

1 Einleitung

Die operative Entfernung Gallenblase ist seit der vor 118 Jahren erstmals von Carl Langenbuch am Lazarus-Krankenhaus in Berlin durchgeführten Operation eine der am häufigsten durchgeführten operativen Eingriffe (in deutschen Krankenhäusern) überhaupt [1, 2, 3]. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Ergebnissen der Gallenblasenchirurgie im Wenckebach-Krankenhaus Berlin-Tempelhof unter besonderer Berücksichtigung der neu eingeführten laparoskopischen Techniken in einem Ausbildungskrankenhaus der Schwerpunktversorgung.

1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz des Gallensteinleidens, ermittelt anhand von Autopsiestudien, beträgt in Deutschland (West) 13,1% bei Männern und 33,8% bei Frauen. Für die USA wird insgesamt eine Prävalenz von 15-20% angegeben.[4, 5] Bei der Cholecystolithiasis lassen sich auffällige geographische Unterschiede erkennen [6, 7]. Die weltweit höchste Prävalenz an Gallenblasensteinen wird bei Indianern gefunden. Hohe Häufigkeitsraten wurden fürderhin in Chile, Deutschland, Österreich, Tschechien, Skandinavien, Schottland und Neuseeland dokumentiert. Generell ist sie in den meisten europäischen Ländern, in Nord-, Mittel- und Südamerika sowie in Australien hoch. In Indien, Thailand, Korea, China und Japan sind Gallensteine dagegen selten, und die niedrigste Häufigkeit wird in Afrika beobachtet. Bei den Massai in Ostafrika ist das Gallensteinleiden gänzlich unbekannt. [8] Auf dem Hintergrund dieser Forschungsergebnisse ist es überraschend, dass die genetischen Grundlagen der Cholelithiasis bisher wenig Beachtung fanden, obgleich die Bedeutung konstitutioneller Faktoren in fast keiner Darstellung zur Pathogenese der Cholecystolithiasis fehlt. Allgemein wird von einer polygenen Beeinflussung der Cholesterincholelithiasis ausgegangen bei der geringe genetische Variationen (Polymorphismen) einer Vielzahl von Genen in Kombination mit zahlreichen biologischen Faktoren (wie dem Alter) und exogenen Faktoren (wie der Ernährungsweise) die Bildung von Gallensteinen begünstigen [9, 10].

1.2 Physiologie der Gallenblase

1.2.1 Aufgabe und Zusammensetzung der Galle

Die Galle wird von den Leberzellen in die Gallenkapillaren (Canaliculi) sezerniert, welche durch Aussparung aneinander liegender Leberzellen bzw. Leberzellbälkchen gebildet werden. Aus den Canaliculi fließt sie über intra- oder extralobuläre Cholangiolen in größere galleführende Gefäße der periportalen Felder, die sich über immer größere Gänge im Bereich der Leberpforte zu den Ductus hepatici vereinigen. Diese bilden schließlich den Ductus choledochus. Von diesem fließt die Lebergalle entweder über den Ductus cysticus in die Gallenblase oder unmittelbar in das Duodenum. Dabei vereinigt sich in der Regel der Ductus choledochus mit dem Ductus pancreaticus. Beide münden durch die vom Sphincter Oddi umgebene Papilla Vateri duodeni in das Duodenum ein. Die Sekretion der Lebergalle läuft kontinuierlich mit gewissen tageszeitlichen Schwankungen während des ganzen Tages ab, wobei insgesamt ein Volumen von 1,0 bis 1,5 Litern pro Tag gebildet wird. Die Gallenflüssigkeit hat eine goldgelbe Farbe, ein pH von 7.8 bis 8.6 und ist nahezu blutisoton. Die außerhalb der Verdauungsphase gebildete Lebergalle fließt bei Verschluss des Sphincter Oddi beständig in die Gallenblase, in der sie konzentriert wird; bei Bedarf wird sie als Blasengalle in das Duodenum abgegeben.

Die Zusammensetzung von Leber- und Blasengalle ist in Tabelle 1 wiedergegeben. An organischen Substanzen enthält die Galle Gallensalze, Bilirubin, Cholesterin, Fettsäuren und Lecithin. Aus den Konzentrationsangaben der Tabelle 1 ist zu entnehmen, dass einige Substanzen in der Gallenblase auf das fünf- bis zehnfache konzentriert werden können. Durch diese Konzentration ist die Gallenblase des Menschen in der Lage, bei einem Fassungsvermögen von nur 50 bis 80 ml, die in 12 Stunden sezernierte Lebergalle aufzunehmen. Die Sekretion von Galle beruht im wesentlichen auf aktiven Transportmechanismen. So werden Gallensalze und Natrium aktiv in den Canaliculi sezerniert, Wasser folgt entsprechend dem osmotischen Gradienten. In entsprechender Weise steigern alle anderen aktiv sezernierten Substanzen den Gallenfluss. Daneben gibt es einen von den Gallensäuren unabhängigen Gallenfluss (ca. 40%); dieser kann zum Beispiel durch Theophyllin und Glucagon gesteigert werden. Kalium und Chlorid werden zwischen Plasma und Galle offenbar frei ausgetauscht.

Tabelle 1 Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit

Natrium	143 - 165 mmol/l
Kalium	3 - 6 mmol/l
Chlorid	83 - 120 mmol/l
Bikarbonat	12 - 55 mmol/l
Gallensalze	3 - 45 mmol/l
Cholesterin	2 - 6 mmol/l
Phospholipide	1.4 - 8.1 g/l
Bilirubin	2 - 15 mmol/l
Protein	30 - 300 mg/l

In den Leberzellen werden aus Cholesterin die zwei primären Gallensäuren, Cholsäure und Chenodesoxicholsäure im Verhältnis 2:1 gebildet. Die Gallensäuren werden nach Konjugation mit Glycin oder Taurin in der Leber als Glyko- bzw. Taurocholsäure im Verhältnis 3:1 ausgeschieden. Im alkalischen Gallensaft liegen sie als Natrium- bzw. Kaliumsalze vor. Im distalen Ileum werden ca. 20% der primären Gallensäuren bakteriell zu den sekundären Gallensäuren (Desoxicholsäure und Lithocholsäure) metabolisiert. In diesem Darmabschnitt werden 90 bis 95% aller passierenden Gallensäuren resorbiert und gelangen über das Portalvenenblut wieder zurück in die Leber (enterohepatischer Kreislauf). Die Menge der zirkulierenden Gallensäuren beträgt im menschlichen Körper 4 bis 6 g (Gallensäurepool) und durchläuft den enterohepatischen Kreislauf 6 bis 10 mal pro 24 Stunden. Dabei werden ca. 0,6 g/24 h an Gallensäuren neu gebildet. Damit wird der tägliche Verlust an Gallensäuren über den Stuhl ersetzt.

