoralis, der V. portae und der V. axillaris.

Dies erfolgt über einen Längsschnitt über der Leiste und Präparation der V. saphena magna sowie deren Einmündung in die V. femoralis. In der Axilla wird über einen Hautschnitt am Unterrand des M. pectoralis major in der Tiefe die V. axillaris unter Schonung der Plexusstrukturen angeschlungen. Das Blut wird nach Absetzen der V. portae nun mittels eines Katheter-Schlauch-Systems über eine Pumpe von der V. femoralis und der V. portae in die V. axillaris gepumpt. Der Bypass wird sofort gestartet. Wegen der Gefahr einer Thrombenbildung sollte das minimale Volumen 500 ml/min nicht unterschreiten. Anschließend erfolgt nach dem Setzen von Klemmen die Durchtrennung der infra- und suprahepatischen V. cava inferior sowie das Auslösen der Leber aus verbliebenen bindegewebigen Verwachsungen im retrocavalen Bereich.

Nun wird das Spenderorgan eingesetzt. Die Anastomosierung beginnt mit der suprahepatischen V. cava inferior. Dabei wird diese auf die korrekte Länge gekürzt, um Abknickungen oder Stenosen zu vermeiden. Eventuelle Gefäßinkongruenzen werden durch geeignete gefäßchirurgische Nahttechniken ausgeglichen. Im nächsten Schritt wird die infrahepatische V. cava anastomosiert, wobei in der Vorderwand eine kleine Lücke zum Ablassen des kalten Perfusates bei Reperfusion belassen wird. Jetzt erfolgt die Anastomose der A. hepatica. Hierbei wird auf Kalibersprünge der Gefäßlumina geachtet und falls notwendig werden diese mit geeigneten gefäßchirurgischen Techniken angeglichen. Im Normalfall wird eine End-zu-End Anastomose durchgeführt. Unter besonderer Beachtung der Länge und des Kalibers der V. portae erfolgt

deren Anastomose in End-zu-End Technik. Danach erfolgt die Freigabe des Blutflusses zuerst der V. portae, dann der A. hepatica.

Nach Ablassen des kalten Perfusates und azidotischen Blutes aus der infrahepatischen V. cava, wird der endgültige Verschluss der V. cava unterhalb der Leber durchgeführt. Nach Überprüfung der Anastomosensuffizienz erfolgt nun die Entfernung des femoro-axillären Bypasses mit entsprechender Übernähung der Gefäße. Nun werden die Gallenwege nach entsprechender Vorbereitung mittels Seit-zu-Seit Anastomose rekonstruiert. Die Anastomose wird durch die Einlage einer T-Drainage geschützt, die durch den empfängereigenen Gallengang oberhalb des Pankreas ausgeleitet wird.

Anschließend wird der Operationssitus auf Bluttrockenheit und die Anastomosen auf Suffizienz geprüft, das Abdomen wird gespült. Nach Einlage von EF-Drainagen erfolgt der abschließende schichtweise Bauchdecken- und Hautverschluss. Postoperativ werden die Patienten auf die Transplantationsintensivstation verlegt.

### 2.2.3 Postoperative Therapie und Nachsorge von lebertransplantierten Patienten

Die initiale Immunsuppression basierte auf der Gabe der Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A (Handelsname: Sandimmun<sup>®</sup>, Novartis, Basel) oder Tacrolimus (Handelsname: Prograf<sup>®</sup>, Astellas, Osaka, Japan) und Corticosteroiden. Zusätzlich wurden Mycophenolat-Mofetil (Handelsname: CellCept<sup>®</sup>, Roche, Basel, Schweiz) und in früheren Phasen des Beobachtungszeitraums auch Azathioprin (Handelsname: Imurek<sup>®</sup>, Glaxosmithkline, London, Großbritannien) eingesetzt. Zur Induktionstherapie wurde Anti-Lymphozytenglobulin (Fresenius, Homburg, Deutschland) oder Basiliximab (Handelsname Simulect<sup>®</sup>, Novartis, Basel, Schweiz) verabreicht.

Zur regelmäßigen Nachsorge werden die Patienten zunächst halbjährlich in der Transplantationsambulanz vorgestellt, von wo auch die weitere Immunsuppression mit den Hausärzten abgestimmt wird. Die Nachsorgeintervalle verlängern sich im weiteren Verlauf. Die den routinemäßigen Kontrollen beinhalten folgende Verfahren: Knochendichtemessung, Ultraschall des Abdomens mit Dopplersonographie der Lebergefäße, Röntgen des Thorax, Leberbiopsie, Elektrokardiographie und Laborchemie.

### **2.3 Angewandte statistische Methoden**

Kategorische Merkmale wurden als relative (%) und absolute (n) Häufigkeiten dargestellt. Zur univariaten Datenbeschreibung von quantitativen Merkmalen wurde bei symmetrischer Merkmalsverteilung das arithmetische Mittel, die Varianz und Standardabweichung angewendet. Bei nicht symmetrischer Merkmalsverteilung wurde der Median und das obere und untere Quartile oder die Spanne angegeben. Die Länge der Fühler oder Whisker wurde auf maximal das 1,5-fache des Interquartilsabstands beschränkt.

Die induktive Auswertung von quantitativen Merkmalen in zwei verbundenen Stichproben wurde durch den Einsatz des Wilcoxon-Rangsummentests ausgeführt. Zur induktiven Analyse dichotomer Merkmale in zwei verbundenen Stichproben wurde der McNemar-Test angewendet. Bei allen angeführten statistischen Berechnungen wurde das Signifikanzniveau bei einem p-Wert  $<0.05$  festgelegt. Die Wahrscheinlichkeit für das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurde nach der Methode von Kaplan und Meier berechnet. Die Erfassung aller für die Auswertung relevanten Daten, die statistische Datenanalyse und die Erstellung von Abbildungen wurden mithilfe von SPSS (Software 13.0.1, SPSS Inc., Chicago, IL) sowie Excel (Microsoft 2002, Redmond, USA) erstellt.

### **2.4 Erläuterung zur Begriffsverwendung der Caroli-Krankheit oder des Caroli-Syndroms**

Die Definition der Caroli-Krankheit und des Caroli-Syndroms wurde bereits in der Einleitung dieser Arbeit erläutert. Aufgrund der geringen Unterschiede bezüglich der klinischen Symptomatik, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sowie der Komplikationen wurde im Folgenden nur der Begriff der Caroli-Krankheit benutzt. Der Begriff des Caroli-Syndroms wurde explizit nur in den differierenden Zusammenhängen angewendet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 **Zusammenstellung deskriptiver Daten von Patienten mit Caroli-Krankheit bis zur chirurgischen Therapie**

##### 3.1.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Von den 40 Patienten mit Caroli-Krankheit waren 22 (55%) weiblichen und 18 (45%) männlichen Geschlechts (siehe Tabelle Nr. 1). Der Altersmedian betrug 49 Jahre (Spanne 23-78 Jahre). Der Median des Nachbeobachtungszeitraums der Studie betrug 86,5 Monate (Spanne: 23-166 Monate). Während dieser Zeit verstarben drei Patienten. Die Betrachtung des Patientenkollektivs nach dem Befallsmuster der Leber ergab 32 (80%) unilobäre und acht (20%) bilobäre Fälle.

Alter (Jahre)	49	(23-78)
Geschlecht männlich/weiblich	22(55%)	18(45%)
Lokalisation in der Leber		
<i>Linker Leberlappen</i>	23	(57.5%)
<i>Rechter Leberlappen</i>	9	(22.5%)
<i>Diffus</i>	8	(20.0%)
Alter beim Symptombeginn (Jahre)	43	(17-77)
Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur Operation (Monate)	26.5	(1-348)
Anzahl der präoperativ erfolgten ERCs: endoskopische retrograde Cholangiographie (pro Patient)	2.7	(±2.0)
Vorangegangene Operationen		
<i>Cholecystektomie</i>	15	(37.5%)
<i>Gallengangsrevision</i>	3	(7.5%)
<i>Biliodigestive Anastomosen</i>	2	(5.0%)
Mittleres Follow-up (Monate)	86.5	(23-166)

**Tabelle Nr. 1: Charakteristika von 40 Patienten mit chirurgischer Therapie bei Caroli-Krankheit**

Die Aufteilung des unilobären Befalls zeigte in 23 (57.5%) Fällen eine auf die linke und in neun (22.5%) Fällen auf die rechte Leberhälfte begrenzte Pathologie.

Der Altersmedian der Patienten bei Einsetzen der Symptome lag bei 43 Jahren (Spanne 17-77), zum Zeitpunkt der Operation bei 45 Jahren. Der Median der Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung betrug 23 (1-132) Monate und bis zur Operation 26,5 (1-348) Monate. Die Mehrheit der Patienten (55%) wurde innerhalb von drei Jahren vom Zeitpunkt des Symptombeginns operativ therapiert. Bei einem beträchtlichen Teil des Patientenkollektivs (32,5%) erfolgte die operative Therapie erst nach über fünf Jahren. Bei 27,5% der Patienten wurde die Diagnose einer Caroli-Krankheit nach über fünf Jahren gestellt.

### 3.1.2 Voroperationen der Patienten im hepato-biliären System bis zur Diagnosestellung der Caroli-Krankheit

Bis zur spezifischen operativen Maßnahme wurden 20 (50%) Patienten zumeist auswärtig im hepato-biliären System voroperiert (siehe Tabelle 1). Der häufigste abdominelle Eingriff war die Cholezystektomie, die in 15 Fällen (37,5% des Patientenkollektivs) erfolgte. Zu weiteren operativen Maßnahmen zählten: in zwei Fällen die Resektion einer Zyste des Ductus choledochus mit Anlage einer biliodigestiven Anastomose im Sinne einer Choledochoduodenostomie, in einem Fall eine intrahepatische Gallenwegsdekompression und in drei Fällen eine Revision des Ductus choledochus nach vorausgegangener Cholezystektomie.

### 3.1.3 Maßnahmen zur Diagnosesicherung der Caroli-Krankheit bis zur operativen Therapie

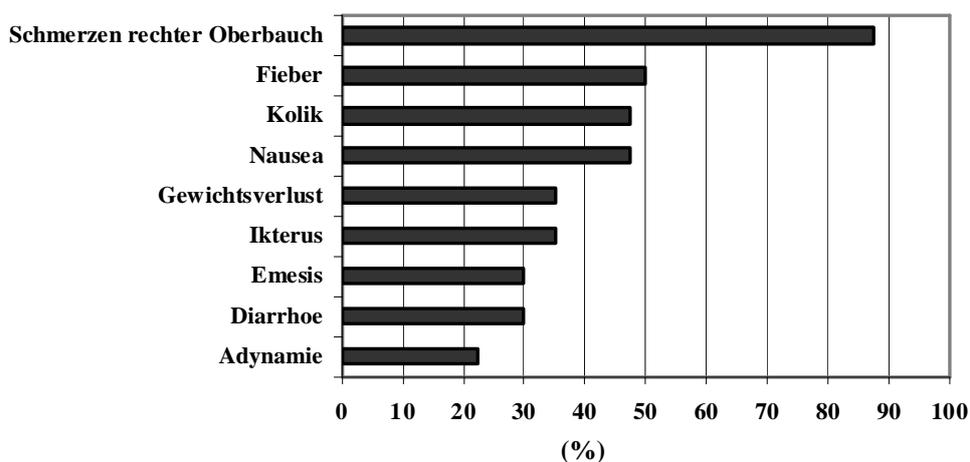
Zur diagnostischen Klärung einer unklaren Beschwerdesymptomatik und zur präoperativen Bestimmung der Ausdehnung der Caroli-Manifestationen wurde bei 39 (97,5%) Patienten eine endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC), bei 34 (85%) Patienten eine Computertomographie (CT) des Abdomens und bei allen Patienten ein Ultraschall des Abdomens durchgeführt. Drei (7,5%) Patienten erhielten eine Funktionsszintigraphie der Leber, sechs (15%) Patienten eine Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) des Abdomens und eine (2,5%) Patientin eine perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC). Im Durchschnitt wurden 2,7 ( $\pm 2,0$ ) ERCs pro Patient bis zur operativen Versorgung durchgeführt. In 34 Fällen erfolgte die Diagnosestellung des Caroli-Syndroms oder der Caroli-Krankheit unter Einsatz von ERC, CT und Ultraschall des Abdomens. In fünf Fällen wurde die Diagnose mittels ERC, MRCP und Ultraschall des Abdomens, in einem Fall mittels PTC, MRCP und Ultraschall des Abdomens gesichert.

### 3.1.4 Konservative und interventionelle Therapie der Caroli-Krankheit bis zur chirurgischen Therapie

Bis zur operativen Versorgung wurden 35 (87,5%) Patienten aufgrund entzündlicher Komplikationen, wie Cholangitis oder Pankreatitis mit einer antibiotischen Therapie behandelt. Bei 31 (77,5%) Patienten war als Folge rezidivierender cholangitischer Episoden eine mehrfache oder dauerhafte antibiotische Therapie notwendig. Eine dauerhafte litholytische Therapie mit Ursodesoxycholsäure wurde bei 21 (52,5%) Patienten durchgeführt. Davon erhielten drei (7,5%) Patienten mit bilobärer Caroli-Krankheit zusätzlich eine extrakorporale Stoßwellen-Lithotrypsie. Bei 32 (80%) Patienten erfolgte eine ERC zur Desobstruktion der Gallenwege. Bei keinem Patienten kam es unter diesen Therapiemaßnahmen zur dauerhaften Symptombesserung.

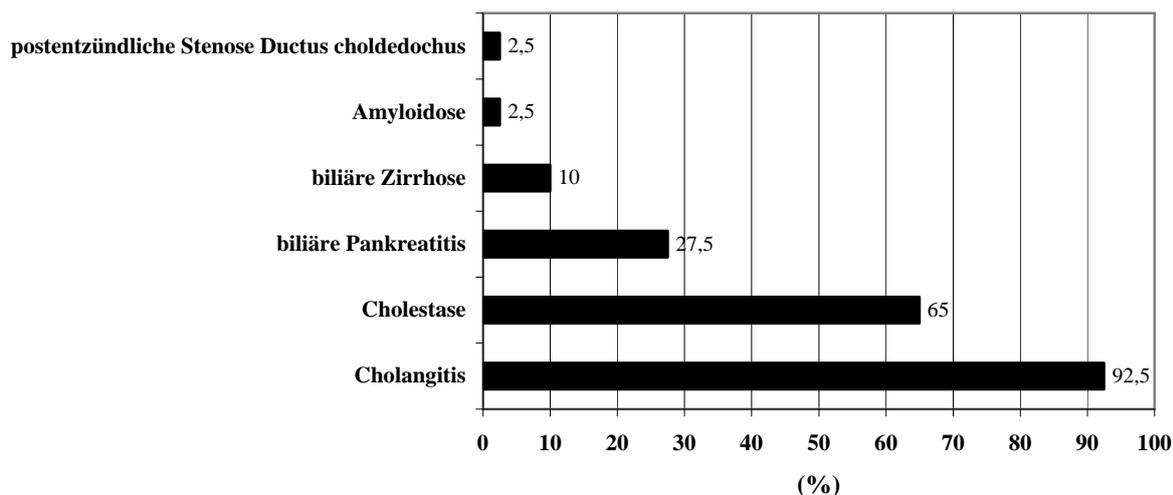
### 3.1.5 Symptome und Komplikationen im hepato-biliären System bei Patienten mit Caroli-Krankheit bis zur operativen Therapie

Die am häufigsten aufgetretenen Symptome bei den Patienten des Studienkollektivs waren in 35 (87,5%) Fällen Oberbauchschmerzen, in 20 (50%) Fällen das Fieber sowie jeweils in 19 (47,5%) Fällen die Koliken und die Nausea. Zu weiteren Symptomen gehörten in jeweils 14 (35%) Fällen der Ikterus und die Gewichtsabnahme, in jeweils zwölf Fällen (30%) die Emesis und die Diarrhoe sowie in neun (22,5%) Fällen eine Adynamie (siehe Diagramm Nr. 1).



