

**PHYSIOLOGIE DER GALLENPRODUKTION UND DES GALLENABFLUSSES ■ Gallensekretion und -zusammensetzung** Die in den Lobuli der Leber gebildete Galle wird in ein komplexes Netzwerk aus Canaliculi, kleinen und größeren Gallengängen sezerniert, die mit den Lymphbahnen und Ästen der Pfortader und Leberarterie in den zwischen den Leberläppchen gelegenen Portalfeldern verlaufen. Diese interlobulären Gallengänge vereinigen sich zu größeren septalen Gallengängen, die nach Zusammenfluss den Ductus hepaticus dexter und den Ductus hepaticus sinister bilden, die sich wiederum zum Ductus hepaticus communis vereinigen. Dieser Hauptgallengang bildet nach Zusammenfluss mit dem Ductus cysticus der Gallenblase den Ductus choledochus, der (häufig nach Vereinigung mit dem Ductus pancreaticus) durch die Papilla Vateri ins Duodenum mündet.

Die in der Leber gebildete Galle ist eine pigmentreiche, isotone Flüssigkeit mit einer Elektrolytzusammensetzung, die der des Blutplasmas ähnelt. Die Elektrolytzusammensetzung der aus der Gallenblase kommenden Gallenflüssigkeit unterscheidet sich von der in der Leber gebildeten Galle dadurch, dass ein Großteil der anorganischen Anionen, das Chlorid und das Bikarbonat über das Epithel der Gallenblase resorbiert worden sind. Durch die Reabsorption von Wasser erhöht sich die Elektrolytkonzentration der Galle auf 3 bis 4 g/dl für die in der Leber gebildete Galle sowie auf 10 bis 15 g/dl im Bereich der Gallenblase.

Die Hauptbestandteile der Gallenflüssigkeit sind nach Gewicht: Wasser (82 %), Gallensäuren (12 %), Lecithin und andere Phospholipide (4 %) sowie nicht verestertes Cholesterin (0,7 %). Zu den weiteren Bestandteilen gehören konjugiertes Bilirubin, Proteine (IgA, Nebenprodukte von Hormonen und andere in der Leber metabolisierte Proteine), Elektrolyte, Schleim und häufig Arzneimittel und ihre Metaboliten.

Die totale tägliche Basalsekretion der hepatischen Galle beträgt etwa 500 bis 600 ml. Die durch Metabolisierung in den Leberzellen anfallenden Stoffwechselprodukte werden in die Gallencanaliculi sezerniert, die mit Mikrovilli ausgekleidet und mit Aktinfilamenten, Mikrokanälchen und anderen kontraktilen Elementen ausgestattet sind. Eine Vielzahl der Gallenbestandteile kann in den Hepatozyten konjugiert werden, während andere Komponenten der Galle, zum Beispiel die primären Gallensäuren, das Lecithin und ein Teil des Cholesterins, neu synthetisiert werden. Drei Mechanismen spielen eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Gallenflusses: (1) ein aktiver Transport der Gallensäuren aus den Hepatozyten in die Canaliculi, (2) ein aktiver Transport von anderen organischen Anionen und (3) die cholangiozelluläre Sekretion. Die Sekretion ist ein durch Sekretin vermittelter und vom cAMP abhängiger Mechanismus, der aus einem aktiven Transport von Natrium und Bikarbonat in die Ductuli resultiert.