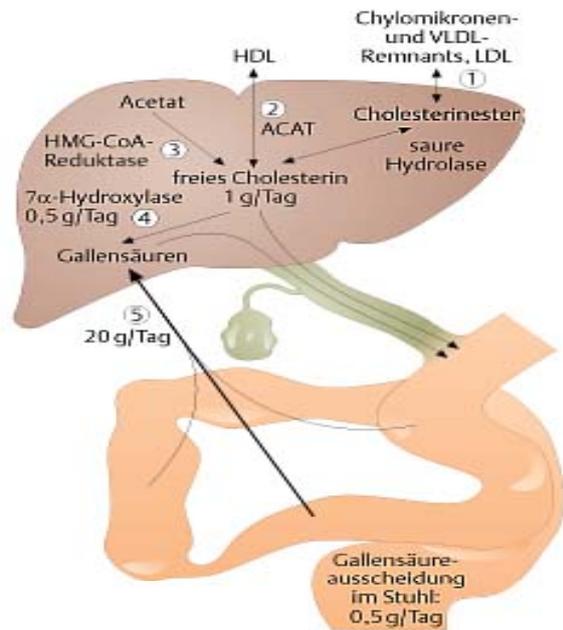
Von den Gallenfarbstoffen ist das Bilirubin neben Biliverdin und geringen Mengen an Urobilinogen der Hauptbestandteil. Die Gallenfarbstoffe entstehen als Abbauprodukte des Hämoglobin. Das wasserunlösliche Bilirubin wird im Blut an Albumin gebunden und transportiert. In der Leberzelle wird es überwiegend mit Glucuronsäure und zu einem geringen Teil mit Sulfat konjugiert. Diese wasserlöslichen Konjugate werden dann von den Leberzellen in die Canaliculi sezerniert. Der transhepatische Fluss der osmotisch aktiven Gallensäuren vom Portalblut zum Gallencaliculus bewirkt einen passiven Einstrom von Wasser und Elektrolyten in den Gallencaliculus und fördert die Sekretion von Phospholipiden und Cholesterin. Gallensäuren, die einer effizienten enterohepati-

schen Zirkulation unterliegen, werden durch in der basolateralen Membran lokalisierte «solute carrier» (SLC) in die Leberzelle aufgenommen. 80% werden dabei als konjugierte Gallensäuren über den natriumabhängigen Taurocholacotransporter SLC10A1 transportiert [11]. Von dem täglich mit der Galle in das Duodenum ausgeschiedenen Bilirubin (ca. 200 – 300 mg) werden ca. 10 bis 20% als Urobilinogen wieder resorbiert und unterliegt somit ebenfalls einem enterohepatischen Kreislauf.

Die außerhalb der Verdauungsphasen kontinuierliche Sekretion nimmt während der Verdauung bis auf das Doppelte zu. Diese Sekretionssteigerung, die mit einer Erhöhung der Bikarbonatkonzentration einhergeht, wird hauptsächlich durch Sekretin vermittelt. Die während der interdigestiven Phase gespeicherte und konzentrierte Galle wird nach Freisetzung von Cholecystokin und Pankreozymin ausgeschüttet. Dabei führen CCK und PKZ zu einer Kontraktion der Gallenblase bei gleichzeitiger Erschlaffung des Sphincter Oddi, wodurch die Blasengalle in das Duodenum gelangt. Eine durch diese gastrointestinalen Hormone vermittelte Entleerung der Gallenblase kann auch durch die Verabreichung von Fetten, Eidotter oder Magnesiumsulfat in das Duodenum ausgelöst werden.

1.3 Pathogenese und Morphologie des Gallensteinleidens

Pathogenetisch wirken bei der Cholelithiasis exogene und endogene Faktoren zusammen. Dabei müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein: 1. eine Übersättigung der Galle mit präzipitierenden Substanzen wie Cholesterin, Bilirubin und Calciumionen sowie 2. ein Überwiegen von Nukleationsfaktoren, wie in den Gallenwegen produzierte Muzine, welche Cholesterin zum Ausfällen bringen. Sind diese beiden Voraussetzungen erfüllt, entstehen Mikrokristalle, welche unter dem Einfluss weiterer Faktoren wie verzögerter Gallenblasenentleerung zu Gallensteinen heranwachsen.



- (1) Stimulierung der LDL-Aufnahme durch Fibrate, insbesondere Clofibrat, und Östrogene,
- (2) verminderte Integration in Lipoproteine durch Fibrate und Östrogene,
- (3) gesteigerte Cholesterinsynthese bei Hypertriglyzeridämie. HMG-CoA-Reduktase-Hemmer reduzieren die Cholesterinsynthese,
- (4) verminderte Gallensäuresynthese bei Lebererkrankungen wie Hepatitis, Zirrhose und im Alter,
- (5) Gallensäureverlust bei Dünndarmresektion oder – Erkrankungen (Morbus Crohn) sowie Behandlung mit Kationenaustauscherharzen.

Abbildung 1 Physiologie der Galle aus: Schettler Lehrbuch der inneren Medizin [12]

Gallensteine einer Person sind immer vom gleichen Typ. Übergewicht, fettreiche Ernährung, ausgeprägter Gewichtsverlust und parenterale Ernährung begünstigen die Entstehung der Cholesterinsteine. Eine erhöhte Prävalenz bei Diabetes mellitus ist auf die meist bestehende Adipositas und Hypertriglyzeridämie zurückzuführen. Hohe Serum-Cholesterinspiegel haben keinen gesicherten Einfluss auf die Steinbildung.

Morphologisch werden vier Typen von Gallensteinen unterschieden.