**Diagramm Nr. 1: Häufigkeiten der Symptome bei Patienten mit Caroli-Krankheit vor der operativen Therapie**

Im Zeitabschnitt vom Symptombeginn bis zur Durchführung des operativen Eingriffs sind bei den Patienten folgende Komplikationen aufgetreten: 37 (92,5%) Patienten entwickelten infolge der Caroli-Krankheit eine Cholangitis, 26 (65%) eine Cholestase, elf (27,5%) eine biliäre Pankreatitis, vier (10%) eine sekundäre biliäre Leberzirrhose und jeweils einer eine Amyloidose bzw. eine postentzündliche Stenose des Ductus choledochus (siehe Diagramm Nr. 2). Nach der ersten Cholangitis erlitten 32 (80%) Patienten rezidivierende Episoden.



**Diagramm Nr. 2: Auflistung der Komplikationen bis zur operativen Therapie**

### **3.2 Deskriptive Datenzusammenstellung bezüglich chirurgischer Aspekte, histopathologischer Befunde und Komplikationen im postoperativen Verlauf**

#### **3.2.1 Auflistung chirurgischer Therapiemaßnahmen und histopathologischer Befunde bei den Patienten des Studienkollektivs**

Abhängig von der Lokalisation und des Befallsausmaßes wurde die jeweils befundgerechte Operationsart durchgeführt. Bei drei Patienten mit bilobärem Caroli-Syndrom wurden aufgrund von Kontraindikationen für eine Lebertransplantation jeweils biliodigestive Anastomosen nach extrahepatischer Gallengangsresektion angelegt (siehe Tabelle Nr. 2). Im Einzelnen war dies bei einer 34-jährigen Patientin eine Cholecystektomie, Choledochotomie mit Steinextraktion mit Anlage einer Hepatico-Jejunostomie. Bei einem 48-jährigen Patienten wurde eine Choledochotomie mit Steinextraktion und Anlage einer Hepatico-Duodenostomie mit plastischer Erweiterung des stenotischen Ductus choledochus sowie Einlage einer transhepatischen

Endlosdrainage durchgeführt. Bei einem 37-jährigen Patienten wurde eine Hepaticusgabelresektion mit Errichtung einer Roux-Y-Hepatico-Jenunostomie, Cholecystektomie und Einlage einer transhepatischen Drainage vorgenommen.

	n	%
<b>Operative Prozeduren</b>		
<i>Links-laterale Lebersegmentresektion</i>	10	25.0
<i>Hemihepatektomie links</i>	13	32.5
<i>Hemihepatektomie rechts</i>	9	22.5
<i>Erweiterte Hemihepatektomie rechts (Trisektorektomie rechts)</i>	1	2.5
<i>Lebertransplantation</i>	4	10.0
<i>Biliodigestive Anastomose</i>	3	7.5
<b>Histopathologische Befunde bei 37 Patienten</b>		
<i>Biliäre Dilatationen und Zysten</i>	37	100
<i>Cholangitis</i>	34	91.9
<i>Pericholangioläre Fibrose</i>	25	67.6
<i>Kongenitale hepatische Fibrose (CHF)</i>	3	8.1
<i>Sekundäre biliäre Zirrhose</i>	4	10.8

**Tabelle Nr. 2: Chirurgische Aspekte und histopathologische Befunde**

Des Weiteren wurden insgesamt zehn (25,0%) links-laterale Segmentresektionen der Leber (Segment II und III) durchgeführt. In drei (7,5%) Fällen erfolgten zusätzlich eine Cholezystektomie. Bei einem Patienten wurde eine erweiterte Hemihepatektomie rechts angewandt. Von den 22 Hemihepatektomien wurden 13 (32,5%) links und neun (22,5%) rechts durchgeführt. Die Leberresektionen wurden in 12,5% der Fälle mit einer Roux-Y-Hepatico-Jejunostomie kombiniert. Bei vier (10%) Patienten wurde eine orthotope Lebertransplantation durchgeführt. Bei zwei Patienten war bereits vor der Lebertransplantation eine Hemihepatektomie erfolgt. Die postoperative histopathologische Befundung aller Leberresektate (n=37) bestätigte bei allen Patienten das Vorliegen erkrankungstypischer Veränderungen wie intrahepatische Gallengangsdilatationen oder zystische Gallengangsektasien. In 34 (91,9%) Resektaten waren Zeichen einer chronischen bzw. akuten Cholangitis, in 25 (67,6%) Resektaten war eine pericholangioläre Fibrose feststellbar. Bei drei (8,1%) Patienten fand sich eine

kongenitale hepatische Fibrose (CHF), bei vier Patienten fanden sich Veränderungen im Sinne einer sekundären biliären Zirrhose.

### 3.2.2 Beschreibung der intra- und postoperativen Daten

Die Gesamtdauer der Operation betrug im Mittel 230,3 ( $\pm 76,6$  Standardabweichung) Minuten (siehe Tabelle Nr. 3). Der Median des intraoperativen Blutverlustes lag bei 600 ml (Spanne: 200ml-9000ml). Das Pringle-Manöver wurde 26-mal angewandt. Dabei resultierte eine durchschnittliche Ischämiezeit von 24,8 ( $\pm 9,3$ ) Minuten. Im Durchschnitt wurden den Patienten intraoperativ 1,0 ( $\pm 2,8$ ) Erythrozyten-Konzentrat (EK), 1,4 ( $\pm 4,8$ ) Einheiten fresh frozen plasma (FFP) und postoperativ 1,0 ( $\pm 2,4$ ) EK und 1,5 ( $\pm 3,2$ ) Einheiten FFP transfundiert (siehe Tabelle Nr. 4). Das Gewicht des Leberresektates ergab im Mittel 469,5 g ( $\pm 357$ ). Die durchschnittliche Liegedauer der Patienten nach dem operativen Eingriff belief sich auf 3,5 ( $\pm 5,3$ ) Tage auf der Intensivstation und 22,3 ( $\pm 20,2$ ) in der Klinik.

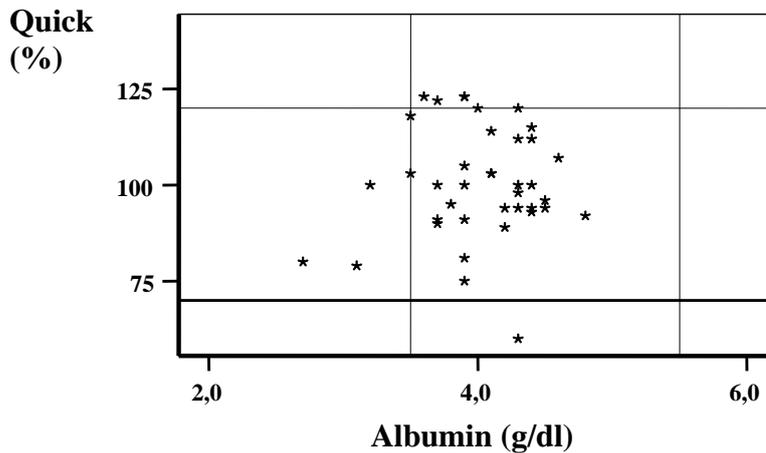
	<b>OP-Dauer (min.)</b>	<b>Ischämie- zeit (min.)</b>	<b>Blutverlust intraoperativ (ml)</b>	<b>EK`s intra- operativ</b>	<b>FFP`s intra- operativ</b>
<b>N</b>	<b>39</b>	<b>26</b>	<b>36</b>	<b>39</b>	<b>39</b>
<b>Mittelwert/ Standard- abweichung</b>	<b>230,33/ <math>\pm 76,63</math></b>	<b>24,84/ <math>\pm 9,32</math></b>		<b>1,03/ <math>\pm 2,77</math></b>	<b>1,38/ <math>\pm 4,83</math></b>
<b>Median/ Spanne</b>			<b>600/ 200-9000</b>		

**Tabelle Nr. 3: Übersicht der intraoperativen Daten**

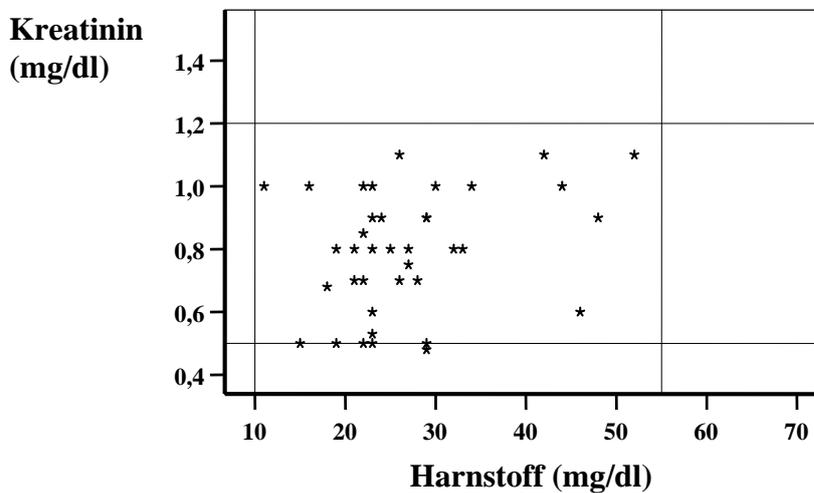
	<b>EK`s post- operativ</b>	<b>FFP`s post- operativ</b>	<b>Gewicht des Leber- resektates (g)</b>	<b>Liegedauer auf der Intensivstation (d)</b>	<b>Dauer des Klinikauf- enthaltes (d)</b>
<b>N</b>	<b>39</b>	<b>39</b>	<b>36</b>	<b>40</b>	<b>40</b>
<b>Mittelwert/ Standard- abweichung</b>	<b>,97/ <math>\pm 2,37</math></b>	<b>1,46/ <math>\pm 3,19</math></b>	<b>469,50/ <math>\pm 357,97</math></b>	<b>3,48/ <math>\pm 5,33</math></b>	<b>22,30/ <math>\pm 20,20</math></b>

**Tabelle Nr. 4: Übersicht der postoperativen Daten**

Um im Zeitraum vor der stationären Entlassung verbliebene Leberinsuffizienzen aufzuzeigen, wurden die Werte der Syntheseparameter der Leber (Quick-Wert und Albumin) im nachfolgenden Diagramm Nr. 3 dargestellt. Bis auf 4 Ausnahmen befanden sich alle Werte beider Parameter im Normbereich (Quick-Wert: 70-120%, Albumin 3,2-5,5 g/dl).



**Diagramm Nr. 3: Leberfunktionswerte vor stationärer Entlassung**



**Diagramm Nr. 4: Nierenfunktionswerte vor stationärer Entlassung**

Zum Aufzeigen persistierender Nierenfunktionsstörungen in dem Zeitraum vor der stationären Entlassung wurden im anschließenden Diagramm Nr. 4 die laborchemischen Retentionsparameter Harnstoff (Normbereich: 10-55 mg/dl) und Kreatinin (0,5-1,2 mg/dl) aufgestellt. Anhand der Verteilung ist zu erkennen, dass bei allen Patienten vor der stationären

Entlassung eine normale Nierenfunktionsleistung vorgelegen hat.

### 3.2.3 Beschreibung der Komplikationen im postoperativen Verlauf

Zwei Patienten entwickelten postoperativ eine intraabdominelle Blutung, die konsekutiv zu einer Relaparotomie führte (siehe Tabelle Nr. 5).

	<b>n</b>	<b>%</b>
Intraperitoneale Blutung	2	5.0
Biliom	2	5.0
Leckage der T-Drainage	1	2.5
Sepsis	1	2.5
Transiente Leberinsuffizienz	4	10.0
Wundinfektion	3	7.5
Wundheilungsstörung	5	12.5
Milde Cholangitis	7	17.5
Cholestase	2	5.0
Pankreatitis	1	2.5

**Tabelle Nr. 5: Postoperative Komplikationen nach leberresezierenden Operationen und Lebertransplantationen bei Caroli-Krankheit**

Eine Nachbeatmung wurde bei keinem Patienten notwendig. Bei einer 47-jährigen Patientin bildete sich auf dem Boden eines Bilioms im Operationsgebiet eine Sepsis aus. Die gleiche Patientin entwickelte nach Dislokation der Biliom-Drainage in den Pleuraspalt zudem einen Pneumothorax. Alle Komplikationen heilten folgenlos aus.

Ein Biliom entstand auch bei zwei weiteren Patienten. In beiden Fällen kam es nach Einlage einer Biliom-Drainage zur kompletten Rückbildung. Eine Wundheilungsstörung trat in fünf Fällen auf. Alle fünf Patienten zeigten bei intakter Faszie eine Dehiszenz der Operationswunde. Eine operative Revision wurde in keinem Fall notwendig. Bei allen Wunddehiszenzen kam es zur sekundären Ausheilung. In drei Fällen entstand jeweils ein lokaler Wundinfekt, der nach offener Wundbehandlung komplikationslos ausheilte.

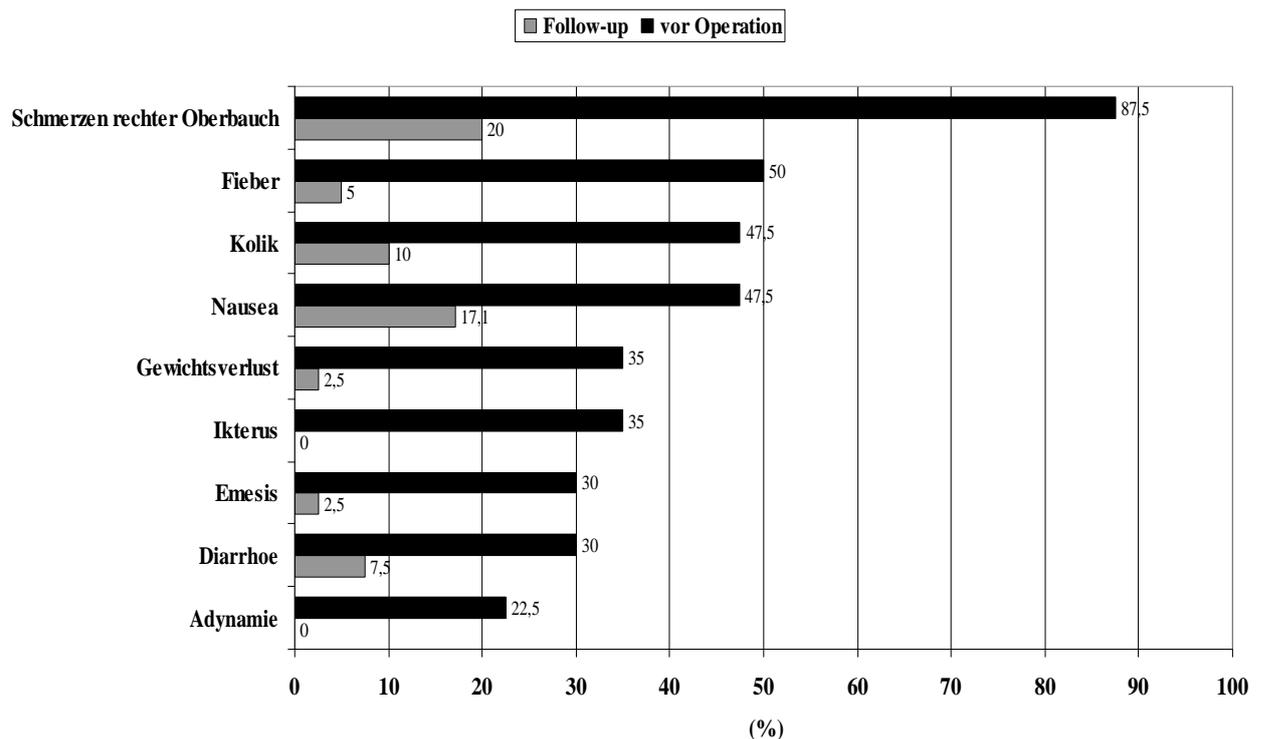
Eine Patientin entwickelte postoperativ einen linkszerebellären Infarkt bei einem persistierenden

Foramen ovale. Im Verlauf zeigte sich eine restitutio ad integrum. Vier (10%) Patienten bildeten eine transiente Leberinsuffizienz, sieben (17,5%) eine milde Cholestase und ein Patient (2,5%) eine Pankreatitis aus. Bei einem Patienten kam es zu einer Leckage im Bereich der T-Drainage.

### 3.3 Vergleichende Betrachtung der Studiendaten vor der chirurgischen Therapie und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bezüglich der Symptome, der hepato-biliären Komplikationen, der diagnostischen, interventionellen und operativen Maßnahmen

#### 3.3.1 Vergleichende Betrachtung der Symptome vor chirurgischer Therapie und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zeigte sich eine signifikante Reduktion aller präoperativen Symptome (siehe Diagramm Nr. 5).