Die aktive gerichtete (vektorielle) Sekretion von Gallenbestandteilen aus dem portalen Blut in die Gallengänge wird durch eine Gruppe von polarisierten Transportsystemen auf den basolateralen (sinusoidalen) und den kanalikulären Plasmamembrandomänen der Hepatozyten reguliert. Zwei sinusoidale Wiederaufnahmesysteme für Gallensalze wurden in Menschen kloniert, der Na<sup>+</sup>/Taurin-Kotransporter und das anorganische Anionen transportierende Protein, welches ebenfalls eine Vielzahl von anorganischen Anionen transportiert, die nicht zu den Gallensalzen zählen. Verschiedene ATP-abhängige kanalikuläre Transportsysteme („Export-Pumpen“) wurden identifiziert. Zu den wichtigsten zählen: (1) eine Gallensalz exportierende Pumpe (GSEP); (2) eine Konjugat exportierende Pumpe (MRP2), auch „kanalikulärer multispezifischer Transporter für organische Anionen“ genannt, welche die kanalikuläre Exkretion verschiedener amphiphiler Konjugate steuert, die aus der Phase-II-Konjugation hervorgegangen sind (z. B. Bilirubindiglukuronid); (3) eine Multi-Medikamenten-Export-Pumpe (MDR1) für hydrophobe kationische Komponenten und (4) eine Phospholipid exportierende Pumpe (MDR3). Zudem gibt es Hinweise, dass die zwei Hemitransporter ABCG5/G8 als Paar den primären Bestandteil der kanalikulären Transporter für Cholesterin darstellen. In der kanalikulären Membran gibt es außerdem auch vom ATP unabhängige Transportsysteme, wie den Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Anionentauscher (Isoform 2) für die kanalikuläre Bikarbonatsekretion. Für einige dieser Transportsysteme wurden genetische Defekte identifiziert, die mit verschiedenen Formen von Cholestase oder Defekten der biliären Sekretion assoziiert sind. Die GSEP ist bei der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) vom Typ 2 defekt. Mutationen von MRP2

verursachen das Dubin-Johnson-Syndrom, eine hereditäre Form der konjugierten Hyperbilirubinämie (Kap. 284). Eine defekte MDR3 verursacht die PFIC vom Typ 3. Defekte im Hemitransporter ABCG5/G8, der kanalikulären Transporter für Cholesterin und neutrale Sterine, führen zur Sitosterolämie. Der „Zystische-Fibrose-Transmembranregulator“, welcher auf den Gallengangsepithelzellen vorkommt, ist bei der zystischen Fibrose defekt. Dies könnte mit der beeinträchtigten cholangiozellulären Gallebildung und der chronischen cholestatischen Lebererkrankung assoziiert sein.

**Gallensäuren** Die primären Gallensäuren Cholsäure und Chenodesoxycholsäure werden in der Leber aus Cholesterin synthetisiert, mit Glycin oder Taurin konjugiert und in die Galle ausgeschieden. Die sekundären Gallensäuren, einschließlich der Desoxycholsäure und Lithocholsäure, werden als bakterielle Stoffwechselprodukte aus den primären Gallensäuren im Kolon gebildet. Lithocholsäure wird allerdings in deutlich geringerem Ausmaß im Kolon resorbiert als Desoxycholsäure. Eine weitere sekundäre Gallensäure, die Ursodesoxycholsäure, ein Steroidisomer der Chenodesoxycholsäure, wurde in niedrigen Konzentrationen nachgewiesen. In der normalen Galle beträgt der Quotient aus Glycin- und Taurinkonjugation etwa 3 : 1.

Gallensäuren sind Detergenzien, die oberhalb einer kritischen Konzentration in Wasser gelöst die als *Mizellen* bezeichneten molekularen Aggregate bilden. Cholesterin allein ist kaum löslich in wässriger Lösung. Seine Löslichkeit in der Gallenflüssigkeit hängt sowohl von der Lipidkonzentration als auch von den relativen molaren Anteilen der Gallensäuren und des Lecithins ab. Bei einem normalen Verhältnis dieser Substanzen in der Galle wird die Bildung von löslichen *gemischten Mizellen* gefördert, während es bei Verschiebung des Verhältnisses zu einer Ausfällung von Cholesterinkristallen in der Gallenflüssigkeit kommt.

Zusätzlich zu ihrer Eigenschaft, die biliäre Exkretion des Cholesterins zu ermöglichen, sind Gallensäuren über einen mizellären Transportmechanismus für die normale intestinale Resorption der Nahrungsfette, in erster Linie Cholesterin und fettlöslicher Vitamine, verantwortlich (Kap. 275). Gallensäuren sorgen außerdem als eine entscheidende physiologische Kraft für den hepatischen Gallenfluss und unterstützen den Wasser- und Elektrolyttransport in Dünndarm und Kolon.