Cholesterin-Steine sind meist solitär. Ihre Oberfläche ist glatt bis feinhöckerig und ihre Bruchfläche gelblich, radiär-strahlig und leicht transparent. Formalpathogenetisch lassen sich Cholesterinsteine als „Stoffwechselsteine“ apostrophieren, denn sie treten bei Adipositas, Diabetes mellitus Typ II, Hyperlipoproteinämie Typ IV, bei Malabsorption von Gallensäuren im Rahmen von Erkrankungen des terminalen Ileum und bei der Therapie mit Lipidsenkern auf.

Cholesterin-Pigment-Steine sind bei uns am häufigsten, sie machen etwa 80% aller Gallensteine aus und haben bezüglich ihrer Entstehung die gleichen Risikofaktoren wie die reinen Cholesterinsteine. Sie kommen entweder als solitäre, rundliche Steine

(=Tonnensteine) oder multipel in Form facettierter Steine mit pyramidenartiger Form oder in Form von Maulbeersteinen mit höckeriger Oberfläche vor. Auf der Bruchfläche findet man eine jahresringartige Schichtung mit gelblichen, braun-schwarzen und weißlichen Anteilen.

Cholesterinsteine können als Folge einer Störung der biliären Cholesterinhomöostase angesehen werden. Gegenwärtig wird allgemein angenommen [13, 14], dass die folgenden drei Pathomechanismen bei der Cholesteringallensteinbildung beteiligt sind: die Übersättigung der Galle mit Cholesterin, das Ungleichgewicht kinetischer Proteinfaktoren und eine Störung der Gallenblasenmotilität. Cholesterin wird von der Leber zusammen mit Phosphatidylcholin in Form unilamellärer Vesikel in die Galle abgegeben, die thermodynamisch metastabil sind und während der Passage durch die Gallenwege und die Gallenblase von Gallensäuren in gemischte Mizellen transformiert werden [13]. Dieser Vorgang ist dadurch bedingt, dass die biliär sezernierten Gallensäuren oberhalb einer kritischen Konzentration Mizellen formen, in denen Cholesterinmoleküle gelöst werden können.

Sind in der Galle mehr Cholesterinmoleküle vorhanden als in den gemischten Mizellen im thermodynamischen Gleichgewicht gelöst werden können, liegt eine Cholesterinübersättigung der Galle vor, und es kommt zur Bildung cholesterinreicher multilamellärer Vesikel (Flüssigkristalle), deren Fusion und Aggregation der Nukleation von Cholesterinkristallen vorausgeht [14].

Der Aggregatzustand der biliären Lipide kann triangulären Gleichgewichtsphasendiagrammen entnommen werden [15, 16]. Als Maß der Cholesterinübersättigung der Galle wird allgemein der Cholesterinsättigungsindex (CSI) angegeben. Er ist definiert als das molare Verhältnis der Cholesterinkonzentration einer Gallenprobe zu der Konzentration, die in einer Modellgalle gleicher Lipidzusammensetzung im thermodynamischen Gleichgewicht maximal mizellar gelöst werden kann [17].

Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass neben den klassischen Cholesterinmonohydratkristallen auch filamentartige, spiralförmige oder tubuläre Cholesterinkristalle entstehen können, die wasserfreies Cholesterin enthalten und einer langsamen Transformation in Monohydratkristalle unterliegen [15, 18]. Frühere Untersuchungen konnten zeigen, dass die Nukleation und das weitere Wachstum der Cholesterinkristal-

lisation in vitro der Modulation durch biliäre Promotor- und Inhibitorproteine unterliegt [19, 20, 21]. Als mögliche Promotorproteine wurden Aminopeptidase N, saures 1-Glykoprotein, Phospholipase C, Fibronectin sowie die Immunglobuline G und M identifiziert. Zur Wirkungsweise der Promotorproteine wird davon ausgegangen, dass sie über eine Wechselwirkung mit den Vesikeln eine Beschleunigung der Cholesterinkristallisation induzieren [22].

Dagegen zeigen Untersuchungen zu Inhibitorproteinen, dass der inhibitorische Effekt über eine Änderung des Kristallwachstums als Folge einer spezifischen Wechselwirkung an der Oberfläche der Mikrokristalle vermittelt wird [23]. Inhibitorische Effekte konnten für die Apolipoproteine A-I und A-II [24] sowie für Immunglobulin A [25] nachgewiesen werden. Die Inhibitorproteine könnten in vivo vor allem den Prozess der weiteren Aggregation der Präzipitate und der Ausreifung der Gallensteine beeinflussen, da diese kinetischen Prozesse über einen Zeitraum von mehreren Jahren im dynamischen Gleichgewicht der Blasengalle ablaufen [25, 26].

Schwarze Pigment-Kalk-Steine sind 2-6 mm groß, multipel und haben eine maulbeerförmige Oberfläche. Sie entstehen ohne biliäre Infektion bei Verminderung des Gallensäurepools mit verminderter biliärer Gallensäureexkretion. Sie entstehen auch bei Hämolyse im Rahmen einer gesteigerten Ausscheidung von unkonjugiertem Bilirubin.

Braune Pigmentsteine sind eiförmig oder zylindrisch, krümelig und rotbraun. Sie gehen auf eine Infektion der Gallenwege durch β -Glucuronidase- und phospholipasebildende Bakterien (E-Coli) zurück. Zu Galleabflussstörungen führende Erkrankungen sind Risikofaktoren. Die dort zahlreich auftretenden bakteriellen und parasitären Infektionen des biliären Systems erklären das gehäufte Auftreten der schwarzen Pigmentsteine im Orient und in Japan.

1.4 Symptome und Komplikation der Cholelithiasis

1.4.1 Symptome

Bei etwa 20-40% der zunächst symptomlosen Gallensteinträger treten im weiteren Verlauf der Erkrankung Symptome auf, meist in Form von Koliken [27]. Gallensteinkoliken sind krampfartige Schmerzen im rechten Ober- oder Mittelbauch, die oft in die rechte

Schulter ausstrahlen und mit Übelkeit oder Erbrechen einhergehen. Typisch ist das Auftreten solcher Koliken nach fettreicher Mahlzeit. Ätiologisch liegt der Symptomatik ein passagerer Gangverschluss entweder als Cysticusverschluss oder als Choledocholithiasis zugrunde.

1.4.2 Komplikation des Gallensteinleidens

Die typische Komplikation der Cholecystolithiasis ist die akute Cholezystitis; seltener entwickelt sich ein Gallenblasenhydrops oder ein Gallenblasenempyem. Bei Abgang eines Gallenblasenkonkrementes mit kurzzeitiger oder längerfristiger Obstruktion des Ductus choledochus kann es zu Verschlussikterus, Cholangitis und biliär ausgelöster Pankreatitis kommen. Für die Behandlung der Choledocholithiasis kommt entweder die chirurgische Revision des Gallengangs (konventionell oder laparoskopisch) oder die endoluminale Steintherapie (vor, während oder nach der Cholecystektomie) infrage.

1.4.2.1 Akute Cholecystitis

Rezidivierende Gallenkoliken führen zu einer akuten Entzündungsreaktion der Gallenblase. Die Druckerhöhung im Gallenblasenlumen, verstärkt durch eine gesteigerte Sekretion der Gallenblasenmukosa, steht pathogenetisch im Vordergrund. Durch die Druckerhöhung kommt es zu einer Kompression der Blut- und Lymphgefäße. Die dadurch verursachte Ischämie kann, besonders bei vorbestehenden Gefäßveränderungen (Atherosklerose, Diabetes) zu Wandnekrosen führen. Hinzu kommt der zytotoxische Effekt von Lysolezithin, das sich bei der akuten Gallenblasenentzündung vermehrt in der Blasengalle findet. Die Bildung von Lysolezithin erfolgt über eine hydrolytische Spaltung von Lecithin durch die Phospholipase A, die aus Lysosomen untergegangener Epithelzellen freigesetzt wird. Diese Epithelzellen stammen aus der entzündeten Gallenblasenwand.

Primär beruht die akute Cholezystitis in der Regel nicht auf infektiösen Vorgängen. Sekundär kommt es jedoch, insbesondere bei Abflussstörungen, zur bakteriellen Besiedlung der Gallenblase, die insbesondere bei resistenzgeschwächten Individuen einen foudroyanten Verlauf der Erkrankung bewirken kann. Da das Keimspektrum vergleichbar ist mit jenem der Darmflora, wird eine Keimaszension z. B. über die Lymphbahnen oder das Pfortadersystem bzw. per continuitatem aus dem Duodenum angenommen.

Besteht zusätzlich eine akute Pankreatitis, ist auch eine Translokation über eine gestörte Mukosabarriere des Dünndarms denkbar.

Die akute Cholecystitis hat verschiedene Verlaufsformen, sie kann als serofibrinöse, serös-eitrige, ulzerös-nekrotisierende oder empyematöse Form auftreten. Die bedrohlichste Komplikation ist die Nekrose der Gallenblasenwand mit bakterieller Durchwanderung und galliger oder eitriger Peritonitis und eventueller anschließender Perforation. Häufiger ist bei guter Abwehrlage und langsamem Fortschreiten der Infektion eine entzündliche Verklebung der Gallenblase mit den Nachbarorganen (Duodenum, Quercolon, großes Netz, Leber) und Ausbildung eines pericholecystitischen Konglomerattumors.

1.4.2.2 Chronische Cholecystitis

Die chronische Cholecystitis ist in der Regel Folge wiederholter Gallenkoliken und rezidivierender akuter Cholecystitiden bei Cholecystolithiasis. Entzündlich-infiltrative Verdickungen der Gallenblasenwand, narbige Schrumpfungen und Adhäsionen mit den Nachbarorganen bei Pericholecystitis werden beobachtet. Die funktionslose Schrumpfgallenblase ist die Endfolge dieses Verlaufes.

1.4.2.3 Gallenblasenhydrops

Verbleibt nach einer Kolik ein Verschlusskonkrement im Ductus cysticus, so kann sich ein mit entfärbter Galle gefüllter, funktionsloser, prallelastischer Gallenblasentumor ohne Ikterus entwickeln. Aus der gestauten Galle werden Gallenpigmente und Säuren rückresorbiert. Die Gallenblase füllt sich mit einer weißlichen, mukösen Flüssigkeit (sog. weiße Galle). In die Gallenblasenwand können auch Kalziumsalze sezerniert werden (sog. Porzellangallenblase).

1.4.2.4 Gallensteinileus

Ein anderer Verlauf der chronischen Entzündung ist der, dass es einerseits durch die akute Cholecystitis zu Verwachsungen der Gallenblase mit Magen, Duodenum oder Quercolon kommt und durch den Druck eines meist größeren Steines an eben dieser Verletzungsstelle ein Dekubitalulcus entsteht. Wenn dieses Loch in Gallenblasen- und

Duodenalwand (Magen-, Quercolonwand) groß genug wird, kommt es zur Steinperforation in das Lumen des entsprechenden Hohlorgans. Durch unterschiedliche Mechanismen (Spastik des betroffenen Dünndarmes, Obturationen) kann es zum Auftreten einer Ileussyndromatik kommen, die typischerweise einen schubweisen, protrahierten Charakter hat und häufig mit erheblichen Wasser- und Elektrolytstörungen einhergeht.

1.4.2.5 Gallengangsteine

Bei etwa 10–15% der Patienten mit Cholecystolithiasis wird auch eine Choledocholithiasis beobachtet. Ihre Inzidenz steigt mit dem Patientenalter und kann bis zu 50% erreichen [28]. Gallengangsteine werden entweder primär im Gallengang gebildet (meist braune Pigmentsteine), oder sie sind aus der Gallenblase in den Gallengang eingewandert (primäre Cholesterinsteine, die häufig eine Pigmentschale haben) [29]. Der natürliche Verlauf von Gallengangsteinen ist nicht hinreichend geklärt [30]. Man nimmt an, dass bis zu 50% der Patienten mit Gallengangsteinen asymptomatisch bleiben können [31]. Kleine Steine (bis zu 8 mm im Durchmesser) können spontan durch die Papilla Vateri abgehen, ohne Symptome bzw. Komplikationen hervorzurufen [32]. Im Gegensatz zur Cholecystolithiasis manifestieren sich Gallengangsteine nicht in erster Linie durch Symptome wie eine akute Kolik, sondern vor allem durch Komplikationen wie z. B. Ikterus, Cholangitis oder Pankreatitis [33, 34]. Zur Frage, in welchem Zeitabstand nach der Erstdiagnose Symptome durch Gallengangssteine auftreten können, existieren ebenso wie zur Frage, ob das Auftreten von Symptomen abhängig von der Größe der Gallengangssteine ist, keine ausreichend guten Studien. [35]

1.4.2.6 Gallenblasenkarzinom

Patienten mit einer Cholecystolithiasis haben ein leicht erhöhtes Risiko, an einem Gallenblasenkarzinom zu erkranken [36, 37, 38, 39]. Gallenblasenkarzinome treten bei annähernd 1% der älteren Personen mit Gallensteinen auf (mittleres Alter bei Diagnosestellung 73 Jahre). Gewöhnlich ist es bei Diagnosestellung inoperabel. Gallenblasenkarzinome werden mit Gallensteinen in Verbindung gebracht, aber ein klarer ursächlicher Zusammenhang konnte noch nicht gezeigt werden. Das Risiko ist bei Steinträgern 4- bis 5-mal höher als bei steinfreien Personen. Überträgt man dieses relative Risiko allerdings auf die absolute Häufigkeit der Gallenblasenkarzinome bei Steinträgern, so liegt die Prävalenz nicht höher als 0,5% innerhalb von 20 Jahren nach Erst-

diagnose [37]. Aufgrund konkurrierender Risiken (z. B. andere lebensbedrohliche Erkrankungen) und aufgrund eines, wenn auch niedrigen letalen Operationsrisikos, rechtfertigt das geringe Risiko für ein Gallenblasenkarzinom bei ansonsten symptomlosen Steinträgern keine prophylaktische Cholecystektomie [27]. Allerdings konnte gezeigt werden, dass bei männlichen Steinträgern, die Gallenblasenkonkremente mit einem Durchmesser > 3 cm haben, das Risiko, an einem Gallenblasenkarzinom zu erkranken, 9- bis 10fach erhöht ist [36, 37, 38]. Ein erhöhtes Karzinomrisiko besteht auch bei der Porzellangallenblase (Karzinomrisiko bis zu 20% bei über 60-jährigen Patienten) und Polypen mit einem Durchmesser >1 cm in einer Steingallenblase, insbesondere bei rascher Größenzunahme der Polypen (Karzinomrisiko 3–6% bei über 60-jährigen Patienten). Diese drei speziellen Konstellationen rechtfertigen beim asymptomatischen Steinträger eine prophylaktische Cholecystektomie [40, 41].

1.5 Therapie des Gallenblasensteinleidens

Eine asymptomatische Cholecystolithiasis bedarf keiner Behandlung. Eine invasive oder nicht invasive Behandlung des asymptomatischen Gallenblasensteinträgers erhöht dessen Lebenserwartung nicht. Die Wahrscheinlichkeit, eine Komplikation des Gallensteinleidens zu erleiden liegt bei etwa 10-15% [42]. Das Operationsrisiko (Letalität und Morbidität) wiegt die Wahrscheinlichkeit, Komplikationen im natürlichen Verlauf zu erleiden, auf. Wegen des erhöhten Gallenblasenkarzinomrisikos muss bei chronischer Cholecystitis oder Schrumpfgallenblase auch bei Symptomfreiheit die Cholecystektomie diskutiert werden:

Des Weiteren besteht eine Indikation zur Behandlung der asymptomatischen Cholecystolithiasis bei speziellen Eingriffen (z. B. Ileum-Bypass, ausgedehnte Dünndarmresektionen, Transplantationen). Der ausschließliche Therapiewunsch des asymptomatischen Patienten stellt eine umstrittene Indikation dar, da ein Vorteil dieses Vorgehens gegenüber einer Therapie erst nach Auftreten von Symptomen nicht belegbar ist.

1.5.1 Konservative Behandlung des Gallensteinleidens

Die Komplikation der Cholecystolithiasis (Cholecystitis, Cholangitis, Choledocholithiasis, biliäre Pankreatitis) bedürfen rasch einer interventionellen Behandlung [3]. Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres erneut eine Komplikation zu entwickeln, liegt bei

30 bis 50%. Da die konservative Therapie mehrere Monate bis zu einem Jahr benötigt, um Steinfreiheit zu erzielen, ist das Risiko, vor einen Behandlungserfolg eine erneute Komplikation zu erleiden, in dieser Patientengruppe hoch. Bei der direkten MTBE (Methyl-Tertiär-Butyl-Äther)-Lyse kann eine weitgehende Steinfreiheit zwar innerhalb einiger Tage erzielt werden, doch ist die Rezidiv-Rate bei dieser Therapieform sehr hoch (70% innerhalb von drei Jahren). Auch bietet das Verfahren hinsichtlich der Krankenhausliegedauer gegenüber der laparoskopischen Cholecystektomie keinen Vorteil. Die MTBE-Lyse wird daher nicht mehr empfohlen. Durch die orale Gabe von Ursodesoxicholsäure werden akzeptable Therapieerfolge (Steinfreiheit von 70 bis 80% innerhalb von sechs bis 12 Monaten) vor allem bei Patienten mit einer funktionstüchtigen Gallenblase (Ejektionsfraktion nach Reizmahlzeit über 60%) und multiplen röntgen-negativen Cholesterinsteinen unter 5 mm erzielt. Eine komplette Auflösung wird vor allem dann erreicht, wenn die Steine bei der oralen Cholecystographie in der Gallenflüssigkeit schweben. Bei Steinen zwischen 5 mm und 10 mm ist die Erfolgsrate deutlich geringer. Nur etwa 40% dieser Patienten werden steinfrei [27].

1.5.1.1 Medikamentöse Therapie

Eine funktionstüchtige Gallenblase mit durchgängigem Ductus cysticus ist die Voraussetzung für eine medikamentöse Litholyse. Dies kann entweder durch ein orales Cholecystogramm oder durch eine Sonographie mit Reizmahlzeit (ausreichende Kontraktion der Gallenblase) geprüft werden. Um Steinverkalkungen auszuschließen, muss zumindest eine Röntgenleeraufnahme der Gallenblase durchgeführt werden. Sensitiver beim Nachweis von Verkalkungen ist allerdings die Computertomographie. Obwohl sich in der prätherapeutischen Diagnostik der Cholecystolithiasis in den meisten Zentren die Sonographie durchgesetzt hat, soll nicht vergessen werden, dass die orale Cholecystographie mit Reizmahlzeit das einzige Verfahren ist, das alle für die konservative Therapie notwendigen Parameter erfassen kann, nämlich Gallenblasenfunktion (Konzentrationsfähigkeit und Kontraktionsvermögen) und Steincharakteristika (Verkalkung, Lagerungsverhalten in der Gallenblase, Zahl und Größe der Steine).

