

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II Großhadern
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Burkhard Goeke

**Chronische entzündliche Veränderungen der Gallenblasenwand
bei Cholezystolithiasis und deren Einfluss auf die Komposition
der Blasengalle bei Patienten mit
Cholesterin-/ Mischsteinen oder Pigmentsteinen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Matthias Kamp
aus Lippstadt

2006

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter:
Prof. Dr. D. Jüngst

Mitberichterstatter:
Prof. Dr. A. Mayerhofer
Prof. Dr. W. Heldwein
Prof. Dr. J. Müller-Höcker

Dekan:
Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung:
16. März 2006

INHALTSVERZEICHNIS

1. ALLGEMEINER TEIL		Seite
1.1.	Einleitung.....	1
1.2.	Die Gallenblase und extrahepatische Gallengänge.....	1
1.3.	Gallensteine.....	5
1.3.1.	Der Cholesterin Stein.....	7
1.3.2.	Der Pigmentstein.....	8
1.3.2.1.	Schwarze Pigmentsteine.....	8
1.3.2.2.	Braune Pigmentsteine.....	9
1.4.	Komposition der Blasengalle.....	9
1.4.1.	Cholesterin.....	9
1.4.2.	Gallensäuren.....	10
1.4.3.	Phospholipide.....	11
1.4.4.	Protein.....	11
1.4.5.	Mucus.....	12
1.4.6.	Galleschlamm (Sludge).....	12
1.5.	Cholezystitis.....	13
1.5.1.	Akute Cholezystitis.....	14
1.5.2.	Chronische Cholezystitis.....	15
2. MATERIAL UND METHODEN.....		17
2.1.	Aufgabenstellung.....	17
2.2.	Vorbereitung der Proben.....	17
2.2.1.	Probengewinnung.....	17
2.2.2.	Vorbereitung der Galleflüssigkeit und der Steine zur weiteren Bestimmung.....	18
2.2.3.	mikroskopische Untersuchung.....	18
2.2.4.	chemische und biochemische Analysen der nativen Gallenflüssigkeit.....	19
2.2.4.1.	Phospholipide.....	19

2.2.4.2.	Cholesterin.....	20
2.2.4.3.	Cholesterin im Gallenstein.....	21
2.2.4.4.	Gallensäuren.....	22
2.2.4.5.	Berechnung des Cholesterinsättigungsindex.....	23
2.2.4.6.	Berechnung der Gesamtlipidkonzentration.....	24
2.2.4.7.	Protein.....	25
2.2.4.8.	Mucin.....	26
2.2.5.	statistische Methoden.....	28
2.2.6.	Vorbereitung der histologischen Proben.....	29
3.	ERGEBNISSE.....	32
3.1.	Studienkollektiv.....	32
3.2.	Steintypen.....	32
3.3.	statistische Auswertung der Ergebnisse.....	33
3.3.1.	Alter und Geschlecht.....	33
3.3.2.	Phospholipide.....	34
3.3.3.	Cholesterin.....	35
3.3.4.	Gallensäuren.....	36
3.3.5.	Cholesterinsättigungsindex.....	37
3.3.6.	Gesamtlipide.....	38
3.3.7.	Protein.....	39
3.3.8.	Mucin.....	40
4.	DISKUSSION.....	42
4.1.	Einleitung.....	42
4.2.	Phospholipide.....	43
4.3.	Cholesterin.....	48
4.4.	Gallensäuren.....	49
4.5.	Protein.....	51
4.6.	Mucin.....	52

4.7.	Gesamtbetrachtung.....	53
5.	ZUSAMMENFASSUNG	59
6.	LITERATURVERZEICHNIS	61
7.	ANHANG 1	70
	tabellarischer Überblick der statistischen Auswertung	
7.1.	ANHANG 2	74
	Auflistung aller Einzelwerte der Untersuchung	

1. Allgemeiner Teil

1.1. Einleitung

Schon Hippokrates von Kos sprach vor 2500 Jahren von der großen Bedeutung eines ausgewogenen Gleichgewichts von Blut, Schleim, gelber und schwarzer Galle für die Gesundheit des Menschen. Er verstand die Krankheit als Ausdruck einer Abweichung vom Gleichgewicht der Körpersäfte, wie sie für ihn in den mannigfachen Krankheitserscheinungen beobachtbar waren (Lichtenthaler C. 1990). Dieses Bild findet sich wieder in den Erkenntnissen moderner Gallenblasenforschung, die den Zusammenhang zwischen der Komposition der Blasengalle und der Steinentstehung deutlich gemacht hat. Paracelsus (1493-1541) sprach von "tartarischen Krankheiten". Darunter verstand er chronische Stoffwechselkrankheiten mit der Tendenz zu Ablagerungen im Körper. So verglich er die Entstehung von Gallensteinen mit der Ausfällung von Weinsteinen in altem Wein.

Das Gallensteinleiden ist seit altersher bekannt und schon bei einer Mumie aus der 21. ägyptischen Dynastie (ca. 1500 v. Chr.) konnten Konkremente nachgewiesen werden. Ebenso fanden sich in der alten persischen Literatur Aufzeichnungen über Gallenwegsleiden. Auch Aristoteles, Vesalius u.a. haben über Gallenwegserkrankungen berichtet (Kühn HA 1979).

1.2. Die Gallenblase und extrahepatische Gallengänge

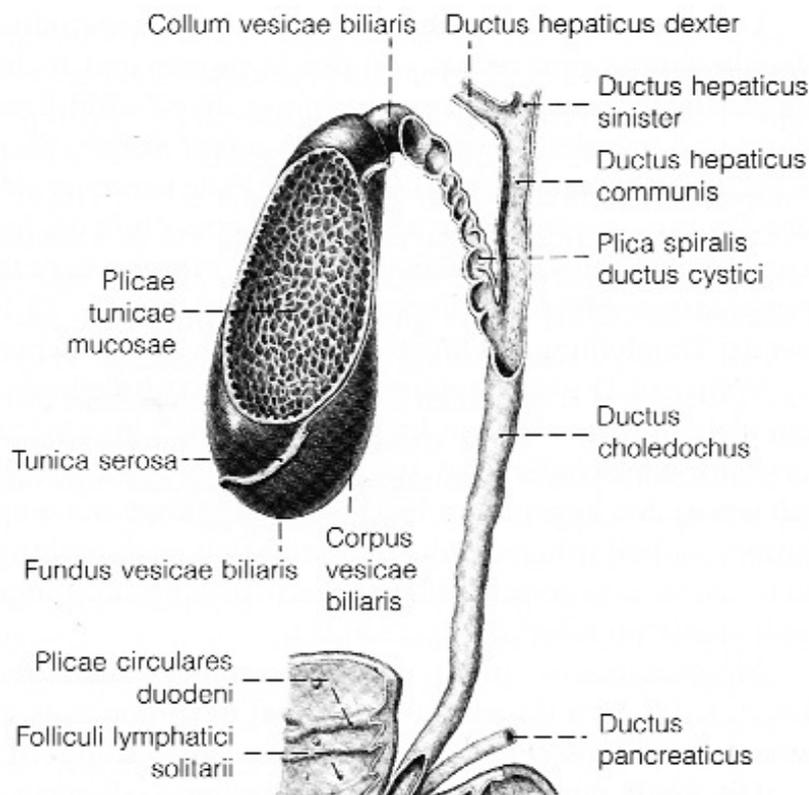
Anatomie

Die Gallenblase ähnelt einer kleinen birnenförmigen Tasche, deren Wände extrem dehnbar sind. Das ca. 8-12 cm lange und 3-4 cm breite Hohlorgan hat ein Fassungsvermögen von 40-70 ml. Es befindet sich an der Unterfläche des rechten Leberlappens in Nachbarschaft zur Pfortader, dem Duodenum und der rechten Kolonflexur.

Das sackförmige Endstück der Gallenblase, der Gallenblasengrund (Fundus) ist

vom Bauchfell überzogen und unterragt die Leber um 1-2 cm. Der Gallenblasenkörper (Corpus) ist mit der Leber verwachsen und verjüngt sich zum Halsteil (Collum), aus dem der Gallenblasengang (Ductus cysticus) hervorgeht. Dieser vereinigt sich mit dem aus der Leber kommenden Lebergallengang (Ductus hepaticus communis) zum Hauptgallengang (Ductus choledochus). Bei 85 % der Menschen mündet er gemeinsam mit dem Ductus pancreaticus im Bereich der Vater Papille in das Duodenum.

Abb.1. Gallenblase und Ductus cysticus des Menschen in einem durch Längsschnitt eröffneten Präparat, Benninghof, Anatomie, Urban u. Schwarzenberg 1994, S. 9



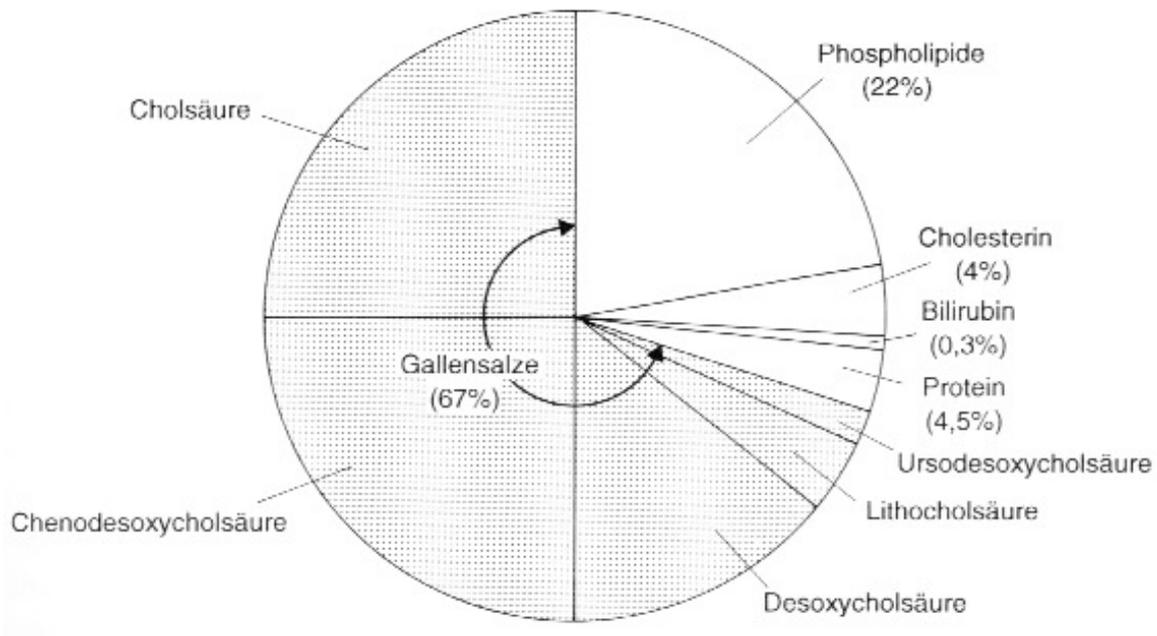
Die Wand der Gallenblase fällt durch eine starke Schleimhautfältelung auf. Die Schleimhaut (Tunica mucosa) besteht aus einem einschichtigen Zylinderepithel mit einem Bürstensaum (Microvilli) und ist nur durch eine dünne Schicht subepithelialen Bindegewebes mit einer Muskelschicht (Tunica muscularis) verbunden. Die Muskelschicht ist scherengitterartig durch spiralig verlaufende, einander überkreuzende Züge von Muskelfasern aufgebaut und kann sich somit gut den unterschiedlichen Füllungszuständen des Organs anpassen. Unter der dünnen

Muskelschicht folgt ein lockeres, mit Fettzellen durchsetztes Bindegewebe, das auf der Oberseite der Gallenblase mit der Leberkapsel zusammenhängt und auf der Unterseite mit Peritonealepithel überzogen ist (Benninghof 1994).

Leber - und Blasengalle

In ihrer Rolle als exokrine Drüse produziert die Leber täglich 500-1000 ml Galle, die z.T. direkt als goldgelbe Lebergalle, oder eingedickt als gelbe bis dunkelgrüne Blasengalle in den Dünndarm fließt. Bei der Galle handelt es sich um eine mizellare, lipidreiche, wässrige Flüssigkeit. Sie besteht aus Molekülen, die

Abb. 2. Gelöste Bestandteile der menschlichen Leber- und Gallenblasengalle (in Gewichtsprozent) Dancygier, Klinische Hepatologie, Springer 2003, S. 71, Tab.4.4.2.



Detergentien ähneln, den Gallensalzen/-säuren, dem Membranlipid Lecithin (ein Phospholipid) und Cholesterin. Außerdem finden sich noch Bilirubinkonjugate, die Bilirubinglucuronide. Sie geben der Galle ihre Farbe. Von den rund 18% festen Gallebestandteilen (82-95% Wasser) sind 65-70% Gallensäuren, 4% Cholesterin und 20-23% Phospholipide. Phospholipide und Cholesterin werden als Gallenlipide zusammengefasst. Bilirubin macht nur 0,3% und Protein nur 4-5% der festen Bestandteile aus (Dancygier 2003).

Die hohen Säulenzellen des Zylinderepithels der Gallenblasenschleimhaut

sezernieren täglich bis zu 20 ml Schleim (Mucus), der die Schleimhaut vor der Galle mit ihrem pH von 6,5 schützt. Sie sind aber auch die Garanten für eine der Hauptfunktionen der Gallenblase. Durch die Resorption von NaCl und H₂O entziehen sie der Galle bis zu 90% ihres Flüssigkeitsvolumens. Aufgrund dieser Rückresorption kann der Druck in der Gallenblase trotz Hinzukommens neuer Gallenflüssigkeit aus der Leber über Stunden konstant gehalten werden. Die 500-1000 ml täglich produzierte primäre Lebergalle werden als 50-100 ml eingedickte sekundäre Galle in den Dünndarm abgegeben. Dabei fließt die Lebergalle bei geschlossenem Sphinkter Oddi rückläufig in die Gallenblase und wird dort auf das 5-10- fache konzentriert.

Funktion

Die zeitgerechte Bereitstellung der Gallenblasengalle für die Verdauung ist das Resultat einer komplizierten Wechselwirkung zwischen Gallenblasenmotilität und dem Tonus der Vaterschen Papille. Die Gallenblase enthält 30-50 ml im Extremfall sogar bis 100 ml Galle. Eine spiralige Schleimhautfalte im Anfangsteil des Ductus cysticus erschwert den passiven Abfluss der Blasengalle, erlaubt aber den Gallezufluss aus dem Ductus hepaticus. Die Gallenblasenfüllung ist dabei nicht das Resultat eines einfachen unidirektionalen Flusses in die Gallenblase, sondern eines den Ausstrom aus der Gallenblase übertreffenden Einstroms von Galle.

Über 50% der Galle befindet sich vorübergehend in der Gallenblase. Bei Nahrungsaufnahme kommt es unter Vermittlung von Sekretin und Cholezystokinin zu einer Erschlaffung des Sphinkter oddi und zu einer Kontraktion der Gallenblasenmuskulatur (Beglinger A. 1992). Auf diese Weise entleert sich bis zu 75% des Gallenblaseninhalts nahrungsinduziert innerhalb von 15-90 min. in den Dünndarm. Auch wenn durch die angeführten Mechanismen eine Koordinierung des Gallenflusses mit der Nahrungsaufnahme stattfindet, entleert sich die Gallenblase zwischen der Nahrungsaufnahme ca. alle 120 Minuten. Auch nach Entfernung der Gallenblase ist die durch Nahrungsaufnahme bewirkte Sekretionssteigerung der Leber genügend groß,

um für eine ausreichende Verdauung von nicht zu großen und fettreichen Mahlzeiten die erforderliche Menge von Gallenflüssigkeit bereitzustellen.

1.3. Gallensteine

Epidemiologie

Die Cholelithiasis ist eine der häufigsten Krankheiten. In Europa und Nordamerika sind ca. 10-15% der Bevölkerung betroffen. Am häufigsten finden sich Gallensteine in der 6. und 7. Lebensdekade (bis zu 46%). Frauen sind dreimal (14,6%) so häufig betroffen wie Männer (6,7%). Außerdem zeigen sich z.T. extreme geographische und ethnische Unterschiede. Andere Studien sprechen von einer Prävalenz der Gallensteine in Europa in der Altersgruppe zwischen 30 und 69 Jahren von 9,5% bei Männern und 19% bei Frauen (Micol-Studie) (Capocaccia L. 1991). Barbara L. zeigte in der Sirmione Studie, dass ca. 80% aller Gallensteinträger symptomlos sind. Sie erfuhren erst durch die Teilnahme an der Studie, dass sie Gallensteine haben (Barbara L. 1987).

Etwa 80% der Gallensteine sind Cholesterinsteine, 15% schwarze Pigmentsteine und 5 % braune Pigmentsteine. Hauptfaktoren für die Bildung von Gallensteinen sind das Alter, das weibliche Geschlecht, erhöhte Blutfette, Mehrgebärende, ein hohes Körpergewicht sowie häufiger Wechsel des Körpergewichts. Im Gegensatz dazu stellt regelmäßige körperliche Aktivität einen Schutzfaktor gegen die Entstehung von Gallensteinen dar (Bartoli E. 2000).

Entstehung

Gallensteine sind das Ergebnis einer gestörten bilären Homöostase. Meist geht ihrer Bildung eine biliäre Übersättigung mit Cholesterin oder Bilirubinkonjugaten voraus. Dies kann auf dem Boden einer hepatischen Überproduktion von Cholesterin entstehen oder durch zu geringe hepatische Produktion von Gallensäuren oder Lecithin als Lipidlöser. Die Galle ist dann nicht in der Lage, bestimmte Bestandteile, im wesentlichen Cholesterin, Bilirubinkonjugate und Calcium, in Lösung zu halten. Neben der Präzipitation dieser Bestandteile aus

übersättigter Galle sind bis zur Ausreifung eines klinisch symptomatischen Gallensteins weitere Prozesse involviert, die zum Teil noch unvollständig verstanden sind.

Als charakteristisches Merkmal aller Gallensteine ist auffällig, dass in ihrem Zentrum eine amorphe Masse aus Mucin, Kalzium und Pigment enthalten ist. Es werden Cholesterinsteine, Mischsteine und Pigmentsteine unterschieden. Cholesterinsteine bestehen zu mehr als 50% aus Cholesterinmonohydratkristallen, Mischsteine haben bis zu 50% Cholesterinanteil, während bei den schwarzen Pigmentsteinen weniger als 10 % Cholesterin zu finden ist. Bei den Pigmentsteinen unterscheidet man den schwarzen und braunen Pigmentstein. Der schwarze Pigmentstein befindet sich wie die Cholesterinsteine in steriler Galle, während sich der braune Pigmentstein im Zusammenhang mit einer chronischen Infektion mit Anaerobiern am häufig-

Abb. 3: Zusammensetzung von Cholesterinsteinen sowie schwarzen und braunen Pigmentsteinen des Menschen, Dancygier, Klinische Hepatologie, Springer 2003, S. 837, Abb. 42.4.

Substanz ^d	Cholesterin-stein	Schwarzer Pigment-stein	Brauner Pigmentstein (Kalzium-bilirubin-stein)
Cholesterin	70-98	1-13	2-28
Kalzium	1	3-40	3-9
Pigment	3	10-90	28-79
Na⁺, K⁺, Mg⁺⁺	0,05-1,0	?	?
Ca-Carbonat	-	0-65	-
Ca-Phosphat	-	0-32	<1
Gallensalze	Wenig	2	2
Ca-Palmitat, -Stearat	Spuren	0,3	11-67
Glykoproteine	Wechselnd, wenig	10-30	5-15
„Organische Matrix“	Wechselnd, wenig	10-73	0-30
Bakterien	Keine	Keine	Vorhanden

sten in den extrahepatischen Gallengängen bildet. Der erstere besteht aus einem Polymerisat von Calciumbilirubin, beim letzteren liegt das Calciumbilirubin als nicht polymerisiertes Salz vor. Hier finden sich noch Fettsäuren, als bakterielle Abbauprodukte des Lecithin (Carey MC 1992).

1.3.1. Der Cholesterinstein

Cholesterinsteine finden sich in mittel- und nordeuropäischen Ländern, in den USA, Kanada und Australien bei 70-90 % aller Gallensteinträger. Sie sind gelb, haben meist eine ovale Form und eine höckerige Oberfläche. Häufig sind es Solitärsteine, doch findet man auch zwei oder mehr Steine. Cholesterinsteine sind die typischen Konkremete einer Wohlstandsgesellschaft. Zucker, Süßigkeiten, tierische Fette, d.h. eine kalorienreiche Kost, die zu Übergewicht führt und mangelnde körperliche Aktivität spielen bei der Steinentwicklung eine große Rolle.

Abb. 4. Cholesterinstein, quer durchtrennt
Remmerle, Pathologie 3, Springer 1997
S. 262, Abb. 2.20

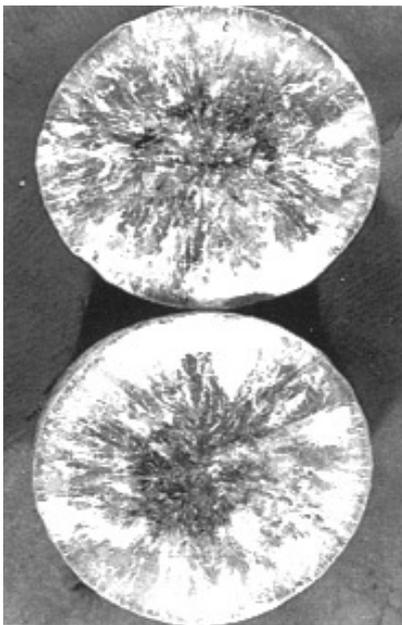
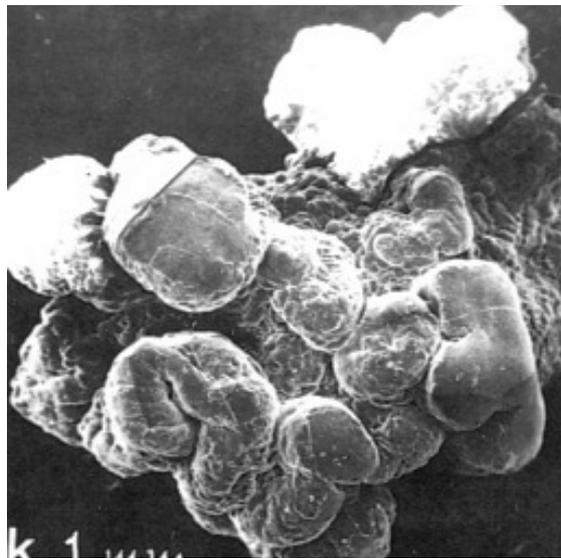
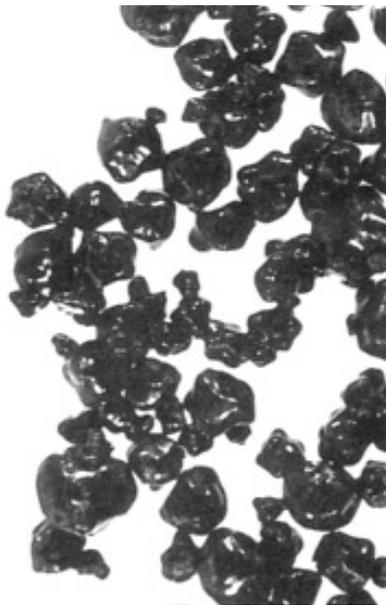


Abb. 5. langsam wachsender solitärer Cholesterinstein, mit relativ glatter Oberfläche
rasterelektronenmikroskopische Aufnahme, Remmerle, Pathologie 3, Springer 1997, S. 262, Abb.2.20



Interessanterweise kann man auch eine Altersabhängigkeit des Cholesteringehalts der Steine beobachten. Der Cholesteringehalt der Cholesterin- oder auch Mischsteine nimmt mit dem Alter deutlich ab (Kurtin WE.2000)

Abb.6,7: reine Pigmentsteine von harter Konsistenz, fast schwarze Farbe, makroskopische und rasterelektronenmikroskopische Aufnahme, Remmerle, Pathologie 3, Springer 1997, S. 262, Abb.2.20



1.3.2. Der Pigmentstein

1.3.2.1. Schwarze Pigmentsteine

Die wichtigsten Verbindungen in schwarzen Pigmentsteinen sind Bilirubin (als polymerisiertes Kalziumbilirubin) und Bilirubinabbauprodukte, freies Kalzium, Kalziumkarbonat, Kalziumphosphat und eine sogenannte organische Matrix aus Proteinen, Mucinen und Glykoproteinen, in die feste Bestandteile integriert sind. Im Zusammenhang mit dem Auftreten von Pigmentsteinen fand sich eine Übersättigung der Gallenflüssigkeit mit nichtkonjugiertem Bilirubin.