**Enterohepatischer Kreislauf** Unter normalen Bedingungen wird die Menge der vorhandenen Gallensäuren effizient aufrechterhalten. Unkonjugierte und zu einem geringeren Anteil auch konjugierte Gallensäuren werden im Verlauf der gesamten Darmpassage durch *passive Diffusion* resorbiert. Quantitativ wichtiger für die Zirkulation der Gallensalze ist jedoch der aktive Transportmechanismus für konjugierte Gallensäuren im distalen Ileum (Kap. 275). Die resorbierten Gallensäuren gelangen in den portalen Blutfluss, werden rasch von den Hepatozyten aufgenommen, rekonjugiert und erneut in die Galle sezerniert (enterohepatischer Kreislauf).

Die Menge des normalen Gallensäurepools beträgt etwa 2 bis 4 g. Während der Verdauung einer Mahlzeit zirkuliert die gesamte Menge mindestens einmal oder sogar mehrfach im enterohepatischen Kreislauf – je nach Menge und Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung. Normalerweise zirkuliert der Gallensäurepool etwa fünf- bis zehnmal pro Tag. Das Ausmaß der intestinalen Resorption erreicht etwa 95 Prozent des Gallensäurepools, sodass der Verlust von Gallensäuren mit dem Stuhl im Bereich von 0,3 bis 0,6 g pro Tag liegt. Der Verlust mit dem Stuhl wird durch die Synthese einer entsprechenden Menge Gallensäure in der Leber kompensiert. Auf diese Weise wird die Menge des gesamten Gallensalzpools konstant gehalten. Die zur Leber zurückströmenden Gallensäuren unterdrücken die hepatische Neusynthese von primären Gallensäuren aus Cholesterin durch Hemmung des Steuereozym 7 $\alpha$ -Hydroxylase. Während der Verlust von Gallensalzen mit dem Stuhl normalerweise durch eine erhöhte hepatische Synthese ausgeglichen wird, kann die maximale Syntheseleistung von etwa 5 g täglich bei einer deutlichen Störung der intestinalen Rückresorption der Gallensalze nicht ausreichend sein, um den Gallensäurepool wieder aufzufüllen.

**Gallenblasen- und Sphinkterfunktion** Im Hungerzustand stellt der Oddi-Sphinkter für den Fluss der Galle aus dem Ductus choledochus in das Duo-

denum eine Zone hohen Widerstandes dar. Diese tonische Kontraktion hat die Funktion, (1) den Reflux von Duodenalinhalt in den Gallen- und Pankreasgang zu verhindern und (2) für die Füllung der Gallenblase zu sorgen. Der wichtigste Faktor, der die Entleerung der Gallenblase kontrolliert, ist das Peptidhormon Cholecystokin (CCK), das von der duodenalen Mukosa als Reaktion auf mit der Nahrung aufgenommene Fette und Aminosäuren ausgeschüttet wird. Cholecystokin bewirkt (1) eine kräftige Kontraktion der Gallenblase, (2) eine Tonusabnahme des Sphinkters Oddi und (3) eine Steigerung des Flusses von Gallenbestandteilen ins Duodenum.

Die hepatische Galle wird in der Gallenblase durch eine energieabhängige, transmurale Resorption von Wasser und Elektrolyten „konzentriert“. Der annähernd vollständige Gallensäurepool kann nach einer nächtlichen Hungerperiode in der Gallenblase gespeichert und mit der ersten Mahlzeit in das Duodenum abgegeben werden. Das normale Fassungsvermögen einer Gallenblase beträgt 30 ml.