Heute wird die Monotherapie mit Ursodesoxycholsäure zur Gallensteinauflösung empfohlen, da sie nicht mit den möglichen Nebenwirkungen der Chenodesoxycholsäure (Anstieg der Transaminasen durch Lebertoxizität, leichter Anstieg des LDL-Cholesterins im Serum) belastet ist. Auch treten Durchfälle deutlich seltener unter Monotherapie mit

Ursodesoxycholsäure auf. Die Vorteile einer Kombinationstherapie bestehend aus Ursodesoxycholsäure und Chenodesoxycholsäure konnten in kontrollierten Studien, zumindest bei Patienten nach extrakorporaler Stoßwellenlithotrypsie nicht bestätigt werden. Die Therapiedauer beträgt je nach Steingröße zwischen sechs Monate bis zu zwei Jahren.

1.5.1.2 Extrakorporale Stoßwellenlithotrypsie

Eine extrakorporale Stoßwellenlithotrypsie (ESWL) kann bei Patienten mit solitären, röntgennegativen Steinen bis zu einem Durchmesser von 2 cm und gut kontrahierender Gallenblase durchgeführt werden. Sie sollte mit einer adjuvanten Litholyse (UDCA, 10 bis 15 mg/kg/Tag) kombiniert werden. Die Ursodesoxycholsäure erhöht zwar das Nüchtern- und in geringem Ausmaß das Residualvolumen der Gallenblase, beeinträchtigt aber nicht die Auswurfraction. Insgesamt wird heute, zumindest außerhalb von Studien, die adjuvante Litholyse bei der Stoßwellentherapie generell empfohlen, um ein optimales Therapieergebnis zu erzielen [3, 43].

Nach erfolgreicher Therapie mit ESWL tritt in einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren bei mindestens 1/3 der Patienten ein Steinrezidiv auf. Etwa 60% dieser Patienten werden symptomatisch. Bei ihnen kann das Steinrezidiv mit sehr hoher Spezifität und Sensitivität sonographisch diagnostiziert werden. Da diese Patienten offensichtlich eine hohe Prädisposition zur Steinentstehung besitzen, kann bei ihnen eine erneute konservative Therapie nicht empfohlen werden, obwohl auch in dieser Patientengruppe etwa jeder zweite erneut erfolgreich konservativ behandelbar ist. Beim symptomatischen Steinrezidiv sollte daher zur Cholecystektomie geraten werden.

1.5.2 Therapie der Choledocholithiasis

Für den Fall einer präoperativen Diagnose von Gallengangssteinen stehen heute drei alternative Behandlungsoptionen zur Verfügung. Das sog. therapeutische Splitting mit präoperativ endoskopischer Sanierung der Gallengänge und anschließender Cholecystektomie. Die laparoskopische Cholecystektomie mit laparoskopischer Gallengangs-sanierung und die primär offene Cholecystektomie mit Gallengangsrevision und Einlage eines T-Drains.

1.5.2.1 Therapeutisches Splitting

Mit Einführung der laparoskopischen Cholecystektomie gewann das so genannte therapeutische Splitting mit selektiver endoskopischer retrograder Cholangiographie und gegebenenfalls Steinausräumung und nachfolgender Cholecystektomie erheblich an Bedeutung. Die endoskopische Gallengangsrevision wurde in den 70er Jahren durch CLASSEN [44] und DEMLING [45] eingeführt. Sie stellt zur Zeit das überwiegend übliche Verfahren dar [46]. Mit der Entwicklung laparoskopischer Techniken zur Gallengangsrevision kommt heute auch die vollständig chirurgische Behandlung der Cholecysto-/Choledocholithiasis in Betracht. Die Teilung der Gallensteinbehandlung in einen endoskopischen Teil, d. h. die Behandlung der Gallengangssteine, und in einen chirurgischen Teil, die Entfernung der Gallenblase («therapeutisches Splitting»), wurde erst mit Einführung der endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP)/endoskopischen Papillotomie (EPT) Mitte der 70er Jahre möglich.

1.5.3 Endoskopische Therapie der Choledocholithiasis

Die Behandlung der Choledocholithiasis erfolgt heute primär durch endoskopische Papillotomie und Steinextraktion. Sicherheit, Effektivität und Effizienz der Methode machen sie zur Therapie der Wahl, insbesondere bei akuter, steinbedingter Cholangitis und biliärer Pankreatitis. Nach der Schaffung eines transpapillären Zugangs mittels Spinkterotomie oder Spinkteroplastie gelingt die endoskopische Steinextraktion aus den Gallenwegen mittels Dormiakörbchen oder Ballonkatheter in etwa 90% der Fälle. Bei großen oder impaktierten Gangsteinen stößt diese Extraktionsmethode an ihre Grenzen. Es gelingt jedoch nahezu immer, durch mechanische, extrakorporale, elektrohydraulische Maßnahmen oder Laserlithotripsie eine Choledocholithiasis auf endoskopischem Weg zu sanieren. Die endoskopische Behandlung komplizierter Gallengangssteine sollte durch Kombination mehrerer komplementärer Verfahren erfolgen, um eine maximale Steinfreiheitsrate in kurzer Interventionszeit bei den meist älteren, multimorbiden Patienten zu erreichen. Auch bei Nutzung aller verfügbaren Desintegrationsverfahren verbleiben 1–2% der Patienten mit Gallengangssteinen, die einer elektiven chirurgischen Behandlung oder im Ausnahmefall einer palliativen Stentimplantation zugeführt werden müssen. Bei zusätzlicher Cholecystolithiasis ist jungen Patienten die Cholecystektomie zu empfehlen [47].