**Diagramm Nr. 5: Häufigkeit von Symptomen vor chirurgischer Therapie und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung**

So reduzierte sich der Anteil des Patientenkollektivs mit Oberbauchbeschwerden auf 20 % (vs. 87,5% präoperativ). Ein Auftreten von Koliken wiesen 10% (vs. 47,5%) des Patientenkollektivs auf. Bei 7,5% der Patienten traten eine Diarrhoe und jeweils bei einem Patienten eine

Gewichtsabnahme 2,5% (vs. 35%) und eine Emesis 2,5% (vs. 30%) auf. Ein Ikterus und eine Adynamie wurden nicht mehr vorgefunden. Die Anzahl der symptomatischen Patienten war zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung signifikant reduziert. Zur Prüfung von signifikanten Unterschieden wurde hier der McNemar-Test angewendet (siehe Tabelle Nr. 6).

	Schmerzen rechter Oberbauch	Fieber	Ikterus	Gewichtsverlust	Emesis	Kolik	Diarrhoe	Adynamie
P-Wert	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

**Tabelle Nr. 6: Auflistung der Signifikanzen (p-Werte) für einzelne Symptome im Vergleich vor chirurgischer Therapie und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung**

Werden die Symptome der Patienten abhängig von der jeweiligen operativen Maßnahme verglichen, so wurde bei Patienten nach extrahepatischer Gallengangsresektion mit Anlage einer biliodigestiven Anastomose ein unbefriedigendes Ergebnis festgestellt. In dieser Gruppe entwickelten alle drei Patienten bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung rezidivierende cholangitische Episoden. Zwei der Patienten erlitten zusätzlich erneut Koliken.

In der Gruppe der Patienten, die eine linkslaterale Leberteilektomie erhielten, wurden von zehn (25%) Patienten drei (7,5%) mit gelegentlichen abdominellen Beschwerden und zwei (5%) mit gelegentlicher Nausea auffällig. Eine Patientin dieser Gruppe litt an intermittierenden Diarrhoen. Eine Cholestase oder Cholangitis war bei keinem Patienten zu beobachten.

In der Gruppe der Patienten nach einer Hemihepatektomie wurden drei (7,5%) von 22 (55%) Patienten mit abdominellen Beschwerden symptomatisch, davon wiesen zwei (5%) eine intermittierende Diarrhoe auf. Bei einem Patienten konnte gleichzeitig eine Episode mit erhöhten Werten der  $\gamma$ GT und AP festgestellt werden. Bei einer weiteren Patientin sind zusätzlich gelegentliche Koliken, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme und temporäres Fieber aufgetreten.

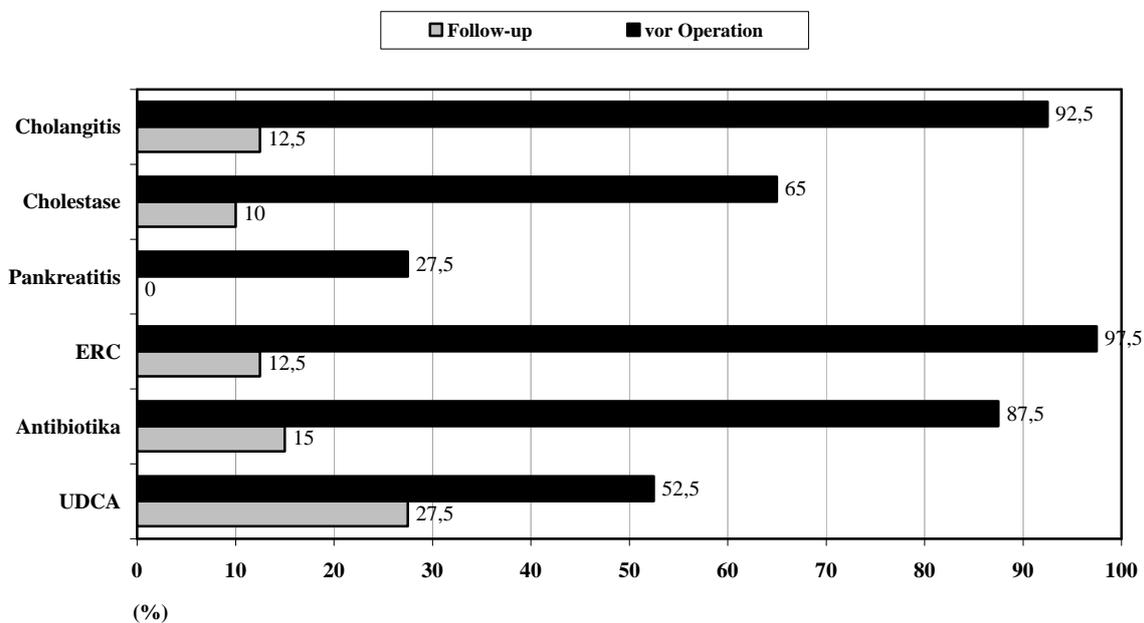
Der Patient, bei dem eine erweiterte Hemihepatektomie rechts durchgeführt wurde, war im Verlauf symptomfrei.

Zwei von den vier Patienten nach orthotoper Lebertransplantation (OLTx) zeigten sich in den routinemäßigen Kontrolluntersuchungen in einem sehr guten Allgemeinzustand. Sie waren beschwerdefrei und tolerierten die immunsuppressive Therapie ohne gravierende Nebenwirkung. Ein Patient nach simultaner Leber- und Nierentransplantation entwickelte ein Jahr nach der Operation eine latente Osteopenie und eine Hypertriglyzeridämie, die medikamentös eingestellt

wurden. Eine Patientin, mit einer Hepatitis-C-Reinfektion, berichtete über eine temporär aufgetretene verminderte Belastbarkeit, was nach medikamentöser Umstellung der antiviralen Therapie vollständig rückläufig war.

### 3.3.2 Vergleichende Betrachtung der Frequenz von hepatobiliären Komplikationen, deren Therapienotwendigkeiten und Hospitalisationen im Vergleich vor der chirurgischen Therapie und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Nach der stationären Entlassung traten bei 12,5 % des Patientenkollektivs eine Cholangitis und bei 10 % eine Cholestase auf (siehe Diagramm Nr. 6).



**Diagramm Nr. 6: Häufigkeiten biliärer Komplikationen und derer Therapie vor chirurgischer Therapie und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung**

Eine biliäre Pankreatitis wurde nicht mehr beobachtet. Der Vergleich vor der chirurgischen Therapie mit dem Zeitpunkt der Nachuntersuchung zeigte eine signifikante Reduktion der Komplikationen wie Cholangitis, Cholestase sowie eine deutliche Reduktion von biliären Pankreatitiden.

Alle Patienten, die eine Cholangitis entwickelten, wurden durch eine entsprechende antibiotische Therapie behandelt. Etwa ein Drittel (27,5 %) der Patienten erhielten temporär oder dauerhaft eine Therapie mit Ursodesoxycholsäure. Ein Teil der Patienten (12,5%) wurde nach der chirurgischen Therapie mittels ERC nachuntersucht bzw. therapiert. Von diesen fünf Patienten

waren drei nach extrahepatischer Gallengangsresektion und Anlage einer biliodigestiven Anastomose. Hier wurde die ERC im Rahmen einer Cholangitis durchgeführt. Ein Patient wurde ca. ein Jahr nach einer Hemihepatektomie links durch akute Oberbauchbeschwerden symptomatisch, welche aufgrund eines Ulcus duodeni auftraten. Die im Rahmen der diagnostischen Abklärung erfolgte ERC erbrachte einen unauffälligen Befund. Der fünfte Patient entwickelte sechs Jahre nach einer Hemihepatektomie links unklare Oberbauchbeschwerden mit Erhöhung der Entzündungsparameter und Cholestaseparameter. Die ERC konnte die Ursache nicht klären. Nach antibiotischer Therapie kam es zu einem kompletten Beschwerderückgang. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung war nach chirurgischer Therapie bei 75% des Patientenkollektivs eine stationäre Aufnahme wegen hepato-biliärer Komplikationen nicht notwendig.

Aufgrund des reduzierten Aufkommens von Komplikationen waren insgesamt die Behandlungsnotwendigkeit und der Einsatz von ERC, Antibiotika und Ursodesoxycholsäure signifikant (alle p-Werte < 0,05) reduziert. Ebenfalls signifikant reduziert, zeigte sich die Anzahl der Hospitalisationen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (siehe Tabelle Nr. 7).

Bei keinem der Patienten kam es zum Rezidiv der Caroli-Krankheit. Die Entwicklung eines Gallenwegskarzinoms wurde nicht beobachtet.

	Cholangitis	Cholestase	Pankreatitis	ERC	Antibiotika	UDCA	Hospitalisationen
<b>P-Wert</b>	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,05	<0,01

**Tabelle Nr. 7: McMenar-Test: Auflistung der Signifikanzen (p-Werte) für einzelne Komplikationen und konsekutiver Therapie im Vergleich vor chirurgischer Therapie und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung**

### **3.4 Vergleichende Betrachtung der Laborchemie vor chirurgischer Therapie, vor der stationären Entlassung und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung**

Die Leber ist die größte Drüse und das größte Stoffwechselorgan unseres Körpers. Um die Funktion und Integrität der Leber bei Patienten mit Caroli-Krankheit zu beurteilen, wurden ausgewählte Blut-Laborparameter zu den Zeitpunkten vor chirurgischer Therapie, vor der stationären Entlassung und zum Follow-up (86,5 Monate/ Spanne: 23-166 Monate) untersucht. Zur Einschätzung einer evtl. Parenchymschädigung diente die Analyse der Enzymaktivitäten der

Transaminasen GPT/AST und GOT/ALT. Primär hinweisend für eine biliäre Pathologie wie Cholestase oder Cholangitis sind erhöhte Enzymaktivitäten der AP und  $\gamma$ GT (s.o.) sowie eine erhöhte Serumkonzentration des Gesamt-Bilirubins. Aufschluss über die Leber-Syntheseleistung bzw. deren Beeinträchtigung kann die Protein-Serumkonzentration von Albumin und indirekt der Quick-Wert als Maß für die Funktionsleistung synthetisierter Gerinnungsfaktoren geben.

In den folgenden Kapiteln wurde die Verteilung der jeweiligen Laborparameter zu den einzelnen oben beschriebenen Entnahmezeiten verglichen.

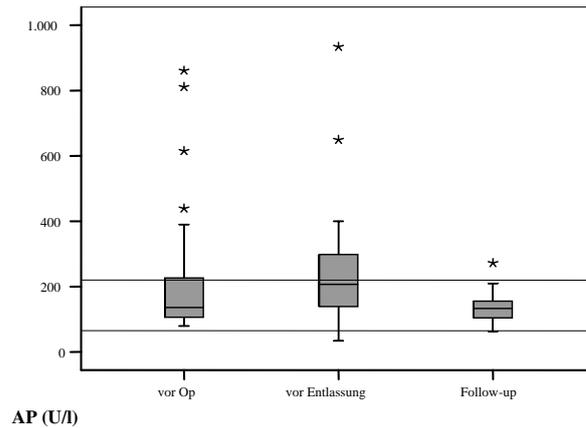
### 3.4.1 Betrachtung der laborchemischen Parameter $\gamma$ GT, AP und Gesamt-Bilirubin als Indikatoren einer Cholestase und Cholangitis

Bei der Betrachtung der Enzymaktivität der  $\gamma$ GT (Diagramm Nr. 8) vor chirurgischer Therapie und vor der stationären Entlassung zeigt sich die Lage der Mediane und des jeweils unteren Quartils oberhalb des Referenzbereiches (6-25 U/l). Der Median der Werte bei der  $\gamma$ GT beträgt vor der chirurgischen Therapie 50 U/l und vor der stationären Entlassung 59 U/l.

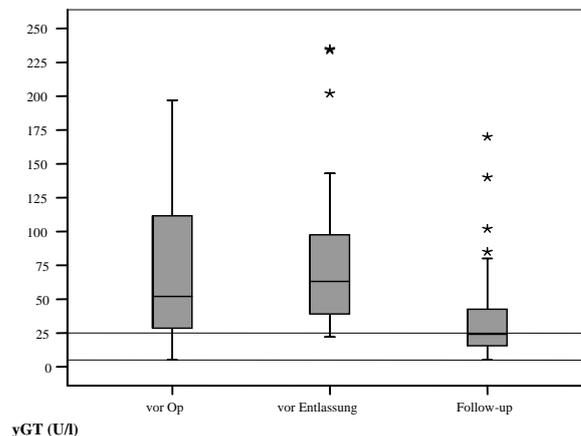
Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ist eine Reduktion der Werte, die oberhalb des Referenzbereiches liegen zu erkennen. Korrelierend dazu beträgt der Median 25 U/l und liegt innerhalb des Normbereiches (6-25 U/l). Das obere Quartil (46 U/l) und der obere Fühler (78 U/l) liegen oberhalb des Normbereiches. Der höchste Wert beträgt 174 U/l. Ein Vergleich der Mediane vor chirurgischer Therapie und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung mit dem Wilcoxon-Rangsummentest zeigte einen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle Nr. 8).

Bei der Betrachtung der Enzymaktivität der AP (siehe Diagramm Nr. 7) vor der chirurgischen Therapie ist feststellbar, dass der Median mit 145 U/l und das untere Quartil innerhalb des Normbereiches (65-210 U/l) liegen. Das obere Quartil befindet sich nur gering oberhalb des Referenzbereiches. Im Vergleich dazu ist bei den Enzymaktivitäten zum Zeitpunkt der stationären Entlassung ein tendenzieller Anstieg zu beobachten. Der Median (203 U/l) steigt an die obere Grenze des Referenzbereiches. Oberhalb des Referenzbereiches rangieren das obere Quartil (210 U/l) und der obere Fühler (398 U/l).

Bei der AP ist zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Vergleich zum Zeitpunkt vor der chirurgischen Therapie die Anzahl der Werte, die oberhalb des Normbereiches liegen, reduziert. Der Median beträgt 139 U/l und befindet sich mit dem oberen Quartil und dem oberen Fühler innerhalb des Referenzbereichs. Beim Vergleich der Mediane (Wilcoxon-Rangsummentest) konnte ein signifikanter Unterschied nicht ermittelt werden (siehe Tabelle Nr. 8).

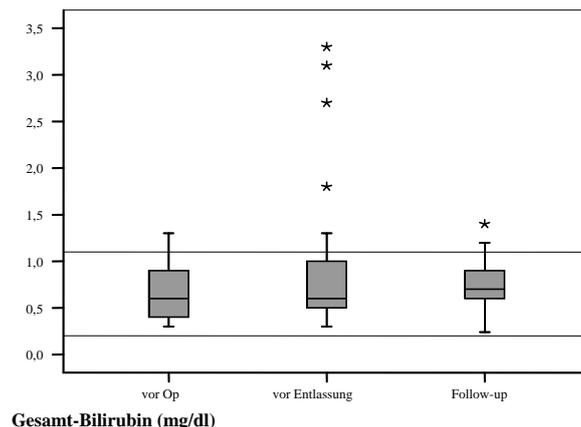


**Diagramm Nr. 7: Vergleich der Alkalischen-Phosphatase-Werte zu festgelegten Entnahmezeitpunkten**



**Diagramm Nr. 8: Vergleich der Gamma-Glutamyl-Transferase-Werte zu festgelegten Entnahmezeitpunkten**

Die Serumkonzentrationen des Gesamt-Bilirubins (siehe Diagramm Nr. 9) vor chirurgischer Therapie und zur Nachuntersuchung liegen abgesehen von jeweils 2 Patienten (vor chirurgischer Therapie betragen die Werte 1,3 mg/dl und 2,8 mg/dl; zur Nachuntersuchung 1,2mg/dl und 1,4 mg/dl) im Normbereich (Gesamt-Bilirubin: 0,2-1,1 mg/dl). Beide Säulen (begrenzt durch das untere und obere Quartil, Interquartilsabstand, mittlere 50% der Messwerte) befinden sich innerhalb des Referenzbereichs. Vor der stationären Entlassung steigt die Anzahl der Ausreißer nach oben auf vier, sodass sich mehr Werte oberhalb der Normgrenze platzieren. Die Säule rangiert im Normbereich.