## ERKRANKUNGEN DER GALLENBLASE

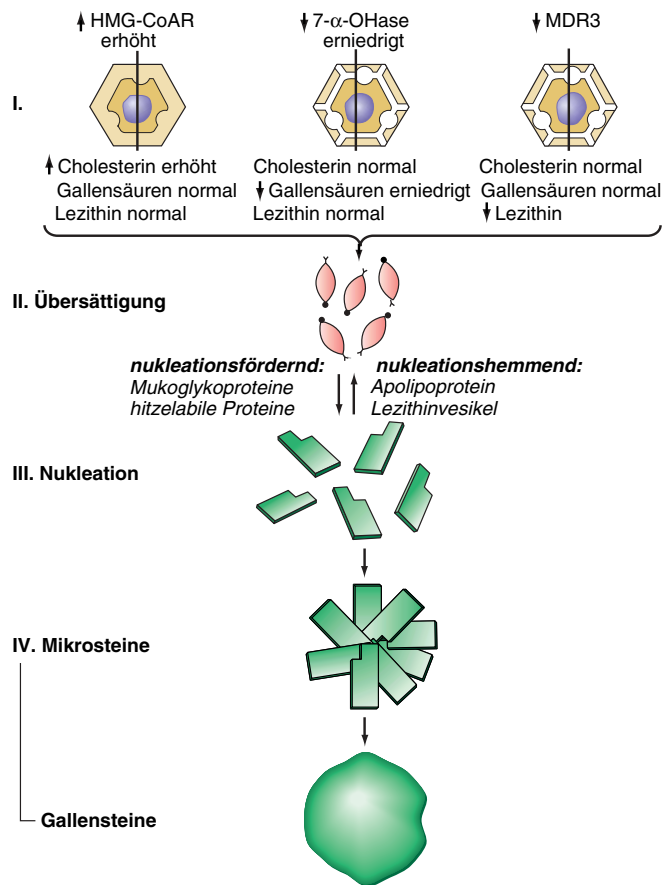
**ANGEBORENE ANOMALIEN** Anomalien des Gallensystems, also Abweichungen in Anzahl, Größe und Form der Gallengänge, können bei 10 bis 20 Prozent der Bevölkerung auftreten. Dazu gehören beispielsweise eine Gallenblasenagenese, -duplikationen, rudimentäre oder übergroße „Riesen“-Gallenblasen und Divertikel. Die *phrygische Mütze* ist eine klinisch harmlose Variante, bei der ein inkomplettes oder komplettes Septum oder eine Falte den Fundus vom Korpus trennt. Abweichungen der Lage und der Aufhängung, beispielsweise die linksseitige Gallenblase, die intrahepatische, die retroperitoneale gelegene oder die flottierende Gallenblase, sind nicht selten. Die letztgenannte Variante prädisponiert für akute Torsion, Volvulus und Einklemmung der Gallenblase.

**GALLENSTEINE ■ Pathogenese der Gallensteinbildung** Die Prävalenz von Gallensteinen ist in den meisten westlichen Ländern hoch. Serielle Autopsien haben gezeigt, dass in den USA bei mindestens 20 Prozent der Frauen und acht Prozent der Männer über 40 Jahren Gallensteine nachweisbar waren. Es wird geschätzt, dass mindestens 20 Millionen Menschen in den USA Gallensteine haben und jährlich etwa eine Million neue Fälle von Cholelithiasis hinzukommen.

Gallensteine sind kristalline Strukturen, die durch Verklumpung oder Anlagerung von normalen oder atypischen Gallenbestandteilen entstehen. Diese Steine werden in zwei große Gruppen unterteilt. Cholesterinsteine machen etwa 80 Prozent aus, die restlichen 20 Prozent der Gallensteine sind Pigmentsteine. Cholesteringallensteine bestehen in der Regel zu über 50 Prozent aus Cholesterinmonohydrat und einem Gemisch aus Kalziumsalzen, Gallenfarbstoffen, Proteinen und Fettsäuren. Pigmentgallensteine enthalten überwiegend Kalziumbilirubin und weniger als 20 Prozent Cholesterin.

**CHOLESTERINSTEINE UND GALLENSLUDGE („SCHLAMM“)** Cholesterin ist schlecht wasserlöslich und bedarf in wässriger Lösung der Hilfe von Mizellen oder Vesikeln, die beide ein zweites Lipid benötigen, um das Cholesterin zu dispergieren. Als monolamelläre zweischichtige Vesikel werden Cholesterin und Phospholipide in die Galle sezerniert. Durch die Gallensäuren werden diese Vesikel in gemischte Mizellen verwandelt, welche Gallensäuren, Phospholipide und Cholesterin enthalten. Kommt es zu einem Überschuss an Cholesterin im Verhältnis zu Phospholipiden und Gallensäuren, so bleiben instabile Cholesterinvesikel erhalten, die zu großen multilamellären Vesikeln verschmelzen, aus denen Cholesterolkristalle ausfallen (Abb. 292-1).

