

Gallensteine – Diagnostik

R. Jakobs, J. F. Riemann

Medizinische Klinik C, Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH



Gallensteine sind in den Industrieländern ein häufiger Befund mit einer Prävalenz von etwa 10%. Alleine in Deutschland ist also mit etwa 8 Millionen Gallensteinträgern zu rechnen. Wie aus mehreren epidemiologischen Untersuchungen in europäischen Industrienationen ersichtlich ist, steigt die Prävalenz altersabhängig an und erreicht bei über 50-jährigen Frauen etwa 15–40% (3, 10, 16).

Gallensteine können nach Lokalisation und Zusammensetzung des Steinmaterials eingeteilt werden. Je nach Steinlokalisation wird zwischen *Cholezystolithiasis*, *Choledocholithiasis* (Stein in den extrahepatischen Gallenwegen) und der in Europa seltenen – in bestimmten Regionen Asiens hingegen endemischen – *Hepatoolithiasis* (Steine in den intrahepatischen Gallenwegen) unterschieden.

In unseren Breiten handelt es sich in etwa 80% der Fälle um so genannte *Cholesterin-* (genauer cholesterinreiche) Steine. Braune und schwarze *Pigment-* (*Bilirubin-*) Steine stehen demgegenüber mit nur etwa 20% deutlich zurück.

Cholezystolithiasis

Pathogenese der Gallensteinbildung und Risikofaktoren

Die Pathogenese der Gallensteinbildung ist vielschichtig. Drei Faktoren spielen eine entscheidende Rolle: eine erhöhte *Lithogenität* der Galle, pathologische *Nukleationsmechanismen* und eine gestörte *Motilität* der Gallenblase.

Insbesondere bei Patienten mit Gallenblasensteinen konnte ein *erhöhter lithogener Index*, definiert als Quotient aus den molaren Konzentrationen von Cholesterin einerseits und Phospholipiden und Gallensäuren andererseits, in der Gallenflüssigkeit nachgewiesen werden. Ein Index von über 1 bedeutet eine Cholesterinübersättigung der Galle, damit indirekt ein erhöhtes Risiko der Nukleation von Cholesterinkristallen und zur Gallensteinbildung.

Bei der Entstehung von Pigmentsteinen scheint die Cholesterinübersättigung der Galle keine Rolle zu spielen. Entscheidend ist hingegen ein vermehrter Anfall von unkonjugiertem

Gallensteine – der konkrete Fall

Anamnese und klinischer Befund: Ein 80-jähriger Patient wurde wegen eines seit etwa 3 Wochen bestehenden schmerzlosen Ikterus stationär aufgenommen. Der Mann klagte über Inappetenz, Juckreiz und einen Gewichtsverlust von 3 kg innerhalb der letzten 14 Tage. Der Stuhl war entfärbt, der Urin dunkel. Bis auf eine chronische Bronchitis nach langjährigem Nikotinabusus bestanden keine Vorerkrankungen.

Bei der körperlichen Untersuchung zeigten sich ein deutlicher Haut- und Sklerenikterus sowie Kratzeffloreszenzen an Stamm und Extremitäten. Die Bauchdecken waren weich und die Peristaltik regelrecht. Bei der Palpation des Abdomens bestand kein Druckschmerz, die rektal gemessene Körpertemperatur betrug 36,5° C.

Untersuchungen: Laborchemisch standen die Erhöhung von γ -GT (456 U/l) und alkalischer Phosphatase (972 U/l) sowie eine Hyperbilirubinämie (12,3

mg/dl) im Vordergrund. Die Leukozytenzahlen im peripheren Blutbild sowie das C-reaktive Protein waren normal.

Sonographisch war eine Cholezystolithiasis mit 2 Konkrementen von 12 mm, bzw. 19 mm bei normaler Gallenblasenwand nachweisbar. Der extrahepatische Gallengang (DHC) war dilatiert auf einen Durchmesser von 13 mm. Im Gallengang war präpapillär eine echoreiche Formation ohne Schallschatten darstellbar, hilusnah eine steinverdächtige Struktur mit einem Durchmesser von 20 mm mit angedeutetem Schallschatten.