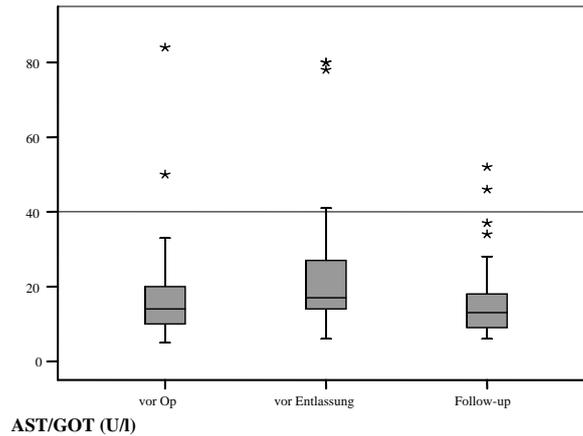


**Diagramm Nr. 9: Vergleich der Gesamt-Bilirubin-Werte zu festgelegten Entnahmezeitpunkten**

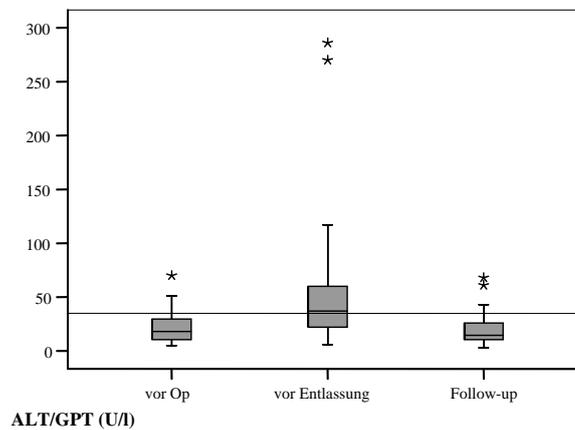
### 3.4.2 Betrachtung der Laborparameter GPT und GOT als Indikatoren für eine Leberschädigung

Untersuchungen der Enzymaktivitäten der GOT (Diagramm Nr. 10) und GPT (Diagramm Nr. 11) vor der chirurgischen Therapie ergeben bei der GOT zwei und bei der GPT vier Werte oberhalb des Normbereiches (GPT: <38 U/l, GOT: <40 U/l). Der Median ist bei der GOT 17 U/l und bei der GPT 24 U/l. Beide Säulen liegen im Normbereich. Postoperativ weisen die Enzymaktivitäten der GOT und vor allem der GPT einen tendenziellen Anstieg auf. Der Median der GPT nimmt mit 40 U/l einen Rang gering oberhalb des Normbereiches ein. Das obere Quartil rangiert bei 62 U/l und der obere Fühler bei 122 U/l. Bei der GOT platziert sich die Box im Referenzbereich. Der Fühler liegt geringfügig oberhalb des Referenzbereiches mit 41 U/l.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung weisen jeweils drei Patienten eine Enzymaktivität der GOT und der GPT oberhalb des Normbereiches auf. Der Median der GOT beträgt 15 und der GPT 20 U/l. Ein Vergleich der Mediane der GPT (vor chirurgischer Therapie und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung) mit dem Wilcoxon-Rangsummentest zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p$ -Wert > 0,05). Ein Vergleich der Mediane der GOT (vor chirurgischer Therapie und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung) erbrachte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle Nr. 8).



**Diagramm Nr. 10: Vergleich der AST/Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Werte zu festgelegten Entnahmezeitpunkten**



**Diagramm Nr. 11: Vergleich der ALT/Glutamat-Pyruvat-Transaminase-Werte zu festgelegten Entnahmezeitpunkten**

### 3.4.3 Betrachtung der Syntheseparameter Albumin und Quick-Wert als Indikatoren der Leberfunktion

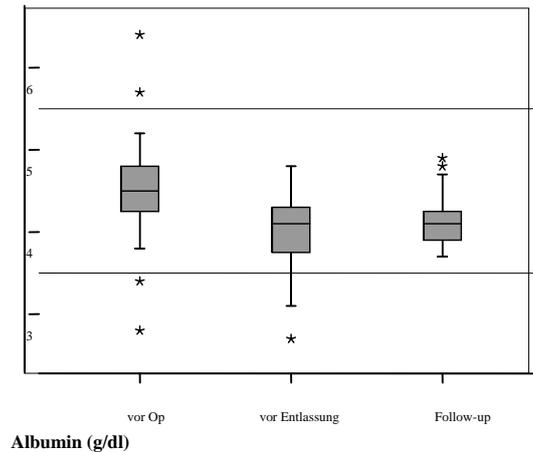
Der Syntheseparameter Albumin (siehe Diagramm Nr. 12) zeigt vor der chirurgischen Therapie bei zwei Patienten und vor der stationären Entlassung bei drei Patienten eine Serumkonzentration, unterhalb des Normbereichs (Albumin: 3,5-5,5 g/dl).

Die zugehörigen Boxen befinden sich innerhalb des Normbereiches.

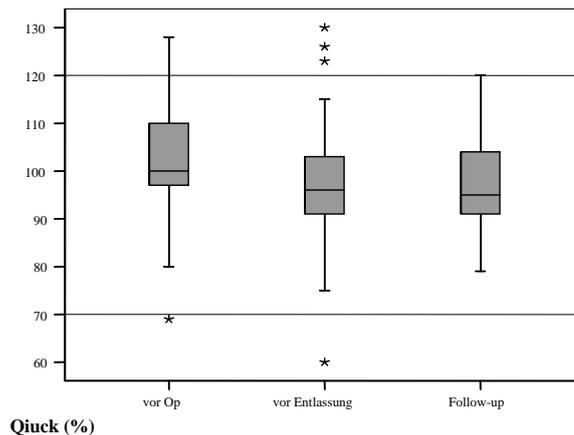
Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nehmen alle Konzentrationswerte einen Rang im Normbereich ein. Ein Vergleich der Mediane vor chirurgischer Therapie und zum Zeitpunkt der

Nachuntersuchung mit dem Wilcoxon-Rangsummentest zeigte einen signifikanten Unterschied ( $p$ -Wert $<0,05$ , siehe Tabelle Nr. 8).

Bei den Quick-Werten (siehe Diagramm Nr. 13) befinden sich zu den drei Entnahmezeitpunkten bis auf zwei Ausnahmen (eine vor chirurgischer Therapie und eine vor stationärer Entlassung) alle Werte oberhalb der unteren Referenzgrenze. Die Quick-Werte, die vor der chirurgischen Therapie und vor der stationären Entlassung oberhalb der oberen Referenzgrenze liegen, sind ohne klinische Bedeutung (Fehler bei der Abnahme und Transport des Blutes).



**Diagramm Nr. 12: Vergleich der Albumin-Werte zu festgelegten Entnahmezeitpunkten**



**Diagramm Nr. 13: Vergleich der Quick-Werte zu festgelegten Entnahmezeitpunkten**

	Quick-Wert	Albumin	AST/GOT	ALT/GPT	Bilirubin-gesamt	AP	y-GT
<b>P-Wert</b>	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001

**Tabelle Nr. 8: Wilcoxon-Rangsummentest: Analyse der Labordaten vor der Operation und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung**

### **3.5 Überlebensrate des Patientenkollektivs nach chirurgischer Therapie**

Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 86,5 Monaten (23-166 Monate) verstarben drei (7,5%) von 40 Patienten unabhängig von der hepatobiliären Krankheit bzw. spezifischen Behandlung der Caroli-Krankheit. Eine Patientin verstarb 23 Monate nach Durchführung einer Hemihepatektomie an einem Ovarial-Karzinom. Ein 83-jähriger Patient verstarb fünf Jahre nach einer Hemihepatektomie an den Folgen eines Sigma-Karzinoms und ein 74-jähriger Patient verstarb acht Jahre nach Hemihepatektomie in Folge eines Rektum-Karzinoms. Die Überlebensrate von Patienten mit benignen Manifestationen der Caroli-Krankheit betrug nach einem Jahr 100% und nach fünf Jahren 97,5%.

### **3.6 Gesonderte Betrachtung der Patientendaten nach Lebertransplantation hinsichtlich operativer und postoperativer Therapien, Komplikationen, histopathologischer Befunde und der Überlebensrate der Patienten und des Transplantates**

Alle vier orthotopen Lebertransplantationen wurden mittels der im Methodenteil beschriebenen standardisierten Technik mit Ersatz der retrohepatischen Vena cava inferior durchgeführt. Bei einem Patienten mit einer Thrombose der Vena portae wurde die Pfortaderanastomose auf den venösen Konfluens verlegt. Ein Patient erhielt eine simultane Leber- und Nierentransplantation. Die terminale Niereninsuffizienz entstand auf der Basis einer fortgeschrittenen AA Amyloidose, für die wiederum die langjährige chronisch biliäre Entzündung verantwortlich gemacht wurde. Bei zwei Patienten wurde zur primären Immunsuppression Tacrolimus und Prednisolon eingesetzt, bei einem anderen Patienten neben dem Tacrolimus und Prednisolon zusätzlich Mycophenolat-Mofetil. Ein Patient erhielt eine Kombinationstherapie aus Cyclosporin A, Anti-Lymphozytenglobulin und Prednisolon.

Unter der immunsuppressiven Therapie entwickelten zwei Patienten akute Abstoßungsreaktionen. Ein Patient zeigte sechs Wochen nach der Lebertransplantation eine

Rejektion 2. Grades. Diese wurde neben der Fortsetzung der immunsuppressiven Basistherapie (Tacrolimus/Prednisolon) mit einer Methylprednisolon-Stoßtherapie über drei Tage erfolgreich behandelt. Circa 18 Monate nach der Lebertransplantation wurde eine zweite Rejektion 1. Grades diagnostiziert, die unter erneuter Methylprednisolon-Stoßtherapie komplett rückläufig war. Bei der letzten Kontrolluntersuchung zehn Jahre nach Transplantation zeigte der Patient im Verlauf keine weiteren Rejektionsepisoden.

Bei einem weiteren Patient wurde eine Woche nach der Transplantation eine akute Abstoßungsreaktion 2. Grades manifest. Auch hier wurde der Patient mit einer Methylprednisolon-Stoßtherapie behandelt. Zudem wurde bei der immunsuppressiven Basistherapie das Cyclosporin A gegen Tacrolimus ausgetauscht. Konsekutiv traten keine weiteren Rejektionsepisoden mehr auf.

Bei allen Patienten konnten präoperativ Zeichen einer chronischen Cholangitis festgestellt werden, ohne dass postoperativ ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung biliärer oder septischer Komplikationen festgestellt werden konnte.

Zwei Patienten entwickelten postoperativ Komplikationen im Sinne einer intraperitonealen Blutung mit sofortiger Revisionsoperation. Der weitere Verlauf beider Patienten gestaltete sich dann komplikationslos. Bei einer Patientin konnte 18 Monate nach der Transplantation die Erstmanifestation eines M. Crohn beobachtet werden. Unter einer Therapie mit Mesalazin blieb die Patientin bis zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung (2002) ohne klinische Symptome.

Bei einer anderen Patientin kam es bei präoperativ bestehender Hepatitis C Infektion nach der Lebertransplantation zu einer Reinfektion. Die Patientin wurde mit einer Kombinationstherapie aus Ribavirin und Interferon alpha behandelt. Aufgrund der medikamenteninduzierten Anämie wurde diese zweimalig unterbrochen (zwei und vier Monate postoperativ). Ein nochmaliger Versuch sechs Monate postoperativ zeigte sich mit der gleichen Wirkstoffkombination erfolgreich. Bei stabilen Laborwerten konnten rückläufige HCV-RNA-Replikationsraten festgestellt werden.

In der histopathologischen Untersuchung der Leberexplantate wurde, außer den typischen morphologischen Veränderungen der Caroli-Krankheit mit zystisch dilatierten Gallengängen, Verbreiterung der Portalfelder und konzentrischer periduktaler Fibrose bei zwei Patienten eine Assoziation mit der kongenitalen hepatischen Fibrose (CHF) und bei zwei Patienten eindeutige Zeichen einer sekundären biliären Zirrhose diagnostiziert. Nach einem mittleren Follow-up von 109,5 Monaten waren alle vier Patienten am Leben und hatten eine normale Transplantatfunktion.

Eine Übersicht der oben beschriebenen Daten zeigt Tabelle Nr. 9.

Alter bei OLT	Geschl.	Follow-up (Mon.)	Dauer vom Symptombeginn bis zur Diagnose (Mon.)	Dauer von der Diagnose bis zur OLT (Mon.)	Neben-diagnosen	ERC vor OLT	Vor-Operationen	Transplantationstechnik	Biliäre Anastomose	Komplikationen nach OLT und bis zur Nachuntersuchung	Transplantatfunktion zum follow up
36	m	148	141	4	CHF, PAT	3		V. cava-Ersatz, PA Desobliteration, PA Anastomose auf VC	SS	Intraperitoneale Blutung mit Relaparatomie, Akute Abstoßungsreaktion	gut
26	f	121	168	12		5	LR, RY-HJ	V. cava-Ersatz	SS	Akute Abstoßungsreaktion, M. Crohn	gut
41	f	98	61	72	CHF, chron. HCV	7	CCE, LR	V. cava-Ersatz	SS	Intraperitoneale Blutung mit Relaparatomie, HCV-Reinfektion	gut
60	m	70	36	312	AA Amyloidose der Nieren mit renaler Insuffizienz	4	CCE, Gallengangs-revision	V. cava-Ersatz, kombinierte Leber- und Nierentransplantation	SS	Wundinfektion	gut

**Legende:** OLT- orthotope Lebertransplantation; ERC- endoskopische retrograde Cholangiographie; CHF- kongenitale hepatische Fibrose; PAT- Pfortaderthrombose; PA- Pfortader; SS- Seit-zu-Seit Anastomose; LR- Leberresektion; RY-HJ- Roux-Y-Hepatico-Jejunostomie; VC- Vena cava; HCV- Hepatitis C Infektion; CCE- Cholezystektomie

**Tabelle Nr. 9: Charakteristika der vier lebertransplantierten Patienten mit Caroli-Krankheit**

### 3.7 Falldarstellungen

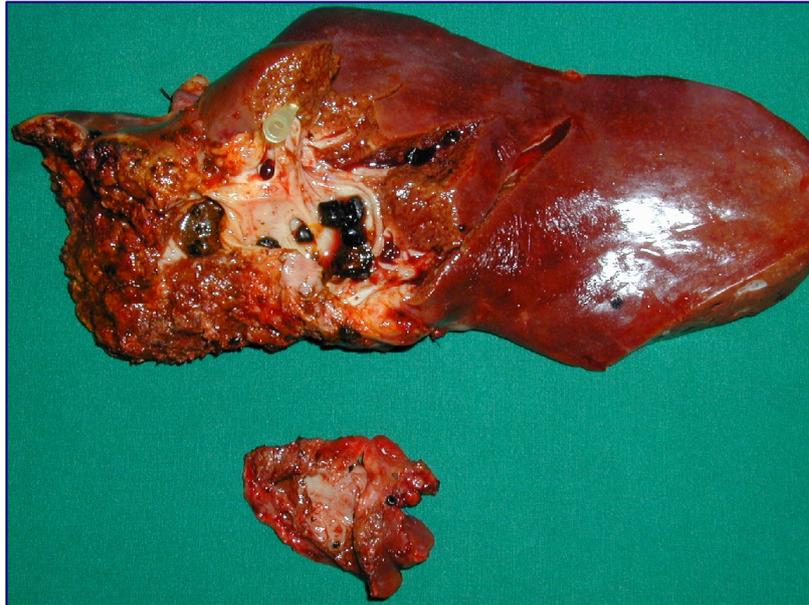
Drei repräsentative Fälle wurden zusammengestellt und nachfolgend beschrieben:

#### **Patientin Nr. 1:**

Eine weibliche 39-jährige Patientin entwickelte nach Phasen rezidivierender Oberbauchschmerzen auf dem Boden einer Choledocholithiasis im Juni 2000 eine biliäre Pankreatitis. Zur Dekompression der Gallenwege erfolgte zunächst eine ERCP mit Papillotomie und Extraktion eines präpapillären Gallengangskonkrementes. Bei Verdacht auf eine linksseitige Caroli-Krankheit wurden ergänzend eine CT des Abdomens und eine Magnetresonanztomographie durchgeführt und damit die Diagnose bestätigt. Vier Monate später entwickelte die Patientin erneut akute Oberbauchbeschwerden. In der durchgeführten ERC mit Einlage einer 10 Charrière-Drainage konnte eine Abgangsstenose nach links mit anschließender zystischer Aufweitung festgestellt werden. Circa acht Monate nach Erstmanifestation der Symptome wurde die Indikation zur Hemihepatektomie links gestellt. Nach einem komplikationslosen Eingriff im Oktober 2000 kam es bei der Patientin zu keinen postoperativen Auffälligkeiten. Nach einem Follow-up von 26 Monaten war die Patientin komplett beschwerdefrei.