Es gibt verschiedene wichtige Mechanismen, die zur Entstehung einer lithogenen (steinbildenden) Galle führen. Der wichtigste ist die gesteigerte biliäre Sekretion von Cholesterin. Dies kann mit Übergewicht, hochkalorischer Ernährung oder der Einnahme von Arzneimitteln (z. B. Clofibrat) assoziiert sein. Eine gesteigerte Cholesterinsekretion kann ebenfalls aus einer gesteigerten Aktivität der Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A(HMG-CoA)-Reduktase, dem Steuerenzym der hepatischen Cholesterinsynthese, oder einer gesteigerten hepatischen Aufnahme von Cholesterin aus dem Blut resultieren. Bei Gallensteinpatienten führt über die Nahrung aufgenommenes Cholesterin noch zur Steigerung der eigenen Cholesterinsekretion. Dies geschieht bei gallensteinfreien Patienten mit cholesterinreicher Ernährung nicht. Außer den Umweltfaktoren, wie hochkalorischer und cholesterinreicher Ernährung, spielen *genetische Faktoren* bei der Hypersekretion von Cholesterin und der Bildung von Gallensteinen eine wichtige Rolle. Unter Verwandten ersten Grades von Gallensteinträgern und in bestimmten ethnischen Bevölkerungsgruppen



**ABBILDUNG 292-1** Schematische Darstellung der Pathogenese der Gallensteinbildung. Faktoren, welche das Verhältnis von Cholesterin zu Gallensäuren und Phospholipiden (Lezithin) steigern, begünstigen die Bildung von Gallensteinen. HMG-CoAR = Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; 7 $\alpha$ -OHase = Cholesterin-7 $\alpha$ -Hydroxylase; MDR3 = Multidrug-Resistance-assoziiertes Protein 3 (oder Phospholipid-Exportpumpe)

pen, wie unter den nordamerikanischen sowie den chilenischen Indianern und unter den iberostämmigen Chilenen, wurde eine höhere Prävalenz für Gallensteine gefunden. Für einige dieser Populationen wurde durch Analyse mitochondrialer DNS ein gemeinsames genetisches Merkmal identifiziert. Bei einigen Patienten kommt es zudem zu einer gestörten Konversion von Cholesterin zu Gallensäuren in der Leber mit Erhöhung des lithogenen Cholesterin/Gallensäuren-Verhältnisses. Kürzlich wurden Mutationen im *CYP7A1*-Gen identifiziert, die zu einem Defekt des Enzyms 7 $\alpha$ -Hydroxylase führen. Dieses Enzym katalysiert den ersten Schritt des Cholesterinabbaus und der Gallensäurensynthese. Homozygote Merkmalsträger leiden an Hypercholesterinämie und Gallensteinen. Da dieser Phänotyp auch bei Heterozygoten auftritt, scheinen Mutationen im *CYP7A1*-Gen die Anfälligkeit für Cholesteringallensteine in der Bevölkerung zu erhöhen. Mutationen im *MDR3*-Gen, welches für die Phospholipid-Export-Pumpe in der kanalikulären Membran der Hepatozyten kodiert, führen zu einer gestörten Phospholipidsekretion. Dies wiederum führt zu einer Cholesterinübersättigung der Galle und zur Bildung von Gallensteinen in der Gallenblase sowie in den Gallengängen. Somit kann ein Überschuss von Cholesterin im Verhältnis zu den Gallensäuren und Phospholipiden in der Gallenflüssigkeit eine Hypersekretion des Cholesterins oder eine Hyposekretion der Gallensäuren verursachen. Eine zusätzliche Störung des Gallensäurestoffwechsels, die wahrscheinlich zu einer Übersättigung der Galle mit Cholesterin führt, ist die gesteigerte Umwandlung von Cholsäure in Desoxycholsäure mit Ersatz der Cholsäurepools durch den vergrößerten Desoxycholsäurepool. Diese Störung resultiert möglicherweise aus der vermehrten Dehydroxylierung der Cholsäure und der gesteigerten Resorption der neu entstandenen Desoxycholsäure. Eine vermehrte Desoxycholsäure-Sekretion wird mit der Hypersekretion von Cholesterin in die Galle in Verbindung gebracht.

Obwohl die Sättigung der Gallenflüssigkeit mit Cholesterin eine wichtige Grundvoraussetzung für die Entstehung von Gallensteinen ist, ist sie allein nicht ausreichend, in vivo zu einer Ausfällung des Cholesterins zu führen. Die