Therapie und Verlauf: Unter dem Verdacht »Verschlussikterus bei Choledocholithiasis« wurde eine endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) durchgeführt. Die Papille war sehr prominent im Sinne einer sogenannten Steinpapille bei präpapillär inkarziertem Stein. Die primäre Intubation des Gallengangs mit dem Kontrastmittelkatheter gelang nicht. Nach precut-Papillotomie der

Papille mit dem Nadelmesser konnte der DHC selektiv kanüliert werden. Die Papillotomie wurde mit einem Standardpapillotom maximal erweitert. Danach entleerte sich bereits spontan ein Stein von etwa 8 mm Durchmesser in das Duodenum. Bei der Anfärbung des Gallenganges über einen Ballonkatheter war ein weiteres großes Konkrement im proximalen DHC nachweisbar, das primär nicht zu mobilisieren und daher nicht mit dem Lithotripterkorb einzufangen war. Mittels fluoroskopisch gesteuerter Laserlithotripsie wurde der komplizierte Gallengangsstein weitgehend fragmentiert und die Fragmente anschließend komplett extrahiert. Eine Cholezystektomie wurde abgelehnt.

Der heute 82-jährige Patient ist seit 2 Jahren beschwerdefrei und ohne Anhalt für eine Rezidivcholedocholithiasis bei weiterhin nachweisbarer asymptomatischer Cholezystolithiasis.

Dr. Ralf Jakobs, Prof. Dr. J.F. Riemann, Ludwigshafen

Tab.1 Typische Risikofaktoren der Cholezystolithiasis.

- Lebensalter (> 50 Jahre)
- Geschlecht (weiblich : männlich ca. 2:1)
- Familiäre Belastung (Mutter und/oder Vater)
- Ethnische Zugehörigkeit (z.B. Pima-Indianer (USA))
- Adipositas
- Besondere Situationen: Schwangerschaft, rapider Gewichtsverlust, längerdauernde parenterale Ernährung, postmenopausale Östrogensubstitution, Therapie mit Fibraten
- Andere Erkrankungen: Leberzirrhose, Erkrankungen des terminalen Ileum (M. Crohn, Ileozökalresektion), Diabetes mellitus

Tab.2 Mögliche Komplikationen der Cholezystolithiasis.

- Akute Cholezystitis
- Chronische Cholezystitis
- Gallenblasenhydrops bei Zystikusverschlussstein
- Gallenblasenempyem
- Gallenblasenperforation
- Steinabgang mit biliärer Pankreatitis
- Steinpenetration mit Gallensteinileus oder Bouveret-Syndrom (Impaktation im Bulbus duodeni)
- Mirizzi-Syndrom (Verschlussikterus durch Gallengangs-kompression bei Zystikusstein)

Bilirubin in der Galleflüssigkeit, wie er bei chronischer Hämolyse und Gallenwegsinfektionen (Dekonjugation von glukuronidiertem Bilirubin durch bakterielle β -Glukuronidase) festgestellt werden kann.

In verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen konnte eine Vielzahl von Risikofaktoren für die Gallensteinbildung aufgezeigt werden (**Tab.1**). Neben nicht beeinflussbaren Faktoren (z.B. Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit) (2) spielen auch eine ganze Reihe sekundärer Faktoren, wie Adipositas und bestimmte medikamentöse Therapien (2,4,12), eine Rolle, deren Beeinflussung prophylaktische Ansätze bieten könnte.

Klinische Symptomatik

Etwa 70–80% der Gallensteinträger sind bei Diagnosestellung asymptomatisch (6). Bei etwa 20% der Steinträger kommt es zu Symptomen und nur in wenigen Prozent der symptomatischen Betroffenen zu Komplikationen (**Tab.2**) (6, 10, 13).