**Bild 1: ERCP: Es zeigte sich eine Abgangsstenose des linken Ductus hepaticus mit poststenotischer Dilatation.**



**Bild 2: Leberresektat nach Hemihepatektomie links. Darstellung der mit Konkrementen ausgefüllten intrahepatischen Gallengangsdilatationen.**

**Patient Nr. 2:**

Ein 45-jähriger Patient war seit seinem 32. Lebensjahr mit rezidivierenden Oberbauchbeschwerden symptomatisch. Im gleichen Jahr erfolgte aufgrund von akuten Koliken und eines Ikterus eine Cholezystektomie. Bereits ein Jahr später entwickelte der Patient eine Cholangitis, die unter antibiotischer Therapie ausheilte. Ein halbes Jahr später kam es erneut zur Entwicklung einer Cholangitis, sodass konsekutiv eine ERC mit gleichzeitiger Papillotomie und Steinextraktion durchgeführt wurde. Dabei wurde ein bilaterales Caroli-Syndrom diagnostiziert. Eine ergänzende Computertomographie des Abdomens bestätigte die Diagnose. Zudem waren keine Hinweise für ein malignes Tumorwachstum feststellbar. In den folgenden Jahren kam es zu rezidivierenden Cholangitiden, welche mit ERC, antibiotischer Therapie und mit regelmäßiger Einnahme von Ursodesoxycholsäure behandelt wurden. Eine längerfristige Beschwerdefreiheit konnte nicht erreicht werden. Aufgrund einer zunehmenden Stenosierung des Ductus choledochus konnte eine endoskopische Steinextraktion nicht mehr erfolgen. In der Folge wurde im August 1996 eine Choledochotomie mit Steinextraktion und konsekutiver Anlage einer Choledocho-Duodenostomie mit plastischer Erweiterung des Ductus choledochus sowie der Einlage einer transhepatischen Endlos-Drainage durchgeführt. Nach einem

komplikationslosen operativen und postoperativen Verlauf zeigte sich der Patient fünf Jahre beschwerdefrei. Im Jahre 2001 kam es erneut zu cholangitischen Episoden. In der daraufhin durchgeführten ERC wurden weiche Konkremente festgestellt, welche den relativ stenosierten Ductus choledochus verlegten.



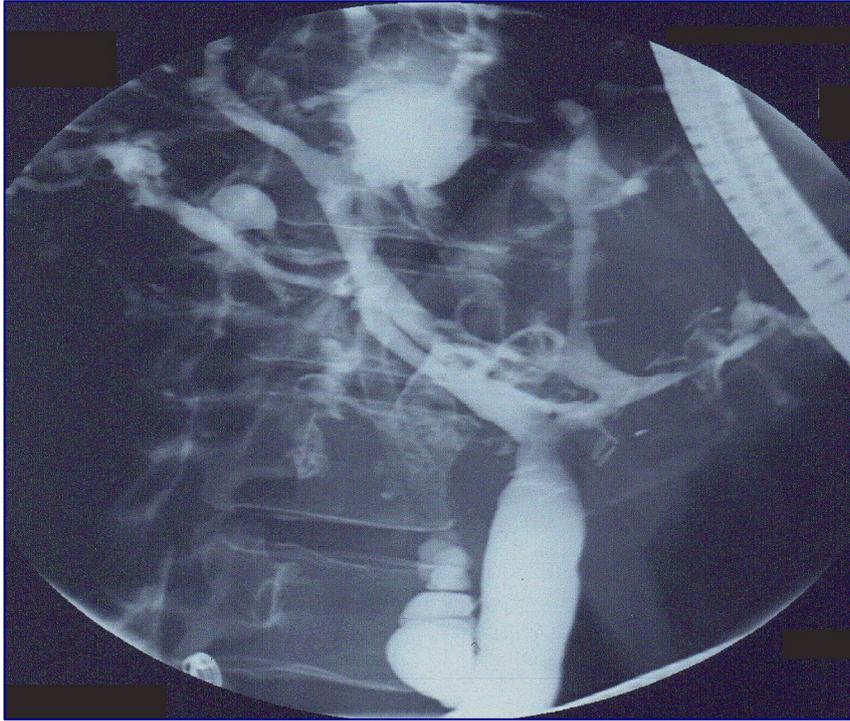
**Bild Nr. 3: ERC bei einem 45-jährigen Patienten mit einem bilateralen Caroli-Syndrom. Prominent zeigte sich eine narbige Gabelstenose des Ductus choledochus mit einer weiten Peripherie links (vor der biliodigestiven Anastomose).**



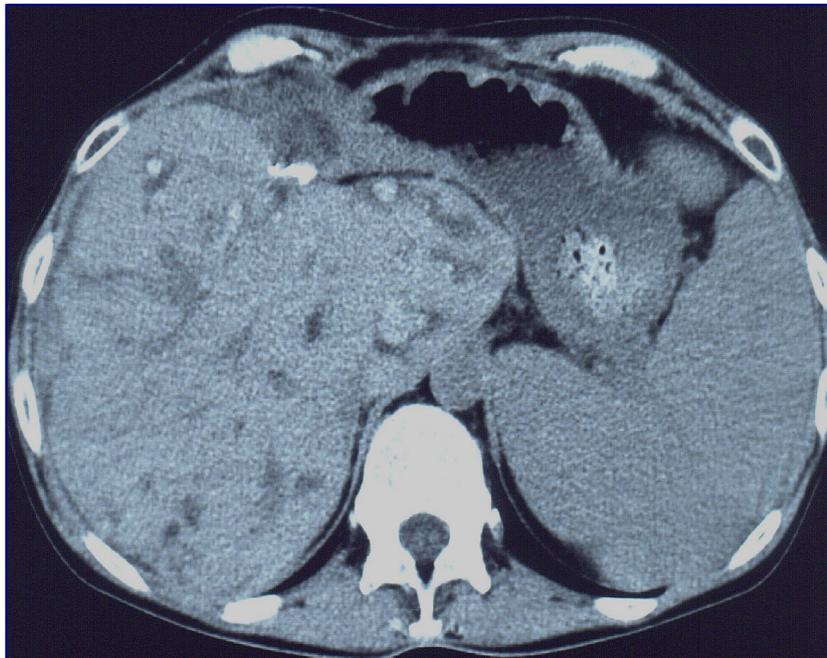
**Bild Nr. 4: Weitere Darstellung der narbigen Gabelstenose des Ductus choledochus mit einer Dilatation des rechten Ductus hepaticus (präoperative Bilder).**

**Patientin Nr. 3:**

Bei einer 41-jährigen Patientin wurde 1985 aufgrund von rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden und einer Cholezysto- und Choledocholithiasis eine Cholezystektomie durchgeführt. Zwei Jahre später erfolgte bei gleichem Beschwerdebild eine ERC mit Papillotomie und Extraktion des obstruierenden Konkrementes aus dem Ductus choledochus. Gleichzeitig wurde ein Caroli-Syndrom diagnostiziert. Zusätzlich wurde 1991 eine chronische Hepatitis C Infektion festgestellt. In den folgenden Jahren traten rezidivierende Cholangitiden auf. Als Folge wurden mehrfach ERCs mit Entfernung von Gallengangskonkrementen durchgeführt. Bei Ausbleiben von längerfristigen Erfolgen wurde zusätzlich ein Therapieversuch mittels Laser-Lithotrypsie unternommen. Da auch dieser ein frustantes Ergebnis erbrachte, wurde bei vornehmlichem Befall des linken Leberlappens im Februar 1997 eine Hemihepatektomie links mit Gallengangsrevision und Einlage einer T-Drainage durchgeführt. Als Komplikation entwickelte die Patientin eine biliocutane Gallengangsfistel, die im Januar 1998 durch Insertion der Fistel in das Duodenum in eine innere Fistel umgewandelt wurde. Bei persistierenden Cholangitisschüben wurde die Indikation zur orthotopen Lebertransplantation gestellt, die im Oktober 1998 erfolgte. Die immunsuppressive Therapie bestand aus Tacrolimus und Prednisolon. Im postoperativen Verlauf kam es bei der Patientin zur Reinfektion des Transplantates mit Hepatitis C. Diesbezüglich wurde eine Behandlung mit Ribavirin und Interferon alpha begonnen. Unter der Therapie kam es zu einem deutlichen Rückgang der Viruslast. In den folgenden drei Jahren der Nachbeobachtungszeit zeigte die Patientin einen blanden Verlauf ohne die Entwicklung weiterer Komplikationen.



**Bild 5: ERC bei einer Patientin mit diffusem Caroli-Syndrom mit beidseitig erkennbaren Segmentstenosen sowie zystischen Dilatationen.**



**Bild 6: CT des Abdomens mit Darstellung eines diffusen Caroli-Syndroms. Multifokale zystische Gallengangsdilatationen sind zum Teil mit Konkrementen ausgefüllt.**

## 4. Diskussion

### 4.1 **Generelle Aspekte der Caroli-Krankheit**

Bei der Lokalisation der Caroli-Krankheit fand sich der bilobäre Befall bei einigen Autoren häufiger als der monolobäre Befall. Die Zahlen lagen dabei zwischen 80% bei Boyle et al. (27) und 57% bei Dagli et al. (29). Insgesamt zeigte sich der monolobäre Befall linksseitig deutlich häufiger als rechtsseitig, wobei Frauen und Männer gleichermaßen betroffen waren (34). Bezüglich der Lokalisation zeigte das Patientenkollektiv dieser Arbeit eine umgekehrte Häufigkeit, der monolobäre Befall betrug 80% und der bilobäre Befall 20%. Die Ursache der deutlichen Differenz könnte in der geringen Fallzahl vorheriger Studien liegen. Diese Vermutung wird durch zwei weitere größere Studien unterstützt. Bei den 33 Patienten des Kollektivs von Kassahuhn et al. (33) stellte sich ähnlich den Daten dieser Arbeit eine deutlich höhere Häufigkeit des monolobären Befalls mit 80,6% heraus. Auch in der Studie von Bockhorn et al. (32), die zwölf Patienten mit Caroli-Krankheit umfasste, wiesen acht (67%) Patienten einen monolobären Befall auf. Dabei war in dieser Arbeit konform zu den anderen Studien die linke Leberseite häufiger betroffen. Ebenfalls übereinstimmend zu anderen Studien war in dieser Arbeit die Geschlechterverteilung nahezu ausgeglichen.

Ein Problem bei der Caroli-Krankheit liegt in der Schwierigkeit die korrekte Diagnose rechtzeitig zu stellen. Die Anamnese, die unspezifischen Symptome sowie die im weiteren Verlauf entstehenden Komplikationen wie Cholangitis, Cholelithiasis, subphrenischer Abszess, Leberabszess und biliäre Pankreatitis waren häufig nicht wegweisend in der Diagnosestellung der Caroli-Krankheit. Bei 27,5% der Patienten dieser Studie kam es erst nach über 5 Jahren zur Diagnosesicherung der Caroli-Krankheit. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden bereits 20 (50%) Patienten im hepato-billiären System voroperiert. Diese zeitliche Verzögerung in der Diagnosestellung, aber auch die häufigen Voroperationen, wurden ebenfalls in anderen Studien beschrieben (32, 33, 35). In den aktuelleren Studien von Kassahun et al. (33) und Bockhorn et al. (32) wurde eine zeitliche diagnostische Lücke mit einer Spanne von 1-29 Jahren und 2-30 Jahren angegeben. Für dieses sicherlich unbefriedigende Ergebnis sind als mögliche Ursachen die unspezifischen Symptome und die geringe Inzidenz der Erkrankung zu nennen. Zur Verbesserung der Situation könnten die modernen Untersuchungsmöglichkeiten wie die MRCP beitragen. Von großer Bedeutung bleibt sicherlich, die Caroli-Krankheit bei der Abklärung unklarer Oberbauchbeschwerden differentialdiagnostisch enger einzubeziehen.

In einer frühen Serie erhielten die meisten Patienten dieser Arbeit im Rahmen der Diagnostik

einen Ultraschall und eine Computertomographie des Abdomens sowie eine ERC. Im späteren Verlauf kristallisierte sich dann die MRCP als Methode der Wahl heraus. Die Gründe liegen in der Non-Invasivität, der fehlenden Strahlenbelastung und der höheren Sensivität und Spezifität bezüglich der Darstellung von zystischen Veränderungen. Ein weiterer Vorteil ist die unbedenkliche und damit früh mögliche diagnostische Abklärung der Caroli-Krankheit bei Kindern (47).

In dieser Studie wurde bei den Patienten der Ultraschall als Screening-Methode angewandt, da er eine kosteneffektive und leicht verfügbare Untersuchungsmethode darstellt mit der zuverlässig zystische Veränderungen festgestellt werden können. Der Nachteil liegt in der nicht immer möglichen Darstellung der Kommunikation der zystischen Erweiterungen mit den Gallengängen. Mit der Computertomographie oder der Magnetresonanztomographie des Abdomens in Kombination mit Kontrastmitteln können die fibrovaskulären Bündel und die biliären zystischen Erweiterungen dargestellt werden. Zudem sind morphologische Veränderungen wie eine chronisch hepatische Fibrose, eine sekundäre biliäre Zirrhose, das cholangiozelluläre Karzinom, aber auch gastro-intestinale Varizen, Splenomegalie und zystische Veränderungen der Nieren gleichzeitig diagnostizierbar (70). Die MRCP, welche in gleicher Sitzung mit der MRT des Abdomens durchgeführt werden kann, zeigte in einigen Studien eine höhere Sensivität und Spezifität in der Detektion intrahepatischer Gallensteine und einer Verbindung der Zysten mit dem biliären System (41, 42, 44, 69). Zudem ist es möglich, die strukturellen Veränderungen infolge einer portalen Hypertension bei kongenitaler hepatischer Fibrose aufzuzeigen und somit die Diagnose eines Caroli-Syndroms zu erhärten (69, 70, 71). Trotz der relevanten Fortschritte in der nicht-invasiven bildgebenden Diagnostik der Caroli-Krankheit, sollten bei inkonklusiven Befunden aus unserer Sicht eine weitergehende und auch invasive Diagnostik wie die ERC oder PTC durchgeführt werden, um eine komplette Resektion der erkrankten Gebiete zu ermöglichen und damit entsprechend Rezidive zu vermeiden.

Obwohl die Inzidenz von Karzinomen auf dem Boden solitärer oder multipler Leberzysten selten ist, wächst die Häufigkeit bei kongenitalen intrahepatischen Gallengangszysten auf 7-14% (25, 29, 72-75). Bismuth et al. (72) beschrieben ein höheres Risiko für die maligne Entartung der Gallengangszysten von Typen I, IV und V (nach Todani et al.). Bockhorn et al. (32) beobachteten in ihrer Studie drei (25%) Fälle mit einer Caroli-Krankheit, die mit einem cholangiozellulären Karzinom kombiniert waren. Im Vergleich zu anderen größeren Studien war die Inzidenz damit außergewöhnlich hoch. Kassahun et al. (33) beschrieben bei ihrem Kollektiv von 33 Patienten eine Inzidenz von 9.7%. Bismuth et al. (72) konnten feststellen, dass das Risiko für eine maligne Entartung mit dem Alter der Patienten steigt. Dayton et al. (40) berichteten über

zehn Patienten mit Entwicklung eines cholangiozellulären Karzinoms auf dem Boden einer Caroli-Krankheit und einem Durchschnittsalter von 52 Jahren. Dabei betonten sie die schlechte Prognose mit einer maximalen Überlebenszeit von ca. vier Monaten. Bei vier Patienten außerhalb des Studienkollektivs wurde im Rahmen einer palliativen Resektion eines fortgeschrittenen cholangiozellulären Karzinoms zufällig auch eine Caroli-Krankheit festgestellt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 56,8 Jahre. Diese Patienten wiesen ein Überleben von weniger als einem Jahr auf.