Meist treten schwarze Pigmentsteine in Korrelation mit höherem Alter (Kurtin

WE 2000), Hämolyse, Zirrhose der Leber, Pankreatitis, Herzklappenersatz oder einer längerfristigen totalen parenteralen Ernährung auf (Trotman BW 1991).

Bei einem Teil der Steinträger kann die Ursache nicht eruiert werden.

Es konnte gezeigt werden, dass auch ohne eine Bilirubinübersättigung die Steinbildung in den Rokitansky-Aschoff Sinus ihren Anfang nehmen kann (Cariati A 2003).

Die Steine sehen teerartig, maulbeerartig, stachelig oder bizarr aus. Sie werden selten größer als 3-5 mm. Mit der Zeit wachsen sie nur wenig in der Größe, darum umso mehr in der Anzahl. Man trifft sie meist multipel an (Symmers 1994).

1.3.2.2. Braune Pigmentsteine

Braune Pigmentsteine setzen sich hauptsächlich aus nicht polymerisiertem Kalziumbilirubin und Kalziumseifen langkettiger Fettsäuren zusammen. Sie sind von erdiger Beschaffenheit und kommen hauptsächlich in den Gallengängen vor. Ihr Auftreten ist meist mit Gallenwegsinfekten oder mit endoskopischen Manipulationen an den Gallenwegen verknüpft. Ihre Zusammensetzung ähnelt dem der schwarzen Pigmentsteine, allerdings sind sie bröckelig und spröde. Über das Steinwachstum ist wenig bekannt. Man vermutet eine einfache Sedimentation von Gallepigmenten, Cholesterin, Kalziumsalzen und Mucus im Gallestrom (Dancygier 2003).

1.4. Komposition der Blasengalle

1.4.1. Cholesterin

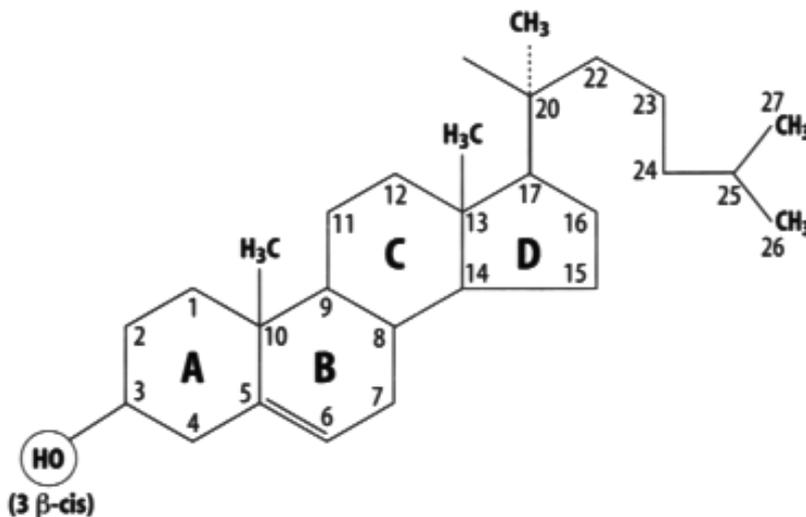
Cholesterin gehört biochemisch gesehen zu den Lipiden und ist einer der Hauptbestandteile von biologischen Membranen. Es besteht aus einem voluminösen Steroidgerüst mit einer Hydroxylgruppe an dem einen Ende und einem beweglichen Kohlenwasserstoffschwanz an dem anderen Ende.

Cholesterin kann mit der Nahrung aufgenommen oder vom Körper, vornehmlich in der Leber (zu 80-90%) synthetisiert werden. Ein Erwachsener produziert ca.

800 mg/ Tag.

Der größte Teil des in die Leberzelle aufgenommenen oder in der Zelle neu synthetisierten Cholesterins wird zu Gallensäuren abgebaut und in die Galle sezerniert. Unmittelbar hinter der kanaliculären Membran bildet Cholesterin im Lumen der Gallekapillaren zusammen mit Phospholipiden 60-80 nm große Vesikel, die jedoch bald durch die anwesenden Gallensäuren in die stabileren gemischten Micellen überführt werden.

Abb. 8: Molekülstruktur des Cholesterins, Dancycgier, Hepatologie, Springer 2003, S. 72, Abb. 4.4.1.



1.4.2. Gallensäuren

Die wichtigsten Gallenlipide sind die Gallensäuren. Beim Gesunden sind etwa 67% der festen Bestandteile der Galle Salze von Gallensäuren. In der Leber wird das Cholesterin zu Gallensäuren abgebaut. Die Endprodukte dieses Abbaus sind die primären Gallensäuren. Hierzu zählen die Cholsäure (ca. 40% der biliären Gallensäuren) und die Chenodeoxycholsäure (40%). Ähnlich wie beim Bilirubin werden die schlecht wasserlöslichen Gallensäuren in der Leberzelle mit den Aminosäuren Glycin oder Taurin konjugiert und dann über ein Transportsystem in die Galle abgegeben. So sind sie über einen weiten pH-Bereich und Konzentrationsbereich deutlich besser wasserlöslich. Sie bilden zumeist mit Natrium aber auch mit Kalium Salze.

Wie schon weiter oben angedeutet, haben die Gallensäuren ihre besondere Bedeutung als Micellenbildner (wie die Detergentien). Durch die Bildung von Micellen ist es möglich fettlösliche Verbindungen im wässrigen Milieu der Galle zu lösen. Die lipophilen Substanzen werden im Inneren der Gallensäuremicelle transportiert. Dies gilt in der Galle für das Cholesterin, das in Form von Micellen und Flüssigkristallen in Lösung gehalten wird.

1.4.3. Phospholipide

Phospholipide finden sich wie das Cholesterin in allen menschlichen Geweben, in denen sie z.B. maßgeblich an der Struktur von Biomembranen beteiligt sind. Sie machen etwa 20 Gewichtsprozent der Gallenbestandteile aus. 98% der Phospholipide bestehen aus Lecithin. Phospholipide sind wasserunlösliche, amphiphile Moleküle. Durch Zugabe von Phospholipiden werden die einfachen Micellen aus Gallensäuren und Cholesterin in gemischte Phospholipid-Gallensäuren-Cholesterinmicellen überführt. Diese können deutlich mehr Cholesterin aufnehmen als die einfachen Gallensäure-Cholesterinmicellen. So kann trotz einer relativen Übersättigung der Galle mit Lipiden deren Ausfällung vermieden werden.

1.4.4. Protein

Proteine machen ungefähr 4% der Trockenmasse der Galle aus. Der größte Teil stammt aus dem Blutplasma (Mullock B 1985), geringere Mengen aus den Leberzellmembranen des Gallengangs und der Gallenblasenmukosa. Die Hauptkomponenten der Galleproteine sind Serumalbumin, sezerniertes IgA und Glykoproteine einschließlich Gallenblasenmucin. Hohes Gesamtprotein >10 g/l scheint schon an sich ein Risikofaktor der Entstehung von Gallensteinen zu sein (Jüngst D 1991). Es hat sich gezeigt, dass es eng mit der Bildung von Cholesterin, nicht Pigmentsteinen verbunden ist (Chijiwa K 1993). Proteine können die Cholesterinsteinbildung (Nukleation) durch die Zerstörung der Transportvehikel des Cholesterins, die Vesikel (aus Phospholipiden gebildete

Lipiddoppelschichten (Bilayer-Strukturen) als Transportmedium für das Cholesterin, s.a. weiter unten), fördern. So tragen sie zur Cholesterinausfällung und -aggregation bei (Goldhorn 1995). Auf der anderen Seite gibt es auch Proteine (antinukleatorische Proteine, z.B. Apolipoprotein A-I), die die Nukleationszeit über eine Stabilisierung vorhandener Vesikel verlängern (Kibe A 1984).

1.4.5. Mucus

Mucus ist der in der Gallenblase vorkommende Schleim und besteht aus Mucin, Wasser, Elektrolyten, Lipiden, Membran-Glykoproteinen, Serumproteinen und Immunglobulinen. Mucine sind hochmolekulare Mucus-Glykoproteine, die von der Gallenblasenmucosa sezerniert werden. Mucine haben eine Bedeutung zum Schutz der Schleimhaut gegen die aggressiven Gallensäuren und sind auch als potente Pronucleatoren bei der heterologen Nukleation von Cholesteringallensteinen bekannt. Die Hypersekretion von Mucin in die Gallenblase führt zu einer erhöhten Viskosität der Galle, die sich wiederum hinderlich auf die Entleerung der Blasengalle auswirkt und somit durch vermehrte Retention von Galle das Auftreten von Gallensteinen begünstigt. Außerdem zeigt es sich, dass die cholesterinreichen Flüssigkristalle aus dem Gallenblasenlumen in die wandständigen Mucusschichten übertreten, bevor sie zu Cholesterinmonokristallen werden. Dementsprechend entwickeln sich die ersten Anfänge von Gallensteinen (Mikrolithen) in den Krypten der Gallenblasenwand, der Mucinmatrix (Niemeyer A 2001).

1.4.6. Galleschlamm (Sludge)

Unter Gallenblasenschlamm oder Sludge versteht man eine krümelig-visköse erscheinende Masse in der Gallenblase, die sich bei Umlagerung des Patienten sonographisch verformt. Beim Galleschlamm handelt es sich um ein visköses Gemisch aus Lecithin-Cholesterin-Kristallen, Cholesterinmonohydrat-Kristallen und Bilirubinmonoglucuronid, aus Mucus und kleinen Steinpartikeln. Kleinere

Steine können sich wohl auch kurzfristig im Sludge entwickeln, um entweder ausgetrieben zu werden, oder sich wieder spontan aufzulösen. Sludge tritt im Allgemeinen selten auf. Der wesentliche pathogenetische Faktor sind Motilitätsstörungen der Gallenblase (Pazzi P 2003). Sludge kann physiologischerweise nach längeren Fastenperioden entstehen, besonders bei Übergewichtigen, aber auch bei Gesunden am Morgen vor dem Frühstück. Er ist häufiger auch bei Schwangeren zu beobachten. Durch die Nahrungsaufnahme wird die Kontraktion der Gallenblase stimuliert und der Sludge meist vollständig entleert. Der Gallenblasensludge ist die Matrix für die Entwicklung von Cholesterin und Pigmentsteinen (de la Porte PL 2000) (Shaffer EA 2001).

1.5. Cholezystitis

Epidemiologie

Die Cholezystitis ist besonders in den westlichen Industrieländern eine wichtige Erkrankung. Bei über 90% der Fälle sind auch Gallensteine nachweisbar. Die Cholezystitis kann in jedem Alter auftreten, bevorzugt aber in höheren Altersklassen. (Maximum bei 60 Jahren). Man rechnet bei der akuten Cholezystitis mit 60 Fällen/100000 Einwohner/Jahr (1981). Frauen erkranken 1,5-mal häufiger als Männer. Bei der chronischen Cholezystitis überwiegt das weibliche Geschlecht im Verhältnis von 3:1 (Doer 2000).

Ätiologie

Bei einem Verschluss des Gallenblasenganges ist die häufigste Komplikation (90-95%) eine akute Entzündung der Gallenblase. Doch auch motorische Regulationsstörungen, eine Durchblutungsstörung der Gallenblase, mechanische Schädigungen der Schleimhaut durch Gallensteine in der Gallenblase und Abflussbehinderungen durch Tumore, die die Gallenwege komprimieren, können bei der Entstehung einer Gallenblasenentzündung eine Rolle spielen (Leuschner U 2001).

1.5.1. Akute Cholecystitis

Die Einklemmung eines Steines im Ductus cysticus verursacht lokal eine Gewebeschädigung entweder ischämisch, oder durch traumatische Läsionen der Mukosa, die durch den aggressiven Einfluss der Gallensäuren verstärkt wird. Die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren aus dem Gallenblasenepithel führt zur Umwandlung von Lecithin in Lysolecithin. Das Lysolecithin steigert die Schleimhautschädigung und führt dazu, dass weitere Schleimhautbereiche erfasst werden, bis zu einer generalisierten Gallenblasenentzündung. Die durch Prostaglandin E bewirkte Steigerung der Schleimsekretion, Hemmung der Wasserabsorption und verstärkte Muskelkontraktionen erhöhen den intraluminalen Druck der Gallenblase zusätzlich. Dies führt zur Verminderung der Perfusion und über Ischämie und Hypoxie wiederum zur Verstärkung der Gewebeschädigung.

Selten kommt es auch zu steinfreien Cholezystitiden. Sie treten gehäuft auf bei schwerkranken Menschen nach Verbrennungen, schweren Verletzungen oder im Verlauf einer lang anhaltenden parenteralen Ernährung. Auch eine generalisierte Gefäßsklerose kann eine akute Cholezystitis bewirken. Man vermutet die Ursache der akuten Entzündungen in steinlosen Gallen als Folge einer Hypoxie und Ischämie der Gallenblasenwand. Dies wird anatomisch dadurch begünstigt, dass die Arteria cystica eine Endarterie ist und somit für die Durchblutung der Gallenblase wenig Kollateralen vorhanden sind. Die durch eine Durchblutungsstörung der Gallenblase bewirkte Minderdurchblutung und Hypoxie setzten den gleichen Entzündungsprozeß in Gang wie bei der steinbedingten Cholezystitis.

Bakterien spielen in der Frühphase der Entzündung keine Rolle. Doch innerhalb weniger Tage weisen über die Hälfte aller Patienten bei akuter Cholezystitis Bakterien in der Blasengalle auf. Die Keime stammen aus dem Darm und gelangen wahrscheinlich aus dem Duodenum in die Blasengalle. Schwerwiegende Komplikationen der akuten Cholezystitis wie Gangrän, Empyem, Perforation der

Gallenblase sind Folge der sekundären Keimbesiedlung (Gerok 1995).

1.5.2. chronische Cholezystitis

Rezidivierende Schübe einer akuten Cholezystitis können in eine gleichmäßig schwelende chronische Verlaufsform übergehen. Die Symptomatik lässt gegenüber der akuten Entzündung nach, die Laborwerte werden uncharakteristisch oder sogar normal. Sonographisch erscheint die Gallenblase wandverdickt, geschrumpft und oft mit Steinen gefüllt. Die chronische Cholezystitis entsteht als Folge einer akuten steinbedingten Cholezystitis, kann sich aber auch ohne einen sichtbaren Stein entwickeln. Oft sind es Vorstufen der Steinentwicklung, die schon mit dem Bestehen einer chronischen Gallenschleimhautentzündung verbunden sind (Csendes A 1998).

Es persistieren nach Abheilen der Krankheitssymptome der akuten Cholezystitis die histologischen Veränderungen der Gallenblasenentzündung. Es finden sich Infiltrate von Lymphozyten, eine Fibrose und Hypertrophie der Muskelfasern. Bei gleichzeitigem Vorhandensein akuter Entzündungsprozesse finden sich noch Ulcerationen der Schleimhaut. In einigen Fällen beobachtet man eine Schleimhauthypertrophie, doch trifft man ebenso auf atrophische Schleimhaut, die Schleimhautfalten schwinden zunehmend. Es kann sogar jegliche epitheliale Bedeckung fehlen. Die Gallenblasenwand ist in der Regel deutlich verdickt und verfestigt. Oft findet sich als Endstadium eine Schrumpfgallenblase mit einer verdickten Gallenblasenwand. Auch kann es zu einer Verkalkung der Gallenblasenwand (Porzellangallenblase genannt), zu einem Gallenblasenhydrops und zur Entwicklung von bösartigen Gallenblasentumoren kommen.

Grundsätzlich können sowohl hypertrophe als auch atrophische Veränderungen der funktionellen Wandelemente, einhergehend mit Fibrose und Sklerose vorkommen. Mikroskopisch finden sich unterschiedliche Erscheinungsformen. In manchen Fällen zeigt sich nur ein geringes lymphozytäres Infiltrat in einer kaum

narbig verdickten Gallenblasenwand, während im anderen Extrem eine ausgeprägte Wandfibrose vorliegt, ein narbiger Ersatz der glatten Muskulatur und ein auffallendes chronisches entzündliches Infiltrat (Doer 2000).

2. Material und Methoden

2.1. Aufgabenstellung

Ziel der Untersuchung ist es Antwort auf die Frage zu erhalten, inwieweit eine Entzündung der Gallenblasenschleimhaut Einfluss nimmt auf die Zusammensetzung der Blasengalle. Hierbei werden Patienten mit Cholesterin/Mischsteinen verglichen mit einem Kollektiv mit Pigmentsteinen.

Aus diesem Grunde wurde bei frisch operierten Gallenblasen die Konzentration von Cholesterin, Phospholipid, Gallensäuren, Protein und Mucin in der Blasengalle gemessen. Aufgrund der mikroskopisch erkennbaren Entzündungszeichen der Gallenblasenwand wurden 4 Entzündungsgrade der Gallenblase bestimmt.

2.2. Vorbereitung der Proben

2.2.1. Probengewinnung

Insgesamt konnten 200 Gallenblasen nach der Operation untersucht werden. Sie wurden in Formalin fixiert und soweit wie möglich die Gallenflüssigkeit und vorhandene Steine zur Analyse entnommen.

Zu Beginn der laparoskopischen Cholezystektomie wurde die Gallenblase noch vor Durchtrennung des Ductus cysticus und der Arteria cystica oder anderer umfangreicher Manipulationen mit einer dicklumigen Kanüle punktiert und die native Gallenflüssigkeit in eine sterile Spritze aufgezogen. Der Operateur achtete dabei auf eine möglichst vollständige Aspiration, um eine Verfälschung der späteren Analysenwerte der Probe durch Stratifikationsphänomene zu vermeiden. Nach Tera H. bildet die Galle nämlich bei längerem Aufenthalt in der Gallenblase verschiedene Schichten unterschiedlicher Zusammensetzung aus, weshalb eine unvollständige abpunktierte Probe in ihrer Zusammensetzung

unter Umständen nicht mehr für die Gesamtgalle repräsentativ ist (Tera H. 1960). Die Volumina der asservierten Proben schwankten zwischen 5 und 28 ml.

Nach der Operation wurden bei jedem Patienten alle Steine aus der Gallenblase entnommen. Die Gallenblase wurde dann in 10%iger Formaldehydlösung fixiert und in die Pathologie zur weiteren Bearbeitung gesandt. Die frische Galleflüssigkeit wurde anschließend bei einer Temperatur von ca. 37°C unter Luftabschluss umgehend ins Labor gebracht und dort sofort weiterverarbeitet.

2.2.2. Vorbereitung der Gallenflüssigkeit und der Steine zur weiteren Bestimmung

Nach Eingang der Proben wurden sie gründlich vermischt, damit sich die durch den Transport abgesetzten Bestandteile der nativen Galle wieder gleichmäßig in der Flüssigkeit verteilen. Dann bestimmte man unter Temperaturkonstanz von 37°C, Gesamtvolumen und pH. Der pH-Wert wurde mit einer, mittels Pufferlösungen (pH 6,8 und pH 9,2) geeichten, Glaselektrode unter Luftabschluss gemessen. Anschließend wurden je 3 ml 5 µl/ml 20% Na-Azid-Lösung (0,02%) und verschiedene Antiproteasen (PMSF, 1 mM; N-Ethylmaleinimid, 10mM; EDTA, 5 mM) zugesetzt, um die biologischen Abbauprozesse zu verzögern und einer Besiedlung mit Bakterien und Pilzen entgegen zu wirken. Der Rest der gewonnenen Galle wurde mit Flüssigstickstoff schockgefroren und zur weiteren Bearbeitung bei -30°C aufbewahrt.

Die entfernten Gallensteine wurden mit destilliertem Wasser gewaschen, getrocknet und zur Bestimmung ihres Cholesteringehalts unter Verschluss aufbewahrt.

2.2.3. mikroskopische Untersuchung

10µl der gut gemischten nativen Gallenflüssigkeit wurden auf einen Objektträger aufgetragen und der Tropfen mit einem sauberen Deckglas abgedeckt. Als Mikroskop wurde ein Phasenkontrastmikroskop der Firma Zeiss Neofluar PH2,

16 X Objektiv/Vergrößerung 128-fach und ein Zeiss Polarisationsmikroskop mit einem 10X Objektiv Vergrößerung 80-fach benutzt.

Anschließend untersuchten wir das Präparat mäanderförmig im polarisierten Licht. Da Cholesterinmonohydratkristalle wie auch "liquid crystals" in polarisiertem Licht doppeltbrechend sind, leuchten sie bei diesem Verfahren als rote, orange oder grüne fensterscheibenartige Gebilde mit abgebrochenen Ecken auf und heben sich so deutlich von anderen Partikeln in der Galle ab, die wie die Galle braun bis grün erscheinen. Flüssigkristalle leuchten ebenfalls in Form von Malteser Kreuzen in roten und grünen Tönen auf. Bei nicht nachweisbaren Cholesterinmonohydratkristallen konnte davon ausgegangen werden, dass eine Pigmentsteingalle vorliegt. Dies wurde durch die späteren Steinanalysen meistens bestätigt.

2.2.4. chemische und biochemische Analysen der nativen Gallenflüssigkeit

Alle Bestimmungen wurden im Doppelansatz durchgeführt. Nach Zusatz der Antiproteasen wurden die einzelnen Aliquots für die biochemischen Analysen entnommen.

2.2.4.1. Phospholipide

Der Phospholipidgehalt der kristallfreien Galle wurde kolorimetrisch durch Bestimmung des anorganischen Phosphors mit Hilfe des Assays von Fiske CH-Subbarow und Bartlett bestimmt (Fiske CH. 1925). Dieses Nachweisverfahren basiert auf der Bildung eines Farbkomplexes durch die Veraschung von Phosphor mit Perhydrol und Reduktion mit dem Fiske CH-Subbarow-Reagenz in Anwesenheit von Schwefelsäure und Ammoniumheptamolybdat.

Die Galleproben wurden im Verhältnis 1:10 verdünnt. Je 25 µl wurden mit 2ml 10n Schwefelsäure versetzt und bei 150°C für 3 h verascht. Anschließend wur-

den je Probe zwei Tropfen Wasserstoffperoxid zugegeben und die Proben erneut für 1,5 h bei 150°C im Trockenschrank inkubiert. Dadurch wird der Phosphatrest vom Lipidmolekül abgespalten. Die abgespaltenen Phosphatreste bilden mit Ammoniumheptamolybdat unter Katalyse von 1-Amino-2-hydroxy-Naphthaleinsulfonsäure(4) durch Reduktion mit Natriumdisulfit einen blauen Farbkomplex, der bei 830 nm spektralphotometrisch gemessen wurde. Die Konzentrationsbestimmung erfolgte anhand einer mit L- α -Phosphatidylcholin-Dimyristoyl erstellten Standardkurve in den Konzentrationen 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 und 4 mmol/l.

Reagentien:

1-Amino-2-hydroxy-naphthalinsulfonsäure-(4), Fa. Merck

Natriumdisulfit, Fa. Merck

Natriumsulfit, Fa. Merck

Schwefelsäure 10n (hergestellt aus konzentrierter Schwefelsäure), Fa. Merck

Perhydrol, Fa. Merck

Ammoniumheptamolybdat, Fa. Merck

L- α -Phosphatidylcholin-Dimyristoyl, Fa. Sigma

Wasserstoffperoxid 30% p.a., Fa. Merck

Geräte:

Trockenschrank, Fa. Memmert ULM 400 KI.1

Heizblock, Fa. Liebisch

Vortex-Genie 2, Scientific Spektralphotometer Shimadzu UV 1202, Europa GmbH

2.2.4.2. Cholesterin

Die kolorimetrische Bestimmung der Cholesterinkonzentration wurde nach Extraktion mit Petrolether mit der modifizierten bei Abell beschriebenen Methode von Liebermann und Burchard durchgeführt (Abell LL 1952, Liebermann C 1885, Burchard H 1989).

Wegen der starken Eigenfärbung der Galle durch Bilirubin wurde vor der photometrischen Messung das Cholesterin zunächst zweimal mit je 3 ml Petrolbenzin aus einer Mischung von 1 ml Methanol und 20 µl kristallfreier Gallenflüssigkeit extrahiert. Die Petrolbenzinphase wurde abpipettiert und unter N₂ - Dampf getrocknet und anschließend mit einem Farbreagensatz, das 7 mM/l Essigsäure und 6,5 mM/l Essigsäureanhydrid enthielt versetzt. Nach 10 min. Inkubation bei Zimmertemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 0,3 ml konz. Schwefelsäure unterschichtet und weitere 10 min. inkubiert, damit sich der entstehende Farbkomplex voll entwickeln konnte. Dieser wurde bei 578 nm im Spektralphotometer gemessen. Als Standard wurden 250, 500 und 1000 µl einer Cholesterinlösung mit einer Konzentration von 0,516 mmol/l mitgeführt. Die Extinktionswerte daraus waren die Grundlage zur Erstellung einer Standardkurve, die zur Berechnung der Werte der Proben diente.

2.2.4.3. Cholesterin im Gallenstein

Die aus der Gallenblase entfernten, gewaschenen und getrockneten Gallensteine wurden nach einer Methode von Smallwood JR mit einem kolorimetrischen Assay auf ihren Cholesteringehalt hin untersucht (Smallwood JR 1972).

Dazu wurden die Steine mit aqua dest gespült und getrocknet, danach in einem Mörser zerrieben und von dem Pulver 20 mg eingewogen und mit 10 ml Propanol-2 im Heizblock 1h bei 85°C inkubiert. Nachdem die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde sie gefiltert und anschließend mit Isopropanol auf ein Volumen von 10 ml aufgefüllt. Dann wurden davon 2-mal je 50µl und 2-mal je 100 µl in Reagenzgläser pipettiert und unter N₂ - Dampf getrocknet. Die weitere Bestimmung entspricht der Cholesterinbestimmung aus der Blasengalle. Der Cholesteringehalt der Gallenblasensteine wurde als prozentualer Anteil am Trockengewicht angegeben.

Reagentien:

Petrolbenzin, Fa. Merck

Äthanol, Fa. Merck

Essigsäure 100%, Fa. Merck

Essigsäureanhydrid, Fa. Merck

Schwefelsäure 95-97%, Fa. Merck

Geräte:

Vortex-Genie 2 Scientific Bohema, N.Y., USA

Spektralphotometer Shimadzu UV 1202, Europa GmbH

2.2.4.4. Gallensäuren

Die modifizierte Methode nach Talalay beruht auf der Umwandlung der 3-Hydroxygruppe der Gallensäure in eine Ketogruppe. Da die Reaktion durch eine NAD-abhängige 3-Hydroxysteroiddehydrogenase katalysiert wird, entsteht NADH, welches sich bei einer Wellenlänge von 340 nm photometrisch messen lässt.

Zur Gallensäureextraktion wurden 20 µl Gallenflüssigkeit mit 200 µl Methanol bei -30°C über Nacht extrahiert. Anschließend wurde nach einer vierminütigen Zentrifugation 1 ml Glycinpuffer (pH 9,4) zu 20 µl des Überstandes gegeben und die Probe mittels der 3-Hydroxysteroiddehydrogenase und 0,1 ml einer 5,4 mM NAD-Lösung oxidiert. Danach wurde die Extinktionszunahme des reduzierten NADH bei 340 nm gemessen. Nach Abzug der Leerwerte für NAD, Enzym und Pufferlösung wurde die Gallensäurekonzentration durch Vergleich mit einer Standardreihe (10 g, 20 g und 40 g Cholsäure) berechnet. Zur Kontrolle wurde ein Lipidstandard mitgeführt (Precilip E.L.).

Reagentien:

Methanol, Fa. Merck

Natriumhydroxid Rotuli, Fa. Merck

Glycin, Fa. Merck
Hydrazinsulfat, Fa. Merck
Titriplex, Fa. Merck
10n Natronlauge, Fa. Merck
NAD Grad I 100%, Fa.Boehringer Mannheim
3-a-Hydrosteroid Dehydrogenase, Fa. Worthington Biochemicals
Cholsäure, Fa. Calbiochem, Los Angeles

Geräte:

pH-Meter, Mikroprozessor, Fa. WTW 537
Eppendorf-Inkubations-Thermostat 5320, Netheler & Hinz GmbH, Weilheim
Spektralphotometer Shimadzu UV 1202, Europa GmbH
Tischzentrifuge, Biofuge pico, Heraeus

2.2.4.5. Berechnung des Cholesterinsättigungsindex

Als Maß der Cholesterinübersättigung der Galle wird gewöhnlich der Cholesterinsättigungsindex angegeben (CSI), der das Verhältnis der aktuellen Cholesterinkonzentration einer Gallenprobe zu der maximal löslichen Cholesterinkonzentration in einer Modellgalle angibt, wenn in dieser die drei Hauptlipide die gleiche Konzentration wie in der Gallenprobe aufweisen. Übersteigt der Cholesteringehalt der Galle die Löslichkeitskapazität von Gallensäuren und Phospholipiden, überschreitet der CSI den Wert von 1,0. Da die Übersättigung der Galle Voraussetzung für die Bildung von Cholesterinmonohydratkristallen ist, können über den CSI Rückschlüsse auf die Nukleationsbereitschaft der Galle gezogen werden.

Allerdings ist zu beachten, dass der CSI nur die Grenzen der Cholesterinlöslichkeit von Galle mit einer ausschließlich isotropen, d.h. nur Micellen enthaltenden Phase repräsentiert. Eventuell vorhandene Phospholipid-Bilayer und Vesikel werden nicht berücksichtigt. Dabei halten diese Aggregate eine in ihrer Bedeutung nicht zu unterschätzende Menge an Cholesterin in

Lösung. Das bedeutet, die eigentliche Löslichkeit von natürlicher Galle ist viel größer, als es ein CSI von 1 vermuten lässt (Gußmann E 2003). Häufig findet man auch bei gesunden Menschen eine Cholesterinübersättigung der Galle (Holzbach R 1973). Doch allein eine cholesterinübersättigte Galle bewirkt keine Steinbildung. 70% der Menschen mit einer Cholesterinübersättigung bilden weder Cholesterinkristalle noch Gallensteine (Remmerle 1995).

Außerdem konnte bei Nucleationszeitstudien, in denen man die Zeit bis zum Auftreten erster Cholesterinkristalle gemessen hat, eine deutliche Verkürzung (< 4 Tage) für steinhaltige Galle im Gegensatz zu steinfreier Galle (5-15 Tage) gezeigt werden. Dabei waren in beiden Proben die Zusammensetzung der Gallenlipide identisch (Holan KR 1979).

Der CSI wurde in unserer Untersuchung nach den von Carey MC erstellten, kritischen Tabellen berechnet (Carey MC 1992). Wie oben beschrieben wurde die Gesamtlipidkonzentration in g/dl berechnet. Anschließend wurde der relative Cholesterinanteil am Gesamtlipidgehalt in mol % bestimmt. Das Verhältnis der Phospholipide zu der Summe aus Gallensäuren und Phospholipiden ergab den Wert N für die y-Achse der kritischen Tabellen. Der x-Wert b wurde durch die Konzentration der Gesamtlipide in g/dl wiedergegeben. Der Schnittpunkt beider Achsen in den Tabellen ergab t, den "Tafel-Wert". Durch Division des errechneten Cholesterinanteils durch den aus den Tabellen erhaltenen, theoretisch löslichen Cholesterinanteil wurde der CSI der jeweiligen Probe berechnet.

2.2.4.6. Berechnung der Gesamtlipidkonzentration

Aus der Summe der bestimmten Gallensäuren-, Phospholipid- und Cholesterinkonzentrationen wurde unter Berücksichtigung der Molmassen (MGGallensäuren 492, MGPhospholipide 759 und MGCholesterin 387) die Gesamtlipidkonzentration in g/dl berechnet.

2.2.4.7. Protein

Die Proteine in der Galle wurden als Gesamtproteine nach Ausfällung durch Zugabe von 7 % Trichloressigsäure und Waschen der zentrifugierten Proben durch ein Ether/ Ethanol 3:1 Gemisch bestimmt. Es wurde eine nach Jüngst modifizierte Bestimmung des Proteingehalts nach Lowry durchgeführt (Jüngst D 1991, Lowry OH 1951). Als Standard diente eine Rinderalbuminlösung (1mg/ml).

Zur quantitativen Proteinbestimmung nach Lowry wurden 50 µl Gallenflüssigkeit mit 50 µl 20%iger Trichloressigsäure vermischt und über Nacht inkubiert. Das gefällte Eiweiß wurde bei 1000 g für 10 min. abzentrifugiert und mit 2000 µl Diethylether/Ethanol im Verhältnis 3:1 mittels Sonifier gelöst. Anschließend erfolgte eine erneute Zentrifugation und eine Wiederholung des Waschvorgangs. Das gefällte und gewaschene Protein wurde dann mit 500 µl 1 n NaOH gelöst und 1 h bei 37°C inkubiert.

Es wurden Verdünnungsreihen aus den Proben und aus Rinderalbuminlösung erstellt. Und zwar je 0; 10; 20; 30; 40; 50 µl des Protein/1 n NaOH ad 100 µl aufgefüllt. Als Leerwerte dienten zwei Aliquots um 100 µl 1 n NaOH.

Anschließend wurden 1000 µl einer aus 50 ml 2% igem Dinatriumkarbonat und je 1 ml 1%- igem Kaliumnatriumtartart bestehenden Lösung zugefügt. Es folgte eine 10-minütige Inkubation und anschließend die Zugabe von 100 µl Folin-Ciocalleus-Phenolreagenz/Wasser im Verhältnis 1:1. Nach dem Mischen während weiterer 30 min. Inkubation bildet sich ein blauer Farbstoff, der bei 750 nm im Spektralphotometer gegen den Leerwert gemessen wurde.

Die Berechnung der Gesamtproteinkonzentration erfolgte durch Vergleich mit einer durch eine Rinderalbumin-Standardreihe erstellten Eichkurve.

Reagentien:

Trichloressigsäure, Fa. Merck

Humanalbumin Fa. Sigma

Natronlauge, Fa. Merck
Di-Natriumcarbonat, Fa. Merck
Kupfersulfat, Fa. Merck
Kaliumnatriumtartrat, Fa. Merck
Folin-Ciocalteus-Phenol-Reagenz, Fa. Merck
Humanalbumin, Fa. Sigma

Geräte:

Zentrifuge 3K, 3D Sigma
Spectralphotometer Fa Shimadzu, UV 1202
Vortex-Genie 2 Scientific, Bohema, N.Y. USA

2.2.4.8. Mucin

Um die Konzentration der Mucus Glycoproteine mit der Periodsäure-Schiff-Base-Reaktion bestimmen zu können, mussten sie von störenden Gallenfarbstoffen getrennt werden. Dazu wurde eine Gelchromatographie an nativer Gallenblasengalle nach dem von Smith BF beschriebenen Verfahren durchgeführt (Smith BF 1989).

Die Gelchromatographie von Galleproben fand in allen Gruppen unter standardisierten Bedingungen statt. Der Glycoproteingehalt wurde in jeder der Fraktionen mit der PAS-Methode nach Mantle M und Allen bestimmt (Mantle M 1978). 500 µl Gallenflüssigkeit/500 µl KSCN-Lösung wurden über Nacht bei 4°C geschüttelt anschließend zentrifugiert und eine definierte Menge des Überstandes auf eine Sepharose 2B-Säule aufgetragen und mit 25Mol Natriumtaurocholatpuffer getrennt.

Im Anschluss an die Auftrennung erfolgte die Bestimmung der Mucus Glykoproteine mit der PAS-Methode in den einzelnen Fraktionen in 2 ml Aliquots, wodurch ein Elutionsprofil erstellt und die einzelnen Peaks voneinander abgegrenzt werden konnten. Die PAS Reaktion beruht auf der Oxidation von 1,2

Diolen durch Periodsäure (HJ04).

Bei dieser Reaktion entstehen Dialdehyde, die anschließend mit dem Schiff'schen Reagenz nachgewiesen werden können. Das Schiff'sche Reagenz besteht aus basischem Fuchsin, das durch Natriummetabisulfit in Leukofuchsin umgewandelt wird. Verbindet sich das Leukofuchsin mit Dialdehyden entsteht ein rotes Produkt. Die Reaktion ist für 1,2 Diole spezifisch.

Je 2 ml der erhaltenen Fraktionen wurden mit 200 µl Periodsäure (10 µl 50% Periodsäure, 10 ml 7 % ige Essigsäure) versetzt und 2 Hn bei 37°C inkubiert. Anschließend wurden von dem Gemisch 200 µl Schiff'sche Lösung zugesetzt und weitere 30 min. bei Raumtemperatur inkubiert. Die Extinktion des rosafarbenen Komplexes wurde bei 555 nm im Spektralphotometer gemessen.

Als Standard wurde gereinigtes Mucin, gewonnen aus Schweinemagen, verwendet. Für eine Standardreihe wurde das Mucin zunächst in der Konzentration 1 mg/ml in Aqua bidest gelöst und anschließend eine Verdünnungsreihe von 10; 25; 50; 75; 100; 150 µl ad 2 ml Apua bidest erstellt. Der bei der PAS-Reaktion entstehende Farbkomplex wurde im Spektralphotometer quantifiziert und die so erstellte Eichkurve zur Berechnung des Mucus Glykoproteinkonzentrationen verwendet.

Die aus der Gelchromatographie erhaltenen Peaks wurden jeweils zusammengefasst. Der Gehalt an PAS positiven Mucus Glykoproteinen wurde in Vierfachbestimmungen berechnet (Miquel JF 1995).

Reagentien:

Mucin Typ I Sigma, M-3895

Pararosanilin, Sigma, P 1528

Perjodsäure, Sigma P 7875

Taurocholsäure, Sigma

Sepharose 2B, Fa. Pharmacia

Aktivkohle

Natriummetabisulfit, Sigma S-1516

Essigsäure Fa. Merck

Geräte:

pH-Meter Mikroprozessor, Fa. WTW 537

Fraktionskollektor, Fa. Pharmacia-LKB

RediFrac Säulen (35 x 1 cm Fa. Pharmacia)

Vortex-Genie 2, Scientific, Bohema, N. Y.,USA

Zentrifuge , 3K, 3D Fa. Sigma

Spectralphotometer Fa. Shimadzu,UV 1202

2.2.5. statistische Methoden

Alle Daten werden neben den Einzelwerten, als Mittelwert, Mittelwert +/- Standardabweichung des Mittelwerts, Median und Varianz angegeben. Außerdem werden für jede Substanzgruppe (Chol, PL, GS, Prot...) die Extreme genannt. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Software Pakets SPSS. Zur graphischen Darstellung diente der Box-Whisker-Plot .

Der Box-Whisker-Plot beruht auf der Grundlage des Medians, der Quartile und der Extremwerte. Die Box stellt den Interquartilbereich mit 50 % der Werte dar. Die von der Box ausgehenden Linien führen jeweils bis zum höchsten und niedrigsten Wert, ohne Ausreißer zu berücksichtigen. Die quer über die Box gelegte Linie gibt die Lage des Medians wieder.

Für alle Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5 % festgelegt.

2.2.6. Vorbereitung der histologischen Proben

Unmittelbar vor der Analyse wurde das Gewebe aufgetaut und ultrafeine Schnitte der Gallenblasenwand hergestellt. Die Schnitte wurden mit Hämalaun-Eosin-Doppelfärbung nach Mayer angefärbt.

Maßgeblich für die Einteilung der Präparate in 4 verschiedene Entzündungsgrade war das Ausmaß an histologischen Entzündungszeichen. Hierzu zählen lymphozytäre, plasmazelluläre oder histiozytäre Infiltration in Mukosa, Submukosa oder Muskularis.

E 0: ohne wesentliche Entzündung

E 1: geringgradige chronische Entzündung

E 2: mittel-oder mäßiggradige chronische Entzündung

E 3: hochgradige chronische Entzündung

Die Einteilung wurde vom pathologischen Institut der Universität München überprüft. (Prof. U. Löhrs, Dr. M. Fritz)

Die folgenden histologischen Fotos wurden von Dr. G. Babaryka path. Insitut der Universität München mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. U. Löhrs zur Verfügung gestellt

Abb. 9: E 0 keine Entzündung, Vergrößerung 10x,

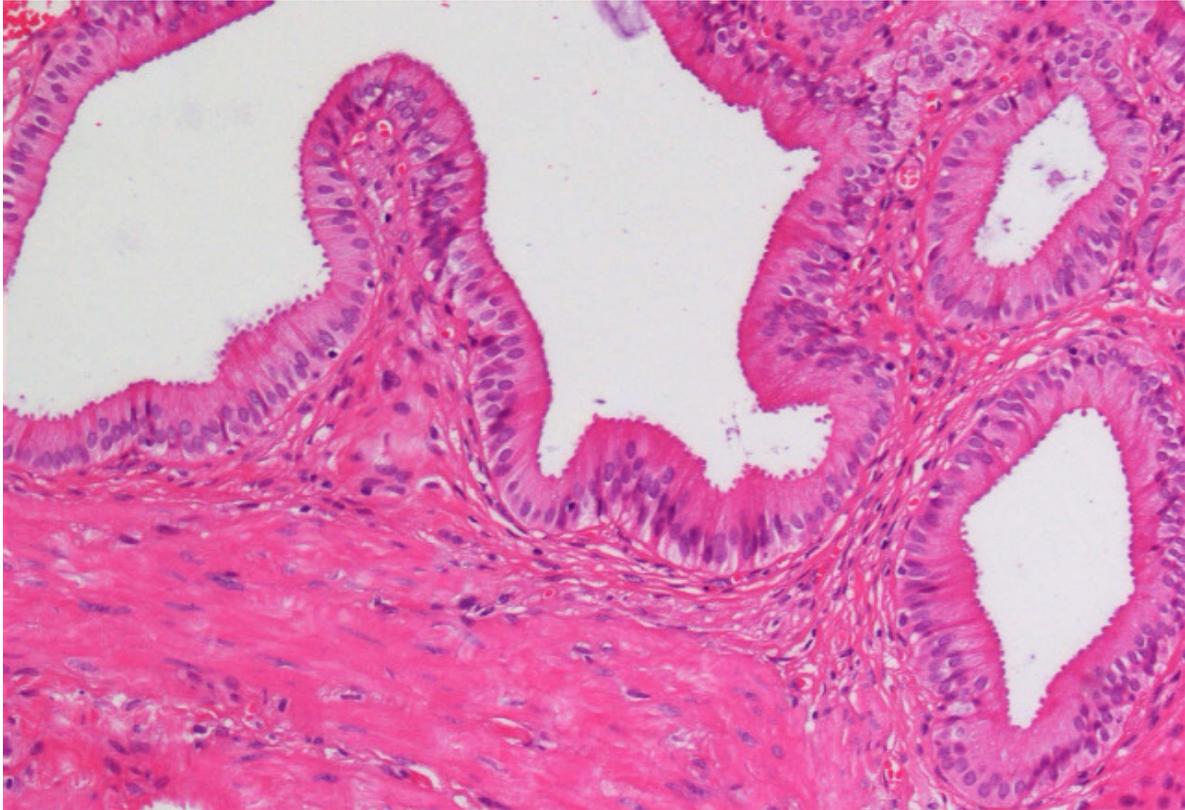


Abb. 10: E 1 geringe Entzündung, Vergrößerung 10x

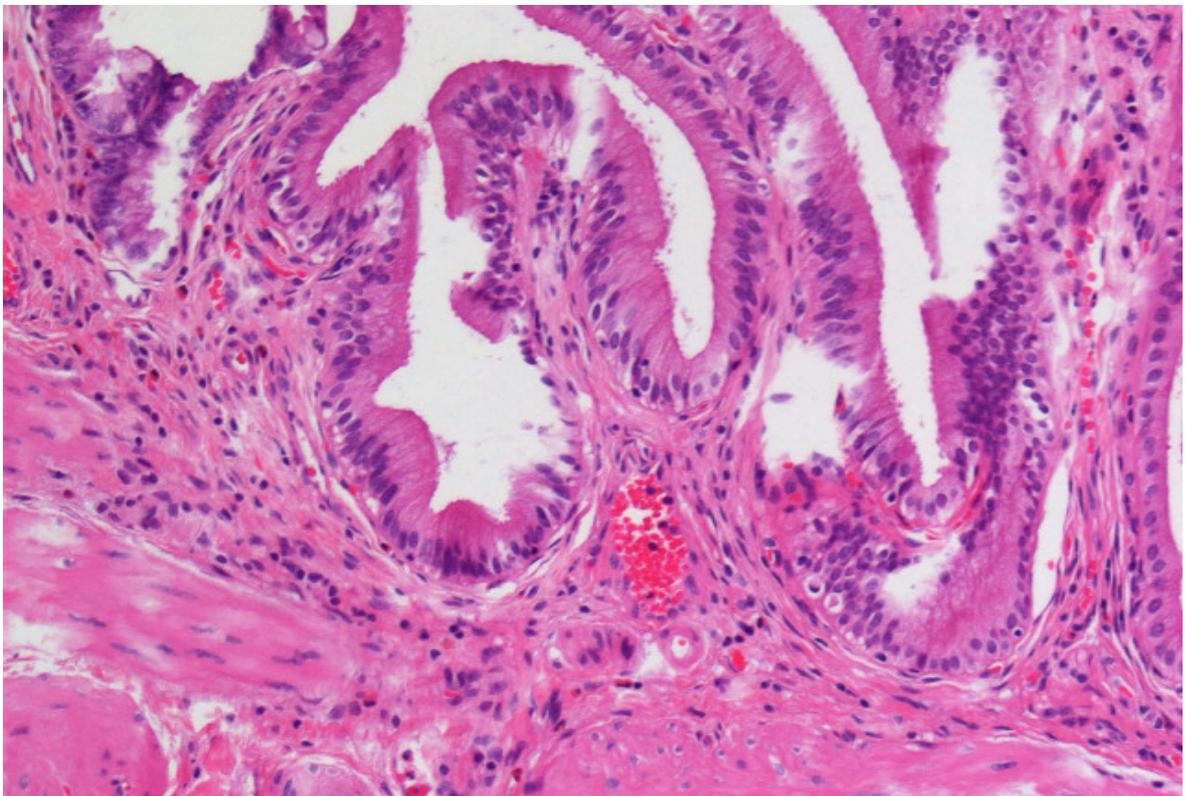


Abb. 11: E 2 mittel-mäßiggradige Entzündung, Vergrößerung 5 x

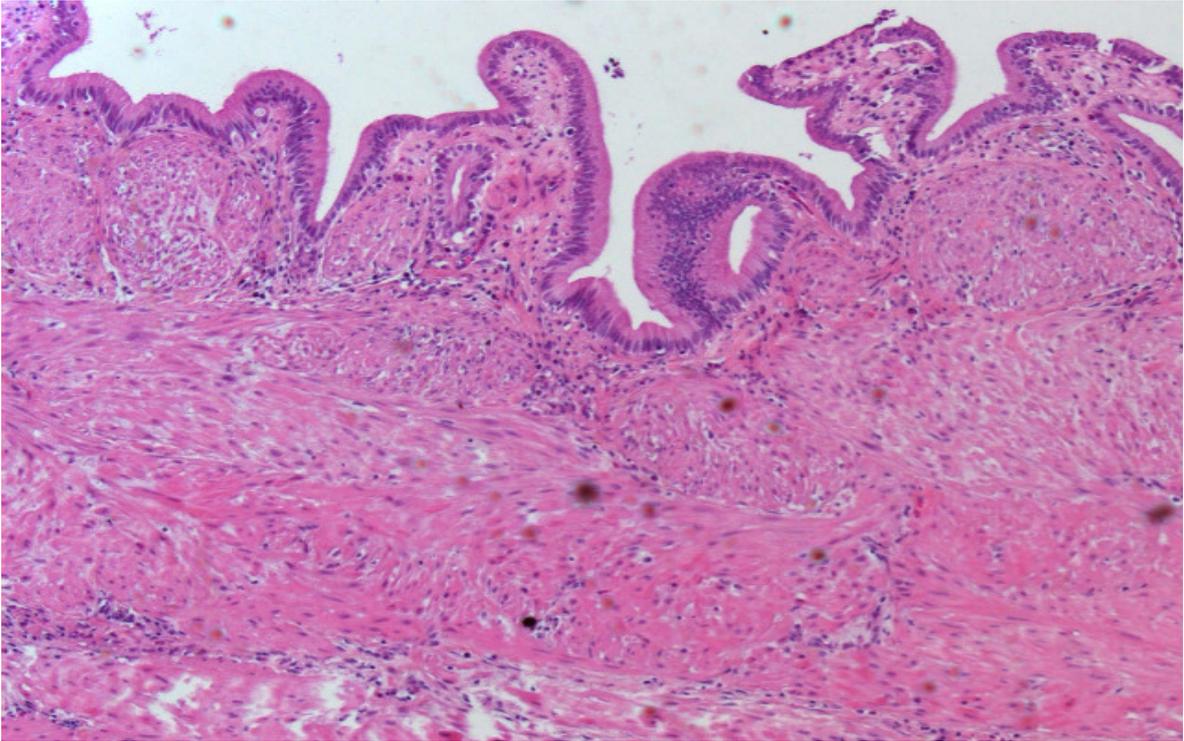
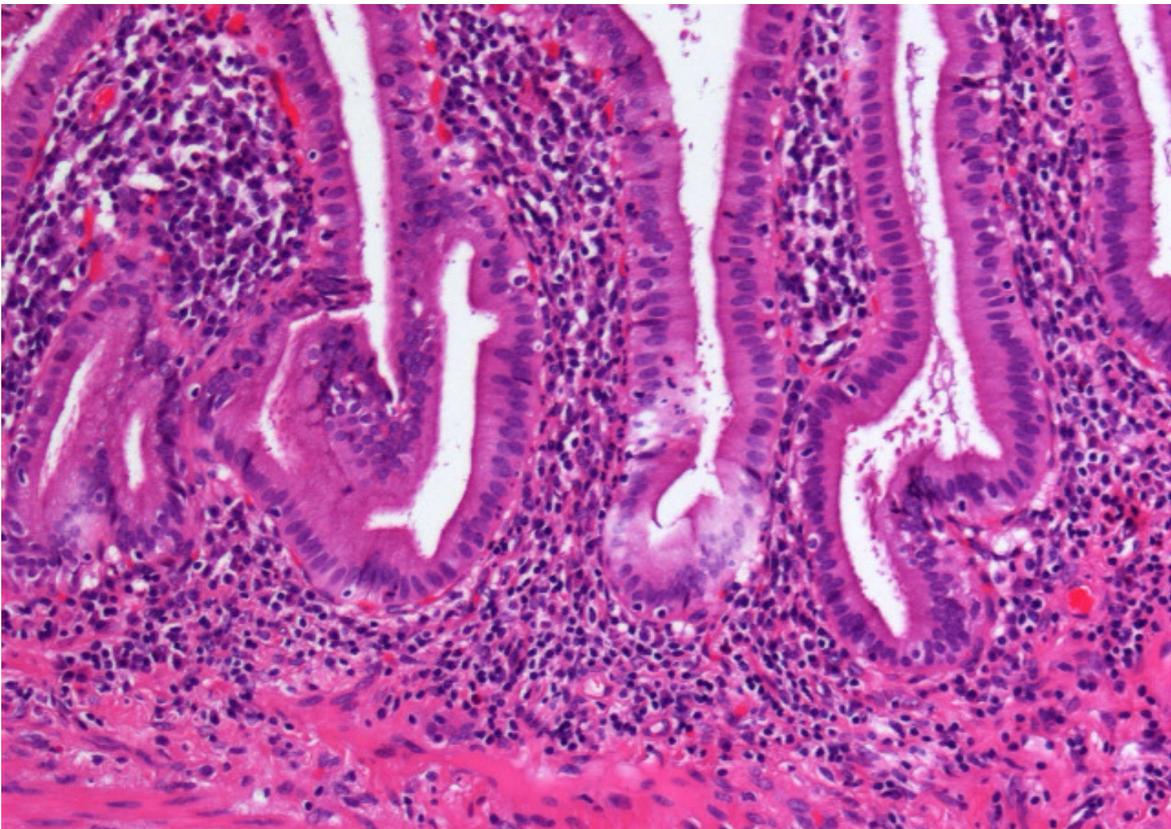


Abb.12: E 3 hochgradige Entzündung, Vergrößerung 10 x



3. Ergebnisse

3.1. Studienkollektiv

Es wurden die Konzentrationen der einzelnen Gallenkomponenten, der während der Cholecystektomie gewonnenen Blasengallen, bei 200 Patienten bestimmt. Dabei handelte es sich um 126 Frauen und 74 Männer. Bei den Frauen variierte das Alter von 17 bis 89 Jahren, bei den Männern von 23 bis 85 Jahre.

9 Patienten konnten wegen einer akuten Entzündung der Gallenblase nicht aufgenommen werden. Bei 1 Patienten lag keine Galleflüssigkeit vor, 11 hatten eine weiße Galle, 9 Patienten wurden ohne einen Stein in der Gallenblase operiert. Bei 2 Patienten fand sich eine hämorrhagische Galle. Bei 4 Patienten lag die Histologie nicht vor. Diese Gruppen wurden in das Studienkollektiv nicht aufgenommen.

3.2. Steintypen

Die vorhandenen Gallensteine konnte man nach Messung des Cholesteringehalts in drei Gruppen einteilen:

Cholesterinsteine (Cholesterinanteil größer 50%),

Mischsteine (Cholesterinanteil größer 10, kleiner 50%),

Pigmentsteine (Cholesterinanteil kleiner 10%)

Es fanden sich 123 Patienten mit einem Cholesterin- oder Mischstein, bei 41 Patienten lag ein Pigmentstein vor. Es zeigte sich eine Abhängigkeit der Konzentration der Einzelkomponenten der Blasengalle nicht nur vom Entzündungsgrad, sondern auch vom Steintyp. Auch fanden sich prozentual deutlich mehr Pigmentsteingallen mit höherem Entzündungsgrad als im Kollektiv

der Cholesterin/Mischsteingallen. 102 (83%) der 123 Patienten mit Cholesterin- oder Mischsteinen und 28 (68%) der 41 Patienten mit Pigmentsteinen zeigten keine oder nur eine geringgradige Entzündung der Gallenblase. (E0-E1), während bei 21 (17%) der 123 Patienten mit Cholesterin- oder Mischsteinen und bei 13 Patienten (32%) der 41 Patienten mit Pigmentsteinen höhere Entzündungsgrade (E2-E3) beobachtet werden konnten.

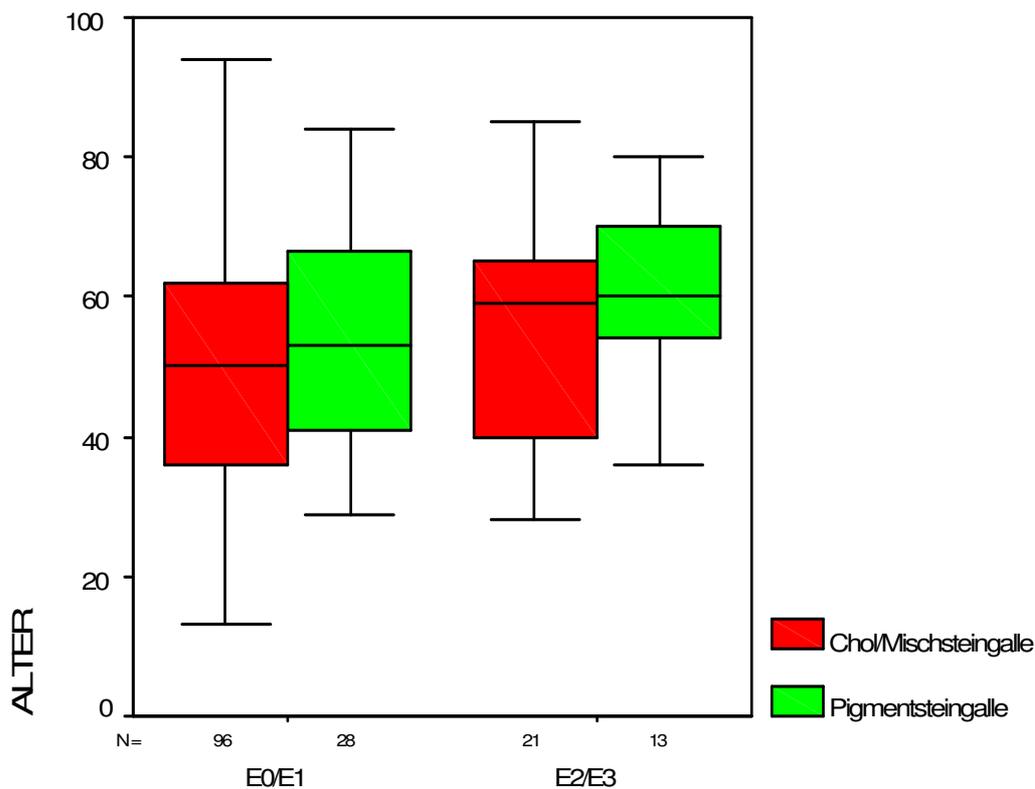
3.3. statistische Auswertung der Ergebnisse

3.3.1 Alter und Geschlecht

Die statistische Auswertung ergab keinen Zusammenhang in den beobachteten Fällen zwischen dem Alter der Patienten oder Geschlecht und dem Entzündungsgrad. Die Altersverteilung ist in allen Gruppen ähnlich. Bei den niedrig entzündeten Cholesterin/Mischsteingallen fand sich ein mittleres Alter von 49,1 Jahren, bei den höher entzündeten Cholesterin/Mischsteingallen von 56,7 Jahren. Ähnlich bei den Patienten mit Pigmentsteingalle. Im niedrig entzündlichen Kollektiv (E0-E1) errechnete sich das mittlere Alter mit 54,5 Jahren, bei E2-E3 mit 61,4 Jahren.

Der jüngste Patient im Gesamtkollektiv war 17 Jahre, der älteste 89 Jahre. Das leicht erhöhte Durchschnittsalter der Pigmentsteinpatienten war zu erwarten, da Pigmentsteine gehäuft in höherem Alter auftreten. Im gesamten Studienkollektiv befanden sich 126 Frauen und 74 Männer unter den operierten Patienten. Bei den Frauen variierte das Alter von 17 bis 89 Jahre, bei den Männern von 23 bis 85 Jahre. Bei knapp 1/3 der Männer und der Frauen des Kollektivs lagen Pigmentsteine vor.

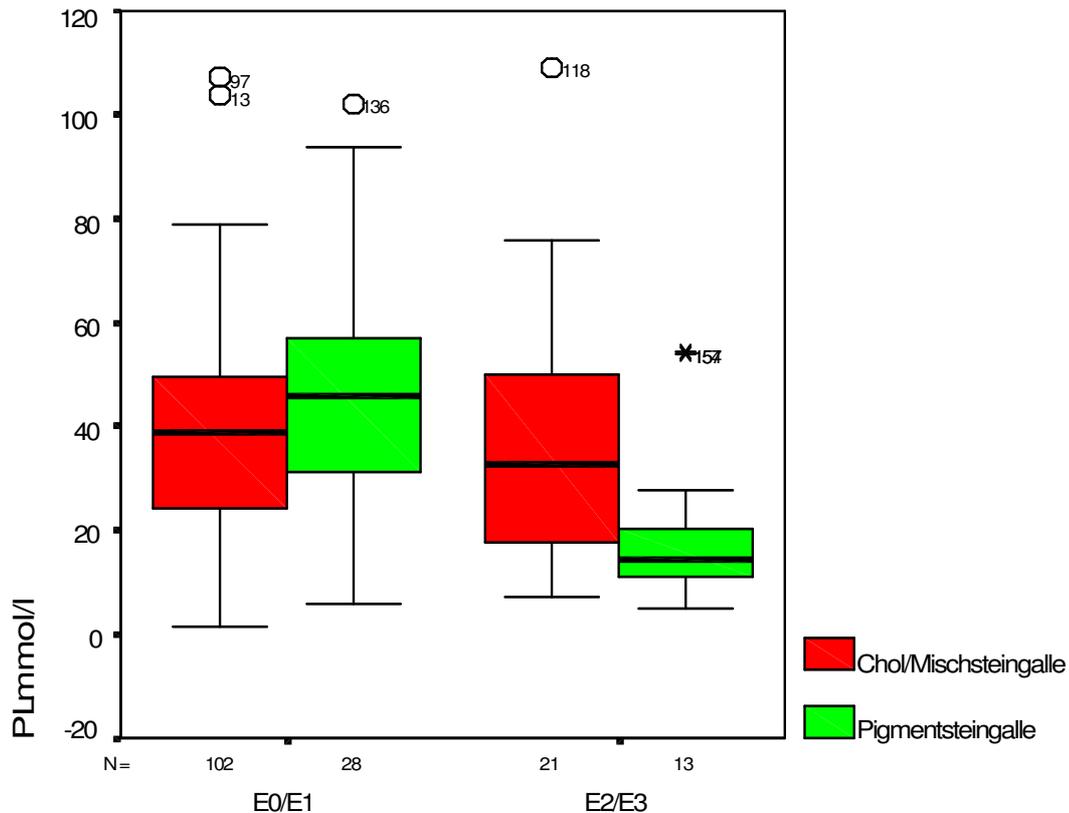
Abb. 13: Box-Whisker-Plot: Altersverteilung



3.3.2. Phospholipide

Bei niedrigem Entzündungsgrad (E0-E1) fand sich eine mediane Phospholipidkonzentration in der Cholesterin- und Mischsteingalle von 38,9 mmol/l. Bei höherem Entzündungsgrad (E2-E3) fiel der Median auf 32,7 mmol/l ab. Bei der Pigmentsteingalle errechnete sich bei niedrigem Entzündungsgrad eine mediane Konzentration von 46,0 mmol/l, während die mediane Phospholipidkonzentration bei höherem Entzündungsgrad auf 14,0 mmol/l abfiel. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Werte der Cholesterin/Mischsteingruppe bei niedrigem und höherem Entzündungsgrad. (p-Wert = 0,64). In der Pigmentsteingruppe zeigte der Vergleich der Entzündungsgruppen einen deutlichen signifikanten Unterschied. (p-Wert = 0,001). Der Verlauf der Konzentrationen lässt sich im Box-Whisker-Plot gut illustrieren:

Abb.14: Box-Whisker-Plot: Phospholipide



3.3.3. Cholesterin

Ähnlich wie bei den Phospholipiden besteht auch ein Zusammenhang zwischen der Cholesterinkonzentration und dem Entzündungsgrad bei den beiden Steintypen. So ist der Median der Cholesterinkonzentration bei niedrigem Entzündungsgrad in der Cholesterin/Mischsteingalle 14,4 mmol/l und in der Pigmentsteingalle 13,7 mmol/l. Bei höherem Entzündungsgrad findet sich wieder ein ähnliches Verhältnis wie bei den Phospholipiden: Cholesterin/Mischsteingalle mediane Cholesterinkonzentration: 14,8 mmol/l, Pigmentsteingalle mediane Cholesterinkonzentration 4,2 mmol/l.

In der Cholesterin/Mischsteingruppe zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Verteilungen der Werte von E0/E1 mit E2/E3. (p-Wert = 0,75)
Anders in der Pigmentsteingruppe. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied

im Vergleich der Werte bei niedrig- oder hochentzündlichen Gallen. (p-Wert = 0,005). Die Situation illustriert der Box-Whisker-Plot:

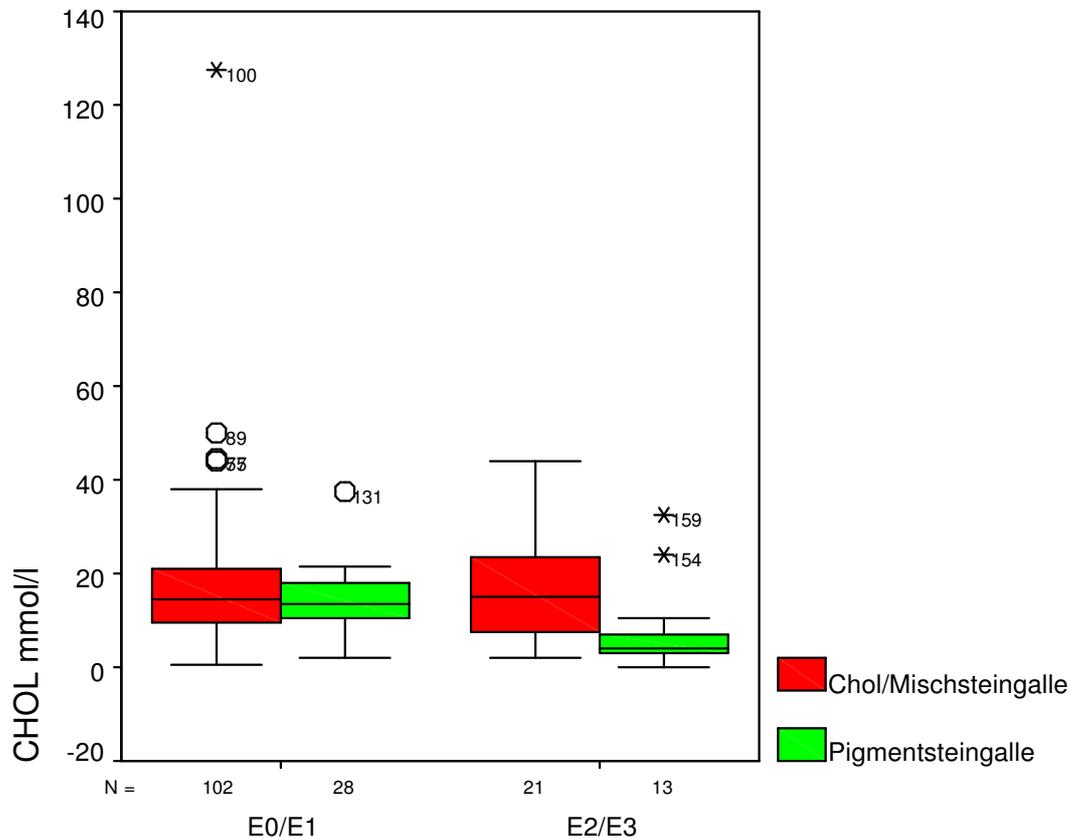


Abb. 15: Box-Whisker-Plot: Cholesterin

3.3.4. Gallensäuren

Der Verlauf der medianen Konzentrationen der Gallensäuren bei Cholesterin/Mischsteingalle und Pigmentsteingalle ähnelt wiederum den Werten der Cholesterin und Phospholipidbestimmungen.

Mediane Gallensäurekonzentration bei niedrigem Entzündungsgrad:

Cholesterin/Mischsteingalle: 79,5 mmol/l, Pigmentsteingalle: 99,1 mmol/l

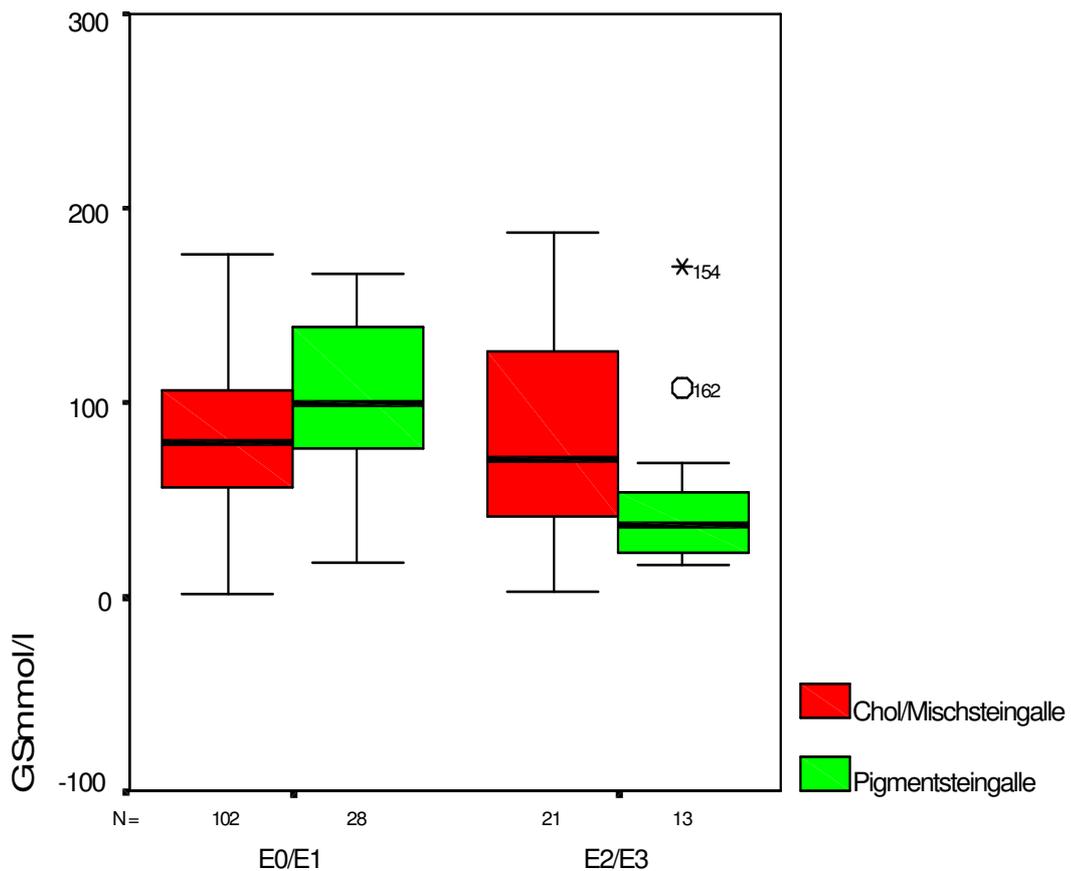
Mediane Gallensäurekonzentration bei hohem Entzündungsgrad:

Cholesterin/Mischsteingalle: 70,4 mmol/l, Pigmentsteingalle: 37,3 mmol/l.

Die Berechnung der p-Werte zeigt wieder das bei den Phospholipiden und dem

Cholesterin schon bekannte Bild. Der Vergleich der Entzündungsgruppen in der Cholesterin/Mischsteingruppe zeigt keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der Werte. (p-Wert = 0,973). Ganz anders wieder das Ergebnis in der Pigmentsteingruppe. Hier findet sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Werte. (p-Wert = 0,001)

Abb. 16: Box-Whisker-Plot Gallensäuren



3.3.5. Cholesterinsättigungsindex

Auch der CSI lässt, wenn auch in schwächerer Form, die Tendenz wieder erkennen, die sich bei den Lipidfraktionen bisher gezeigt hat. Bei hohem Entzündungsgrad findet sich ein deutlicher Abfall des Medians in der Pigmentsteingalle im Vergleich zur Cholesterin/Mischsteingalle.

Niedriger Entzündungsgrad:

Cholesterin-Mischsteingalle: 1,37, Pigmentsteingalle: 1,13.

Hoher Entzündungsgrad:

Cholesterin-Mischsteingalle: 1,49, Pigmentsteingalle: 1,03

Weder bei der Pigmentstein- noch bei der Cholesterin/Mischsteingruppe findet sich hier im Vergleich der Werte ein signifikanter Unterschied.

Cholesterin-Mischsteingruppe p-Wert = 1,00

Pigmentsteingruppe p-Wert = 0,654

3.3.6. Gesamtlipide

Bei niedrigem Entzündungsgrad errechnet sich für die Cholesterin-Mischsteingalle ein Median der GL-Konzentrationen von 7,5 g/dl, bei der Pigmentsteingalle von 9,8 g/dl. Der Vergleich der Mediane der Gesamtlipidkonzentration bei den höheren Entzündungswerten (E2-E3) zeigt wieder den schon mehrfach beobachteten deutlichen Abfall der Lipidkonzentration in der Pigmentsteingalle (9,8 vers. 3,2 g/dl) im Vergleich zur Cholesterin/Mischsteingalle (7,6 vers. 8,2 g/dl). Im Vergleich der Werte zeigt die Lipidfraktion der Cholesterin/Mischsteingruppe wieder das aus der Berechnung der Einzellipide schon bekannte Ergebnis.

Cholesterin/Mischsteingruppe: kein signifikanter Unterschied zwischen der Verteilung der Werte in der hoch oder niedrig entzündeten Galle. (p-Wert = 0,987).

Pigmentsteingruppe: hohe Signifikanz der Werteverteilung in beiden Entzündungsgruppen. (p-Wert = 0,001).

3.3.7. Protein

Die Proteinfraction verhält sich in ihren medianen Konzentrationen anders als die Lipidfraktion. Im Vergleich der medianen Konzentrationen finden sich bei niedrigem Entzündungsgrad ähnliche Messergebnisse bei Cholesterin/Mischstein- und Pigmentsteingallen.

Die mediane Konzentration der Proteinfraction ist in der Cholesterin/Mischsteingalle 9,1 mg/ml, in der Pigmentsteingalle wird quasi ein identischer Median errechnet: 9,0 mg/ml. Beim Vergleich der medianen Proteinkonzentrationen bei höherem Entzündungsgrad zeigt sich ein deutlicher Konzentrationsabfall der Proteinkonzentration in den Pigmentsteingallen im Vergleich zu den Cholesterin/Mischsteingallen. Die mediane Konzentration der Proteinfraction ist in den Cholesterin/Mischsteingallen 15,9 mg/ml, während sich in den Pigmentsteingallen nur eine mediane Proteinkonzentration von 3,8 mg/ml nachweisen ließ.

Interessanterweise zeigt sich somit in der Cholesterin/Mischsteingruppe ein ausgeprägter Anstieg der medianen Proteinkonzentration bei höherem Entzündungsgrad. Bei E0-E1 errechnet sich ein Median von 9,1 mg/ml, der bei höherem Entzündungsgrad (E2-E3) auf 15,9 mg/ml ansteigt.

Der p-Wert errechnet sich in der Cholesterin/Mischsteingruppe mit 0,018, in der Pigmentsteingruppe von 0,085. Hier zeigt sich in der Cholesterin/Mischsteingruppe ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Werte. In der Pigmentsteingruppe ist kein signifikanter Unterschied zu beobachten.

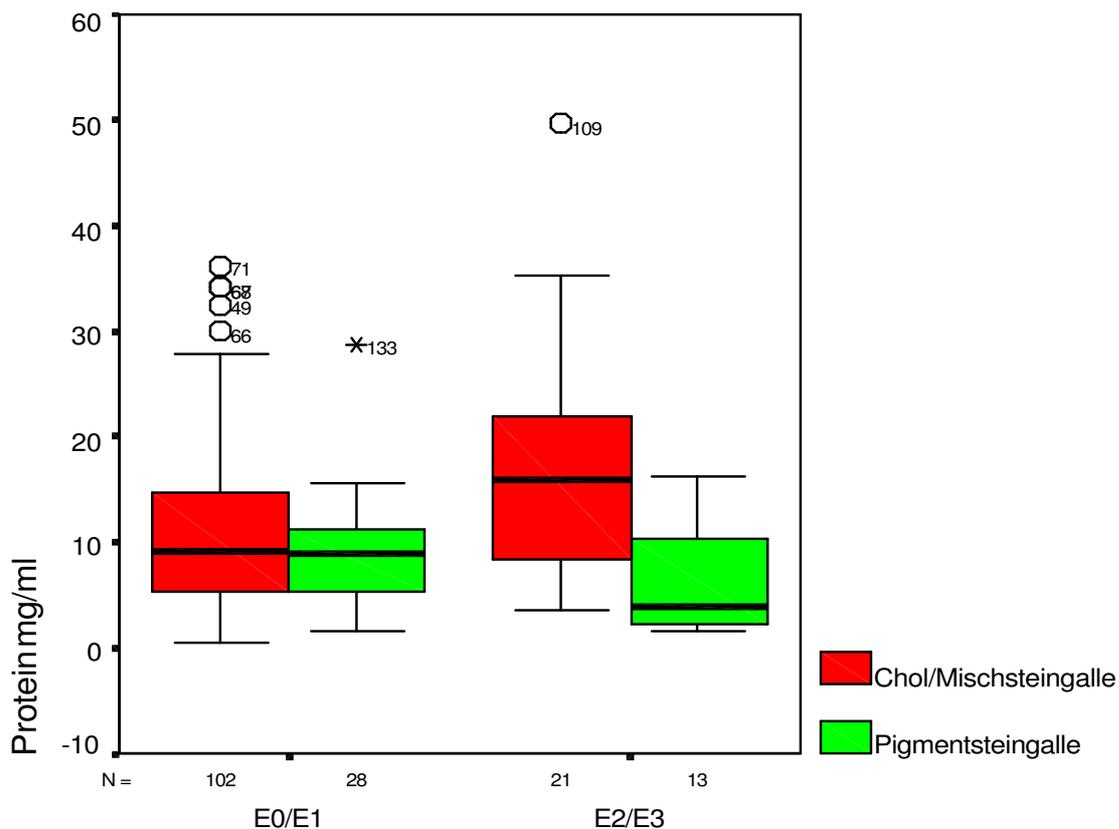


Abb. 17: Box-Whisker-Plot: Protein

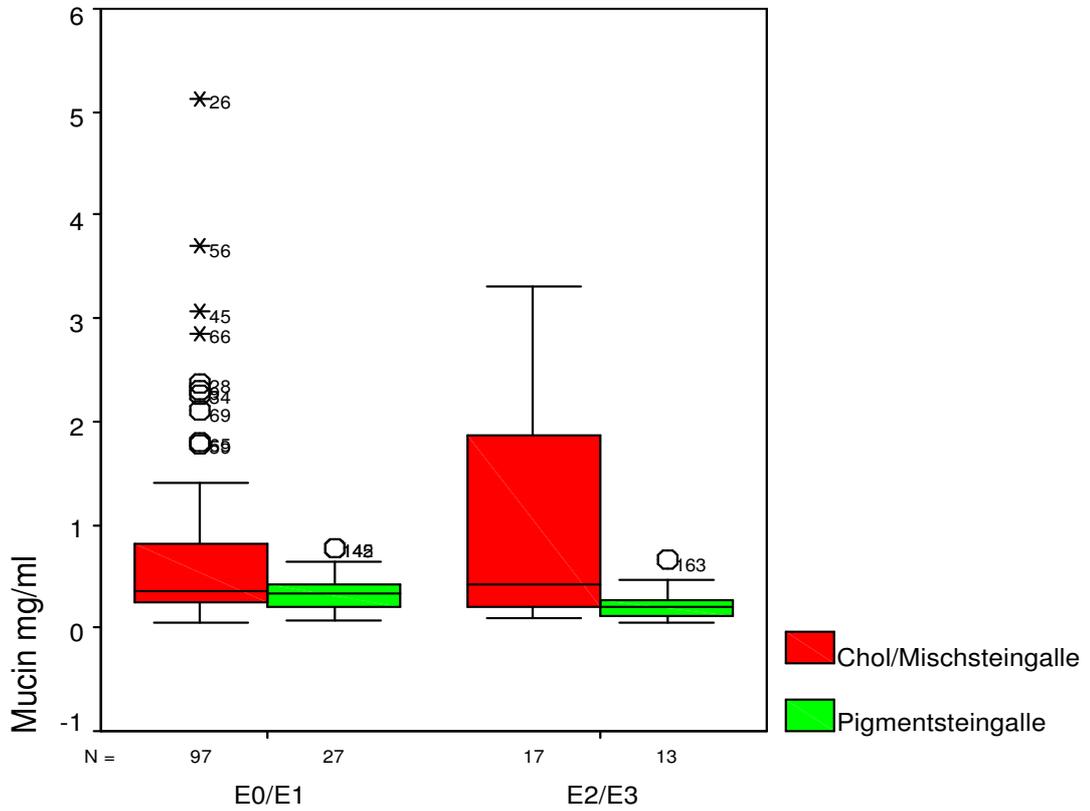
3.3.8. Mucin

Im Box-Whisker-Plot zeigt sich der bisher bei allen Fraktionen der Galle beobachtete Verlauf. Die medianen Konzentrationen des Mucins sind bei niedrigem Entzündungsgrad der Cholesterin-Mischsteingallen (0,36 mg/ml) im Vergleich zu den Pigmentsteingallen (0,33 mg/ml) nahezu gleich. Nur bei den höheren Entzündungsgraden zeigt sich ein Unterschied in den medianen Konzentrationen der Cholesterin/Mischsteingalle (0,42 mg/ml) und der Pigmentsteingalle (0,20 mg/ml) mit dem bekannten deutlichen Abfall der medianen Konzentration der Fraktion in der Pigmentsteingalle im Vergleich zur Cholesterin-Mischsteingalle.

In der Cholesterin/Mischsteingruppe konnte der p-Wert mit 0,580 berechnet wer-

den, in der Pigmentsteingruppe fand sich ein p-Wert von 0,086. Beide Gruppe zeigen keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Werte.

Abb. 18: Box-Wisker-Plot Mucin



4. Diskussion

4.1. Einleitung

In der Studie wurden bei 164 Patienten mit Cholesterin/Misch- und Pigmentsteinen entzündliche Veränderungen der Gallenblasenwand durch die histologische Auswertung von Gewebsschnitten untersucht. Die operierten Gallenblasen konnten noch im Operationssaal gesichert und in Formalin fixiert werden. Dabei gewann man die native Gallenflüssigkeit noch vor der laparoskopischen Cholezystektomie aus der Gallenblase.

Es wurden nur Patienten mit Gallensteinen in die Studie aufgenommen. Nach Analyse des Cholesteringehalts der Steine erfolgte die Einteilung in Cholesterin-Misch- und Pigmentsteine. Bei der Analyse der aufbereiteten Gewebsschnitte fanden sich unterschiedliche Entzündungsgrade der Galleproben. In Zusammenarbeit mit dem pathologischen Institut der Universität München (Prof. Löhrs) teilten wir die ausgewerteten Histologien in 4 Entzündungsgrade ein (E0-E3). Die Ergebnisse der laborchemischen Analyse der Konzentrationen der einzelnen Gallenbestandteile der Blasengallen (PL, Chol, GS, GL, Prot, Mucin) wurden mit den histologischen Auswertungen der Gewebsschnitte und den Steintypen verglichen. So konnten bisher nicht bekannte Zusammenhänge zwischen Steintyp, Entzündungsgrad und der Komposition der Blasengalle gefunden werden.

Auffällig zeigte sich anfangs schon ein gehäuftes Auftreten höherer Entzündungsgrade bei Pigmentsteinen im Vergleich zu der Gruppe der Cholesterin- und Mischsteine. 1/3 (32%) aller Patienten mit Pigmentsteinen (n=41) zeigte Entzündungsgrade von E2-E3, während in der Gruppe der Cholesterin-/Mischsteine (n=123) nur knapp 1/5 (17%) höhere Entzündungsgrade im histologischen Präparat aufwiesen. Ähnliches wurde bereits von Baig SJ (Baig SJ 2002) beschrieben. Bei einer vergleichenden Studie zwischen Pigment- und Cholesterin/Mischsteinen wurden die

Zusammensetzung der Gallensteine und die histopathologischen Veränderungen der Gallenblasenschleimhaut bei 40 Patienten mit Gallensteinen verglichen. Dabei fanden sich 32 Patienten mit Cholesterin/Mischsteinen und 8 Patienten mit Pigmentsteinen. 16 der 32 Patienten mit Cholesterin/Mischsteinen zeigten das histologische Bild einer chronischen Cholecystitis, 8 hatten eine granulomatöse Cholecystitis, während alle der 8 Patienten mit Pigmentsteinen eine chronische Cholecystitis im histologischen Präparat aufwiesen.

Aus diesem Grund wurden bei der Analyse der Ergebnisse beide Gruppen separat betrachtet. Es fand sich ein signifikanter Unterschied im Verlauf der Konzentrationen der Lipide zwischen Cholesterinsteingallen und Pigmentsteingallen. Während die Konzentrationen der Lipide in beiden Gallenflüssigkeiten bei niedrigem Entzündungsgrad (E0-E1) weitgehend gleich waren, zeigte sich bei höherem Entzündungsgrad (E2-E3) ein deutlicher Abfall der Einzelkonzentrationen der Lipide in der Pigmentsteingalle. Während bei Cholesterin- und Mischsteingallen ein signifikanter Anstieg der medianen Konzentration der Proteinfraction bei höheren Entzündungsgraden beobachtet werden konnte, zeigten Pigmentsteingallen einen deutlichen Abfall der medianen Proteinkonzentrationen in vergleichbarem Ausmaß wie bei den Lipiden bei höherem Entzündungsgrad.

Bevor wir mögliche Erklärungen für dieses steintyp- und entzündungsgradabhängige Verhalten der Blasengallenbestandteile diskutieren, sollen die einzelnen Blasengallenkomponenten noch einmal einzeln betrachtet werden.

4.2. Phospholipide

Phospholipide machen etwa 20 Gewichtsprozent der Gallenbestandteile aus. 98% der Phospholipide besteht aus Lecithin. Phospholipide sind wasserunlösliche, amphiphile Moleküle. Durch Zugabe von Phospholipiden werden die einfachen Micellen aus Gallensäuren und Cholesterin in gemischte Phospholipid-Gallensäuren-Cholesterinmicellen überführt. Diese können deutlich mehr

Cholesterin aufnehmen als die einfachen Gallensäure-, Cholesterinmicellen. Üblicherweise werden in der Blasengalle Phospholipid-Konzentrationen von ca. 30 mmol/l gemessen (Dancyier 2003). Im Rahmen der Studie wurde der Phospholipidgehalt der kristallfreien Galle kolorimetrisch bestimmt (Fiske CH 1925). Die gemessenen Phospholipidkonzentrationen bewegen sich im Bereich der Norm für die Blasengalle

In der gesunden Gallenblase kommt es zur Konzentrierung der Phospholipide und der anderen Gallenbestandteile der Lebergalle durch aktive Transportmechanismen des Gallenblasenepithels. Dieses entzieht der Blasengalle Na^+ gefolgt von einem osmotisch bedingten Wasserausstrom (Frizzell RA 1980). So kann eine bis zu 10-fach höhere Konzentration erreicht werden. Die resorptive Funktion des gesunden Epithels erfolgt durch einen aktiven Transportmechanismus. Es wird ein apikaler Na^+ - H^+ Austauscher postuliert (Benninghof 1994).

Zusätzlich besitzt das gesunde Epithel die Fähigkeit Cholesterin und Phospholipide zu absorbieren. In einem in vitro Model einer arteriell perfundierten Gallenblase zeigte Corradini S, dass 23% Cholesterin, 32% der Phospholipide, aber nur 9 % der Gallensäuren vom Epithel absorbiert wurden (Corradini S, Yamashita 1998). Damit wird sekundär das Konzentrationsverhältnis der Gallensäuren gegenüber den anderen Lipiden erhöht und damit die Löslichkeit des Cholesterins gesteigert (Corradini S, Ripani 1998). Doch im Falle einer Entzündung verliert das Epithel, auch wenn es hyperplastisch ist, die Fähigkeit Cholesterin und Phospholipide zu resorbieren (Corradini S 2000). Auch wird, wie Nilsson B zeigen konnte, die generelle Konzentrationsfähigkeit des Gallenblasenepithels im Falle einer Entzündung beeinträchtigt (Nilsson B 1995).

Andere Autoren weisen darauf hin, dass die Entzündung des Epithels nicht notwendigerweise nur Folge einer mechanischen Schädigung durch die physikalische Präsenz von Gallensteinen ist. Sie tritt auch vor der Formation von Steinen

auf. Hier muss eine biochemisch getriggerte Störung der resorptiven Aktivität des Gallenblasenepithels angenommen werden (Corradini S, Yamashita 1998).

Im Rahmen unserer Studie zeigte sich ein Abfall der Phospholipidkonzentration bei höherem Entzündungsgraden in der Cholesterin/Mischsteingalle von -16% (38,9 vers. 32,7 mmol/l) im Vergleich der Entzündungsgrade. Um ein Vielfaches verringerte sich die Ausgangskonzentration der Phospholipide in der Pigmentsteingalle bei höheren Entzündungsgraden. Es zeigt sich ein Konzentrationsrückgang um -69% (46,0 vers. 14,3 mmol/l). Hier muss man, will man dem Modell einer Störung der Konzentrationsfähigkeit weiter folgen, steinbedingt ein differentes Ausmaß einer möglichen resorptiven Störung annehmen. Ist dies Folge der unterschiedlichen Morphologie der Steine, oder kommen unterschiedliche biochemische Trigger zur Wirkung?

Interessanterweise wurde immer wieder beobachtet, dass das gesunde Gallenblasenepithel im Falle einer Entzündung sekretorisch aktiv werden kann und Wasser sezerniert (German D 1989). Dabei wird die Umkehr von der absorptiven zur sekretorischen Funktion durch die potentielle Reversibilität des schon o.a. Ionentransportmechanismus erklärt. Dies ist auch in Abwesenheit einer Entzündung physiologischerseits zu beobachten: Die absorptive Funktion des Gallenblasenepithels kehrt sich in der digestiven Phase zur Sekretion von Flüssigkeit um. Interdigestiv steht dann wiederum die Resorption (Konzentrierung der Galle) im Vordergrund. Dabei kann ein autonomer neuraler Reiz die Flüssigkeitsabsorption steigern oder reduzieren. Hormonbedingt (VIP, Sekretin) wird, möglicherweise vermittelt durch Prostaglandine, die Flüssigkeitssekretion gesteigert (Hopwood JR 1997). Diese physiologischerweise zu beobachtende Reversibilität des Ionentransportmechanismus wird offensichtlich auch im Falle einer Entzündung aktiv. Hierzu bedarf es eines besonderen biochemischen Triggers.

Pathophysiologisch kommt in diesem Zusammenhang den Phospholipiden eine besondere Funktion zu, die Entzündungsreaktion biochemisch zu triggern. Ein

wesentlicher Bestandteil des biochemisch getriggerten Anteils der Entzündungsreaktion in der Galle bei Cholecystitis ist die Umwandlung von Lecithin hauptsächlich durch Phospholipase A in Lysolecithin, welches epitheltoxisch ist (Sjodahl J 1975). Dabei konnte beobachtet werden, dass Phospholipase A bei Entzündungen der Gallenblase vermehrt aus dem Epithel der Gallenblasenschleimhaut austritt. Lysolecithin führt zu einer Umkehr von der üblicherweise absorbierenden zur sekretorischen Funktion der Schleimhaut. Wasser und Albumin werden aktiv in das Lumen der Gallenblase transportiert (Kaminski DL 1995).

Es wird auch von mehreren Autoren eine direkte membranschädigende Wirkung des Lysolecithins beschrieben. Sie vermuten, dass durch Lysolecithin entzündliche Läsionen der Epithelzellen bewirkt werden (Hopwood JR 1997). Grundsätzlich ist aber eine Eiweiß- und Wasserausschwemmung im Rahmen der Entzündungsreaktion beobachtet worden (Svandik J 1986). Diese wird primär auf aktive Transportprozesse des Epithels zurückgeführt. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass sie auch Folge einer Leckage durch die membrantoxische Wirkung des Lysolecithins ist. Weiterhin sind mechanische Schäden durch die Gallensteine selbst möglich.

Durch die Spaltung des Lecithins in Lysolecithin mit Hilfe der Phospholipase A werden gleichzeitig Fettsäuren gebildet, wie die Arachidonsäure, eine Vorstufe von Prostaglandin E 2 (Thornell E 1982, Kaminski DL 1985). Es konnten immer im Rahmen einer Entzündung erhöhte Prostaglandinspiegel in der Gallenblasenmucosa gemessen werden. Bei chronisch entzündeten Gallenblasen findet sich eine bis zu 18mal höhere PG-Konzentration in der Mucosa als in den anderen Wandschichten (Wood JR 1977).

An anderer Stelle wird vermutet, dass die sekretorische Aktivität durch eine prostaglandinduzierte Stimulation von autonomen Nervenfasern der Gallenblase stimuliert wird (Jivegard L et al. 1986, 1987). Diese sollen die Epithelzellen zur Flüssigkeitssekretion stimulieren. Jedoch scheint nur die Frühphase der

Gallenblasenentzündung prostaglandininduziert zu sein. Myers S et al. zeigten, dass in der Frühphase die reduzierte Absorptionsfunktion der Gallenblasenschleimhaut durch Applikation von Indometacin (Prostaglandin-Hemmer) beseitigt wird (6-stündiger experimenteller Gallengangverschluss). Bei längerwierigem Gallengangverschluss wird die entzündliche Reaktion nicht mehr durch Prostaglandine getriggert. Es fanden sich erhöhte Spiegel von proinflammatorischen bilären Lipiden (Myers S 1993).

Der steigende intraluminale Druck durch die epitheliale Sekretion ist ein zusätzlicher mechanischer Faktor, der die entzündliche Reaktion triggert (Jivegard L, Thornell E 1987). Es konnte auch beobachtet werden, dass das Ausmaß der Flüssigkeitssekretion mit dem Grad der Entzündung korreliert ist (Jivegard L, Radberg 1986). Bisher wurde noch kein Zusammenhang mit dem Steintyp beschrieben. Auch lässt sich der ausgeprägte Abfall der Konzentrationen aller Gallenblasenbestandteile ohne entsprechenden Anstieg der Proteinfraction bei höher entzündeten Pigmentsteingallen nicht ausreichend mit dem Sekretionsmodell erklären. Hier ist eine weitergehende Schädigung mit Ausfall nicht nur der resorptiven, sondern auch einer möglichen sekretorischen Aktivität zu postulieren. Es muss davon ausgegangen werden, dass eine entzündlich bzw. traumatisch bedingte Zellschädigung auch einen wirklichen Zellschaden bewirken muss. Im bisher betrachteten Modell besteht die Aktivität der Zelle weiterhin. Die Zelle ist noch in der Lage physiologische Funktionen auszuführen. Es erfolgt lediglich eine Umkehrung der absorptiven in eine sekretorische Phase. Hier kann man aber nicht von einer Schädigung sprechen, da die Sekretion von Wasser und Albumin als aktiver Prozess Bestandteil der physiologischen, gesunden Zellreaktion ist. (digestive Phase). Von einer definitiven Zellschädigung kann nur gesprochen werden, wenn aktive Prozesse, die Charakteristika einer gesunden Epithelzelle sind, zum Erliegen kommen, oder pathologisch verändert werden. So kann der Verdünnungseffekt bei höher entzündeten Gallen nicht nur Folge der Umkehr der aktiven Resorption in die aktive Sekretion sein, es muss vielmehr als fortschreitendes Schädigungszeichen eine Störung aktiver Transportmechanismen angenommen werden. Dies würde sich als Schwächung

der aktiven physiologischen Prozesse zeigen. Die geschädigte Zelle wird passiv, ihre Konzentrierungsfähigkeit kommt zum Erliegen. Dies führt zu einer generalisierten Verdünnung der Gallenblasenbestandteile ohne entsprechenden Anstieg der Proteinfraction durch den weiterhin bestehenden Zufluss der Lebergalle in die Gallenblase.

4.3. Cholesterin

Eine wichtige Aufgabe des Cholesterins in der Galle ist der protektive Effekt gegenüber den Gallensäuren. Gallensäuren sind hochwirksame Detergentien, die massive Schleimhautschäden erzeugen können. Cholesterin übt genauso wie das vom Epithel der Gallenblasenschleimhaut gebildete Mucin eine Schutzfunktion auf die Gallenblasenschleimhaut aus. Physiologischerweise misst man eine Cholesterinkonzentration von ca. 10 mmol/l in der gesunden Gallenblase (Dancyier 2003). In der vorliegenden Arbeit wurde die kolorimetrische Cholesterinkonzentration in der Galle nach Extraktion mit Petrolether mit der modifizierten bei Abell beschriebenen Methode von Liebermann und Burchard H durchgeführt (Abell 1952, Liebermann C 1885, Burchard H 1989). Die gemessenen Konzentrationen lagen leicht oberhalb des Normwerts.

In der Cholesterin/Mischsteingalle fanden sich gleiche mediane Konzentrationen des Cholesterins bei niedrigem wie auch bei höherem Entzündungsgrad. (14,4 vers. 14,8 mol/l). Auch entsprach die mediane Cholesterinkonzentration in der Pigmentsteingalle den gemessenen Werten in der Cholesterin/Mischsteingalle. (14,4 vers. 13,7 mmol/l). Es zeigte sich hier, wie schon oben beschrieben, ein massiver Abfall der medianen Konzentration bei höherem Entzündungsgrad um -69% (13,7 vers. 4,2 mmol/l). Das prozentuale Ausmaß des Abfalls der medianen Konzentration des Cholesterins bei Pigmentsteingallen entspricht exakt dem gemessenen Abfall der Phospholipidkonzentration.

Svandik et al. zeigte, dass bei einer Ligatur des Gallengangs initial die absorptive Funktion des Epithels erhalten bleibt. Flüssigkeit, Protein und Cholesterin

werden resorbiert. Bei länger anhaltender Ligatur (> 48h) kommt es zur Sekretion von Flüssigkeit, Protein und Cholesterin (Svandik 1986). Nur wurden die Ergebnisse nicht quantifiziert. Es fällt auf, dass in der höher entzündeten Cholesterin/Mischsteingalle Gallensäuren (-11%) und Phospholipide (-16%) in ihren Konzentrationen abfallen, während das Cholesterin unverändert bleibt. Die durch die Flüssigkeitssekretion des Epithels bewirkte "Verdünnung" der Cholesterin/Mischsteingalle spiegelt sich im Abfall der medianen Konzentrationen der Gallensäuren und Phospholipide wieder, während die Konzentration des Cholesterins durch Cholesterinsekretion erhalten bleibt. Dies ist für die Cholesterin/Mischsteingalle einleuchtend, doch auf den Bereich der Pigmentsteingalle nicht ohne weiteres übertragbar, da hier die Cholesterinkonzentration in gleicher Weise wie die anderen bilären Lipide deutlich reduziert ist. Hier muss wie oben schon erwähnt, als Schädigungsfolge die resorptive und sekretorische Aktivität der Epithelzelle gestört worden sein mit der Folge einer generalisierten Verdünnung der Blasengalle durch nachfließende Lebergalle, die nicht mehr entsprechend konzentriert wird.

4.4. Gallensäuren

Die wichtigsten Gallenlipide sind die Gallensäuren. Beim Gesunden sind etwa 67% der festen Bestandteile der Galle Salze von Gallensäuren. In der Leber wird das Cholesterin zu Gallensäuren abgebaut. Analog zum Bilirubin werden die schlecht wasserlöslichen Gallensäuren in der Leberzelle mit den Aminosäuren Glycin oder Taurin konjugiert und dann über ein Transportsystem in die Galle abgegeben. So sind sie über einen weiten pH- und Konzentrationsbereich deutlich besser wasserlöslich. Sie bilden zumeist mit Natrium aber auch mit Kalium Salze.

Die Gallensäuren haben ihre besondere Bedeutung als Micellenbildner. So können fettlösliche Verbindungen im wässrigen Milieu der Galle gelöst werden. Üblicherweise findet sich eine Konzentration von ca. 80 mmol/l (Dancyier 2003) Gallensäuren in der Blasengalle. Doch hier gibt es große Schwankungen in der

Angabe der Normalwerte. An anderer Stelle spricht man von 40- 400 mmol/l (Dancyier 2003). Im Rahmen der Studie wurde der Gehalt an Gallensäuren in der gewonnenen Blasengalle mit der modifizierten Methode nach Talalay photometrisch bestimmt.

Die festgestellten Ausgangskonzentrationen bei niedrigem Entzündungsgrad befinden sich im Normbereich, lediglich fiel der schon bekannte Abfall der medianen Konzentrationen der Gallensäuren bei der hoch entzündlichen Pigmentsteingalle um -62% (99,1 vers. 37,3 mmol/l) auf. In der Gruppe der Cholesterin/Mischsteingallen kommt es zu einem geringeren Abfall der medianen Konzentrationen um -11% des Ausgangswertes (79,5 vers. 70,4 mmol/l) im Vergleich des niedrig- mit dem hochentzündlichen Kollektiv.

Die Gallensäuren sind bekannt als äußerst epithelschädigend wirkende Substanzen. Doch ist es unwahrscheinlich, dass die nur um +25% erhöhte Gallensäurenkonzentration der niedrig entzündeten Pigmentsteingalle im Vergleich zur niedrig entzündeten Cholesterin/ Mischsteingalle (79,5 vers. 99,1 mmol/l) Ursache für die großen Konzentrationsunterschiede der Gallekomponenten beider Gallesubgruppen im höher entzündlichen Bereich ist. Es müsste überprüft werden, ob Pigmentsteingallen generell höhere Gallensäurekonzentrationen aufweisen. Dies könnte dann eine möglicherweise stärkere Schädigung des Epithels erklären.

Verfolgt man die schon o.a. Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Svandik J weiter, so müsste der Abfall der Gallensäurekonzentration in der Cholesterin/Mischsteingalle als Folge der Verdünnung der Blasengalle durch entzündliche Wassersekretion oder eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit des Epithels interpretiert werden. Nur bleibt wieder offen, warum der Konzentrationsabfall der Gallensäuren im Falle der Pigmentsteingalle mehr als 5-mal so hoch ist.

4.5. Protein

Proteine machen ungefähr 4% der Trockenmasse der Galle aus. Die Hauptkomponenten der Galleproteine sind Serumalbumin, IgA und Glykoproteine einschließlich Gallenblasenmucin. Hohes Gesamtprotein >10 g/l scheint schon an sich ein Risikofaktor für die Entstehung von Gallensteinen zu sein (Jüngst D 1991). Es hat sich gezeigt, dass es eng mit der Bildung von Cholesterinsteinen verbunden ist, jedoch nicht mit der Entstehung der Pigmentsteine (Chijiwa K 1993).

Die Proteine in der Galle wurden im Rahmen der Untersuchung als Gesamtproteine nach Ausfällung durch Zugabe von 7% Trichloressigsäure und Waschen der zentrifugierten Proben durch ein Ether/Ethanol 3:1 Gemisch bestimmt. Es wurde eine nach Jüngst modifizierte Bestimmung des Proteingehalts nach Lowry durchgeführt. Als Standard diente eine Rinderalbuminlösung (1mg/ml).

Bei niedrigem Entzündungsgrad finden sich gleiche mediane Proteinkonzentrationen in Cholesterin/Mischsteingalle und Pigmentsteingalle. Die Pigmentsteingalle zeigt bei höherem Entzündungsgrad wieder den schon bei den Lipiden vergleichsweise bekannten Abfall der medianen Konzentrationen um -58% (9,0 vers. 3,8 mg/ml). Es kommt bei der Cholesterin/Mischsteingalle zu einem ausgeprägten Anstieg der medianen Proteinkonzentration bei höherem Entzündungsgrad. Die mediane Proteinkonzentration erhöht sich bei der hoch entzündlichen Cholesterin/Mischsteingalle um +75% (9,1 vers. 15,9 mg/ml).

Bei der entzündlich bedingten Umkehr der resorptiven in die sekretorische Funktion des Gallenblasenepithels wird nicht nur Wasser, sondern auch Eiweiß (Albumin) in das Gallenblasenlumen ausgeschwemmt (Kaminski DL 1995). Hier könnte man eine Erklärung für den Anstieg der Proteinkonzentration bei den Cholesterin/Mischsteingallen mit höherem Entzündungsgrad finden. Die prozentual große Veränderung der Proteinkonzentration relativiert sich durch die

Tatsache, dass das Protein absolut nur 4% der Trockenmasse der Blasengalle ausmacht. Veränderungen spielen sich hier im 10er-mg Bereich ab und wirken aber prozentual im Vergleich mit den anderen Komponenten der Blasengalle sehr eindrucksvoll. Im Falle der höher entzündeten Pigmentsteingalle greift das sekretorische Modell nicht. Hier wäre wieder zu postulieren, dass durch entzündlich/traumatisch bedingte Schädigung der Epithelzelle mit Verlust der Konzentrationsfähigkeit die Konzentrationen aller Gallekomponenten gleichsinnig erniedrigt werden.

4.6. Mucin

Der Schleim der Gallenblase (Mucus) besteht aus Mucin, Wasser, Elektrolyten, Lipiden, Membran-Glykoproteinen, Serumproteinen, Immunglobulinen. Dabei sind die Mucine hochmolekulare Mucus-Glykoproteine, die von der Gallenblasenmucosa sezerniert werden.

Lyso-Lecithin entsteht im Rahmen einer Gallenblasenentzündung mit erhöhter PLA₂ - Aktivität durch Lipidperoxidation von Lecithin. Es bildet, wie oben schon angeführt, einen bedeutenden biochemischen Trigger der Gallenblasenentzündung. Es konnte gezeigt werden, dass es nicht nur eine Sekretion von Wasser und Albumin, sondern auch eine erhöhte Mucinsekretion der Gallenblasenschleimhaut bewirkt (Neiderhiser D 1973, Corradini S 2001). Das Mucin ist als ein potenter Schutz der Gallenblasenschleimhaut vor den aggressiven Gallensäuren bekannt. Doch gleichzeitig gilt es als wichtiger Pronucleator zur Gallensteinentstehung. Es ist das einzige Protein der Blasengalle mit einer klaren Funktion in der Pathogenese der Gallensteine (Corradini S 2001). Natürlich wird durch die Mucinsekretion der Schleimhaut im Rahmen einer Gallenblasenentzündung auch die Viskosität der Blasengalle erhöht, was zu einer vermehrten Retention von Galle führt.

Bei den höher entzündeten Pigmentsteingallen kommt es zu einem Abfall der medianen Mucinkonzentrationen um -38% (0,33 vers. 0,20 mg/ml). Die

Cholesterin/Mischsteingallen zeigen einen Anstieg der medianen Mucinkonzentration um +17% bei höheren Entzündungsgraden (0,36 vers. 0,42 mg/ml). Im Vergleich aller gemessenen Werte ist der prozentuale Abfall der Mucinkonzentration bei höher entzündeten Pigmentsteingallen der geringste. (Mucin: -38%, Protein: -58%, PL: -69%, Chol: -69%, GS: -62%). Auch der Anstieg der Mucine bei den höher entzündeten Cholesterin/Mischsteingallen steht weit hinter dem Anstieg der Proteine zurück. (Mucin: +17%, Protein: + 75%, Chol: 0%, PL: -16%, GS: -11%).

Dabei sollte man bedenken, dass der absolute Anteil des Mucins mit Konzentrationen um 0,36 mg/ml der geringste von allen betrachteten Gallenkomponenten ist. Hier ist natürlich bei den geringen Ausgangskonzentrationen die Fehlerquote allein bei der Aspiration der nativen Gallenflüssigkeit am größten. Auch ist aufgrund der hohen Viskosität des Mucins ein deutlicher Nachhang der Konzentrationsänderungen im Vergleich zu den anderen Gallekomponenten denkbar.

4.7. Gesamtbetrachtung

Wenn man abschließend die Veränderungen der medianen Konzentrationen der gemessenen Bestandteile der Blasengalle in den untersuchten Subgruppen bei den niedrig und höher entzündlichen Kollektiven betrachtet muss festgestellt werden:

Die Veränderungen im Bereich der Cholesterin/Mischsteingalle könnten zusammengefasst im Rahmen der o.a. Modelle interpretiert werden. Die mehrfach beschriebene Umkehr der absorbierenden in eine sekretorische Funktion des Gallenblasenepithels biochemisch getriggert durch Entzündungsmediatoren (Lysolecithin, Prostaglandine u.a.), führt zu einer erhöhten Sekretion von Wasser und Eiweiß. Auch Cholesterin wird sezerniert, während Gallensäuren weiter resorbiert werden. Somit kommt es bei den höher entzündeten Cholesterin/Mischsteingallen zu einer "Verdünnung" dieser Komponenten der

Blasengalle. Dies spiegelt sich im Abfall der Phospholipide (-16%) und Gallensäurekonzentrationen (-11%) wieder. Durch die fortbestehende Sekretion von Cholesterin kommt es zu keinem vergleichbaren Abfall der Cholesterinkonzentration. Die durch Wassersekretion bewirkte Verdünnung wird durch die Cholesterinsekretion des entzündeten Galleepithels ausgeglichen. Cholesterin macht nur 4% der festen Bestandteile der Blasengalle aus. Absolut gesehen sind nicht sehr große Mengen notwendig, um den verdünnungsbedingten Konzentrationsverlust wieder auszugleichen. Es erscheint zweifelhaft, ob tatsächlich auch im Rahmen einer höhergradigen Entzündung, wie im betrachteten Kollektiv, die von Svandik beschriebene anhaltende Absorption von Gallensäuren erhalten bleibt.

Der Anstieg der Mucinfraction (+17%) ist auch Folge der pathophysiologisch durch Lysolecithin bewirkten Steigerung der Mucinsekretion in der entzündeten Galle. In gleicher Weise ist der eindrucksvolle Anstieg der Proteinfraction (+75%) in der hochentzündeten Cholesterin/Mischsteingalle zu interpretieren: Die entzündlich bedingte Ausschwemmung von Eiweißstoffen (Albumin) führt zum deutlichen Anstieg der Proteine. Absolut gesehen sind hier nicht große Mengen notwendig, da die Proteine lediglich 4-5% der festen Bestandteile der Blasengalle ausmachen.

Anders stellt sich die Situation bei den Pigmentsteingallen dar. Hier können wir einen deutlichen generalisierten Abfall der Konzentrationen aller Gallebestandteile bei stärker entzündeten Gallenblasen beobachten. Dabei fallen die medianen Konzentrationen der zwei Hauptkomponenten der Blasengalle prozentual in gleicher Weise ab:

Gallensäuren (-69%), Phospholipide (-69%). Der Konzentrationsabfall ist ca. 5-fach größer als in der Cholesterin/Mischsteingruppe. Hier muss somit ein deutlich höherer Verdünnungseffekt der Blasengalle durch sezernierte Flüssigkeit des Gallenblasenepithels oder durch eine eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit des Epithels angenommen werden. Das Modell der entzündlich bedingten Sekretion kann im Falle der höheren entzündeten

Pigmentsteingallen nur schlecht Anwendung finden, da der Proteinstieg fehlt. Hier zeigt sich vielmehr das Bild einer generalisierten Verdünnung aller Gallenbestandteile. Dies könnte durch Sekretion von Wasser ohne Proteine denkbar sein. Auf der anderen Seite kann der Verlauf der Konzentrationen auf eine Absorptionsstörung mit Verlust der Konzentrationsfähigkeit der Epithelzelle zurückgeführt werden. Wie schon weiter oben beschrieben liegt dem bisher bekannten Modell eine Umkehr der resorptiven in eine sekretorische Aktivität zugrunde. Dies setzt den störungsfreien Erhalt des aktiven Transportmechanismus (Na^+/H^+ -Ionen-austauscher) voraus. Dennoch ist vorstellbar, dass im Rahmen einer Membranschädigung der Zelle die aktiven Transportmechanismen gestört werden. So kommt die auch physiologischerseits bekannte Konzentrierungs- und Sekretionsfähigkeit der Epithelzelle zum Erliegen. Folge ist eine generalisierte Verdünnung der Blasengallen durch den beständigen Zustrom der Lebergalle. Dies führt zum Abfall der Konzentrationen aller Blasengallenkomponenten ohne den bekannten Anstieg der Proteinfraction. Exakt dieses Bild zeigt sich am Beispiel der Pigmentsteingallen.

Schon bei der Auswertung zeigte sich klar, dass höhere Entzündungsgrade deutlich häufiger bei Pigmentsteinen anzutreffen sind. 17 % der Patienten mit Cholesterin/Mischsteinen zeigten höhere Entzündungsgrade (E2-E3), während 32 % aller Pigmentsteinträger der Gruppe mit höheren Entzündungsgraden zugeordnet werden konnte. Es muss angenommen werden, dass Pigmentsteingallen deutlich stärker entzündlich irritativ auf das Gallenblasenepithel einwirken.

Dies könnte in der Morphologie der Steine begründet sein. Pigmentsteine haben eine wesentlich rauhere Oberfläche. Sie sehen meist maulbeerartig, stachelig oder bizarr aus. Sie werden selten größer als 3-5 mm und kommen meist in größerer Anzahl vor. Die in größerer Anzahl vorkommenden Pigmentsteine haben somit auch eine größere schädigend wirkende Oberfläche als wenige Cholesterinsteine. Es ist anzunehmen, dass die recht kleinen aber zahlreichen Pigmentsteine häufiger zu Gallengangverschlüssen führen, als

Cholesterin/Mischsteine

Demgegenüber finden wir bei Cholesterinsteinen normalerweise eine glatte Oberfläche. Sie sind meist größer im Volumen und geringer in der Zahl als Pigmentsteine. Mischsteine können zwar auch in größerer Anzahl vorkommen, doch im betrachteten Kollektiv Cholesterin/Mischsteine finden sich ca. doppelt so viele Cholesterinsteine als Mischsteine.

(E 0-1: Chol/Mischstein ratio: 1,97, E 2-3: Chol/Mischstein ratio: 2,33).

Da die chemische Komposition der betrachteten Steine grundsätzlich gleich ist - sie unterscheiden sich hauptsächlich durch die unterschiedliche Menge an Cholesterin, Calcium, Bilirubin - (Dancyier 2003) ist die unterschiedliche Morphologie möglicherweise der hauptsächlich Grund einer unterschiedlichen Schleimhautschädigung und damit sekundär entzündlich bedingter Konzentrationsänderungen der Gallebestandteile.

Die Histologien der beiden Gallekollektive (Cholesterin/Mischstein, Pigmentstein) weisen mikroskopisch vergleichbare entzündliche Veränderungen der Epithelzellen der Galle auf. Aus diesem Grunde wurden sie der gleichen Subgruppe (E2-E3) für höhere Entzündungsgrade zugeordnet. Wenn man die Histologien der maximal/minimalen Proteinkonzentrationen der beiden Gallekollektive vergleicht, so fällt folgendes auf:

Cholesterin/Mischsteingalle, Entzündungsgrad E2-3:

Maximale Proteinkonzentration: 49,7 mg/ml

Histologie: mittelgradige chronische entzündliche Zellinfiltrationen, abgeflachte Schleimhaut, Diagnose: Stauungsgallenblase, uncharakteristische chronische Cholecystitis

Minimale Proteinkonzentration: 4,8 mg/ml

Histologie: relativ dichte chronisch entzündliche Zellinfiltration, abgeflachte

Schleimhaut, Diagnose: Stauungsgallenblase, uncharakteristische chronische Cholecystitis

Pigmentsteingalle, Entzündungsgrad E2-3:

Maximale Proteinkonzentration: 10,3 mg/ml

Histologie: mittelgradiges chronisch entzündliches Zellinfiltrat, Schleimhaut abgeflacht

Diagnose: mäßige chronische Cholecystitis

Minimale Proteinkonzentration: 1,7 mg/ml

Histologie: mäßiges Rundzellinfiltrat, stellenweise Abflachung des Schleimhautepithels

Diagnose: chronische Cholecystitis

Festzuhalten bleibt, dass histologisch kein wesentlicher Unterschied zwischen den höher entzündlichen Gallesubgruppen gesehen werden kann. Alle betrachteten Histologien erfüllen unabhängig von ihrer Zugehörigkeit zu den Cholesterin/Mischsteingallen oder Pigmentsteingallen die Kriterien für die Aufnahme in die Gruppe Entzündungsgrad E2-E3.

Mikroskopisch kann sowohl innerhalb der Gruppen als auch im Vergleich der Gruppen kein histologisches Korrelat für die unterschiedlichen Proteinkonzentrationen in den höher entzündeten Gallen gefunden werden.

Somit muss eine submikroskopische Schädigung angenommen werden. Es ist gut denkbar, dass die Pigmentsteine aufgrund ihrer unterschiedlichen Morphologie eine zusätzliche traumatische submikroskopische Epithelschädigung bewirken. Diese Schädigung kann den Na⁺/H⁺-Ionenaustauscher empfindlich schädigen und zum Verlust jeglicher absorbierenden/sekretorischen Aktivität führen. Denkbar wäre auch zusätzlich ein submikroskopisches Trauma mit der Folge einer passiven Leckage von Flüssigkeit. Hierdurch erklärt sich der um den Faktor 5 stärkere Konzentrationsabfall der

Pigmentgallekomponenten. Man könnte auch eine funktionelle Hemmung der aktiven Sekretion von Protein, Cholesterin bei Erhalt des Na⁺ / H⁺ - Ionenaustauschers bei der Pigmentsteingalle postulieren. Doch scheint das Modell der traumatischen bedingten Membranschädigung mit Verlust der Konzentrationsfähigkeit am Wahrscheinlichsten. Bei der Betrachtung dieser Modelle muss man sich klar machen, dass es hier nicht um Ausschließlichkeiten geht. Es soll nicht per se für Cholesterin/Mischsteine das Sekretionsmodell und bei Pigmentsteinen das Modell des submikroskopischen Traumas mit sekundärem Verlust der Konzentrations- und Sekretionsfähigkeit postuliert werden. In allen betrachteten Gruppen existieren Epithelzellen mit erhaltener Konzentrationsfähigkeit und Epithelzellen die Wasser und Eiweiß sezernieren. Genauso gut wird man auch auf die Zellen stoßen, die traumatisch bedingt weder absorptiv noch sekretorisch tätig sein können. Hier gibt es alle Grade der Störung. Bei jeder Gallesubgruppe liegen die beschriebenen Schädigungstypen in Abhängigkeit vom Steintyp in unterschiedlicher Gewichtung vor, die die Komposition der Blasengalle bestimmt.

Abschließend kann festgehalten werden, dass bei weiteren Untersuchungen über den Einfluss des Zusammenhangs von Entzündungen der Gallenblase auf die Komposition der Blasengalle Pigmentsteingallen und Cholesterin/Mischsteingallen getrennt betrachtet werden müssen.

5. Zusammenfassung

Über entzündliche Veränderungen der Gallenblasenwand bei Patienten mit Cholesterinsteinen im Vergleich zu denen mit Pigmentsteinen und deren Einfluss auf die Komposition der Blasengalle ist wenig bekannt. Daher wurden bei 200 Patienten mit Cholesterin- und Pigmentsteinen entzündliche Veränderungen der Gallenblasenwand durch histologische Auswertung von Gewebsschnitten untersucht.

Nach Auswertung der Histologien und Analyse der Konzentration der einzelnen Bestandteile der Blasengalle konnten 164 Galleproben für die Untersuchung verwendet werden. Dabei fanden sich 123 Galleproben von Patienten mit Cholesterin- und Mischsteingallen und 41 Proben von Patienten mit Pigmentsteingallen. Die Einteilung in 4 Entzündungsgrade von E 0 bis E 3 gab eine klare Übersicht über das Ausmaß der histologischen Entzündungszeichen in den Gewebeschnitten. Dabei fiel schon auf, dass im Verhältnis deutlich mehr höher entzündlich veränderte Gallenblasen bei Pigmentsteingallen zu beobachten waren, als bei den untersuchten Cholesterin/Mischsteingallen. 102 (83%) der 123 Patienten mit Cholesterin- oder Mischsteinen und 28 (68%) der 41 Patienten mit Pigmentsteinen zeigten keine oder nur eine geringgradige Entzündung der Gallenblase. (E0-E1). Während bei 21 (17%) der 123 Patienten mit Cholesterin- oder Mischsteinen und bei 13 Patienten (32%) der 41 Patienten mit Pigmentsteinen hohe Entzündungsgrade (E2-E3) beobachtet werden konnten.

Bei der statistischen Analyse fand sich in allen beobachteten Fraktionen ein deutlicher Abfall der medianen Konzentrationen aller gemessenen Bestandteile der Blasengalle bei höherem Entzündungsgrad (E2-E3) in der Pigmentsteingruppe, bei hoher statistischer Signifikanz der berechneten Werte.

Cholesterin- und Mischsteingallen zeigten deutlich geringere Veränderungen der medianen Konzentrationen der Lipidfraktion im Vergleich der Entzündungsgrade. Auch fand sich keine statistische Signifikanz der

Ergebnisse. Das eindrucksvollste Ergebnis bei Cholesterin/Mischsteingallen zeigte die Proteinfraction. Hier fand sich ein statistisch signifikanter Anstieg der Proteinkonzentration in der Gallenflüssigkeit bei höherem Entzündungsgrad. Bei niedrigem Entzündungsgrad zeigten sich keine großen Unterschiede in den medianen Konzentrationen im Vergleich der zwei betrachteten Gallegruppen.

Die Tatsache, dass in der Pigmentsteingruppe prozentual fast doppelt so häufig ein höherer Entzündungsgrad zu beobachten war, lässt sich durch die unterschiedliche Morphologie der Pigmentsteine im Vergleich zu den Cholesterin und Mischsteinen erklären. Pigmentsteine, als Ca-bilirubinatsteine haben eine wesentlich rauere und kantigere Oberfläche als der Cholesterinstein. Zudem findet man bei Pigmentsteinträgern meist eine große Anzahl kleinerer Steine als bei Cholesterinsteinträgern. Die auf das Epithel schädigend und reizend wirkende Oberfläche ist deutlich größer im Falle von Pigmentsteinen, als bei Cholesterinsteinen. Aus diesem Grund kann angenommen werden, dass Pigmentsteine wesentlich stärkere Epithelirritationen und -schädigungen auslösen als Cholesterinsteine.

Diese Schädigung führt zu einer traumatisch bedingten Störung der Konzentrationsfähigkeit. So kommt es bei weiterem Zustrom von Lebergalle in die Gallenblase zur Verdünnung der aufkonzentrierten Blasengalle. Der Anstieg der Proteinfraction im Falle der Cholesterinsteine bei höheren Entzündungsgraden ist erklärbar durch die entzündlich bedingte, biochemisch getriggerte Transformation der Epithelzelle von der Absorption von Flüssigkeit zur Sekretion von Flüssigkeit und Protein. Dies führt zu dem deutlich erkennbaren Anstieg der Eiweißkonzentration in der Blasengalle

Wichtig für zukünftige Studien in dem Gebiet ist es zu beachten, dass bei Analysen von entzündlichen Veränderungen der Gallenblasenwand und die mögliche Wechselwirkung auf die Komposition der Blasengalle, Cholesterin/Mischsteingallen getrennt von den Pigmentsteingallen betrachtet werden sollten.

6. Literaturverzeichnis

Abell L. J Biol Chem 1952; 195: 357-366

Afdhal NH, Niu N, Nunes DP, Bansil R, Cao X, Gantz D, Small DM, Offner GD; Mucin-vesicle in model bile: evidence for vesicle aggregation and fusion before cholesterol crystal formation; Hepatology. 1995 Sep; 22 (3): 856-65

Baig SJ, Biswas S, Das S, Basu K, Chattopadhyay G., Histopathological changes in gallbladder mucosa in cholelithiasis: correlation with chemical composition of gallstones, Trop Gastroenterol. 2002 Jan-Mar; 23 (1): 25-7.

Bartoli E, Capron JP., Epidemiology and natural history of cholelithiasis, Rev Prat. 2000 Dec 1; 50 (19): 2112-6

Beglinger C, Hildebrand P, Adler G, Werth B., Postprandial control of gallbladder contraction and exocrine pancreatic secretion in man, Eur J Clin Invest. 1992 Dec; 22 (12): 827-34.)

Behar J, Lee KY, Thompson WR, Biancani P., Gallbladder contraction in patients with pigment and cholesterol stones, Gastroenterology. 1989 Dec; 97 (6): 1479-84.

Benninghof, Anatomie, Urban u. Schwarzenberg 1994: 922

Bouchier I A., The formation of gallstones, Keio J Med. 1992 Mar; 41(1): 1-5.

Burchard H. Dissertation, Rostock 1989

Capocaccia L, Ricci G, Angelico F, Angelico M, Attili A, Lalloni L; Recent Advantages in the Epidemiology and Prevention of Gallstone Disease, pp 37-43, Kluwer Academic Publish., Dordrecht 1991

Cariati A, Cetta F., Rokitansky-Aschoff sinuses of the gallbladder are associated with black pigment gallstone formation: a scanning electron microscopy study, *Ultrastruct Pathol.* 2003 Jul-Aug; 27 (4): 265-70.

Carey MC, Critical tables for calculating the cholesterol saturation of native bile, *J Lipid Res.* 1978, Nov; 19 (8): 945-55.

Carey MC., Pathogenesis of gallstones, *Recenti Prog Med.* 1992 Jul-Aug; 83 (7-8): 379-91.

Carey MC, Aqueous bile salt-lecithin-cholesterol systems: equilibrium aspects, *Hepatology.* 1984 Sep-Oct; 4(5 Suppl): 151 S-154S

Chijiwa K, Hirota I, Noshiro H, High vesicular cholesterol and protein in bile are associated with formation of cholesterol but not pigment gallstones, *Dig Dis Sci.* 1993 Jan; 38 (1): 161-6

Corradini S, Liguori F., Recent studies on the pathogenesis of cholelithiasis: the role of the gallbladder epithelium, *Recenti Prog Med.* 2001 Jul-Aug; 92 (7-8): 471-6.

Corradini S, Elisei W, Giovannelli L, Ripani C, Della Guardia P, Corsi A, Cantafora A, Capocaccia L, Ziparo V, Stipa V, Chirletti P, Caronna R, Lomanto D, Attili AF, Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile, *Gastroenterology.* 2000 May; 118 (5): 912-20.

Corradini S, Ripani C, Della Guardia P, Giovannelli L, Elisei W, Cantafora A, Codacci Pisanelli M, Tebala GD, Nuzzo G, Corsi A, Attili AF, Capocaccia L, Ziparo V, The human gallbladder increases cholesterol solubility in bile by differential lipid absorption: a study using a new in vitro model of isolated intra-arterially perfused gallbladder, *Hepatology.* 1998 Aug; 28 (2): 314-22.

Corradini S, Yamashita G, Nuutinen H, Chernosky A, Williams C, Hays L, Shiffman ML, Walsh RM, Svandik J, Della Guardia P, Capocaccia L, Holzbach RT, Human gallbladder mucosal function: effects on intraluminal fluid and lipid composition in health and disease. *DigDisSci*.1998,Feb; 43 (2): 335-43.

Csendes A, Smok G, Burdiles P, Diaz JC, Maluenda F, Korn O., Histological findings of gallbladder mucosa in 95 control subjects and 80 patients with asymptomatic gallstones. *Dig DisSci*.1998,May; 43 (5): 931-4.

Dancygier H., *Klinische Hepatologie*, Springer 2003: 838-843

de la Porte PL, Lafont H, Domingo N, Meyer G, Muller I, Zündt B, Jüngst D., Composition and immunofluorescence studies of biliary "sludge" in patients with cholesterol or mixed gallstones. *J Hepatol*. 2000 Sep;33 (3): 352-60

Doer, Seifert; *Pathologie der Leber und Gallenwege*; Springer 2000: 1086-1099

Frizzell RA, Heintze K., Transport functions of the gallbladder, *Int Rev Physiol*. 1980; 21: 221-47.

German D, Barcia J, Brems J, Merenda G, Kaminski DL, Effect of bradykinin on feline gallbladder water transport and prostanoid formation, *Dig Dis Sci*. 1989 Nov; 34 (11): 1770-6.

Gerok, Blum; *Hepatologie*; Urban-Schwarzenberg, 1995: 567-597

Goldhorn BG, Zijlstra AI, Tytgat GN, Groen AK; Interaction of cholesterol-crystallization-promoting proteins with vesicles; *Biochem J*. 1995 Jan 1;305 (Pt 1): 93-6.

Gußmann E, Löslichkeit und Kinetik des Cholesterins in kristallfreier Blasengalle von Patienten mit Cholezystolithiasis, Dissertation, medizinische Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München, 2003: 34

Halpern Z, Baruch R, Goldman G, Gilat T; Cholesterol nucleation from its carriers in human bile; *Hepatology*. 1988 Jul-Aug; 8 (4): 914-8.

Holan KR, Holzbach RT, Hermann RE, Coopermann AM, Claffey WJ, Nucleation time: a key factor in the pathogenesis of cholesterol gallstone disease, *Gastroenterology*, 1979 oct. 77 (4 PT 1): 611-7

Holzbach R, Marsh M, Olszewski M, Holan K, Cholesterol Solubility in Bile. Evidence that supersaturated bile is frequent in healthy man, *J Clin Invest*. 1973 June; 52 (6): 1467-1479

Hopwood JR, Ross PE., Biochemical and morphological correlations in human gallbladder with reference to membrane permeability, *Microsc Res Tech*. 1997 Sep 15;38 (6): 631-42

Jivegard L, Svandik J., Naloxone increases mucosal fluid secretion in the inflamed and distended feline gall bladder: evidence for a possible protective mechanism by endogenous opioids, *Clin Sci (Lond)*. 1988 Feb; 74 (2) :219-23.

Jivegard L, Thornell E, Svandik J., Fluid secretion by gallbladder mucosa in experimental cholecystitis is influenced by intramural nerves, *Dig Dis Sci*. 1987 Dec; 32(12): 1389-94.

Jivegard L, Radberg G, Wahlin T., An experimental study on the role of gallbladder mucosal fluid secretion and intraluminal pressure in cholecystitis, *Acta Chir Scand*. 1986 Oct; 152: 605-10.

Effect of phospholipids and bile acids on cholesterol nucleation time and vesicular/mizellar cholesterol in gallbladder bile of patients with cholesterol stones. Jüngst D, Lang T, Huber P, Lange V, Paumgartner G. *J Lipid Res*. 1993 Sep; 34

(9): 1457-64

Jüngst D, Lang T, von Ritter C, Paumgartner G., Role of high total protein in gallbladder bile in the formation of cholesterol gallstones, *Gastroenterology*. 1991 Jun; 100 (6): 1724-9.

Kühn HA, Wernze H, *Klinische Hepatologie*, Thieme 1979: 7.2

Kibe A, Holzbach RT, LaRusso NF, Mao SJ Inhibition of cholesterol crystal formation by apolipoproteins in supersaturated model bile. *Science*, 1984 Aug 3;225 (4661): 514-6.

Barbara L, Sama C, Morselli Labate AM, Taroni F, Rusticali AG, Festi D, Sapio C, Roda E, Banterle C, Puci A, et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione Study. *Hepatology*. 1987 Sep-Oct; 7 (5): 913-7

Kaminski DL, Deshpande YG, Li A, Dysart F, Nag M., Gallbladder mucosal protein secretion during development of experimental cholecystitis. *Dig Dis Sci*. 1995 May; 40 (5): 1157-64

Kaminski DL, Deshpande YG, Qualy J, Thomas LA., The role of prostaglandins in feline experimental cholecystitis, *Surgery*. 1985 Oct; 98 (4): 760-8.

Kurtin WE, Schwesinger WH, Diehl AK, Age-related changes in the chemical composition of gallstones, *Int J Surg Investig*. 2000;2 (4) :299-307.

Leuschner U, *Gallenwegserkrankungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1995: 71 f

Leuschner U, Caspary, *Therapie von Leber- und Gallekrankheiten*; Springer 2001: 233

Lichtenthaler C, Geschichte der Medizin, 1990: 131

Liebermann C. Ber. Dtsch chem Ges. 1885; 18: 1803

Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ, Protein measurement with the folin phenol reagent. J Biol Chem. 1951 Nov; 193 (1): 265-75

Mantle M, Allen A., A colorimetric assay for glycoproteins based on the periodic acid/Schiff stain[proceedings],BiochemSocTrans.1978; 6(3): 607-9.

Marrink S, Mark AE., Molecular dynamics simulations of mixed micelles modeling human bile, Biochemistry. 2002 Apr 30; 41 (17) 5375-82

Messing B, Bories C, Kunstlinger F, Bernier J., Does total parenteral nutrition induce gallbladder sludge formation and lithiasis?, Gastroenterology. 1983 May;84 (5 Pt 1): 1012-9

Meyer, Hepatologie in Klinik und Praxis, Thieme 1989: 492

Miquel JF, Groen AK, van Wijland MJ, del Pozo R, Eder MI, von Ritter C., Quantification of mucin in human gallbladder bile: a fast, specific, and reproducible method, J Lipid Res. 1995 Nov; 36 (11): 2450-8.

Mullock B, Shaw LJ, Fitzharris B, Peppard J, Hamilton MJ; Sources of proteins in human bile; Gut. 1985 May; 26 (5): 500-9

Myers S, Bartula L, Kalley-Taylor B., The role of prostaglandin I₂ and biliary lipids during evolving cholecystitis in the rabbit, Gastroenterology. 1993 Jan; 104(1): 248-55.

Neiderhiser D, Thornell E, Bjorck S, Svandik J., The effect of lysophosphatidylcholine on gallbladder function in the cat, J Lab Clin Med. 1983 May;101 (5):

699-707.

Niemeyer A, Muller I, Zündt B, Meyer G, Wilhelmi M, del Pozo R., Jüngst D, Mucin and phospholipids determine viscosity of gallbladder bile in patients with gallstones., *World J Gastroenterol.* 2001 Apr;7 (2): 203-7.

Nilsson B, Friman S, Thune A, Jivegard L, Svandik J., Inflammation reduces mucosal secretion of hydrogen ions and impairs concentrating function and luminal acidification in feline gallbladder, *Scand J Gastroenterol.* 1995 Oct;30 (10): 1021-6.

Ostrow JD, Unconjugated bilirubin and cholesterol gallstone formation, *Hepatology.* 1990 Sep; 12:219 S-224S

Ostrow JD., *Hepatology.* 1984 Sep-Oct; 4215S-222S, The etiology of pigment gallstones.

Paumgartner G, Pauletzki J, Review article: defects in gall bladder motorfunction - role in gallstone formation and recurrence, *Aliment Pharmacol. Ther.* 2000 May, 14 Suppl. 2: 32-4

Pazzi P , Gamberini S, Buldrini P, Gullini S., Biliary sludge: the sluggish gallbladder, *Dig Liver Dis.* 2003 Jul;35 Suppl 3: S39-45

Peled Y, Halpern Z, Baruch R, Goldman G, Gilat T., Cholesterol nucleation from its carriers in human bile, *Hepatology.* 1988 Jul-Aug; 8 (4): 914-8.

Phillips MC, Cholesterol packing, crystallization and exchange properties in phosphatidylcholine vesicle systems. *Hepatology,* 1990 12, 75-82

Portincasa P , van de Meeberg P, van Erpecum KJ, Palasciano G, VanBerge-Henegouwen GP; An update on the pathogenesis and treatment of choleste

galltones. Scand J Gastroenterol Suppl. 1997; 223:60-9

Remmerle; Pathologie Band 3: Leber, Gallenblase; Springer 1995: 261-265

Schöne A, Der Einfluß von Phospholipase A2, freien Fettsäuren und Lysophosphatidylcholin auf die Nucleationszeit und die Kristallanzahl von Cholesterin in der Blasengalle, Dissertation, medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, 2003

Schriever CE, Jüngst D., Association between cholesterol-phospholipid vesicles and cholesterol crystals in human gallbladder bile, Hepatology. 1989 Apr; 9 (4): 541-6

Shaffer EA, Gallbladder sludge: what is its clinical significance?, Curr Gastroenterol Rep. 2001 Apr;3 (2): 166-73

Sjodahl J, Tagesson C, Wetterfors J., Lysolecithin-mediated inflammatory reaction in rabbit gallbladder. Permeability increase and enzyme liberation, Acta Chir Scand. 1975; 141(5): 403-8.

Smallwood JR, Jablonski P, Watts JM, Intermittent secretion of abnormal bile in patients with cholesterol gall stones, Br Med J. 1972 Nov 4;4 (835): 263-6.

Smith BF, Peetermans JA, Tanaka T, LaMont JT, Subunit interactions and physical properties of bovine gallbladder mucin, Gastroenterology. 1989 Jul; 97 (1): 179-87.

Svandik J, Pellegrini CA, Allen B, Bernhoft R, Way LW, Transport of fluid and biliary lipids in the canine gallbladder in experimental cholecystitis, J Surg Res. 1986 Oct; 41 (4): 425-31.

Symmers, Symmers systematic pathology, Liver, Biliary Tract, Ed. Dreerek Wight Churchill Livingstone 1994, S. 347

Thornell E, Jivegard L, Bukhave K, Rask-Madsen J, Svandik J, Prostaglandin E2 formation by the gall bladder in experimental cholecystitis.

Gut. 1986 Apr; 27 (4): 370-3.

Thornell E, Svandik J, Wood JR, Effects of intra-arterial prostaglandin E2 on gall-bladder fluid transport, motility, and hepatic bile in the cat, Scand J Gastroenterol. 1981; 16 (8): 1083-8.

Trotman BW, Pigment gallstone disease, Gastroenterol Clin North Am. 1991 Mar; 20 (1): 111-26.

van den Berg A, van Buul JD, Tytgat GN, Groen AK, Ostrow JD, Mucins and calcium phosphate precipitates additively stimulate cholesterol crystallization.

J Lipid Res. 1998 Sep; 39 (9): 1744-51

Wood JR, Stamford IF, Prostaglandins in chronic cholecystitis. Prostaglandins. 1977 Jan;13(1): 97-106.

		PL mmol/l	Chol mmol/l	GS mmol/l	CSI	GL g/dl	Protein mg/ml	Mucin mg/ml
N	Gültig	102	102	102	102	102	102	97
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	5
Mittelwert		38,4	17,3	81,9	1,79	7,7	11,1	,69
Standardfehler des Mittelwertes		2,0	1,4	3,6	,16	,3	,7	,08
Median		38,9	14,4	79,5	1,37	7,6	9,1	,36
Standardabweichung		20,0	14,7	36,5	1,66	3,4	7,9	,82
Varianz		401,0	216,0	1336,3	2,75	11,9	62,5	,68
Spannweite		105,9	126,6	175,1	14,54	18,2	35,6	5,09
Minimum		1,4	,7	1,5	,46	,3	,6	,04
Maximum		107,3	127,3	176,6	15,00	18,5	36,2	5,13
Perzentile	25	24,0	9,2	55,8	1,09	5,9	5,3	,24
	50	38,9	14,4	79,5	1,37	7,6	9,1	,36
	75	49,8	21,1	106,2	1,95	9,7	14,8	,82

Anhang 1:

Statistische Auswertung bei Cholesterin/Mischsteingalle Entzündungsgrade E0-E1

		PL mmol/l	CHOL mmol/l	GS mmol/l	CSI	GL g/dl	Protein mg/ml	Mucin mg/ml
N	Gültig	21	21	21	21	21	21	17
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	4
Mittelwert		38,2	17,5	84,4	1,67	8,0	16,8	1,03
Standardfehler des Mittelwertes		5,6	2,4	11,9	,21	1,0	2,5	,27
Median		32,7	14,8	70,4	1,49	8,2	15,9	,42
Standardabweichung		25,7	10,9	54,6	,97	4,7	11,4	1,10
Varianz		660,8	119,2	2981,3	,94	21,7	129,2	1,21
Spannweite		102,0	41,8	184,5	4,53	18,1	46,2	3,22
Minimum		7,2	2,2	2,6	,68	2,0	3,5	,09
Maximum		109,2	43,9	187,1	5,21	20,1	49,7	3,31
Perzentile	25	15,8	7,2	38,0	1,06	3,9	7,9	,19
	50	32,7	14,8	70,4	1,49	8,2	15,9	,46
	75	52,3	26,3	127,0	1,95	11,2	22,4	2,13

Statistische Auswertung bei Cholesterin/Mischsteingalle Entzündungsgrade E2-E3

		PL mmol/l	Chol mmol/l	GS mmol/l	CSI	GL g/dl	Protein mg/ml	Mucin mg/ml
N	Gültig	28	28	28	28	28	28	27
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	1
Mittelwert		46,4	14,0	103,9	1,21	9,6	9,2	,34
Standardfehler des Mittelwertes		4,4	1,3	7,8	,11	,7	,9	,04
Median		46,0	13,7	99,1	1,13	9,8	9,0	,33
Standardabweichung		23,1	7,1	41,2	,39	3,7	5,2	,19
Varianz		534,8	50,7	1698,6	,13	13,9	27,2	,04
Spannweite		96,1	35,3	149,3	1,70	15,9	27,2	,71
Minimum		6,0	2,1	17,5	,44	1,5	1,6	,07
Maximum		102,1	37,4	166,8	2,14	17,4	28,8	,77
Perzentile	25	30,8	10,3	74,4	,91	6,7	5,3	,19
	50	46,0	13,7	99,1	1,13	9,8	9,0	,33
	75	57,0	18,1	140,0	1,35	12,2	11,3	,44

Statistische Auswertung Pigmentsteingalle, Entzündungsgrade E0-E1

		PL mmol/l	Chol mmol/ l	GS mmol/l	CSI	GL g/dl	Protein mg/ml	Mucin mg/ml
	Gültig	13	13	13	13	13	13	13
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		20,3	7,8	52,0	1,28	4,6	6,5	,24
Standardfehler des Mittelwertes		4,5	2,6	12,1	,26	1,0	1,5	,05
Median		14,3	4,2	37,3	1,03	3,2	3,8	,20
Standardabweichung		16,3	9,5	43,8	,94	3,6	5,4	,17
Varianz		266,0	91,1	1914,7	,89	13,2	29,5	,02
Spannweite		49,4	32,1	153,5	3,48	12,9	14,6	,61
Minimum		5,0	,1	15,9	,15	1,3	1,6	,04
Maximum		54,3	32,2	169,4	3,63	14,2	16,2	,66
	25	9,6	2,3	20,9	,57	2,0	2,1	,11
	50	14,3	4,2	37,3	1,03	3,2	3,8	,20
	75	24,1	8,9	61,4	1,98	6,8	12,0	,30

Statistische Auswertung Pigmentsteingalle Entzündungsgrade E2-E3

Anhang 2:

Nr	E-Grad	PL mmol/l	Chol mmol/l	GS mmol/l	CSI	GL g/dl	Protein mg/ml	Mucin mg/ml	Stein Chol% (m/w)	Stein Typ	Geburt	
1	2	26,7	6,6	79,6	1,11	6,6	3,5	0,23	74,3	w	C	1905
2	1	4,7	2,0	10,9	2,48	1,7	19,7	10,17	62,5	w	C, we	1941
3	2	3,0	1,5	7,0	3,01	0,7	4,8	0,94	85,5	m	C, we	1961
4	1	35,3	11,5	83,7	1,15	7,6	4,2	0,46	86,3	w	C	1965
5	2	8,4	3,0	22,5	1,51	2,0	1,7	0,26	8,5	m	P	1944
6	1	39,9	9,0	109,0	0,74	2,3	0,6	0,12	86,7	w	C	1975
7	1	13,5	7,4	50,7	1,82	4,0	1,6	0,28	83,5	w	C	1956
8	1	18,6	7,2	59,1	1,3	4,9	3,0	0,08	68,3	w	C	1943
9	1	39,5	11,3	104,3	0,92	9,1	3,5	0,36	91,2	w	C	1977
10	0	45,0	10,4	98,2	0,92	8,7	1,8	0,56	84,2	w	C	1937
11	1	7,7	0,9	1,5	1,45	3,0	5,0	0,04	85,5	m	C	1936
12	1	5,9	2,2	28,3	1,48	2,1	3,8	0,26	54,8	m	C	1939
13	0	22,2	6,6	47,2	1,21	0,3	4,1	0,36	54,8	m	C	1932
14	2	13,9	6,0	35,0	1,69	3,2	3,5	0,18	94,6	w	C	1915
15	0	19,6	6,0	48,4	1,13	4,3	9,2	0,27	88,9	w	C	1941
16	2	28,0	6,4	66,3	0,88	6,0	8,4	0,96	72,0	w	C,++	1934
17	1	6,0	2,1	17,5	1,55	1,5	3,5	0,19	7,0	w	P	1935
18	1	63,3	27,4	90,3	1,84	11	9,4	0,24	74,7	w	C	1966
19	0	42,8	13,5	166,8	0,88	13	9,0	0,27	0,0	w	P	1938
20	0	31,1	19,9	108,3	1,79	9,0	9,9	0,24	95,6	w	C	1945
21	2	24,2	14,9	41,2	2,49	4,6	27,9	2,77	90,2	m	C	1948
22	1	23,8	8,1	88,2	1,06	6,9	6,8	0,30	30,4	w	M	1968
23	2	10,9	4,3	37,2	0,82	3,0	3,8	0,04	0,0	w	P	1946
24	1	11,7	1,6	43,6	0,51	3,3	3,7	0,20	39,0	w	M	1965
25	1	43,0	24,2	123,2	1,67	11	5,0	0,36	37,2	w	M	1961
26	1	44,5	18,3	73,3	1,66	8,0	5,4	0,26	6,3	w	P	1919
27	1	19,0	21,3	32,1	4,14	4,0	27,7	5,13	37,4	w	M	1988
28	1	42,8	11,8	57,6	1,31	7,6	17,0	0,90	57,7	w	C	1970
29	3	34,5	12,9	56,0	1,68	6,1	29,7	0,86	59,0	w	h,C	1971
30	1	39,0	18,0	63,0	1,91	7,1	8,4	2,38	55,1	w	C	1951
31	0	25,0	7,8	94,8	0,97	7,3	6,3	3,98	72,0	m	C	1924
32	1	40,2	11,1	82,9	1,05	7,6	6,6	01.00	83,1	w	C	1961
33	1	41,2	13,3	81,6	1,22	7,7	14,7	1,35	85,2	w	C	1961
34	1	23,8	15,9	76,8	2,06	6,2	15,7	0,81	81,9	w	C	1922
35	1	19,9	6,9	83,2	1,10	5,9	8,3	0,43	84,7	w	C	1920

Nr	E-Grad	PL mmol/l	Chol mmol/l	GS mmol/l	CSI	GL g/dl	Protein mg/ml	Mucin mg/ml	Stein Chol% (m/w)	Stein Typ	Geburt	
36	1	28,5	9,5	63,9	1,25	5,7	22,4	0,77	78,8	w	C	1948
37	1	56,9	19,9	88,6	1,45	9,9	5,9	2,26	57,4	w	C	1946
38	2	54,3	23,8	169,4	1,24	14,2	13,8	0,48	19,4	m	P	1958
39	1	26,1	13,9	86,8	1,63	7,2	14,4	1,26	58,9	m	C	1975
40	1	24,6	16,9	78,8	2,04	6,8	2,5	0,67	55,4	w	C	1979
41	2	8,5	8,7	11,8	5,88	1,6	18,7	0,80	81,1	m	C, h	1956
42	1	17,3	10,2	100,5	1,62	7,1	4,2	0,18	81,4	m	C	1928
43	1	33,0	21,7	108,3	1,84	9,2	12,1	1,05	52,2	w	C	1946
44	1	0,2	2,3	3,6	43,61	0,3	0,4	0,13	15,5	w	P, h	1926
45	2	48,6	29,9	126,9	1,81	11,7	7,2	0,42	38,1	w	M	1974
46	1	50,3	22,1	130,5	1,34	11,7	4,1	0,11	32,9	w	M	1964
47	0	27,1	21,7	53,3	2,85	5,8	25,9	0,93	45,9	m	C	1928
48	1	1,4	2,0	3,5	15,11	0,4	10,4	0,68	46,1	m	M	1955
49	1	6,6	2,3	28,7	1,38	2,1	0,6	0,26	5,7	m	P, we	1948
50	1	32,2	15,9	58,5	1,88	6,2	16,4	0,71	72,2	m	C	1976
51	1	61,0	28,7	130,1	1,54	12,8	14,5	0,39	n.v.	w	Ø	1977
52	1	30,1	9,0	120,0	0,99	9,1	9,0	0,22	31,7	w	M	1954
53	1	26,3	11,6	81,6	1,35	6,8	19,8	0,69	43,3	w	M	1977
54	1	49,3	20,2	73,7	1,71	8,6	9,2	0,30	40,2	w	M	1975
55	1	41,8	18,2	75,8	1,58	7,9	5,3	0,98	46,4	m	M	1980
56	3	37,9	6,9	56,4	0,93	6,2	4,4	0,66	45,9	m	M	1942
57	1	38,3	10,0	78,4	1,01	7,5	7,8	3,06	36,3	m	M	1951
58	1	47,3	14,9	62,6	1,54	7,6	12,6	0,46	56,2	m	C	1944
59	1	53,6	7,0	115,6	0,47	10,6	43,9	1,46	0,0	w	P	1914
60	1	79,0	16,9	138,9	0,81	14,2	8,2	0,23	37,4	w	M	1951
61	1	50,4	12,8	124,7	0,86	11,1	8,8	0,28	50,8	w	C	1961
62	1	67,0	16,6	133,0	0,91	12,9	6,3	0,22	n.v.	m	?	1945
63	2	43,2	28,9	70,4	2,55	8,2	35,4	3,31	56,2	m	C	1927
64	1	55,3	19,9	137,4	1,14	12,3	9,0	0,49	0,0	w	P	1958
65	1	32,4	10,9	106,9	1,07	8,7	32,4	0,50	49,5	w	M	1948
66	1	43,7	12,3	98,9	0,97	9,1	11,1	0,37	65,7	w	C	1931
67	1	25,8	11,0	81,0	1,35	6,8	10,7	0,34	0,0	m	P	1937
68	1	25,0	18,5	70,0	2,25	6,4	10,1	0,20	n.v.	w	?	1979
69	0	18,3	3,5	143,6	2,14	9,7	12,9	0,10	0,0	m	P	1959
70	1	77,3	35,5	79,3	2,18	11,6	13,3	0,45	70,5	w	C	1988

Nr	E-Grad	PL	Chol	GS	CSI	GL	Protein	Mucin	Stein	Stein	Stein Typ	Geburt
		mmol/l	mmol/l	mmol/l		g/dl	mg/ml	mg/ml	Chol% (m/w)			
71	1	45,9	20,3	77,5	1,69	8,5	13,5	0,24	20,1	w	M	1940
72	1	57,0	7,5	134,1	0,46	11,9	6,7	0,82	52,5	w	C	1941
73	1	18,2	7,6	63,3	1,37	5,1	12,1	k	43,8	w	M	1934
74	1	13,8	12,4	20,3	4,21	4,1	4,0	0,44	61	m	C	1938
75	2	18,1	3,2	54,1	0,67	4,4	2,3	0,11	7,5	m	P	1933
76	1	51,9	10,9	43,6	1,32	6,7	18,4	3,70	48,5	w	M	1945
77	1	1,7	17,0	23,7	15,08	2,1	30,8	2,26	58,5	w	C,we	1949
78	3	6,9	0,9	9,9	1,57	1,1	13,5	0,29	54,0	w	C,we	1936
79	1	46,8	44,0	78,5	3,11	9,5	20,2	0,82	66,2	w	C	1950
80	3	20,4	4,2	107,6	0,62	7,5	16,2	0,27	0,0	w	P	1922
81	1	10,0	5,0	100,7	1,17	6,7	8,8	0,25	6,2	w	P	1973
82	2	55,4	15,8	84,1	1,23	12,2	2,5	0,17	n.v.	w	?	1932
83	1	24,7	7,4	46,4	1,27	4,7	15,2	0,97	34,0	w	M	1957
84	1	10,7	8,9	42,1	2,01	3,8	9,5	1,79	47,6	w	M	1960
85	1	1,6	1,1	12,1	3,31	0,8	3,9	0,36	34,0	w	M	1931
86	0	44,8	23,8	76,7	2,07	8,5	14,8	0,95	41,0	w	M	1967
87	1	30,9	12,7	79,4	1,38	7,1	7,5	0,40	56,2	w	C	1952
88	2	75,9	30,2	77,1	1,95	11,1	9,1	0,09	21,1	w	M	1937
89	1	37,4	17,4	54,5	2,04	6,5	20,6	0,88	85,6	w	C	1973
90	1	6,2	0,7	17,1	0,62	1,4	9,7	0,06	40,2	w	M	1927
91	1	27,3	26,6	63,0	2,95	6,5	9,9	0,21	62,0	w	C	1938
92	1	24,1	6,6	77,1	0,97	6,2	2,9	0,10	80,0	w	C	1935
93	1	93,6	37,4	163,7	1,34	17,4	10,1	0,63	65,0	w	C	1935
94	2	16,0	55,4	31,0	8,89	1,7	13,2	0,38	48,4	w	M	1959
95	1	47,1	12,0	110,5	0,93	6,5	17,8	1,80	82,0	w	C	1948
96	1	38,4	3,8	65,6	0,44	6,6	4,6	k	8,6	w	P	1962
97	1	6,7	1,3	1,5	1,02	0,6	12,3	0,20	44,6	w	M,we	1958
98	1	25,2	10,9	36,4	2,44	2,3	30,0	2,85	61,9	m	C	1953
99	1	42,6	12,7	105,7	1,05	7,8	34,2	0,26	60,3	w	C	1964
100	1	75,5	22,0	101,9	1,31	11,6	34,2	0,15	43,0	w	M	1936
101	2	54,4	10,6	127,1	0,68	10,8	49,7	0,21	23,2	w	M	1940
102	1	47,8	13,8	104,8	1,02	9,3	27,9	2,10	50,5	m	C	1968
103	2	40,2	9,0	79,5	0,88	7,3	20,6	1,04	78,0	w	C	1982
104	2	22,2	12,7	170,6	1,32	11,4	22,8	2,41	86,0	w	C	1965
105	3	7,2	29,5	2,6	1,49	2,6	21,0	1,87	60,0	w	C	1921

Nr	E-Grad	PL	Chol	GS	CSI	GL	Protein	Mucin	Stein		Stein	Geburt
		mmol/l	mmol/l	mmol/l		g/dl	mg/ml	mg/ml	Chol%	(m/w)	Typ	
106	1	49,8	10,6	113,4	0,75	9,8	36,2	0,25	57,0	w	C	1939
107	1	68,4	20,1	148,7	1,00	13,3	28,8	0,28	48,0	w	M	1961
108	1	18,9	9,5	43,1	1,91	3,9	17,7	0,11	43,3	m	M	1942
109	1	14,2	4,2	41,0	1,29	3,5	23,9	0,24	79,9	w	C	1944
110	1	44,2	28,0	31,0	2,22	6,1	10,7	0,64	76,0	w	C	1932
111	1	39,4	13,5	84,4	1,26	8,1	6,5	0,41	66,0	w	C	1935
112	1	30,6	8,2	85,9	0,92	7,3	4,8	0,23	0,0	w	P	1972
113	1	0,8	0,3	1,8	1,15	0,2	0,2	0,51	62,4	w	C, we	1964
114	1	1,8	10,4	1,6	0,88	0,6	13,4	0,81	39,6	w	M, we	1958
115	1	10,6	8,4	28,8	2,81	2,7	16,6	0,14	52,0	w	C, we	1964
116	1	102,2	21,4	149,9	0,88	16,7	7,0	0,44	0,0	w	P	1937
117	1	41,1	15,2	95,9	1,24	8,9	5,1	0,27	99,5	m	C	1963
118	1	26,4	44,4	44,2	4,88	6,1	23,7	0,33	76,3	w	C	1948
119	1	54,4	14,9	106,0	1,02	10,4	6,4	0,76	75,3	w	C	1948
120	2	12,2	7,2	52,8	1,90	4,1	2,6	0,20	7,2	m	P	1943
121	0	60,5	30,3	114,5	1,72	12,0	6,1	0,71	79,9	w	C	1942
122	1	13,3	4,8	5,0	2,04	1,5	15,2	0,46	88,1	m	C	1927
123	1	31,6	7,6	77,8	0,90	6,9	3,0	0,56	25,3	w	M	1939
124	2	54,1	10,7	68,7	1,03	8,2	10,3	0,25	6,4	w	P	1929
125	3	17,6	11,0	66,8	1,95	5,4	22,0	2,63	75,4	w	C	1964
126	2	13,9	2,2	18,3	1,14	2,1	16,6	0,73	18,6	m	M	1963
127	1	56,4	17,5	134,6	1,01	12,2	12,3	0,12	3,5	m	P	1962
128	0	21,8	21,1	103,3	2,58	6,5	7,9	2,31	57,0	m	C	1953
129	1	22,2	6,9	46,6	1,28	4,5	2,7	0,11	n.v.	m	Ø	1937
130	1	16,2	2,1	43,5	0,51	3,7	0,7	0,04	n.v.	m	Ø	1943
131	1	11,1	3,2	20,9	1,43	2,1	3,6	0,20	74,0	w	C	1930
132	1	73,3	26,9	176,6	1,32	10,4	6,5	0,08	89,2	w	C	1960
133	1	54,6	26,6	83,3	1,95	9,7	11,0	0,85	38,5	m	M	1940
134	1	32,8	9,3	52,8	1,33	5,7	7,05	0,10	42,0	w	M	1963
135	1	62,0	20,1	130,8	1,14	12,6	2,4	0,04	61,4	w	C	1979
136	0	74,4	37,3	125,6	1,76	13,9	13,0	0,09	76,0	w	C	1963
137	1	49,5	18,9	134,2	1,16	11,7	3,3	0,10	3,0	w	P	1969
138	3	21,4	5,6	55,9	0,97	4,9	7,2	0,31	53,6	m	C	1966
139	3	5,0	0,2	16,4	0,15	1,3	14,7	0,66	5,0	w	P	1938
140	2	19,6	5,8	22,2	1,87	2,8	1,6	0,12	2,8	w	P	1936

Nr	E-Grad	PL	Chol	GS	CSI	GL	Protein	Mucin	Stein	Stein	Stein	Geburt
		mmol/l	mmol/l	mmol/l		g/dl	mg/ml	mg/ml	Chol%	(m/w)	Typ	
141	1	76,3	18,0	150,7	0,85	14,6	14,8	0,62	4,5	w	P	1955
142	1	15,2	6,6	38,0	1,69	3,3	3,8	k	87,7	w	C	1936
143	2	13,7	8,7	50,6	2,06	4,1	7,0	0,25	25,8	w	M	1950
144	1	38,7	21,9	79,7	1,91	8,1	12,0	1,02	67,0	m	C	1965
145	1	24,0	18,1	66,1	2,45	6,10	7,4	0,31	48,8	m	M	1960
146	1	57,4	22,6	135,2	1,26	12,5	8,2	0,22	66,3	m	C	1970
147	1	42,6	13,8	113,7	1,05	9,9	5,3	0,07	3,4	w	P	1953
148	2	44,8	22,6	110,8	1,61	10,3	7,5	0,30	85,0	w	C	1938
149	2	12,3	6,9	28,9	2,25	2,8	19,9	0,10	45,0	w	M	1922
150	1	3,0	0,1	k	k	k	0,3	0,10	43,8	w	M,we	1981
151	2	12,5	23,6	2,9	5,21	2,0	16,0	0,29	83,5	m	C	1939
152	F	71,5	17,8	108,2	1,10	11,6	26,5	k	84,0	m	C	1920
153	1	58,1	18,1	140,9	1,01	12,1	11,5	0,16	0,0	w	P	1946
154	1	31,5	10,1	78,0	1,10	6,7	10,9	0,77	1,5	m	P	1930
155	3	6,4	0,7	15,9	0,53	1,4	1,8	0,19	2,6	w	P	1926
156	2	50,1	23,7	123,5	1,50	10,9	9,5	k	95,0	m	C	1955
157	1	69,7	17,0	95,2	1,20	10,7	15,5	0,47	6,0	w	P	1937
158	2	56,4	15,5	141,6	0,90	11,9	15,5	k	63,6	w	C	1958
159	1	57,2	17,3	83,3	1,30	9,2	10,7	0,39	7,0	w	P	1943
160	1	50,9	11,6	132,2	0,80	10,9	6,5	0,77	0,8	w	P	1950
161	3	24,2	7,6	57,5	1,18	5,2	4,8	0,13	66,7	w	C	1943
162	1	51,0	20,7	147,8	1,20	12,0	12,1	k	79,1	w	C	1949
163	1	60,6	49,8	145,5	2,28	14,4	5,4	0,33	59,8	w	C	1925
164	0	23,4	11,9	74,4	1,57	6,3	3,3	0,20	n.v.	w	Ø	1948
165	3	7,1	5,4	17,5	3,07	1,7	9,4	k	70,2	m	C	1929
166	1	44,7	13,4	88,8	1,10	8,7	6,5	0,33	65,0	w	C	1970
167	0	27,1	17,7	83,2	1,99	7,2	7,5	0,38	49,0	m	M	1936
168	0	55,6	19,5	134,1	1,13	12,2	8,91	0,47	n.v.	w	Ø	1947
169	1	60,6	18,3	136,3	1,01	12,7	10,7	0,24	64,6	w	C	1941
170	1	22,2	11,8	48,7	1,96	4,8	9,9	0,33	0,0	w	P	1919
171	1	77,3	16,9	161,4	0,75	15,2	12,7	0,14	0,0	m	P	1939
172	1	47,5	20,2	83,4	1,59	8,9	15,3	0,35	96,0	w	C	1949
173	1	60,8	20,6	102,4	1,34	11	6,9	0,32	60,0	w	C	1947
174	1	k	k	k	k	k	k	k	99,5	w	C	1937
175	F	66,1	20,2	130,6	1,10	12,3	11,7	k	70,0	m	C	1932

Nr	E-Grad	PL mmol/l	Chol mmol/l	GS mmol/l	CSI	GL g/dl	Protein mg/ml	Mucin mg/ml	Stein Chol%	Stein (m/w)	Stein Typ	Geburt
176	F	15,0	3,9	36,1	1,10	3,1	3,7	k	85,1	m	C	1946
177	F	91,7	21,9	119,3	1,10	13,8	12,7	k	88,0	w	C	1942
178	3	32,7	11,8	111,3	1,13	8,5	19,0	k	78,1	m	C	1938
179	2	72,4	21,9	149,9	1,00	13,8	23,5	k	93,0	w	C	1942
180	1	43,2	8,6	139,3	0,60	10,5	8,7	0,21	0,9	m	P	1936
181	1	15,5	5,3	51,2	1,23	3,9	2,3	0,20	85,6	m	C	1950
182	1	41,5	13,6	113,3	1,06	9,3	9,8	0,80	84,5	w	C	1949
183	1	107,3	32,5	130,9	1,37	16,0	19,0	k	74,5	w	C	1960
184	1	12,8	5,4	40,0	1,49	3,3	1,6	0,17	0,0	w	P	1918
185	1	47,6	12,4	133,4	0,85	11,3	5,3	0,41	0,0	m	P	1947
186	2	27,8	32,3	52,5	3,63	6,2	3,7	0,09	0,0	m	P	1933
187	1	21,0	30,9	48,3	4,26	5,4	12,4	1,41	68,0	w	C	1986
188	2	14,3	1,6	37,3	0,49	3,2	4,1	0,34	5,0	w	P	1967
189	1	45,7	16,9	77,3	1,53	8,3	7,5	0,36	76,9	w	C	1939
190	1	38,8	14,5	57,4	1,67	6,6	9,0	0,38	1,3	m	P	1924
191	1	22,2	127,3	59,3	7,89	9,8	4,6	0,18	37,8	w	M	1924
192	1	75,5	19,6	114,9	1,09	12,7	10,2	0,32	n.v.	w	Ø	1959
193	1	39,2	35,9	65,8	3,21	7,9	2,0	0,81	73,4	m	C	1930
194	2	11,8	4,9	19,6	2,19	2,1	8,6	0,19	8,7	w	P	1927
195	1	56,4	16,2	51,8	1,13	7,7	7,1	0,30	0,0	w	P	1963
196	1	29,8	20,4	56,2	2,58	6,1	17,0	0,79	85,0	m	C	1951
197	0	55,5	19,1	129,6	1,12	12,0	5,8	0,34	86,6	w	C	1955
198	1	54,2	12,6	97,6	0,91	9,9	12,0	0,36	0,0	w	P	1924
199	0	103,6	37,9	169,6	1,35	18,5	9,1	0,24	69,7	w	C	1954
200	2	109,2	43,9	187,1	1,38	20,1	9,0	0,40	69,7	w	C	1944

C = Cholesterinstein (50-100% Cholesterin)

M = Mischstein(10-50% Cholesterin)

P =Pigmentsteingalle (bis 10% Cholesterin)

O n.v.=Patient hatte keinen Stein

k = keine oder zu wenig Flüssigkeit - Bestimmung nicht möglich

we = weiße Galle; h=hämorrhagisch; F= Histologie fehlt

Danksagung

Besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Jüngst bedanken, für die Überlassung des Themas, die Heranführung an die Fragestellung, die konstruktiven Diskussionen und Ideen, für die sehr schnelle Korrektur des Manuskripts und die immer freundliche und gute Betreuung.

Herrn Prof. Dr. med. Burkhard Göke, Direktor der Medizinischen Klinik II des Klinikums Großhadern, möchte ich für die Möglichkeit der Durchführung der Doktorarbeit in seiner Klinik danken.

Auch möchte ich Herrn Prof. Dr. Löhrs und Herrn Dr. Babaryka vom Pathologischen Institut der Universität München für die angenehme und effiziente Zusammenarbeit bei der Graduierung der Histologien danken. Die histologischen Bilder der Arbeit wurden von Herrn Prof. Löhrs zur Verfügung gestellt.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Benedicta Zündt, ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Auch danke ich Frau Dr. Sandra Freitag für Ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

Lebenslauf

Name: Matthias Kamp
Geburtsdatum: 25. Mai 1962
Geburtsort: Lippstadt
Familienstand: verheiratet seit dem 16. August 1996 mit Maria Sophia Kamp,
geb. Hoppenstock

1968-1972 Grundschule Lippstadt
1972-1981 Ostendorf-Gymnasium Lippstadt
Abitur 1981
1981-1984 Studium der Humanmedizin Westfälische-Wilhelms-
Universität Münster
1984-1988 Studium der Humanmedizin Universität Hamburg
1989-1990 AIP Marienkrankenhaus Hamburg, Innere Abteilung
1990-1991 AIP Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Hamburg
Abteilung für Strahlentherapie
1992-2003 Assistenzarzt Allgemeines Krankenhaus Bergedorf, Hamburg
seit 2003 Assistenzarzt Allgemeines Krankenhaus Uetersen
2003-2005 Doktorarbeit unter der Leitung von Prof. Dr. Jüngst
10-2004 Vorstellung der Ergebnisse der Promotion als Poster Falk-
Meeting Freiburg-Breisgau