1.5.4 Chirurgische Therapie der Gallenblasensteine

1.5.4.1 Konventionelle Cholecystektomie

Die konventionelle Cholecystektomie war bis zur Einführung und flächenhaften Verbreitung der laparoskopischen Cholecystektomie die Standardoperation zur Behandlung des symptomatischen Gallensteinleidens. Die erste, natürlich offene Cholecystektomie wurde am 15. Juli 1882 von Carl Langenbuch im Lazaruskrankenhaus in Berlin bei einem 43-jährigen Patienten durchgeführt. Der Patient hatte Bettruhe bis zum 12. postoperativen Tag. Die Entlassung erfolgte 7 Wochen nach der Operation im September 1882 [2]. Hans Kehr standardisierte diese Operation zwischen 1890 und 1916 weiter.

Als Zugang wird von den meisten Chirurgen ein Rippenbogenrandschnitt rechts gewählt, beschrieben sind jedoch auch der rechtsseitige Transrektalschnitt sowie der Schrägschnitt senkrecht zum Rippenbogen (Kausch 1900). Nach palpatorischer Bestätigung der Cholelithiasis erfolgt die Identifizierung von Ductus choledochus und hepaticus communis im Ligamentum hepatoduodenale sowie von Ductus cysticus und Arteria cystica. Nach Ligatur und Durchtrennung des Ductus cysticus erfolgt ebenfalls nach Ligatur die Durchtrennung der Arteria cystica sowie dann die subseröse Entfernung der Gallenblase. Je nach Verhältnissen bzw. Stadium der Entzündung erfolgt eine Naht des Gallenblasenbettes, obligatorisch ist die Drainage des Wundgebietes im Gallenblasenbett der Leber. Bei stärkerer Entzündung und größerer Verschwielung kann ein progressives Vorgehen notwendig werden, dabei verzichtet man auf die praeliminäre Präparation der Arteria cystica und des Einmündungsbereiches des Ductus cysticus. Fakultativ erfolgt eine intraoperative Debitmetrie und Manometrie der Gallenwege. Diese erlaubt die Beurteilung der Abflussverhältnisse an der Papille. Gemessen werden der Standarddurchfluß und der Residualdruck. Das Debitomanometer wird bei Beginn der Operation an der Tuchhaltung am Kopfende des Operationstisches fixiert, für eine druckkontrollierte Cholangiographie wird das System blasenfrei mit Kontrastmittel gefüllt. Die Fluss- und Druckmessung kann mit Kontrastmittel oder besser mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt werden. Bei den Patienten im hier untersuchten Krankengut wurde jedoch ausschließlich im Bedarfsfall eine Cholangiographie durchgeführt. Die beschriebene Debitmetrie wird heute nicht mehr durchgeführt.

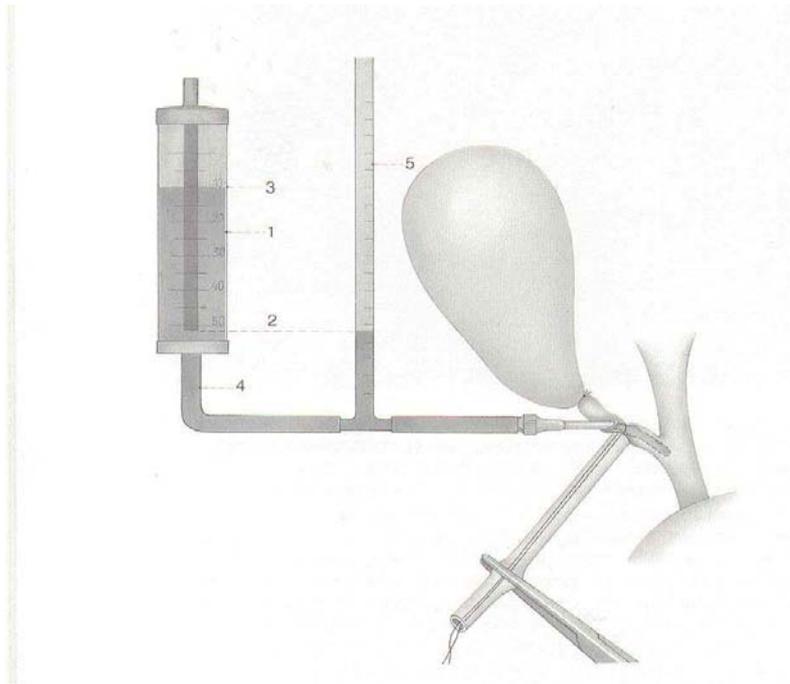


Abbildung 2 Gallengangsdebitmetrie

Das Flüssigkeitsreservoir (1) ist zur Erzielung eines konstanten Druckes (2) nach dem Prinzip einer Mariotte-Flasche konstruiert. Der Druck kann durch Höhenverstellung des Reservoirs eingestellt werden. Zur Bestimmung des Durchflusses wird die während einer bestimmten Zeit eingeflossene Flüssigkeitsmenge am Reservoir abgelesen (3). Der Residualdruck kann nach Unterbruch der Reservoirableitung (4) am Steigrohr (5) abgelesen werden [48].

1.5.4.2 Laparoskopische Cholecystektomie

Die erste laparoskopische Gallenblasenentfernung wurde 1985 durch den deutschen Chirurgen *Erich Mühe* in Böblingen durchgeführt [49, 50]. Es folgte eine Weiterentwicklung durch Zucker, Reddick [51] und Berci in den USA sowie durch Dubois [52], Mouret und Perissat [53] in Frankreich. Seit Anfang der 90er Jahre hat sich diese Methode weltweit etabliert.

Die Verbreitung der laparoskopischen Operationstechniken war so rasant, dass an eine Evaluierung durch prospektiv randomisierte Studien nicht zu denken war. Galten am Anfang der laparoskopischen Ära Zirrhose, akute Entzündung und Empyem noch als Kontraindikation für das laparoskopische Vorgehen, sind auch diese Patientengruppen

heute völlig selbstverständlich laparoskopisch therapierbar. Lediglich ausgedehnte Voroperationen, insbesondere des Magens, lassen heute die Überlegung an primär offenes Vorgehen aufkeimen.

Die laparoskopische Cholecystektomie wird zu zweit oder zu dritt durchgeführt. Dabei stehen Operateur und erster Assistent nebeneinander und der zweite Assistent dem Operateur gegenüber. Beschrieben sind auch Zugänge, bei denen der Operateur zwischen den Beinen des Patienten steht. Die Kamera wird üblicherweise über einen 10 mm-Trokar am Nabel eingeführt. Es erfolgt weiterhin die Positionierung von zwei 5 mm-Arbeitstrokaren und einem 10 mm-Arbeitstrokar. Nach Anlage des Kapno-peritoneums und Positionieren der Arbeitstrokare wird eine Exploration der Bauchhöhle durchgeführt.

Nach Bestätigung der Op.-Indikation wird der Ductus cysticus durch Fassen des Fundus und des Infundibulums angespannt. Nach Inzision des peritonealen Überzuges erfolgt die stumpfe / scharfe Präparation des Ductus cysticus und der Arteria cystica mit Präpariertupfer, Elektrohaken, Schere oder Overholt. Nach sicherer Identifizierung und zirkulärer Präparation des Ductus cysticus wird dieser nach zentralwärts doppelt und nach peripherwärts einfach geclipt. Sodann wird er mit der Schere durchtrennt. Anschließend erfolgt die Versorgung der Arteria cystica in gleicher Weise. Es folgt nun die subseröse Präparation der Gallenblase aus ihrem Bett in der Leber, teils stumpf (Präpariertupfer), teils scharf unter Einsatz von Elektrohaken, Elektroschere oder Ultracision-Haken. Bei einem Hydrops sollte vor Präparation eine Punktion der Gallenblase durchgeführt werden.

Die Entfernung der Gallenblase wird über die Nabelincision vollzogen, wobei ein 20 mm Extraktionstrokar eingebracht werden muss. Bei Vorliegen größerer Konkreme oder einer erheblich vergrößerten Gallenblase entfernen wir diese mit Hilfe eines Endobags unter Erweiterung des Hautschnittes im Bereich des Nabels. Danach folgt eine Spülung des Operationsgebietes sowie die Kontrolle auf Bluttrockenheit. Abschließend Einlage einer 16er Charrière-Robinson-Drainage in den Bereich des Gallenblasenbettes über den rechts lateralen Haltetrokar. Die Arbeitstrokare werden unter Sicht entfernt, im Bereich des Nabels erfolgt ein Fascienverschluss und Hautnähte. Eine laparoskopisch durchgeführte intraoperative Cholangiographie wurde in dem hier untersuchten Krankengut nicht durchgeführt.

1.5.4.3 Choledochusrevision

In etwa 15% der Gallensteinoperationen ist mit Gallengangssteinen zu rechnen. Beim prae- oder intraoperativen Nachweis oder beim nicht auszuschließenden Verdacht besteht die Indikation zur operativen Gallengangsrevision. Im Regelfall ist die chirurgische Entfernung von Gangsteinen ein Bestandteil der Gallensteinoperation mit dem primären Ziel der Entfernung der Gallenblase. Die erfolgte Gallengangsrevision wird grundsätzlich mit einer Cholangiographie oder Cholangioskopie zur Kontrolle der Durchgängigkeit der Papille und der Steinfreiheit abgeschlossen. Von der Cysticusmündung ausgehend wird der Serosaüberzug über dem Gallengang in Richtung auf die laterale Duodenalwand durchtrennt. Dies geschieht im vorgesehenen Inzisionsbereich.

Die Inzision der Gallengangsvorderwand erfolgt mit feinem Skalpell. Die Inzision wird zwischen zwei Haltefäden gelegt und ist 15 bis 20 mm lang. Ein bereit gehaltener Sauger entfernt überfließende Galle. Einzelne, zuvor durch Cholangiographie sicher erfasste und möglicherweise tastbare Konkremente lassen sich im Idealfall mit einer Faszange oder einem Steinlöffel packen und ohne weitere Maßnahmen extrahieren.

Kleinere Konkremente im terminalen Gallengang lassen sich oft durch Spülung mobilisieren und entfernen. Dazu wird ein locker in das Gallengangslumen passender Katheter mit aufgesetzter Spritze (mindestens 10 ml) in den terminalen Gallengang eingeführt und körperwarmer, sterile physiologische Kochsalz-Lösung unter Druck eingespritzt. Die zurückströmende Flüssigkeit fördert dann oft die Konkremente in den Bereich der Gallengangsinzision oder sie lassen sich anschließend instrumentell (Spezialzangen oder -löffel) extrahieren.

Zur instrumentellen Kontrolle der Durchgängigkeit des terminalen Gallenganges und der Papille wird eine Gallensonde unter palpatorischer Kontrolle der linken Hand durch den terminalen Gallengang und die Papille bis ins Duodenum geführt. Die Sondenspitze hat die Papille nur dann sicher passiert, wenn man sie durch die über ihr angespannte, der Papille gegenüber liegende Duodenalwand metallendurchschimmern sieht.

Das Ergebnis der Steinextraktion wird cholangioskopisch kontrolliert. Hierzu wird das Cholangioskop in Richtung auf die Papille vorgeschoben, bis die Papille sichtbar ist. Unter langsamer Retraktion kommt der distale Gallengang zur Darstellung. Anschlie-

ßend Einführung leberwärts, Inspektion des Ductus hepaticus, der Bifurkation und der Eingänge in die Segmentgallengänge. Erst nach sicherer Steinfreiheit und Durchgängigkeit der Gallenwege kann die Gallengangsinzision verschlossen werden. Ein T-Drain, in der Regel Nr. 3 bis 3,5 wird so zugeschnitten, dass das Querrohr in eine Rinne umgewandelt wird. Der obere und untere Querrinnenschenkel ist je 20 bis 30 mm lang. Die sichere Position des intrakanalikulären Anteils des T-Drains ist gewährleistet, wenn der Drainschaft sich leicht hin und her bewegen lässt. Bei der abschließenden Gallengangsnaht wird der lange T-Drain-Schenkel in den oberen Winkel der Gallengangsinzision positioniert. Die Naht mit monofilem, resorbierbarem, atraumatischem Faden 4 bis 5 x 0 beginnt am entgegengesetzten Ende der Inzision. Der Nahtabstand beträgt 3 mm, die Nähte fassen die Gallengangsschleimhaut möglichst knapp. Die abschließende Injektion von physiologischer Kochsalz-Lösung in das T-Drain unter leichtem Druck kontrolliert die Dichtigkeit der Naht. Danach kann die cholangiographische Kontrolle erfolgen. Eine große Anzahl von Steinen, ihre intrahepatische oder intrapapilläre Lokalisation können die restlose Entfernung erheblich erschweren [54].