Die Ätiologie der malignen Zelltransformation bei der Caroli-Krankheit ist bisher nicht bekannt. Eine der Hypothesen ist, dass eine Reihe von Substanzen in der Gallenflüssigkeit potentiell karzinogen ist und die Stase der Gallenflüssigkeit mit langer Kontaktzeit in den Zysten eine neoplastische Veränderung unterstützt. Diese Hypothese wird von der Tatsache unterstützt, dass die Inzidenz einer malignen Entartung in den intrahepatischen Zysten ohne Bezug zum Gallenwegssystem mit ca. 1,5% deutlich geringer ist. Eine andere Theorie besagt, dass kongenitale Malformationen zur malignen Transformation prädisponieren. Dafür spricht, dass es trotz der Anlage von biliodigestiven Anastomosen zu malignen Transformation in den Zysten kommt. Weiterhin wird angenommen, dass der chronische Entzündungsprozess die Entwicklung eines Karzinoms begünstigen kann (32, 75). Ein besseres Verständnis der malignen Zelltransformation in den pathologisch alterierten Gallengängen könnte zur Entwicklung einer Screening-Methode zur Früherkennung führen. Diese Möglichkeit würde die Festlegung des Zeitpunktes einer operativen Therapie insbesondere bei asymptomatischen Patienten mit Caroli-Krankheit deutlich erleichtern. Denkbar wäre auch die Entwicklung einer gezielten prophylaktischen Therapie, die bei Patienten mit bilobärem Befall und Vorliegen von Kontraindikationen für eine Lebertransplantation den Zeitpunkt einer malignen Transformation hinauszögern könnte.

Die schlechte Prognose in der Therapie des fortgeschrittenen cholangiozellulären Karzinoms zeigt die Wichtigkeit einer rechtzeitigen Diagnose der Caroli-Krankheit auf. Da zurzeit eine frühzeitige Erkennung der malignen Transformation der Caroli-Krankheit nicht möglich ist, sollte aus unserer Sicht bei Fehlen von Kontraindikationen frühzeitig eine kurative Therapiemaßnahme erwogen werden.

#### **4.2 Langfristiger Einfluss der chirurgischen Therapie auf die Häufigkeit von Krankheitssymptomen, Komplikationen und therapeutischen Maßnahmen**

Bei der Klärung des langfristigen Benefits der chirurgischen Therapie bei Patienten mit Caroli-

Krankheit wurde die Häufigkeit von Krankheitssymptomen, Komplikationen und therapeutischen Maßnahmen zu den Zeitpunkten vor der chirurgischen Therapie und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung verglichen.

Beim vorliegenden Patientenkollektiv konnte eine signifikante Reduktion aller Symptome festgestellt werden (siehe Kapitel 3.3.1). Übereinstimmend dazu war die Anzahl der Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung erneut Cholangitiden, Cholestasen und Pankreatitiden entwickelten signifikant reduziert. Der Rückgang der Krankheitssymptome und der Komplikationen spiegelte sich in der reduzierten Notwendigkeit von therapeutischen Maßnahmen wider, sodass die Häufigkeit des therapeutischen Einsatzes von Antibiotika, Ursodesoxycholsäure und ERC signifikant reduziert war. Korrelierend dazu war die Anzahl von Hospitalisationen signifikant geringer (siehe Kapitel 3.3.2).

### **4.3 Analytische Betrachtung laborchemischer Daten im Vergleich vor chirurgischer Therapie und vor stationärer Entlassung**

Zur Darstellung der Lebersynthese bei den Patienten vor der stationären Entlassung wurden Albumin- und Quick-Werte, in einem Streudiagramm im Ergebnisteil (siehe Kapitel 3.2.2) der Arbeit zusammengestellt. Bis auf vier Patienten, die eine transiente Leberinsuffizienz entwickelten, befanden sich alle weiteren Albumin- und Quick-Werte im Normbereich. Dies dokumentiert eine schnelle Funktionsaufnahme der Leber nach Leberresektion und Lebertransplantation. Zudem wurde vor der stationären Entlassung bei keinem Patienten eine Nierenfunktionsstörung registriert (siehe Kapitel 3.3.2).

Die Gründe für die tendenzielle Erhöhung der Enzymaktivitäten der Transaminasen und der cholestaseanzeigenden Enzyme, sowie der Serumkonzentrationen des Gesamt-Bilirubins (siehe Kapitel 3.4) werden zum Teil durch die operativ induzierte Zellschädigung und durch die Umbauvorgänge im Rahmen der Regeneration des Lebergewebes erklärt.

### **4.4 Analytische Betrachtung laborchemischer Daten im Vergleich vor chirurgischer Therapie und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung**

#### **4.4.1 Betrachtung der laborchemischen Parameter in Bezug auf die Komplikationsentwicklung (Cholestase und Cholangitis)**

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung konnte bei den Patienten des Kollektivs eine signifikante

Reduktion der Anzahl von Cholangitiden und Cholestasen festgestellt werden. Die laborchemischen Blut-Parameter ( $\gamma$ GT, AP, Gesamt-Bilirubin), welche die oben genannten Komplikationen anzeigen, wiesen hierzu einen zum Teil korrelierenden Verlauf auf. Denn zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung waren die Enzymaktivitäten der  $\gamma$ GT im Vergleich zu den Enzymaktivitäten vor der Operation signifikant reduziert. Bei der AP wies die Verteilung der Enzymaktivitäten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung auf eine reduzierte Anzahl von Patienten mit erhöhten Werten hin, eine Signifikanz ( $p$ -Wert $>0.099$ ) lag jedoch nicht vor.

Im Vergleich zu den cholestaseanzeigenden Enzymen trat beim Gesamt-Bilirubin nur eine geringe Veränderung auf. Zu beiden Zeitpunkten befanden sich nahezu alle Werte (abgesehen von jeweils 2 Patienten) vom Gesamt-Bilirubin im Normbereich.

#### 4.4.2 Betrachtung der Laborchemie hinsichtlich der Leberintegrität und -funktion

Zwei Patienten mit manifester sekundärer biliärer Zirrhose wiesen vor der chirurgischen Therapie erhöhte Enzymaktivitäten der Transaminasen auf. Bei einem Patienten kam es zudem zu einer isolierten Senkung des Albumin-Wertes, bei einem zweiten zu einem isolierten Abfall des Quick-Wertes.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung waren bei allen Patienten die Syntheseparameter im Referenzbereich. Bei zwei Patienten zeigten sich nach einer Gallenwegsresektion mit Anlage einer biliodigestiven Anastomose die Transaminasen und das Gesamt-Bilirubin erhöht.

Zusammenfassend konnte man feststellen, dass bei allen Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung eine suffiziente Funktion der Leber ohne laborchemische Zeichen einer Parenchymschädigung nach Leberteileresektion und -transplantation vorlag.

#### **4.5 Kritische Betrachtung konservativer Therapiemöglichkeiten bei der Caroli-Krankheit**

In dem Patientenkollektiv dieser Studie erwies sich die vorausgegangene Therapie als sehr uneinheitlich. So differiert die Häufigkeit der durchgeführten ERCs von null bis neun. Bei 80% der Patienten wurde bei Vorliegen einer Choledocholithiasis eine ERC mit Papillotomie zur Dekompression der Gallenwege durchgeführt. Durchschnittlich wurden bis zur operativen Versorgung 2,7 ERCs pro Patient vorgenommen. Bei einem beachtlichen Anteil (32,5%) betrug der Zeitraum vom Symptombeginn bis zur operativen Therapie mehr als fünf Jahre. Ein wiederholter Einsatz der antibiotischen Therapie bei rezidivierender Cholangitis war sehr häufig

(57,6%), ein Großteil davon (52,5%) erhielt gleichzeitig eine Therapie mit UDCA. Bei allen Patienten der vorliegenden Studie war die konservative Therapie nur temporär erfolgreich.

In den wenigen publizierten Studien mit kleiner Fallzahl zur konservativen Therapie der Caroli-Krankheit wird die antibiotische Therapie bei akuter Cholangitis allgemein empfohlen. Von einigen Autoren wurde eine Therapie mit UDCA bei cholesterinreichen Gallensteinen durchgeführt (76-78). Ros et al. (50) beschrieben in ihrer Studie mit zwölf Patienten eine effektive Dissolution von Steinen und Remission von klinischen Symptomen nach einem mittleren Follow-up von 48 Monaten. Drei Autoren (52-54) beschrieben in ihren Fallstudien den erfolgreichen Einsatz von ERC und biliärem Stent bei bilobärer Caroli-Krankheit. In der Fallstudie von Gold et al. (52) war der Patient bei einem mittleren Follow-up von zwei Jahren symptomfrei. Zwei Autoren beschrieben ihren Therapieansatz als sogenanntes „Bridging“ vor der Lebertransplantation (52, 54). Caroli-Bosc et al. (51) favorisierten eine Kombination aus ERC, extrakorporaler Stoßwellen-Lithotrypsie und dem Einsatz von Ursodesoxycholsäure. Die Langzeitstudien zeigten jedoch bei den meisten Patienten unter konservativer Therapie enttäuschende Ergebnisse mit rezidivierenden cholangitischen Episoden (33). Als Folge kam es zu häufigeren Hospitalisationen, welche zu einer deutlichen Minderung der Lebensqualität und zu beruflichen Einschränkungen führten. Vor diesem Hintergrund ist ebenfalls zu bedenken, dass eine zunehmende Häufigkeit antibiotischer Therapien zu einer Zerstörung der Darmflora, zur Entwicklung von Antibiotikaresistenzen und zur Persistenz der Keime durch Einkapselung in den Gallensteinen kommt, was letztendlich zur Effizienzminderung der antibiotischen Therapie führt. In der Folge können die schwerwiegenden Komplikationen wie die biliäre Sepsis oder hepatische Abszesse sowohl in der Entstehung wahrscheinlicher als auch in der Therapie deutlich unberechenbarer werden. Korrelierend dazu haben Patienten mit höherer Rezidivfrequenz an Cholangitiden auch eine deutlich schlechtere Prognose (33). Ein weiterer großer Nachteil der konservativen Therapie ist das schwer kalkulierbare Risiko der malignen Zelltransformation.

Eine zukünftige Möglichkeit der konservativen Therapie könnte, wie in der Studie von Sato et al. (24) beschrieben, in der frühzeitigen Beeinflussung zellbiologischer Zyklen liegen, die von Wachstumshormonen beeinflusst werden. In einem In-vivo-Rattenmodell konnte mit dem Proteinkinasehemmer Gefitinib (Iressa, AstraZeneca, Macclesfield, UK) selektiv die zystische Dilatation der intrahepatischen Gallengänge der Caroli-Krankheit inhibiert werden. Ob diese Therapiemöglichkeit eine klinische Relevanz bekommt, bleibt abzuwarten.

#### **4.6 Kritische Betrachtung therapeutischer Möglichkeiten bei monolobärer Caroli-Krankheit**

Der Erfolg der chirurgischen Therapie bei Patienten mit monolobärer und begrenzt bilobärer Caroli-Krankheit (beidseitiger Befall mit auf einer Leberseite genügend großem erkrankungsfreien Leberparenchym) hängt entscheidend von der akkuraten Darstellung der Ausdehnung und der Lokalisation des Befalls sowie von der Leberfunktion ab. Es gibt wenige Berichte über die Progression der Caroli-Krankheit in dem verbleibenden Leberanteil nach Resektion (12). Mercadier et al. (56) beschrieben in ihrer Arbeit von 1984 gute Resultate nach Leberteileresektion bei Patienten mit monolobärer Caroli-Krankheit. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten nach Etablierung einer biliodigestiven Anastomose ohne leberresezierende Maßnahmen keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Bei diesen Patienten kam es in der Folge häufig zu rezidivierenden Cholangitiden und zur Notwendigkeit weiterer operativer Eingriffe (27, 36, 55).

Im gleichen Zeitraum beschrieb eine Gruppe aus Japan exzellente Ergebnisse von sechs Patienten nach Leberteileresektion mit einem Follow-up von bis zu 13 Jahren (63).

Diese Ergebnisse wurden durch weitere aktuelle Studien bestätigt. Darunter wurden bei begrenzt bilobärem Befall erweiterte Hemihepatektomien oder Multisegmentresektionen mit ähnlich guten Ergebnissen durchgeführt (29, 32, 33, 35-39, 56, 60-62). Aufgrund der jeweils geringen Fallzahlen der Studien an einem Zentrum, die jeweils zwischen sieben und zwölf lag, bleiben valide Schlussfolgerungen schwierig.

Bockhorn et al. (32) präsentierten in ihrer Publikation zwölf Patienten mit der Caroli-Krankheit und einem mittleren follow up von 31 Monaten, bei denen es zum markanten Symptomrückgang nach Leberteileresektionen ohne Rezidiv gekommen war.

Des Weiteren analysierten Kassahuhn et al. (33) die Ergebnisse von 27 Patienten nach Leberteileresektionen mit einem mittleren Follow-up von 3,7 Jahren. Die Komplikationsrate war vergleichbar mit den Daten dieser Studie. So betrug die Rate an konservativ behandelten Komplikationen bei Kassahuhn et al. 45%, in dieser Studie 37,5%. Komplikationen, die zu operativen Maßnahmen führten, traten bei Kassahuhn et al. in 13% der Fälle, in dieser Studie in 5% der Fälle auf. Die postoperative Morbidität war vergleichbar mit anderen Indikationen. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei dem Patientenkollektiv dieser Arbeit lag nach leberresezierenden Maßnahmen bei 97,5%.

In einer aktuellen Falldarstellung von Boni et al. (87) wurde bei einem Patienten mit Caroli-Krankheit eine links-laterale Segmentresektion in laparoskopischer Technik durchgeführt.

Ein Vorgehen, welches in ausgesuchten Zentren und bei speziellen Indikationen (benignen, als auch malignen Prozessen der Leber) in letzter Zeit häufiger Anwendung findet. Der Benefit der minimal-invasiven Methode und des damit verbundenen geringeren chirurgischen Traumas wird dabei in einer schnelleren Rehabilitation und reduzierten Anzahl postoperativer Komplikationen gesehen. Von den Autoren wurden jedoch noch weitere Studien zur Klärung der Indikationsgrenzen und der tatsächlichen klinischen Wertigkeit verlangt (88, 89).

Bei der Betrachtung der Literatur und der hier vorgestellten Ergebnisse kann folgender Therapie-Algorithmus bei Patienten mit monolobärem oder begrenzt bilobärem Befall postuliert werden. Bei symptomlosen Patienten ist eine unterstützende Dissolutions-Therapie mit UDCA indiziert. Es sollten jedoch zusätzlich routinemäßig Kontrolluntersuchung durchgeführt werden, um den Progress der Erkrankung oder eine maligne Zelltransformation frühzeitig zu erkennen. Nach Einsetzen der Symptome mit chronischem Verlauf im Sinne rezidivierender Cholangitiden ist eine Leberresektion als einzig kurative Maßnahme bei Fehlen von Kontraindikationen sinnvoll. Eine konservative Therapie führt lediglich zur temporären Remission. Die Mehrzahl der Patienten erlebt einen deutlichen Progress der Symptome mit der Folge häufiger Hospitalisationen, invasiver Interventionen mit letztlich steigendem Risiko der Entwicklung eines cholangiozellulären Karzinoms. Vor dem Hintergrund, dass bei allen Patienten des hier vorgestellten Kollektivs vor der Operation eine erfolglose konservative Therapie vorgenommen wurde, zeigte sich im Gegensatz dazu nach der Leberresektion ein deutlicher Anstieg der Lebensqualität. So war ein Rückgang der Beschwerdesymptomatik und der biliären Komplikationen bei einem 5-Jahres Follow-up von 87,5% zu verzeichnen. Zudem stellt die kurative Therapie eine sichere Prophylaxe gegen die Entstehung eines cholangiozellulären Karzinoms auf dem Boden einer Caroli-Krankheit dar.

#### **4.7 Kritische Betrachtung therapeutischer Möglichkeiten bei diffuser Caroli-Krankheit**

Diffuse Lebermanifestationen der Caroli-Krankheit sind häufig eine therapeutische Herausforderung. Die therapeutischen Maßnahmen führen, unabhängig davon, ob konservativ in Form von Antibiotika, UDCA und Stoßwellen oder interventionell in Form einer ERC, PTC oder operativ durch eine Leberresektion mit Anlage einer biliodigestiven Anastomose, in der Regel zu keiner langfristigen Beschwerdefreiheit (55-59). Die Daten dieser Studie bestätigen diese Beobachtung. Bei drei Patienten mit diffuser Caroli-Erkrankung aus dem Kollektiv dieser Studie wurde bei Vorliegen einer Kontraindikation für eine Lebertransplantation eine extrahepatische Gallengangsresektion mit Anlage einer biliodigestiven Anastomose durchgeführt. Diese

Patienten zeigten postoperativ eine deutlich höhere Morbidität im Sinne von Infektionen und eine häufigere interventionelle Therapienotwendigkeit. Als Ursache für die höhere Morbidität sind ascendierende Infektionen anzusehen. Spektroskopische Untersuchungen konnten einen bakteriellen Aufstieg nach Anlage biliodigestiver Anastomosen zeigen (79).