Die klassische Symptomatik der Cholezystolithiasis – die »Gallenkolik«- manifestiert sich durch wellenförmige Schmerzen im rechten Oberbauch, die insbesondere durch Zufuhr fettreicher Speisen und Getränke ausgelöst werden. Gallenkoliken treten aber nur in einem geringen Teil der Gallensteinträger auf.

Aus verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen geht hervor, dass gut erinnerliche Schmerzattacken mit einer Dauer über 15 Minuten im rechten und mittleren Oberbauch mit Ausstrahlung in den Rücken und/oder die rechte Schulter als typisch für die symptomatische Cholezystolithiasis gelten können (2, 13).

Häufiger werden von Gallensteinträgern unspezifische Symptome (z.B. Druck- und Völlegefühl im Ober- und Mittelbauch, Inappetenz für fette Speisen, Meteorismus etc.) angegeben, die auf das Vorliegen einer funktionellen Störung im Sinne eines Reizdarms oder eines Reizmagens hinweisen und **nicht** mit der Prävalenz der Cholezystolithiasis assoziiert sind (5, 10, 13, 16).

Das Auftreten eines Ikterus oder einer akuten biliären Pankreatitis sind Hinweise für einen Steinabgang aus der Gallenblase in den Ductus choledochus und erfordern gegebenenfalls eine weiterführende Diagnostik (s. auch Choledocholithiasis).

Diagnostik

Die *klinische Untersuchung* ist beim asymptomatischen Patienten wie beim symptomatischen Patienten ohne Komplikationen meist unergiebig.

Bei akuter Cholezystitis hingegen sind oft eine Abwehrspannung im rechten Oberbauch, Fieber und Schmerzen nachweisbar. Die schmerzbedingte Inspirationshemmung bei Palpation im rechten Oberbauch (*Murphy's sign*) ist typisch.

Das Verfahren der Wahl zur bildgebenden Diagnostik von Gallenblasensteinen ist die *abdominelle Sonographie* (13,17). Mit 3,5 MHz- bis 5 MHz-Schallköpfen gelingt die Steindetektion in über 95%(17). Zusätzlich erhält man bei dieser weit verfügbaren und kostengünstigen Technik Informationen über die Gallenblasenmorphologie (Cholezystitis? Tumor?) und die Gallenwege (Choledocholithiasis?). Die sonographische Messung der Gallenblasenfunktion nach einer definierten Reizmahlzeit kann zur Therapieplanung hilfreich sein (13).

Radiologische Untersuchungen sind beschränkt auf spezielle Fragestellungen, wie z.B. den Ausschluss von Steinverkalkungen vor oraler Litholyse oder extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie. Die Röntgenzielaufnahme ist meist unergiebig, da etwa 70% der Gallenblasensteine keine Verkalkungen aufweisen und somit nicht zur Darstellung kommen. Die Computertomographie kann neben der Frage nach Steinverkalkungen Zusatzinformationen zur Gallenblasenmorphologie und umliegenden Strukturen geben, ist aber meist nicht erforderlich. Die intravenöse Cholangiographie ist wegen der beschränkten Aussagekraft und den möglichen Kontrastmittelnebenwirkungen (z.B. Allergie, Hyperthyreose) im Zeitalter von Ultraschall und Kernspintomographie nicht mehr zeitgemäß (7,17).

Die Indikation zur **endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP)** in der Diagnostik der Cholezystolithiasis beschränkt sich wegen des potenziellen Risikos dieser Untersuchung auf die Patienten, bei denen nach diagnostischen Parametern eine interventionsbedürftige Choledocholithiasis wahrscheinlich ist.

kurzgefasst: Die Prävalenz der Cholezystolithiasis wird in Deutschland auf etwa 10% geschätzt. Nur etwa zwanzig Prozent der Gallensteinträger sind symptomatisch. Typische Symptome sind Schmerzattacken (über 15 min. Dauer) im rechten und mittleren Oberbauch, mit Ausstrahlung in den Rücken und/oder die rechte Schulter. Die *abdominelle Sonographie* ist das Verfahren der Wahl zur Diagnostik der Cholezystolithiasis und erlaubt zudem die Beurteilung, ob Komplikationen wie eine akute Cholezystitis oder Choledocholithiasis vorliegen. Radiologische Verfahren sind meist verzichtbar, bzw. auf spezielle Fragestellungen (z. B. Ausschluss verkalkter Steine vor oraler Lysetherapie) beschränkt.

Tab.3 Typische Komplikationen der primären Hepatolithiasis.

- rekurrende eitrige Cholangitis
- biliäre Sepsis
- Leberabszess
- Thrombophlebitis des Pfortadersystems
- Fibrosierung der intrahepatischen Gallenwege
- Lebersegmentatrophie
- Leberzirrhose
- Cholangiozelluläres Karzinom (?)

Cholangiolithiasis

In den westlichen Industrienationen werden bei etwa 15% der Patienten zum Zeitpunkt Cholezystektomie Gallengangssteine vorgefunden (18). Es findet sich eine altersabhängige Zunahme der Prävalenz auf bis zu 50% bei über 80-jährigen Patienten. In unseren Breiten sind diese Steine meist in den extrahepatischen Gallenwegen, als sogenannte *Choledocholithiasis* vorzufinden. In den meisten Fällen ist dabei eine Migration von Steinen aus der Gallenblase anzunehmen (sogenannte sekundäre Gallengangssteine).

Primär intrahepatische Steine (*Hepatolithiasis*) sind in westlichen Ländern selten, in bestimmten ostasiatischen Regionen hingegen endemisch. So wird die Prävalenz intrahepatischer Steine in Taiwan aus einer epidemiologischen Langzeitbeobachtung an 17182 Patienten auf 20,3% der Patienten zum Zeitpunkt der Cholezystektomie beziffert (19).

Andere Studiengruppen beziffern die Prävalenz auf bis zu 45% zum Zeitpunkt der CHE (11). Prädisponierende Faktoren für die primäre Hepatolithiasis scheinen biliäre Infektionen, genetische Disposition und möglicherweise auch nutritive Elemente zu sein (9, 20).

Klinische Symptomatik

Das klinische Beschwerdebild der Patienten mit Cholangiolithiasis ist variabel. Etwa 10–20% der Patienten scheinen im Verlauf asymptomatisch zu bleiben (13).

Typische Zeichen der Choledocholithiasis sind biliäre Koliken, biliäre Pankreatitis und Ikterus – bedingt durch eine steinbedingte Abflussbehinderung aus den Gallenwegen. Seltener manifestiert sich ein Gallengangstein durch eine eitrige Cholangitis mit der typischen Charcot-Trias (Oberbauchschmerzen, Fieber, Ikterus).

Die Symptomatik der Hepatolithiasis ist komplexer (Tab.3) (9, 11). Oft stehen rezidivierende Fieberschübe im Vordergrund, im Einzelfalle kann es zur Ausbildung einer sekundären biliären Zirrhose mit ihren konsekutiven Veränderungen kommen. Das gehäufte Auftreten intrahepatischer Gallengangskarzinome bei asiatischen Patienten mit Hepatolithiasis wird diskutiert.

Diagnostik

Die klinische Untersuchung ist im Intervall oft unergiebig, bei akuter Cholangitis sind Fieber, Ikterus und ein Druckschmerz im rechten Oberbauch wegweisend.

Laborchemische Hinweise auf das Vorliegen von Gallengangssteinen ergeben die cholestaseanzeigenden Enzyme (1, 15).

**Abb.1** Typisches sonographisches Bild der Choledocholithiasis. Echo-reiche Struktur im Gallengang mit angedeutetem Schallschatten.**Abb.2** Endoskopischer Aspekt der Steinpapille.

Die höchste Sensitivität scheint eine erhöhte γ -GT (15) oder die alkalische Phosphatase zu haben. Eine Hyperbilirubinämie findet sich klassischerweise beim Verschlussikterus.

Bildgebendes Verfahren der Wahl ist die *abdominelle Sonographie* (13, 17). Gallensteine lassen sich dabei in Abhängigkeit von Größe und Lokalisation bei etwa 50 – 80% der Patienten nachweisen (Abb.1). Oft ist auch nur eine Dilatation der extra- und oder intrahepatischen Gallenwege oder eine begleitende Cholezystolithiasis als indirekter Hinweis auf eine Cholangiolithiasis darstellbar.

Der Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik ist nach wie vor die *endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie* (ERCP) (13). Vorteile der ERCP sind die genaue Identifika-

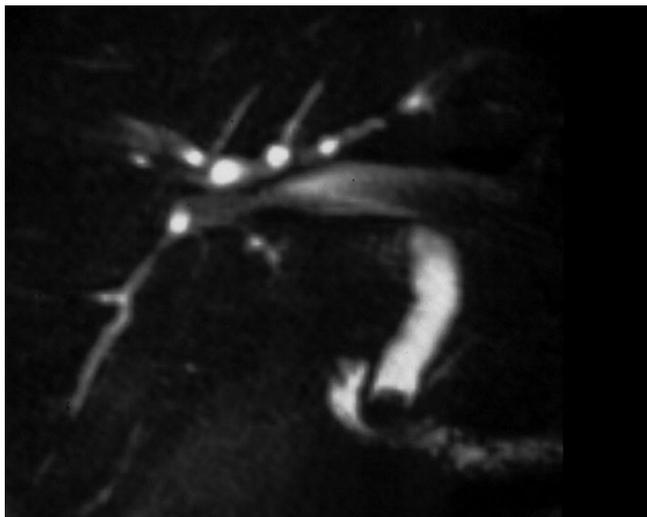


Abb.3 Magnetresonanzcholangiopankreatikographie (MRCP) eines Patienten mit Choledocholithiasis.

tion auch kleiner Steine und die Option zur Therapie in gleicher Sitzung (**Abb.2**). Wegen der potenziellen Komplikationen der diagnostischen ERCP, insbesondere dem Risiko der akuten Pankreatitis, ist bei unklaren Konstellation in Labor- und Ultraschalluntersuchung der primäre Einsatz non-, bzw. semiinvasiver Verfahren wie der MRCP oder der Endosonographie sinnvoll.

Durch die Optimierung der Bildgebungssoftware in den letzten Jahren können Steine mit der *Magnetresonanzcholangiographie* mit einem Durchmesser über 5mm mit großer Sicherheit nachgewiesen werden (**Abb.3**). Zusätzlich sind per MRT Informationen über die intrahepatischen Gallenwege und begleitende Gallengangsveränderungen, z.B. Stenosen, periduktale Tumoren verfügbar (8,21).

Die *Endosonographie* ist nach wie vor sehr eingeschränkt verfügbar, erreicht bei entsprechender Kenntnis des Anwenders eine Sensitivität von mehr als 95% für die Detektion auch kleinster extrahepatischer Gallengangssteine (14), bietet aber derzeit keine Therapiemöglichkeit.

Andere Verfahren wie die Intraduktale Sonographie, die intravenöse Cholangiographie oder szintigraphische Methoden sind nur begrenzt verfügbar, bzw. heute wegen der eingeschränkten Aussagekraft nicht mehr vorbehaltlos zu empfehlen (7).

kurzgefasst: Die höchste Sensitivität in der laborchemischen Diagnostik der *Cholangiolithiasis* hat die Erhöhung der cholestaseanzeigenden Enzyme γ -GT und alkalische Phosphatase. Die *abdominelle Sonographie* kann in etwa 70% der Fälle die Gallengangssteine nachweisen oder zeigt zumindest indirekte Hinweise, wie eine Erweiterung des Gallenganges. Ist die Diagnose einer Choledocholithiasis sehr wahrscheinlich, ist die endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatographie (ERCP) nach wie vor der Goldstandard in der Sicherung der Diagnose, da sie die Möglichkeit der gleichzeitigen Intervention bietet. Ist die Diagnose einer Choledocholithiasis weniger wahrscheinlich oder besteht keine Möglichkeit zur interventionellen ERCP sind die *Magnetresonanzcholangiographie* (MRC) oder die *Endosonographie* mittlerweile diagnostisches Verfahren der Wahl.

Literatur

- 1 Abboud PA, Malet PF, Berlin JA et al. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 450–455
- 2 Attili AF, Capocaccia R, Carulli N et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis. *Hepatology* 1997; 26: 809–818
- 3 Barbara LC, Sama AMM, Labate F et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione study. *Hepatology* 1987; 7: 913–919
- 4 Caroli-Bosc FX, Le Gall P, Pugliese P et al. Role of fibrates and HMG-CoA-Reductase Inhibitors in Gallstone Formation: Epidemiological Study in an unselected population. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 540–544
- 5 Egbert AM. Gallstone symptoms. Myth of reality. *Postgrad Med* 1991; 90: 119–126
- 6 Heaton FW, Braddon EM, Mountford RA et al. Symptomatic and silent gallstones in the community. *Gut* 1991; 32: 316–320
- 7 Holzinger F, Baer HU, Wildi S, Vock P, Büchler MW. Die Rolle der intravenösen Cholangiographie im Zeitalter der laparoskopischen Cholezystektomie: eine Renaissance? *Dtsch Med Wschr* 1999; 124: 1373–1378
- 8 Holzkecht N, Gauger J, Sackmann M et al. Breath-hold MR cholangiography with snapshot techniques: Prospective comparison with endoscopic retrograde cholangiography. *Radiology* 1998; 206: 657–664
- 9 Jakobs R, Riemann JF. Hepatolithiasis – endoskopisch-interventionelle Therapiemöglichkeiten. *Chir Gastroenterol* 1999; 15: 274–278
- 10 Jorgensen T. Prevalence of gallstones in a Danish population. *Amer J Epidemiol* 1987; 126: 912–921
- 11 Kim MH, Sekijima L, Lee SP. Primary intrahepatic stones. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 540–548
- 12 Kratzer W, Kächele V, Mason RA et al. Gallstone prevalence in relation to smoking, alcohol, coffee consumption and nutrition. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 953–958
- 13 Neubrand M, Sackmann M, Caspary WF et al. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zur Behandlung von Gallensteinen. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 449–468
- 14 Palazzo L, Girollet PP, Salmeron M et al. Value of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of common bile duct stones: Comparison with surgical exploration and ERCP. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 225–231
- 15 Pereira-Lima JC, Jakobs R, Busnello JV et al. The role of serum liver enzymes in the diagnosis of choledocholithiasis. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1522–1525
- 16 Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II. Factors associated with the disease. *Hepatology* 1988; 8: 907–913
- 17 Shea JA, Berlin JA, Escarre LL et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2573–2581
- 18 Sherman SR, Hawes H, Lehman GA. Management of bile duct stones. *Semin Liver Dis* 1990; 10: 205
- 19 Su CH, Lui WY, P'eng FK. Relative prevalence of gallstone diseases in Taiwan. A nationwide cooperative study. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 764–768
- 20 Thistle JL. Pathophysiology of bile duct stones. *World J Surg* 1998; 22: 1114–1118
- 21 Zidi SH, Prat F, Le Guen O et al. Use of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of choledocholithiasis: Prospective comparison with a reference imaging method. *Gut* 1999; 44: 118–122

Korrespondenz

Dr. Ralf Jakobs
Med. Klinik C
Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH
Bremsersstrasse 79
67063 Ludwigshafen
Tel.: 0621/503 4100
Fax: 0621/503 4114