Die Entwicklung einer portalen Hypertension infolge der Progression der kongenitalen hepatischen Fibrose beim Caroli-Syndrom sind durch die oben genannten Therapiemaßnahmen nicht vermeidbar. Bei einigen Patienten mit bilobärem Caroli-Syndrom und Vorliegen einer Kontraindikation für eine Lebertransplantation kann der konservative Therapieversuch bei stabilem Krankheitsverlauf die geeignete Therapie sein. Es bleibt jedoch zu bedenken, dass die Prognose von Patienten mit unbehandelter Caroli-Krankheit im Vergleich zur Normalpopulation ein ca. 100mal höheres Risiko aufweist, ein Gallengangskarzinom zu entwickeln (40).

Die Lebertransplantation, welche die einzig kurative Therapiemaßnahme bei der diffusen Caroli-Krankheit darstellt, wurde von einigen Gruppen mit guten Ergebnissen durchgeführt (12, 31-33, 66-68, 80, 90). Aufgrund der geringen publizierten Fallzahlen vieler Einzelstudien können jedoch zurzeit keine generalisierten Aussagen zur Indikation und zum sinnvollsten Zeitpunkt getroffen werden. Diesbezüglich stellten De Kerckhove et al. (12) in ihrer Studie heraus, dass eine frühzeitige Entscheidung für eine Lebertransplantation bei konservativ nicht zu führenden rezidivierenden Cholangitiden zu treffen ist, da die häufig längere Wartezeit auf das Transplantat einzurechnen ist. Zusätzlich sind prolongierte konservative Therapieversuche von rezidivierenden Cholangitiden zu vermeiden, da das Risiko der Entwicklung eines cholangiozellulären Karzinoms mit der Dauer und Häufigkeit steigt und weil keine klinischen oder biochemischen Parameter vorhanden sind, die eine frühzeitige Erkennung einer malignen Transformation möglich machen. Auch andere Autoren sahen die therapierefraktäre rezidivierende Cholangitis oder die Leberzirrhose bei diffusem Caroli-Syndrom oder der Caroli-Krankheit als Indikation zur Lebertransplantation (12, 31-33, 66-68, 80, 90). In der hier vorgestellten Gruppe von vier lebertransplantierten Patienten mit Caroli-Syndrom oder -Krankheit bestanden vergleichbare Indikationen. Alle vier Patienten boten das Bild einer therapierefraktären rezidivierenden Cholangitis. Zwei der Patienten litten an einem Caroli-Syndrom mit CHF-assoziiertes Zirrhose und zwei an einer Caroli-Krankheit mit sekundärer biliärer Zirrhose. Ein Patient entwickelte auf dem Grund einer AA Amyloidose ein Nierenversagen, sodass dieser Patient eine simultane Leber- und Nierentransplantation erhielt. Bei allen vier Patienten konnten präoperativ Zeichen einer chronischen Cholangitis festgestellt werden.

Kontrovers diskutiert wird die Indikation zur Lebertransplantation bei Vorliegen eines

cholangiozellulären Karzinoms. Obwohl in einigen wenigen Fällen das Gallengangskarzinom mit der Lebertransplantation erfolgreich behandelt wurde (81, 82, 83), zeigten sich in anderen Zentren enttäuschende Ergebnisse aufgrund hoher Rezidivraten (84, 85). Eine japanische Gruppe sah aufgrund eigener Erfahrung kleine, lokalisierte Tumore durchaus als Indikation zur Lebertransplantation (86). Eine Ausweitung der Indikation zur Lebertransplantation und eine signifikante Prognoseverbesserung könnte die neoadjuvante Radiochemotherapie erbringen. Einige Studien konnten bei lokalisierten cholangiozellulären Karzinomen mit tumorfreien Lymphknoten eine Überlegenheit der Lebertransplantation unter neoadjuvanter Radiochemotherapie gegenüber der resezierenden Therapie bestätigen. Allerdings werden noch weitere Studien notwendig sein, damit sich klare Indikationsgrenzen und ein Therapieregime herauskristallisieren können (92, 93, 94).

De Kerckhove et al. (12) präsentierten in ihrer Veröffentlichung drei eigene Fälle nach Lebertransplantation und berichteten über 19 weitere. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 36 Jahren. Der mittlere follow up betrug 48 Monate. Sie stellten in dem analysierten Patientenkollektiv heraus, dass der häufigste Grund (90%) für die Indikationsstellung zur Lebertransplantation die rezidivierende Cholangitis war. Die Malignität als Grund zur Lebertransplantation wurde mit 9% beziffert.

Bei etwa 27% der transplantierten Patienten fand sich eine kongenitale hepatische Fibrose (CHF), ca. 18% waren kombiniert mit einer ARPKD und ca. 4% mit einer Amyloidose. Bei ca. 18% der Patienten erbrachte die histopathologische Untersuchung des Leberresektates ein cholangiozelluläres Karzinom.

Zusätzlich zeigten De Kerckhove et al. (12) die Daten des European Liver Transplantation Registry und stellten bei einem mittleren Follow-up von 812 Tagen nach Transplantation fest, dass 89 von 110 Patienten überlebten. Hierbei betrug die Fünf-Jahres-Überlebensrate für die Patienten 76% und die Transplantate 68%. Etwa 13% der Patienten erhielten eine Leberretransplantation. Die häufigste Ursache hierfür war eine vaskuläre Thrombose mit ca. 7%, gefolgt von primärem Transplantatversagen und akuten Abstoßungsreaktionen (je ca. 2%).

Habib et al. (31) analysierten monozentrische Daten von 30 lebertransplantierten Patienten mit Caroli-Syndrom oder -Krankheit. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 26 Jahren. Der mittlere Follow-up betrug 7,7 Jahre. Etwa 30% der Patienten hatten eine kongenitale hepatische Fibrose (CHF) und über 50% zeigten in der explantierten Leber Veränderungen im Sinne einer sekundär biliären Zirrhose. Circa 16% des Patientenkollektivs hatten zusätzlich eine polyzystische Nierenerkrankung. Die Überlebensrate für Patienten lag nach einem, fünf und zehn

Jahren bei 76%, 65% und 56%, für die Transplantate bei 73%, 62% und 53%.

In einer Arbeit von Millwala et al. (90) wurden die Ergebnisse von 104 Patienten mit Caroli-Krankheit beschrieben, bei denen in den Jahren von 1987 bis 2006 eine Lebertransplantation vorgenommen wurde. Die Daten wurden der Datenbank des United Networks of Organ Sharing entnommen. Aus diesem Patientenkollektiv erhielten acht Patienten eine simultane Leber- und Nierentransplantation. In dieser Studie zeigte sich ein Patientenüberleben nach einem, drei und fünf Jahren von 79,9%, 72,4% und 72,4% und ein Transplantatüberleben von 86,3%, 78,4% und 77%.

In einem Fallbericht von Meier et al. (91) wurde bei einem acht-jährigem Kind mit Caroli-Krankheit eine erfolgreiche Lebertransplantation durchgeführt. Nach einem Beobachtungszeitraum von 57 Monaten zeigte sich die Patientin beschwerdefrei bei guter Transplantatfunktion.

Die Studien beschrieben insgesamt eine gute Langzeit-Transplantatüberlebensrate, welche sich im Vergleich zu anderen Indikationen zur Lebertransplantation nicht unterschied.

Das Durchschnittsalter der Patienten der hier vorgestellten Studie lag mit ca. 40 Jahren höher als bei anderen Untersuchungen. In der histopathologischen Begutachtung wurde bei zwei Patienten eine CHF-assoziierte Zirrhose und bei zwei Patienten eine sekundäre biliäre Zirrhose passend zur Caroli-Krankheit diagnostiziert. Im gesamten Kollektiv wurde in drei (8,1%) Fällen ein Caroli-Syndrom in einer Assoziation mit CHF festgestellt. Somit wies diese Studie, im Vergleich zu den oben beschriebenen, eine niedrigere Assoziation mit der kongenitalen hepatischen Fibrose auf.

Bei zwei Patienten kam es nach der Transplantation zu einer intraperitonealen Blutung mit sofortiger Revisionsoperation. Zwei Patienten entwickelten akute Abstoßungsreaktionen, die auf eine Methylprednisolon-Stoßtherapie und eine Umstellung der medikamentösen Immunsuppression gut ansprachen. Nach einem mittleren Follow-up von neun Jahren war kein Patient verstorben und es zeigten alle vier Patienten eine gute Transplantatfunktion.

Habib et al. (31) beschrieben in ihrer Studie, dass das 1-Jahres-Überleben den entscheidenden Einfluss auf die Langzeitergebnisse hat. Sie stellten heraus, dass die Patienten, die das erste Jahr nach der Transplantation überlebten, eine Langzeit-Überlebenswahrscheinlichkeit von 90% nach fünf Jahren und von 78% nach zehn Jahren hatten. Dabei postulierten sie, dass die perioperative Exazerbation einer Cholangitis, aufgrund des Risikos einer biliären Sepsis, entscheidenden Einfluss auf die 1-Jahres Überlebensrate hat. Als Folge sahen sie bei allen Patienten vor einer Lebertransplantation eine frühzeitige Erkennung und Behandlung perioperativen Cholangitiden

als essentiell wichtig an. Hierbei fand sich ein häufigeres Auftreten der perioperativen Cholangitis bei Patienten mit Caroli-Syndrom als bei Patienten mit einer Caroli-Krankheit. Die pathophysiologische Ursache ist hierfür unklar.

Bei allen vier Patienten der hier vorgestellten Untersuchung konnten perioperativ Zeichen einer Cholangitis festgestellt werden, ohne dass es postoperativ zur Entwicklung biliärer oder septischer Komplikationen gekommen war.

Zusammenfassend betrachtet ist die Lebertransplantation die einzige kurative Therapieoption bei diffuser Caroli-Krankheit, welche die Entwicklung von Langzeitkomplikationen vermeidet. Aus unserer Sicht besteht die Indikation zur Lebertransplantation bei diffusem Leberbefall und therapierefraktärer rezidivierender Cholangitis mit oder ohne sekundär biliärer Zirrhose. Die Indikation ist bei Vorliegen eines cholangiozellulären Karzinoms auf dem Grund einer Caroli-Krankheit kritisch zu sehen und unter Berücksichtigung des individuellen Tumorstadiums zu entscheiden.

## 5.0 Zusammenfassung

Konzepte zur chirurgischen Therapie von Patienten mit Caroli-Krankheit oder -Syndrom wurden bereits in einigen wenigen Arbeiten vorgestellt. Aufgrund der geringen Inzidenz der Krankheit waren die Fallzahlen gering und Rückschlüsse auf den Langzeitverlauf durch ein zu kurzes Follow-up nicht möglich.

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war die Effizienzanalyse der chirurgischen Therapie für das längerfristige Management von Patienten mit Caroli-Krankheit oder -Syndrom. Die Umsetzung erfolgte in einer Gegenüberstellung von Beschwerdesymptomatik, Laborchemie, hepato-biliären Komplikationen und der konsekutiven Therapienotwendigkeit vor der chirurgischen Therapie und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Aufbauend auf den Ergebnissen dieser Arbeit wurde ein ergänzender Beitrag zu den bestehenden Therapiealgorithmen erarbeitet.

In der vorliegenden Arbeit wurden 40 Patienten mit Caroli-Krankheit oder -Syndrom im Zeitraum von Juni 1989 bis Januar 2003 chirurgisch behandelt und über einen durchschnittlichen Zeitraum von 86,5 Monaten nachbeobachtet. Die chirurgische Therapie bestand bei den 32 Patienten mit monolobärem Befall aus zehn links-lateralen Leberteileresektionen und 22 Hemihepatektomien. Bei den acht Patienten mit bilobärem Leberbefall wurden drei Gallengangsteilresektionen mit Anlage biliodigestiver Anastomosen, eine erweiterte Hemihepatektomie rechts und vier Lebertransplantationen durchgeführt. Die 5-Jahres-Patientenüberlebensrate und die Gesamtüberlebensrate lagen bei 97,5 %. Die isolierte Betrachtung der Patienten nach Lebertransplantation (OLTx) zeigte bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 105,9 Monaten eine Patienten- und Transplantat-Überlebensrate von 100%.

In dieser Arbeit konnte bei Patienten nach einer Leberteileresektion bzw. Lebertransplantation eine signifikante Reduktion der Beschwerdesymptomatik, der hepato-biliären Komplikationen, der Häufigkeit interventioneller Therapien und der Hospitalisationen nachgewiesen werden. Konform zu diesen Resultaten erwies sich ein signifikanter Abfall der Enzymaktivitäten für das cholestaseanzeigende Enzym  $\gamma$ GT. Weiterhin wurde durch die Prüfung der laborchemischen Parameter für die Lebersynthese (Quick, Albumin) und die Leberintegrität (GOT und GPT) eine komplette Regeneration des Lebergewebes bei den Patienten nach einer Leberteileresektion und eine suffiziente Funktionsaufnahme bei den Patienten nach Lebertransplantation festgestellt. Konträr zu diesen Ergebnissen zeigten Patienten mit einer bilobären Caroli-Krankheit nach extrahepatischen Gallengangsresektion und Anlage einer biliodigestiven Anastomose

rezidivierende Cholangitiden mit der Notwendigkeit weiterer Interventionen im Sinne von ERCs. Die Patienten mit der Diagnose einer Caroli-Krankheit haben durch rezidivierende Cholangitiden mit konsekutiv häufiger interventioneller Therapie und entsprechenden Hospitalisationen eine deutlich reduzierte Lebensqualität. Zudem besteht durch das zusätzliche Risiko der biliären Sepsis oder des cholangiozellulären Karzinoms eine reduzierte Lebenserwartung. Dieses konnte durch konservative oder interventionelle Therapiemaßnahmen nicht über einen längeren Zeitraum verhindert werden.

Dementsprechend ist bei Patienten mit monolobärer Caroli-Krankheit und rezidivierenden Cholangitiden eine Leberresektion bei erhaltener Leberfunktion als Methode der Wahl anzusehen. Bei therapierefraktärer diffuser Caroli-Krankheit ist mit der Entstehung biliärer Komplikationen die Lebertransplantation anzustreben. Unsere Studie zeigt, dass beide Therapieregime sowohl exzellente Langzeit-Überlebensraten als auch einen deutlichen Symptom- und Komplikationsrückgang mit entsprechender Reduktion der Therapie- und Hospitalisationsnotwendigkeit aufweisen.

Zur Verbesserung der Situation der Patienten mit Caroli-Krankheit würde sicherlich eine schnellere Diagnosestellung beitragen. Die auch in anderen Studien vorgestellten Verzögerungen von mehreren Jahren mit häufig erfolglosen Voroperationen im hepato-biliären System sind mehr als unbefriedigend.

Abzuwarten bleibt, ob experimentelle Ansätze wie die von Sato et al. (19, 21) vorgestellten erfolgreichen In-vivo-Versuche mit signifikanter Reduktion der zystischen Dilatationen unter Einsatz des Proteinkinasehemmers Gefinitib je eine klinische Relevanz bekommen. Eine weitere Frage bleibt, ob durch eine Verbesserung der neoadjuvanten Therapie beim Cholangiokarzinom eine Ausweitung der Indikation zur Lebertransplantation bei maligne transformierter Caroli-Krankheit erfolgen kann.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Vater A. Dissertation in auguralis medica, poes diss. qua scirrhis viscerum disseret/ C.E. Ezlerus, Wittenbergæ, (s.n., 1723): p.; cm. (4to)/ Edinburgh University Library.
2. Douglas AH. Case of dilatation of the common bile duct. Monthly J Med Sci (Lond) 1852; 14:97.
3. O`Neill JA. Choledochal cyst; Current Problems in Surgery. Mosby-Year Book (ISSN 0011-3840) 1992 St. Louis;371.
4. Vachel HR, Stevens WM. Case of intrahepatic calculi. Br Med J 1906;434.
5. Caroli J, Soupault R, Kossakowski J, et al. La dilatation polykystique congenitale des voies biliaires intra-hepatiques. Essai de classification. Sem Hop 1958;34:488-95.
6. Caroli J, Couinaud C, Soupault R, et al. Une affection nouvelle, sans doute congenitale des voies biliaires. La dilatation kystique unilobaire des canaux hepatices. Sem Hop 1958;34: 496-502.
7. Caroli J, Corcos V. Congenital dilatation of the intrahepatic bile duct. Rev Med Chir Mal Foie 1964;39:1-70.
8. Caroli J, Corcos V, et al. Maladies des voies billiaires intrahepatiques segmentaires. Paris, France, Masson et Cie 1964;59-154.
9. Alonzo-Lej F, Revor WB, Pessagno DJ, et al. Congenital choledochal cyst, with a report of two, and an analysis of 94 cases. Surg Gynecol Obstet Int Abstr Surg 1959;108:1-30.
10. Todani T, Watanabe Y, Narusue M, et al. Congenital bile duct cysts classification, operative procedures, and review of 37 cases including cancer arising from choledochal cyst. Am J Surg 1977;134:263-269.
11. Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K. Anatomie. Berlin, Heidelberg, New York 1995; Springer Verlag ISBN 3-540-572-40-6;14:581-588.
12. De Kerckhove L, De Meyer M, Verbaandert C, et al. The place of liver transplantation in Caroli's disease and syndrome. Transpl Int 2006;19:381-388.
13. Desmet VJ: Congenital disease of intrahepatic bile ducts; variations on the theme "ductal plate malformation". Hepatology 1992;16:1069-1083.
14. Awasthi A, Das A, Srinivasan R, Joshi K, et al. Morphological and immunohistochemical analysis of ductal plate malformation: correlation with fetal liver. Histopathology 2004;45: 260-267.
15. Tsuchida Y, Sato T, Sanjo K, et al. Evaluation of long-term results of Caroli's disease: twenty-one years' observation of a family with autosomal "dominant" inheritance and review

- of the literature. *Hepatogastroenterology* 1995;42:175-181.
16. Bellioli G, Battaglini F, Guglielmini C, Cappellari F. Long-term (over 22 years) follow-up of four familial cases of Caroli's disease. *Ital J Gastroenterol* 1995;27:185-188.
  17. Parada LA, Hallen M, Hägerstrand I, Tranberg KG. Clonal chromosomal abnormalities in congenital bile duct dilatation (Caroli's disease). *Gut* 1999;45:780-782.
  18. Torra R, Badenas C, Darnell A, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease with anticipation and Caroli's disease associated with a PDK1 mutation. *Kidney International* 1997;52:33-38.
  19. Sato Y, Kenichi H, Kazuo K, et al. Activation of the MEK5/ERK5-Cascade is responsible for biliary dysgenesis in a rat model of Caroli's Disease. *Am J Pathol* 2005;166:49-60.
  20. Yasoshima M, Sato Y, Furubo S, et al. Matrix proteins of basement membrane of intrahepatic bile ducts are degraded in congenital hepatic fibrosis and Caroli's disease. *J Pathol* 2009; 217(3):442-51.
  21. Huang L, Wei MF, Feng JX. Abnormal activation of OPN inflammation pathway in livers of children with biliary atresia and relationship to hepatic fibrosis. *Eur J Pediatr Surg* 2008;18: 224-229.
  22. Lee SO, Masyuk T, Splinter P, et al. MicroRNA 15a modulates expression of the cell-cycle regulator Cdc25A and affects hepatic cytogenesis in a rat model polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 2008;118(11):3714-24.
  23. Amura CR, Brodsky KS, Groff R, et al. VEGF receptor inhibition blocks liver cyst growth in *pkd2* (WS25/-) mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;293:C419-C428.
  24. Sato Y, Harade K, Furubo S, et al. Inhibition of intrahepatic bile duct dilation of the polycystic kidney rat with a novel tyrosine kinase inhibitor gefitinib. *Am J Pathol* 2006; 169(4):1238-1250.
  25. Taylor A, Palmer KR. Caroli's disease. *Euro J Gastroenterol Hepatol* 1997;10:105-108.
  26. Barros JL, Polo JR, Garcia-Sabrido JL, Gomez-Lorenzo FJ. Congenital cystic dilatation of the intrahepatic bile ducts (Caroli's disease); report of a case and review of literature. *Surgery* 1979;85:589-592.
  27. Boyle MJ, Doyle GD, Mc Nulty JG, et al. Monolobar Caroli's disease. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1437-1444.
  28. Pinto RB, Lima JP, da Silveira TR, et al. Caroli's disease: report of 10 cases in children and adolescents in southern Brazil. *J Pediatr Surg* 1998;33:1531-1535.
  29. Dagli Ü, Atalay F, Sasmaz N, Bostanoglu S, Temucin G, Sahin B. Caroli's disease: 1977-1995 experiences. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:109-112.

30. Summerfield JA, Nagafuchi Y, Sherlock S, Cadafalch J, Scheuer PJ. Hepatobiliary fibrocystic disease. A clinical and histological review of 51 patients. *J Hepatol* 1986;2:141-156.
31. Habib S, Shakil O, Couto OF, et al. Caroli's disease and orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:416-421.
32. Bockhorn M, Malago M, Lang H, et al. The role of surgery in Caroli's disease. *J Am Coll Surg* 2006;202:928-932.
33. Kassahun WT, Kahn T, Wittekind C, et al. Caroli's disease: liver resection and liver transplantation. Experience in 33 patients. *Surgery* 2005;138:888-898.
34. Benhidjeb T, Müller JM, Gellert K, Zanow J, Rudolph B. Aktuelle Therapie der Gallengangsysten (Caroli's Syndrom). *Chirurg* 1996;67:238-243.
35. Knoop M, Keck H, Langrehr JM, Peter F J, Ferslev B, Neuhaus P. Therapie des Caroli-Syndroms durch Leberteileresektion. *Chirurg* 1994;65:861-866.
36. Sulkowski U, Meyer J, Bünte H. Das Caroli-Syndrom. *Zentr bl Chir* 1988;113:351-356.
37. Blumgart LH. *Surgery of the liver and biliary tract*. Churchill Livingstone 1994; Second Edition/Volume 2:1205-1210.
38. Lendoire J, Schelotto PB, Rodriguez JA, et al. Bile duct cyst type V (caroli's disease): surgical strategy and results. *HPB (Oxford)* 2007;9(4):281-284.
39. Mabrut JY, Partensky C, Jaeck D, et al. Congenital intrahepatic bile duct dilatation is a potentially curable disease: long-term results of a multi-institutional study. *Ann Surg* 2007; 246(2):236-45.
40. Dayton MT, Longmire WP, Tompkins RK, et al. Caroli` disease: A Premalignant Condition. *The American Journal of Surgery* 1983;145:41-48.
41. Jend HH, Heller M. Das Caroli-Syndrom in Ultraschall und CT. *Röntgen Bl* 34; 1981;383-386.
42. Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Gallstone disease: management of intrahepatic stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1117-1137.
43. Schratte M, Gritzmann N, Treindl O, Pichler W. Sonographie und CT beim Caroli-Syndrom. *Röntgenpraxis* 1987;40:12-14.
44. Fölsing C, Helmberger T, Sittek H, Reiser M, et al. Das Caroli-Syndrom: Diagnostische Möglichkeiten von MR-Tomographie und MR-Cholangiopankreatikographie. *Röntgenpraxis* 1996;49:226-228.
45. Pavone P, Laghi A, Catalano C, Materia A, Basso N, Passariello R. Caroli`s Disease: evaluation with MR cholangiopancreatography (MRCP). *Abdom Imaging* 1996;21:117-119.

46. Govil J, Justus A, Korah I, Perakath A, Sen S. Choledochal cyst: evaluation with MR cholangiography. *Abdom Imaging* 1998;23:616-619.
47. Jung G, Benz-Bohm G, Kugel H, Keller K, Querfeld U. MR cholangiography in children with ARPKD. *Pediatr Radiol* 1999;29:463-466.
48. Denk H, Bolck F. *Pathologie der Leber und Gallenwege*. Springer-Verlag 2000;8:525-533.
49. Dancygier H. *Klinische Hepatologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen*. Springer-Verlag 2003;5:379-380.
50. Ros E, Navarro S, Bru C, Gilibert R. Ursodeoxycholic acid treatment of primary hepatolithiasis in Caroli's disease. *Lancet* 1993;342:404-406.
51. Caroli-Bosc FX, Demarquay JF, Conio M, et al. The role of therapeutic endoscopy associated with extracorporeal shock-wave lithotripsy and bile acid treatment in the management of Caroli's disease. *Endoscopy* 1998;30:559-563.
52. Gold DM, Stark B, Pettei MJ, Levine JJ. Successful use of an internal biliary stent in Caroli's disease. *Gastrointestinal Endoscopy* 1995;42:589-592.
53. Ciambotti GF, Ravi J, Abrol RP, Arya V. Right-sided monolobar Caroli's disease with intrahepatic stones: nonsurgical management with ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy* 1994; 40:761-764.
54. Harjai MM, Bal RK. Caroli syndrome. *Pediatr Surg Int* 2000;16:431-432.
55. Prigden JE, Aust JB, McInnis WD. Primary intrahepatic gallstones. *Arch Surg* 1977:1037-1043.
56. Mercadier M, Chigot JP, Clot JP, et al. Caroli's disease. *Chirurgie* 1983;109:650-655.
57. Yamakawa T, Komaki F, Shikata J. The importance of postoperative choledochoscopy for management of retained biliary tract stones. *Jpn J Surg* 1980;10(4):302-309.
58. Aeberhard P. Surgical management of Caroli's disease involving both lobes of the liver. *Br J Surg* 1985;72:651-652.
59. Izawa K, Tanaka K, Furui J. Extended right lobectomy for Caroli's disease: report of a case and review of hepatectomized cases in Japan. *Surg Today* 1993;23(7):649-655.
60. Madariaga J, Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S. Hepatic resection for cystic lesions of the liver. *Annals of surgery* 1993;218(5):610-614.
61. Gillet M, Favre S, Fontollet C, et al. Monolobar Caroli's disease: Apropos of 12 cases. *Chirurgie* 1999;124:13-18.
62. Gonzales EM, Sanz GR, Pascual MH. Surgical treatment of congenital dilatation of the biliary system. *Hepato Gastroenter* 1993;40:134-138.
63. Nagasue N. Successful treatment of Caroli's disease by hepatic resection. *Ann Surg* 1984;

- 200(6):718-723.
64. Tondelli P, Allgöwer M. Gallenwegschirurgie: Indikationen und operative Verfahren bei gutartigen Gallenwegserkrankungen. Berlin, Heidelberg 1980; Springer-Verlag.
  65. Ridwelski K, Benhidjeb T, Wolf H, et al. Diagnostik und operative Therapie bei kongenitalen Ektasien der intrahepatischen Gallenwege. *Zent bl Chir* 1991;116:1159-1171.
  66. Waechter FL, Sampaio JA, Pinto RD, et al. The role of liver transplantation in patients with Caroli's disease. *Hepatogastroenterology* 2001;48:672-674.
  67. Schiano TD, Fiel MI, Miller CM, et al. Adult presentation of Caroli's syndrome treated with orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1938-1940.
  68. Sans M, Rimola A, Navasa M, et al. Liver transplantation in patients with Caroli's disease and recurrent Cholangitis. *Transpl Int* 1997;10:241-244.
  69. Guy F, Cognet F, Dransart M, et al. Caroli's disease: magnetic resonance imaging features. *Eur Radiol* 2002;12:2730-2736.
  70. Brancatelli G, Federle MP, Vilgrain V, et al. Fibropolycystic liver disease: CT and MR imaging findings. *Radiographics* 2005;25:659-670.
  71. Akhan O, Karaosmanoglu AD, Ergen B. Imaging findings in congenital hepatic fibrosis. *Eur J Radiol* 2007;61:18-24.
  72. Bismuth H, Krissat J. Choledochal cystic malignancies. *Ann Oncol* 1999;10(4):94-98.
  73. Bloustein PA. Association of carcinoma with congenital cystic conditions of the liver and bile ducts. *Am J Gastroenterol* 1977;67:40-46.
  74. Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Annals of Oncology* 1999;4:308-311.
  75. Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case control study. *Gastroenterology* 2005;128:20-26.
  76. De Caestecker JS, Jazrawi RP, Petroni ML, Northfield TC. Ursodeoxycholic acid in chronic liver disease. *Gut* 1991;32:1061-1065.
  77. Strichartz SD, Abedin ZM, Ippoliti FA, Roslyn JJ. Intrahepatic cholesterol stones: a rationale for dissolution therapy. *Gastroenterology* 1991;100:228-232.
  78. Schillio Y, Amouyal G, Gayet B, Dumont M. Primary intrahepatic cholesterol stones: report of one case and treatment with ursodeoxycholic acid. *Digestive disease and sciences* 1992;37(9):1460-1463.
  79. Chuang JH, Chen WJ, Lee SY, et al. Prompt colonisation in the hepatico-jejunostomie and translocation of bacteria to liver after bile duct demonstration. *J Pediatr Surg* 1998;33:1215.
  80. Zhen-Xia W, Lu-Nan Y, Bo L, et al. Orthotopic liver transplantation for patients with

- Caroli`s disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008;7:97-100.
81. Iwatsuki S, Todo S, Marsh JW, et al. Treatment of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumors) with hepatic resection or transplantation. *J Am Coll Surg* 1998;187:358-364.
  82. Takatsuki M, Uemoto S, Inomata Y, et al. Living-donor liver transplantation for Caroli`s disease with intrahepatic adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreatic Surg* 2001;8:284-6.
  83. Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation* 2000;69:1633-7.
  84. Jeyarajah DR, Klintmalm GB, et al. Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998;5:48-51.
  85. Goldstein RM, Stone M, Tillery GW, et al. Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma? *Am J Surg* 1993;166:768-771.
  86. Shimoda M, Farmer DG, Colquhoun SD, et al. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: analysis of a single-center experience and review of the literature. *Liver Transpl* 2001;7:1023-33.
  87. Boni L, Dionigi G, Rovera F, Di Giuseppe M. Laparoscopic left sectoriectomy of Caroli`s disease limited to segment II and III. *J Vis Exp* 2009;27:24.
  88. Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA. World review of laparoscopic liver resection-2,804 patient`s. *Ann Surg* 2009;250(5):831-41.
  89. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg* 2009;250(5):825-30.
  90. Millwala F, Segev DL, Thuluvath PJ. Caroli`s disease and outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14(1):2-3.
  91. Meier C, Deutscher J, Müller S, et al. Successful liver transplantation in a child with Caroli`s disease. *Pediatr Transplant* 2008;12(4):483-6.
  92. Schwartz JJ, Hutson WR, Gayowski TJ, Sorensen JB. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Transplantation* 2009;88(3):295-88.
  93. Rea DJ, Rosen CB, Nagorney DM, Heimbach JK, Gores GJ. Transplantation for cholangiocarcinoma: when and for whom? *Surg Oncol Clin N Am* 2009;18(2):325-37.
  94. Thelen A, Neuhaus P. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary and Pancreat Surg* 2007;14(5):469-75.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

## **8. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. P. Neuhaus für die Bereitstellung des Themas und die Unterstützung bei meiner Dissertationsarbeit.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. J. Pratschke und PD Dr. med. M. Bahra für die Bereitstellung des Themas und die konstruktive Beratung beim Erstellen der vorliegenden Arbeit.

Ein Dankeschön auch an Herrn Dr. med. F. Ulrich, für die Beratung, das geduldige Lesen der Korrekturen und den Antrieb zur Fertigstellung der Arbeit.

Ein Dank gilt Frau Dipl.-stat., Dr. rer. medic T. Schink und Fr. A. Ernert, Statistikerinnen am Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité, die mir bei der statistischen Auswertung der Arbeit behilflich waren.

Abschließend möchte ich insbesondere meiner Ehefrau Natalija, meinen beiden Kindern Maksim, Anouk und meinen Eltern Irena, Janusz für die Rücksicht, die Unterstützung und die Entbehrung während der Niederschrift danken.

## **Erklärung**

„Ich, Thomas Michniowski, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Relevanz chirurgischer Therapieverfahren für das längerfristige Management von Patienten mit der Caroli-Krankheit oder dem Caroli-Syndrom selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift