

Aus dem Pathologischen Institut
des Klinikums Osnabrück
Chefarzt: Prof. Dr. med. R. Krech

**Entwicklung von Gallengangskarzinomen nach operativer
Versorgung von Choledochuszysten**

Fallbericht mit Literaturstudium

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Westfälischen - Wilhelms - Universität Münster

vorgelegt von
Bärbel Wilma Ortrud Meyer
aus Osnabrück
2008

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen- Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. W. Böcker

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. R. Krech

Tag der mündlichen Prüfung: 04.06.2008

Aus dem Pathologischen Institut
des Klinikums Osnabrück

Chefarzt: Univ.-Prof. Dr. med. R. Krech
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. W. Böcker
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. R. Krech

Zusammenfassung
**Entwicklung von Gallengangskarzinomen nach operativer Versorgung von
Choledochuszysten
Fallbericht mit Literaturstudium**

Meyer, Bärbel Wilma Ortrud

Choledochuszysten sind eine relativ seltene Erkrankung. Sie können verschiedene Komplikationen wie z. B. Steine, eine Cholangitis, eine Pankreatitis sowie auch eine maligne Transformation des Gallengangepithels verursachen.

Vor diesem Hintergrund wird eine operative Therapie der Choledochuszysten empfohlen, um einer Karzinomentwicklung vorzubeugen.

In den jüngsten Jahren mehrten sich jedoch die Berichte von Gallengangskarzinomen, die sich nach einer operativen Behandlung von Choledochuszysten entwickelt haben.

Ziel der Arbeit war es, ausgehend von einem eigenen Fallbericht, die in der Literatur publizierten Fälle hinsichtlich Klinik, Epidemiologie, Ätiologie und Therapie zu analysieren. Charakteristische pathologische Merkmale wurden aufgezeigt.

Es zeigte sich, dass die Choledochuszysten in jedem Alter auftreten, jedoch mit einem Schwerpunkt zwischen dem 11 und 30 Lebensjahr. Frauen sind sehr viel häufiger betroffen und dominieren mit einem Verhältnis 4:1.

Bei der geographischen Verteilung fiel auf, dass fast ausschließlich Personen aus Japan und China betroffen sind. Die Ätiologie und Pathogenese der Choledochuszysten und ihrer Prädisposition für die Entwicklung für Gallengangskarzinome ist noch nicht abschließend geklärt. Prinzipiell ist eine Unterteilung der Choledochuszysten in eine primäre, kongenitale, und eine sekundäre, erworbene, Gruppe möglich. Die kongenitalen Choledochuszysten werden am wahrscheinlichsten über eine Fehlverbindung zwischen terminalem Gallen- und Pankreasgang, die einen Reflux von Pankreassekret in den Gallengang ermöglicht, hervorgerufen, während die Bildung von sekundären Choledochuszysten durch ein, über unterschiedliche Faktoren hervorgerufenen, Abflusshindernis begünstigt wird. Zu diesen Abflusshindernissen können z. B. im ostasiatischen Raum Parasiten zählen, die sich insbesondere im Gallenwegssystem ansiedeln. Den primären und sekundären Choledochuszysten ist gemeinsam, dass entweder durch einen Reflux von Pankreassekret oder dem behinderten Galleabfluss eine chronische Entzündungsreaktion im Epithel ausgelöst wird, die über eine Hyperplasie-Dysplasie Abfolge zum Karzinom führt. Bei der Diagnose einer Choledochuszyste sollte möglichst rechtzeitig eine komplette Resektion der Zyste vorgenommen werden, um irreversiblen Epithelveränderungen und somit Karzinomvorläufern vorzubeugen. Auch nach einer Zystenexzision besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Gallengangskarzinoms, so dass eine lebenslange Nachbetreuung der Patienten erforderlich ist.

Tag der mündlichen Prüfung: 04.06.2008

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	V
Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.	
..... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
2 Material und Methoden.....	2
2.1 Kasuistik.....	2
2.2 Literaturstudium.....	2
2.3 Pathomorphologische Merkmale.....	2
2.4 Färbetechnik.....	3
3 Kasuistik.....	4
3.1 Anamnese.....	4
3.2 Ambulante Diagnostik.....	4
3.3 Erweiterte stationäre Diagnostik.....	5
3.4 Chirurgische Intervention.....	5
3.5 Makroskopische Befunde am Operationspräparates.....	7
3.6 Mikroskopische Befunde am Operationspräparat.....	8
3.7 Postoperativer Verlauf.....	10
3.8 Zusammenfassung der wichtigsten anamnestischen Daten.....	11
4 Diskussion.....	12
4.1 Entwicklungsprozess von Pankreas und Gallenwegen.....	12
4.2 Definition und Klassifikation von Choledochuszysten.....	15
4.3 Ätiologie von Choledochuszysten.....	18
4.3.1 Pankreatobiliärer Reflux.....	18
4.3.2 Entwicklungsgeschichtliche Fehlbildung.....	20
4.3.3 Parasiten.....	21
4.4 Epidemiologie von Choledochuszysten unter besonderer Berücksichtigung der Entwicklung von Gallenwegskarzinomen nach operativer Intervention.....	26
4.5 Vorstellungen zur Pathogenese von Gallenwegskarzinomen auf dem Boden von Choledochuszysten.....	30
4.6 Makromorphologie der Gallenwegskarzinome.....	36
4.7 Mikromorphologie der Gallenwegskarzinome.....	40

4.8	Klinische Symptomatik.....	41
4.8.1	Klinische Symptomatik der Choledochuszysten.....	41
4.8.2	Klinische Symptomatik der Gallenwegskarzinome.....	43
4.9	Apparative Diagnostik.....	45
4.9.1	Diagnostik der Choledochuszysten.....	45
4.9.2	Diagnostik der Gallenwegskarzenome.....	46
4.9.1	Sonographie (US).....	46
4.9.2	Computertomographie (CT).....	48
4.9.3	Magnetresonanztomographie (MRT) / Gallenwegs-MRT (MRCP).....	50
4.9.4	Perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC).....	53
4.9.5	Angiographie.....	54
4.9.6	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP).....	56
4.9.7	Biopsie / Zytologie.....	58
4.9.8	Endsonographie.....	60
4.10	Therapie der Choledochuszysten.....	61
4.11	Therapie der Gallengangskarzinome.....	65
4.12	Prognose.....	68
5	Fazit für die Praxis.....	69
6	Literaturverzeichnis.....	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Operationspräparat nach Whipple.....	7
Abbildung 2 Mikroskopie des heteromorphen Choledochuskarzinoms	8
Abbildung 3 Mikroskopie des heteromorphen Choledochuskarzinoms	9
Abbildung 4 Schema des dorsalen und des ventralen Pankreas vor der Fusion (Tanaka 1995)	13
Abbildung 5 Schema einer Choledochuszyste mit einer ungewöhnlichen Verbindung zwischen Pankreas- und Gallengang (Tanaka 1995)	14
Abbildung 6 Klassifikation der Choledochuszysten nach Todani (Soreide K 2004)	15
Abbildung 7 Prävalenz der Zystentypen im Patientenkollektiv.....	17
Abbildung 8 Variationen der Anatomie von Gallen- und Pankreasgang (Soreide K 2006)	19
Abbildung 9 Endemiegebiete der Leberegelinfektionen.....	22
Abbildung 10 Altersverteilung bei der Zystendiagnose im Patientenkollektiv	27
Abbildung 11 Altersverteilung zum Zeitpunkt der Karzinomdiagnose des Patientenkollektives	28
Abbildung 12 Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv.....	28
Abbildung 13 Intervall Zysten OP - Karzinom in Jahren	30
Abbildung 14 Fehlverbindung zwischen Pankreas- und Gallengang mit Reflux (Soreide K 2006)	31
Abbildung 15 Carcinomlokalisationen	37
Abbildung 16 Klinische Symptomatik bei Karzinomen im Patientenkollektiv....	43
Abbildung 17 Untersuchungsmethoden im Patientenkollektiv	46
Abbildung 18 Sonographie	47
Abbildung 19 Computertomographie	50
Abbildung 20 MRT / MRCP.....	53
Abbildung 21 Percutane transhepatische Cholangiographie.....	54
Abbildung 22 Angiographie.....	55
Abbildung 23 ERCP.....	56
Abbildung 24 Biopsie	59
Abbildung 25 Endsonographie.....	60
Abbildung 26 Operationsmethoden Choledochuszysten im Patientenkollektiv...	62
Abbildung 27 Therapie Gallenwegskarzinom	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Wichtigste Fakten zum Krankheitsverlauf in tabellarischer Form	11
Tabelle 2 Klassifikation der Choledochuszysten	16
Tabelle 3 Klassifikation der extrahepatischen Gallenwegskarzinome	36
Tabelle 4 Klassifikation der intrahepatischen Gallenwegskarzinome	37

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5- Fluorouracil
Abb.	Abbildung
AJPBD	Anaomalous junction of pancreatobiliary duct
CA 19-9	Carboanhydrase 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
cm	Zentimeter
COX	Cyclooxygenase
CT	Computertomographie
d. h.	das heißt
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopancreaticographie
et. al.	et alii
HE	Hämatoxylin-Eosin
i.B.	im Bereich
incl.	inklusive
l	Liter
LCC	Long common channel
mm	Millimeter
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
ÖDG	Ösophagoduodenoskopie
o.g.	oben genannt
PAP	Peroxidase-anti-Peroxidase Technik
PBM	Pankreatobiliary maljunction

PTC	Percutane transhepatische Cholangiographie
T1	Relaxationszeit 1
T2	Relaxationszeit 2
TGF	Tissue Growth Factor
U	Units
US	Ultraschall
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
z. B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Choledochuszysten sind eine relative seltene Erkrankung.

Bewiesen ist, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Choledochuszysten und dem Auftreten von Carcinomen in Leber und Gallenwegssystem besteht.

Die Zystenexzision und Rekonstruktion des Gallenabflusses ist ein allgemein anerkanntes Verfahren zur Prävention von Cholangiocarcinomen.

In den jüngsten Jahren mehrten sich die Berichte über Carcinomentwicklungen im Gallen- und Pankreasgang nach Hepaticoenterostomie (Thistlethwaite JR 1967; Gallagher PJ 1972; Yoshikawa K 1986; Joseph 1990; Yamamoto J 1995; Fujisaki S 1999; Watanabe Y 1999; Eriguchi N 2001; Kurokawa Y 2001; Koike M 2002; Tsuchida A 2003).

Das Anliegen der Arbeit besteht darin, die Carcinomentwicklung im Gallenwegssystem nach Zystenexzision zu beleuchten.

Dazu wird ein aktueller Fall mit in der Literatur dokumentierten Fällen hinsichtlich Epidemiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie verglichen.

Verschiedene Überlegungen zur Ätiologie der Carcinomentwicklung in Choledochuszysten und im Gallengangssystem nach Zystenentfernung sollen im Spiegel der Literatur erörtert werden.

Insbesondere sollen geeignete operative Vorgehensweisen diskutiert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Kasuistik

Im Jahr 2007 wurde in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Marienhospitals Osnabrück 1 Patientin mit einem Gallengangskarzinom 31 Jahre nach Operation einer Gallengangszyste behandelt.

Im Rahmen dieser Arbeit soll dieser Fall hinsichtlich Anamnese, Diagnostik und Therapie vorgestellt werden.

2.2 Literaturstudium

In der Literatur sind insgesamt 42 Fälle von Personen registriert, die nach der operativen Behandlung einer Gallengangszyste ein Gallengangskarzinom entwickelten.

Diese sollen hier zur Auswertung kommen. Dabei werden epidemiologische und klinische Faktoren sowie diagnostische und therapeutische Verfahren untersucht.

Problematisch für die Auswertung der Original - Fallreportagen war die sprachliche Barriere, da die meisten Berichte auf Japanisch verfasst sind.

Vor diesem Hintergrund musste sich die Auswertung auf einige wenige Fallreportagen sowie auf Übersichtsarbeiten beschränken und es konnte somit nicht bei allen Variablen die vollständige Patientenzahl von 42 erreicht werden.

2.3 Pathomorphologische Merkmale

Pathologische Merkmale, wie Mikroskopie und Makroskopie, aber auch die Lokalisation der Tumoren werden, soweit sie in den Übersichtsarbeiten und Fallvorstellungen Erwähnung finden, mit in die Auswertung einbezogen und mit dem aktuellen Fall verglichen.

2.4 Färbetechnik

Die Gewebeproben wurden in 10prozentigem Formalin fixiert, routinemäßig bearbeitet und in Paraffin eingebettet.

Nach Entfernung des Paraffins fand eine der bekanntesten Färbvorschriften, die Hämatoxylin-Eosin (HE) Färbung, bei der Herstellung der histologischen Präparate Verwendung.

Durch diese Färbetechnik werden alle basophilen Zell- und Gewebestrukturen (z.B. Chromatin der Zellkerne, manche Zytoplasmabestandteile) blau angefärbt, alle azidophilen Bestandteile (z. B. Zytoplasma, die meisten Interzellulärsubstanzen) rot.

3 Kasuistik

3.1 Anamnese

Eine 34 jährige Patientin wurde im März 2007 in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Marienhospitals Osnabrück vorstellig.

Die Patientin berichtete über seit 6 Monaten bestehende Rückenschmerzen, die zuletzt auch von Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen begleitet wurden.

Weitere Beschwerden wurden von der Patientin nicht angegeben.

Anamnestisch war eine Choledochuszyste, die im Alter von 3 Jahren durch eine Seit-zu-Seit Duodenozystostomie behandelt wurde sowie mehrere Ovarialzysten – Operationen und eine Endometriose bekannt.

Maligne Erkrankungen waren in der Familienanamnese nicht zu eruieren.

3.2 Ambulante Diagnostik

Aufgrund der o.g. Beschwerdesymptomatik wurde ambulant am 19.03.2007 eine Sonographie der Oberbauchorgane sowie eine Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt. Bei der Sonographie zeigte sich eine etwa 4 cm messende Raumforderung im mittleren Oberbauch, die in mehreren Ebenen eine Verbindung zum Duodenum aufwies.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde zusätzlich eine Zytopunktion vorgenommen. In der cytopathologischen Begutachtung wurde ein Adenocarcinom, Malignitätsgrad 2, PAP Kl. V diagnostiziert. Die Ösophagoduodenoskopie war bis auf eine kleine Hiatushernie unauffällig.

3.3 Erweiterte stationäre Diagnostik

Zur weiteren diagnostischen Abklärung dieser Raumforderung wurde die Patientin am 26.03.2007 stationär in der Medizinischen Klinik des Krankenhauses St. Elisabeth in Damme aufgenommen.

Initial wurde eine Computertomographie des Abdomens veranlasst. Dabei stellte sich eine ca. 5 cm große, etwas inhomogene Raumforderung im Bereich zwischen

Pankreaskopf und Korpus dar. Sowohl eine Infiltration als auch eine Verdrängung des Pankreas erschien möglich. Der Ausgangspunkt des Tumors war nicht eindeutig.

Zur Umfelddiagnostik zählte weiterhin eine Röntgenaufnahme des Thorax, eine Koloskopie, eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung sowie eine gynäkologische Untersuchung. Hierbei ließen sich keine pathologischen Befunde erheben.

Laborchemisch zeigte sich lediglich eine Erhöhung der Creatinkinase auf 194 U/l (Normwert bei Frauen zwischen 10 und 79 U/l). Die restlichen Routinelaborparameter, incl. der Tumormarker CEA und CA 19-9, zeigten Normwerte.

3.4 Chirurgische Intervention

Aufgrund des zytologischen Untersuchungsergebnisses war eine dringliche Indikation zur operativen Klärung des Befundes gegeben.

Am 10.04.2007 wurde die Patientin stationär im Marienhospital Osnabrück aufgenommen.

Bei der am 11.04.07 durchgeführten Operation fand sich eine derbe Tumorformation, die dorsal des Ligamentum hepatoduodenale zu tasten war. In der Schnellschnittuntersuchung ließ sich der Verdacht, dass die Raumforderung von einem Rest der Choledochuszyste ausgeht,

bestätigen. Des Weiteren fanden sich im Omentum minus eine 7 x 4 x 3 cm große und mehrere kleine Lymphknotenmetastasen.

Es erfolgte eine pyloruserhaltende Duodenohe mipankreatektomie mit simultaner Cholezystektomie.

Über eine antekolische End-zu-Seit Duodenojejunostomie mit Pankreatiko-Jejunostomie sowie einer Anastomose zwischen dem proximalen Ductus hepaticus und dem Dünndarm wurde eine Rekonstruktion des Speiseweges erzielt.

Die Anastomosenbereiche wurden mit entsprechenden Drainagen versehen.

Um einer postoperativen Magenatonie vorzubeugen, wurde eine Kathetergastrostomie vorgenommen.

3.5 Makroskopische Befunde am Operationspräparates

Im Operationspräparat fand sich im Mündungsbereich eines zystisch aufgetriebenen Anteils des Ductus choledochus eine Wandverdickung mit diffuser Verfestigung des adventitiellen Gewebes. Diese Wandverdickung erstreckte sich über eine Länge von 5 cm und wies einen Durchmesser von 3 cm auf.

Unmittelbar neben dem Pankreaskopf fand ich eine nekrotische Lymphknotenmetastase von 7 cm im Durchmesser.

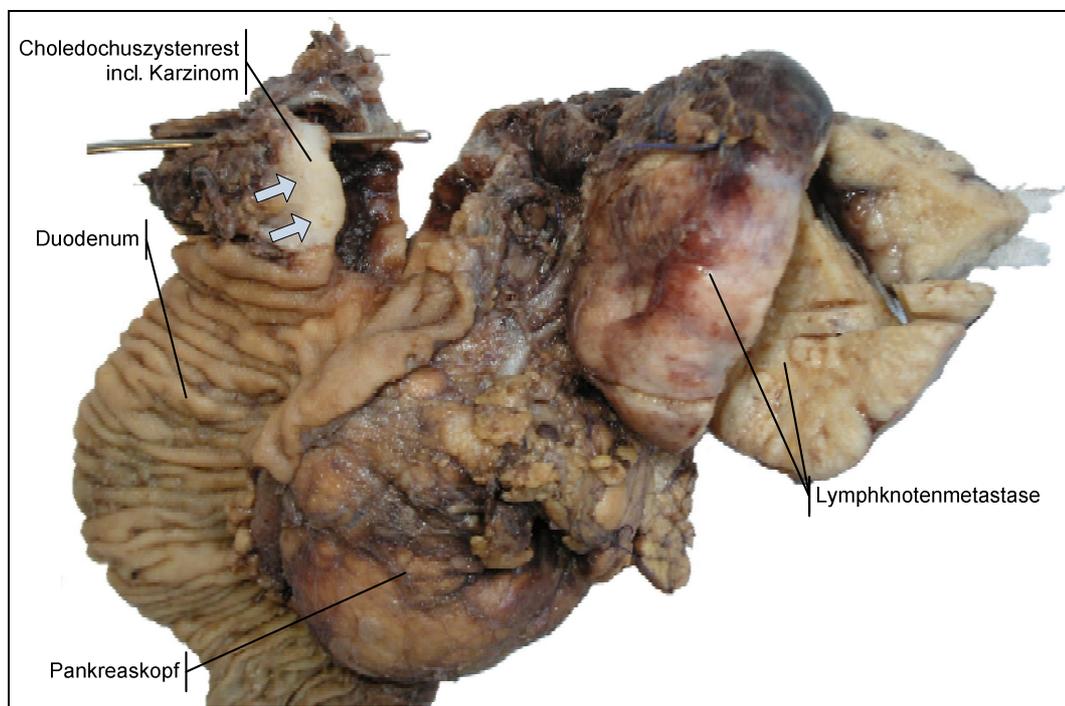


Abbildung 1 Operationspräparat nach Whipple

Sonde in D. choledochus eingelegt, Carcinom in der Choledochuswand mit Pfeilmarkierung. Der Pankreaskopf fibrosiert und vergrößert. Große LK Metastase im Bereich des Pankreaskopfes.

3.6 Mikroskopische Befunde am Operationspräparat

In der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich im Mündungstrichter des dilatierten Gallenganges ein heteromorphes Adenocarcinom mit sowohl siegelringzellig differenzierten Abschnitten als auch gut differenzierten Drüsenformationen.

Dabei wurde auch eine ausgedehnte Infiltration der Darmwandung sowie des adventitiellen Fettgewebes nachgewiesen. Zusätzlich lag hier auch eine ausgeprägte regionale Lymphknotenmetastasierung vor, mit einer massiven perinodalen Lymphangiome.

Die Abtragungsflächen des Pankreas, des Dünndarms sowie des Ductus choledochus waren tumorfrei.

Somit ergab sich eine postoperative Tumorklassifikation von pT2, pN1.

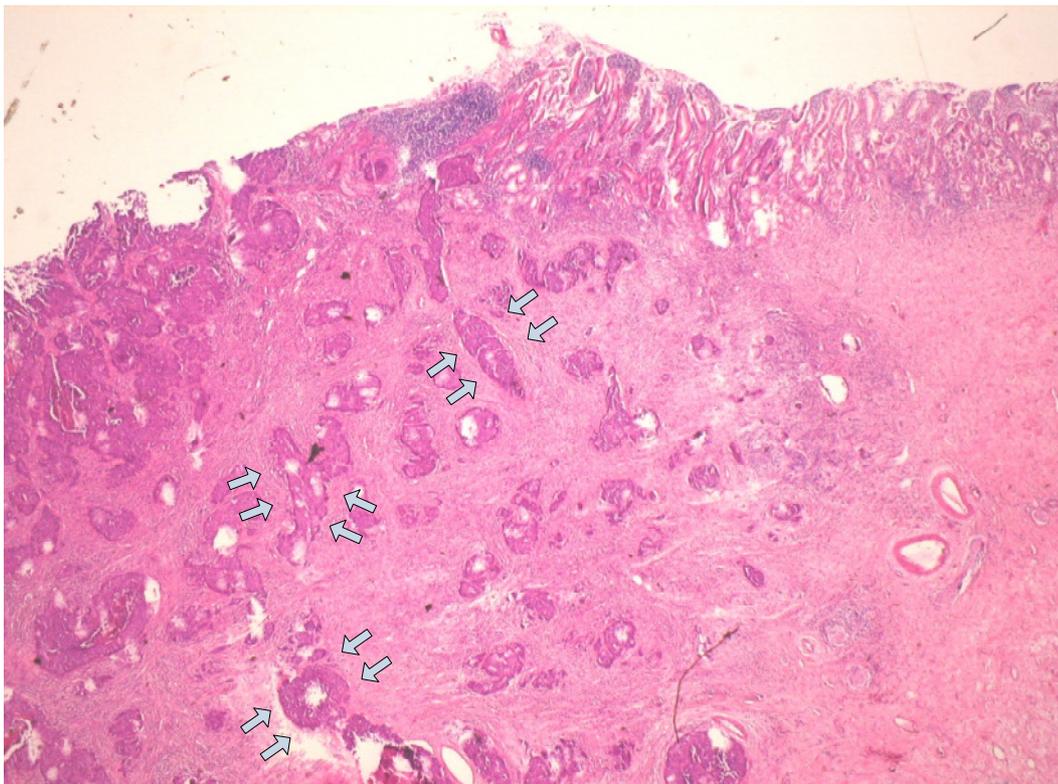


Abbildung 1 Mikroskopie des heteromorphen Choledochuskarzinoms

Adenokarzinomabschnitte mit besserer Differenzierung und gut erkennbaren atypischen Drüsenformationen (Pfeilmarkierung). HE, 150x.

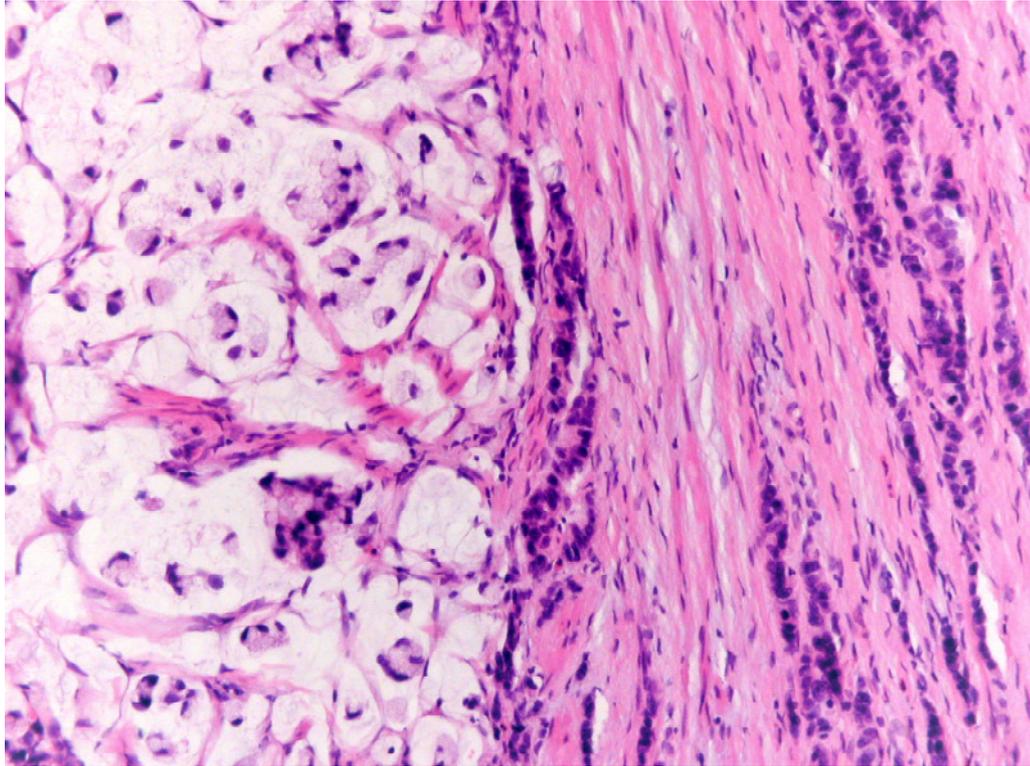


Abbildung 3 Mikroskopie des heteromorphen Choledochuskarzinoms
Schlecht differenzierter Abschnitt mit Siegelringzellbildung, HE, 350x.

3.7 Postoperativer Verlauf

Der postoperative Verlauf gestaltete sich bei der Patientin zunächst komplikationslos. Die Wundheilung erfolgte primär und reizlos. Die Drainagen konnten zeitgerecht entfernt werden.

Aufgrund des postoperativen Tumorstadiums war die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie gegeben. Hierfür war von Seiten der Patientin die Anlage eines Portkatheters gewünscht. Die Implantation eines venösen Portkatheters wurde am 24.04.07 durchgeführt.

Vierzehn Tage nach der ersten Operation konnte die Patientin entlassen werden.

Am 07.05.07 stellte sich die Patientin mit zunehmenden, teilweise kolikartigen, Schmerzen im rechten Mittelbauch in der ambulanten Sprechstunde vor.

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung fand sich im rechten Mittelbauch eine kugelige Resistenz. Dort bestand auch ein deutlicher Druckschmerz.

Sonographisch ergab sich der Verdacht auf einen entzündlichen Tumor. Eine ergänzende CT-Untersuchung bestätigte die Raumforderung im rechten Mittelbauch, die das Kolon komprimierte.

Noch am selben Tag erfolgte eine Revisionslaparotomie. Dabei zeigte sich eine Fettgewebsnekrose im Omentum majus. Der nekrotische Netzanteil wurde entfernt und der betroffene Bereich gespült sowie drainiert.

Zwischen Mai und Juli 2007 wurden dann insgesamt 9 Kurse einer adjuvanten Chemotherapie mit Gemzar appliziert.

Nachdem im Juli 2007 Lebermetastasen diagnostiziert wurden, erfolgte eine Umstellung der Chemotherapie auf Oxaliplatin und 5-FU.

3.8 Zusammenfassung der wichtigsten anamnestischen Daten

Geschlecht	weiblich
Alter	34 Jahre
Alter bei Zysten OP	3 Jahre
Intervall Zyste - CA	31 Jahre
Art Zysten OP	Seit –zu-Seit Duodenozystostomie
Beschwerden	Rückenschmerzen, Schmerzen unterhalb des rechten Rippenbogens
Eigenanamnese	Endometriose, Ovarialzysten OP
Diagnostik	Abdomensonographie ÖGD Zytologie CT Abdomen Thoraxaufnahme Coloskopie Gynäkologische Untersuchung Schilddrüsenultraschall Labor incl. CEA + CA-19-9
Therapie	Pyloruserhaltene Duodenojejunopankreatiktomie mit End-zu-Seit Duodenojejunostomie sowie Pankreatiko-Jejunostomie und Hepaticojejunostomie
Histologie	Adenocarcinom
TNM	pT2, pN1
Postoperativer Verlauf	Fettgewebsnekrose im Omentum majus
Adjuvante Therapie	Chemotherapie mit Gemzar von 05/07 bis 07/07 07/07 Umstellung auf Oxaliplatin + 5 FU bei Lebermetastasen

Tabelle 1: Wichtigste Fakten zum Krankheitsverlauf in tabellarischer Form

4 Diskussion

4.1 Entwicklungsprozess von Pankreas und Gallenwegen

Um die Entwicklung von Choledochuszysten und der Fehlverbindung zwischen Pankreas- und Gallengang besser verstehen zu können, ist es notwendig, auf den Entwicklungsprozess des Pankreas- und Gallenwegsystems näher einzugehen.

Am Ende der vierten Entwicklungswoche (Embryonen mit einer Kopf – Rumpf Länge von 3,8 – 4 mm) entsteht die dorsale Pankreas Organanlage dorsal des Duodenums (Schwegler RA 1937; Kanagasuntheram 1960). Die ventrale Organanlage, die sich etwas später, zwischen dem Ende der vierten und dem Beginn der fünften Woche, in Höhe des Leberdivertikels entwickelt, verfügt über einen Hohlraum, der in der Regel mit dem Hohlraum des Leberdivertikel über zwei Gänge (W1 + W2) in Verbindung steht (Odgers 1930; Park HW 1992).

Der linke ventrale Ast (W1 gestrichelt) bildet sich im Verlauf zurück. Neben dem linken und rechten ventralen Ast ist der Ductus des ventralen Pankreas in zwei weitere Äste, einen unteren und einen oberen, unterteilt. Abb. 1 stellt schematisch die Situation vor der Fusion des ventralen und dorsalen Pankreas dar. Dort ist auch erkennbar, dass der obere Ast des ventralen Pankreas (Vs) häufig mit dem Ductus des dorsalen Pankreas (Ductus pancreaticus) verbunden ist (Dawson W 1961).

Die durch das Sternchen gekennzeichnete Stelle (*) zeigte die gewöhnliche Position des ventralen Pankreas.

Die Rotation von Magen und Duodenum, in Verbindung mit dem raschen Wachstum der linken Seite des Duodenums führt zu einem Kontakt zwischen der ventralen und dorsalen Pankreasknospe, die sich dann miteinander verbinden (Jackson 1963; Park HW 1992).

Die ventrale Organanlage ist Teil des Pankreaskopfes und des Processus uncinatus. Der Ductus pancreaticus wird gebildet durch den Gang des ventralen Pankreas und durch den distalen Gang des dorsalen Pankreas (Skandalakis LJ 1993).

Von der ventralen Seite des Darmrohres entwickelt sich im Septum transversum das Leberdivertikel. Am Ende der vierten Entwicklungswoche wird die Organanlage des Ductus cysticus und der Gallenblase als Knospe seitlich des Divertikels sichtbar.

Zu Beginn der fünften Woche sind die Gallenblase, der Ductus cysticus, der Ductus hepaticus dexter et sinister, der Ductus choledochus und der Ductus pancreaticus abgrenzbar (Skandalakis LJ 1994).

Die Herstellung der Lumina des Ductus choledochus beginnt in der sechsten Woche und dieser Prozess schreitet nur langsam fort (Kanagasuntheram 1960).

Die Kanalisierung ist in der zehnten Woche abgeschlossen.

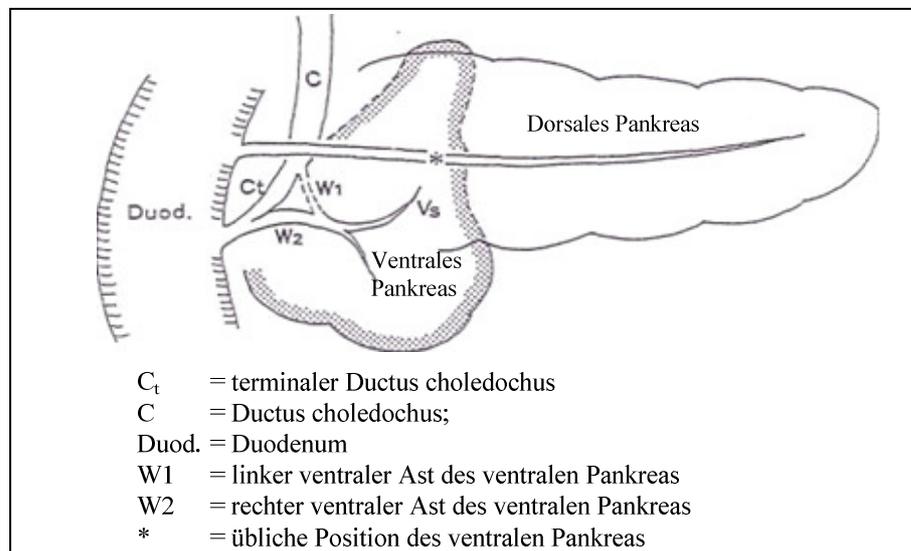


Abbildung 4 Schema des dorsalen und des ventralen Pankreas vor der Fusion (Tanaka 1995)

Im Hinblick auf die Pathogenese von Choledochuszysten mit einer Fehlverbindung zwischen Pankreas- und Gallengang, könnte eine Dislokation des ventralen Pankreas nach links zu einer Rückbildung des terminalen Ductus

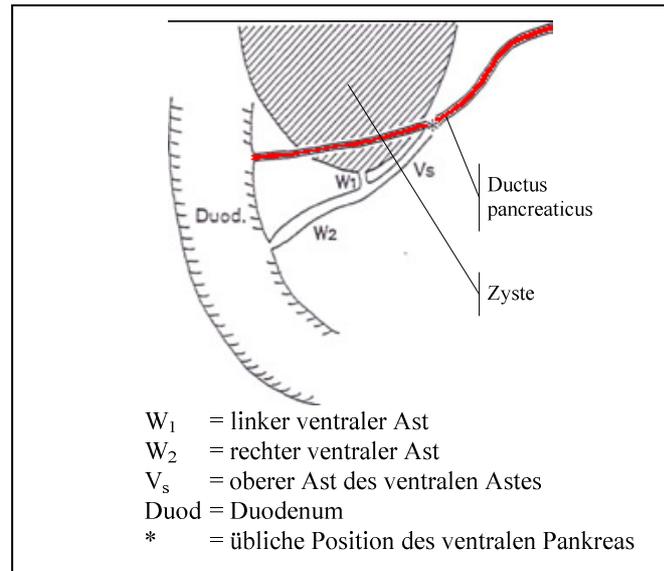


Abbildung 5 Schema einer Choledochuszyste mit einer ungewöhnlichen Verbindung zwischen Pankreas- und Gallengang (Tanaka 1995)

choledochus und auch der W1 Kanalisation führen.

Die Rückbildung des terminalen Ductus choledochus ist oft mit einer Unterentwicklung der restlichen extrahepatischen Gallengänge verbunden, vorzugsweise mit der des distalen Gallenganges.

Choledochuszysten können sich als Folge einer Stenose von W1, Hypoplasie der extrahepatischen Gallengänge oder aufgrund eines Refluxes von Pankreassekret in den Ductus choledochus aufgrund der Fehlverbindung zwischen Pankreas- und Gallengang entwickeln. Histopathologische Untersuchungen haben ergeben, dass die Engstelle der Choledochuszyste aus dem ventralen Pankreas, genauer gesagt aus dem verbliebenen Rest des W1, hervorgeht (Suda K 1991).

4.2 Definition und Klassifikation von Choledochuszysten

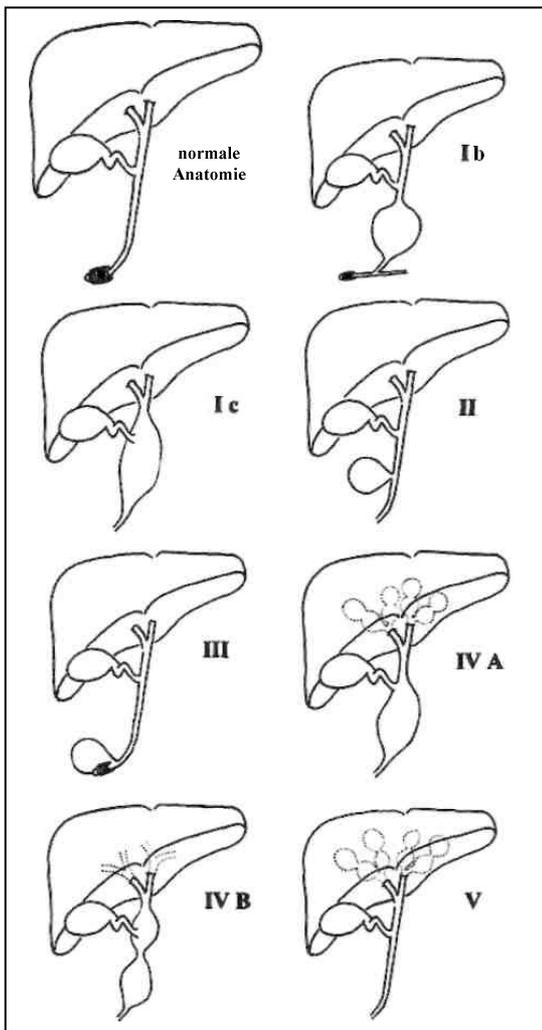


Abbildung 6 Klassifikation der Choledochuszysten nach Todani (Soreide K 2004)

Choledochzysten sind angeborene Fehlbildungen des Gallengangsystems mit Erweiterung der intra- und extrahepatischen Gallengänge (Todani T 1977).

Die Gallenblase, der Ductus cysticus und die Gallengänge oberhalb der Dilatation sind nicht erweitert. Multiple Zysten können auch auftreten.

Gallengangszysten werden entsprechend der Lokalisation, der Ausdehnung und der Form der cystischen Anomalität klassifiziert.

Alonso-Lej et al. (Alonso - Leij F 1959) schlug 1959 eine Klassifikation von extrahepatischen

Gallengangszysten vor, die später von Todani modifiziert wurde.

Todani hat auch die intrahepatischen Gallengangsdilatationen, die von Caroli beschrieben wurden (auch bekannt unter der Bezeichnung Caroli Erkrankung), in eine umfassende Klassifikation aufgenommen (Abb. 6)

Die von Todani et al. entwickelte Klassifikation ist die am häufigsten zitierte (Todani T 1977; Savader SJ 1991).

Es erfolgt eine Unterteilung der Choledochuszysten in (Crittenden SL 1985):

Typ I:	Zystenbildung allein im Bereich des Ductus choledochus oder mit Beteiligung des Ductus hepaticus communis (häufigste Form, 93 %)
Bei den Choledochuszysten vom Typ I wird eine weitere Unterteilung vorgenommen in:	
Typ I a:	diffuse Erweiterung nur des Ductus choledochus
Typ I b:	segmentale Erweiterung des Ductus choledochus
Typ I c:	diffuse oder zylindrische Erweiterung des Ductus choledochus + Ductus hepaticus communis
Typ II:	divertikelartige (lokalisierte) Ausweitung des Ductus choledochus
Typ III:	divertikelartige Choledochusausweitung meist innerhalb der Duodenalwand (Choledochozele)
Typ IV:	Kombination von Type I Zyste intrahepatischer Gallengangszyste
Typ IV a:	multiple intra- und extrahepatische Zysten
Typ IV b:	multiple extrahepatische Zysten
Typ V:	Caroli Erkrankung

Tabelle 2: Klassifikation der Choledochuszysten

Choledochuszysten können auch mit dem sogenannten Caroli-Syndrom assoziiert sein.

Das Caroli Syndrom ist eine Erkrankung bei der segmentale sackförmige Dilatationen der intrahepatischen Gallengänge auftreten.

Durch die Dilatation werden Entzündungen, Fibrosen und die Entwicklung von Gallensteinen begünstigt (Alvarez F 1981; Summerfield JA 1986).

Die Zysten können unterschiedlich groß sein. Dabei sind Volumina von wenigen Kubikmillimetern bis zu mehreren Litern möglich. Die Komplikationen, die Choledochuszysten verursachen können, sind vielfältig. Sie reichen über eine sekundäre bakterielle Infektion bis zur Ruptur.

Durch Druck auf den Gallengang oder den Ductus pancreaticus kann es zu Abflußstörungen und einerseits zu biliärer Fibrose oder Zirrhose, andererseits zu einer rezidivierenden Pankreatitis kommen (Böcker W 2001).

Von verschiedenen Untersuchern wird angegeben, dass trotz ähnlicher Häufigkeitsverteilung der Zystentypen bei Erwachsenen und Kindern, ein unterschiedlicher Altergipfel der Zystentypen Typ IVa und Typ I besteht. So werden die Zysten vom Typ IVa häufiger bei Erwachsenen beobachtet (Chaudhary A 1996; Nicholl M 2004).

Die häufigste Form von Choledochuszysten mit einer Prävalenz von 79 % ist der Typ I, gefolgt von Typ IV mit 13 %, Typ III mit 4 % und Typ II mit 2,6 %. Der Typ V (Caroli Erkrankung) wurde in weniger als 1 % der berichteten Fälle gefunden (Soreide K 2006).

Insbesondere der Typ I (Zystenbildung allein im Bereich des D. choledochus oder mit Beteiligung des D. hepaticus communis) und der Typ IV (multiple Zysten im Gallengangssystem) zeigen eine hohe Inzidenz für die Entwicklung von Carcinomen, vor allem nach Zystenexzisionen (Ishibashi T 1997; Kobayashi S 1999).

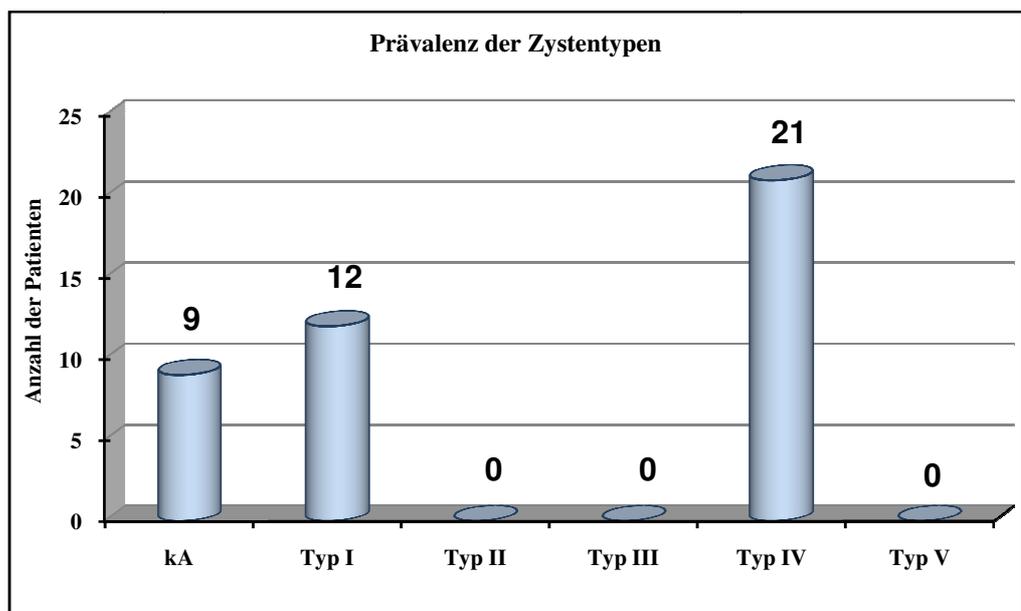


Abbildung 7 Prävalenz der Zystentypen im Patientenkollektiv

Choledochuszysten vom Typ IV und I waren im Patientenkollektiv am häufigsten vertreten.

Diese Beobachtung passt demnach in den Kontext der Literatur.

Auch hier wurden ausschließlich Zysten vom Typ I und IV entdeckt.

Bei 21 Patienten (50 %) lag eine Typ IVa Zyste und bei 12 Patienten (29 %) eine Typ I Zyste vor. Zysten vom Typ II, III und V konnten nicht nachgewiesen werden. Bei 9 Patienten (21 %) wurden keine Angaben zum Zystentyp gemacht.

4.3 Ätiologie von Choledochuszysten

4.3.1 Pankreatobiliärer Reflux

Die Vorstellungen zur Entwicklung von Gallenwegszysten sind uneinheitlich.

So werden auf der Basis von klinischen und experimentellen Daten verschiedene pathophysiologische Theorien vertreten (Nargorney DM 1984; Adkins RB 2000; Metcalfe M 2003; Soreide K 2004).

Eine Theorie über die Entwicklung von Gallengangszysten, die über eine große Akzeptanz verfügt, ist die „Long common channel“ (LCC) Theorie, die zuerst von Babbitt beschrieben wurde (Babbitt 1969). Das Common-channel-Syndrom, auch „anomalous junction of pancreatico-biliary duct“= AJPBD genannt, ist durch die Mündung des D. pancreaticus in den D. choledochus weit vor der Papilla Vateri gekennzeichnet. Durch die Vereinigung von D. choledochus und D. pancreaticus etwa 1,5 – 5,3 cm vor der Papille (normal: 3-8 mm) soll Pankreassekret in den Gallengang übertreten (Moss RL 1992).

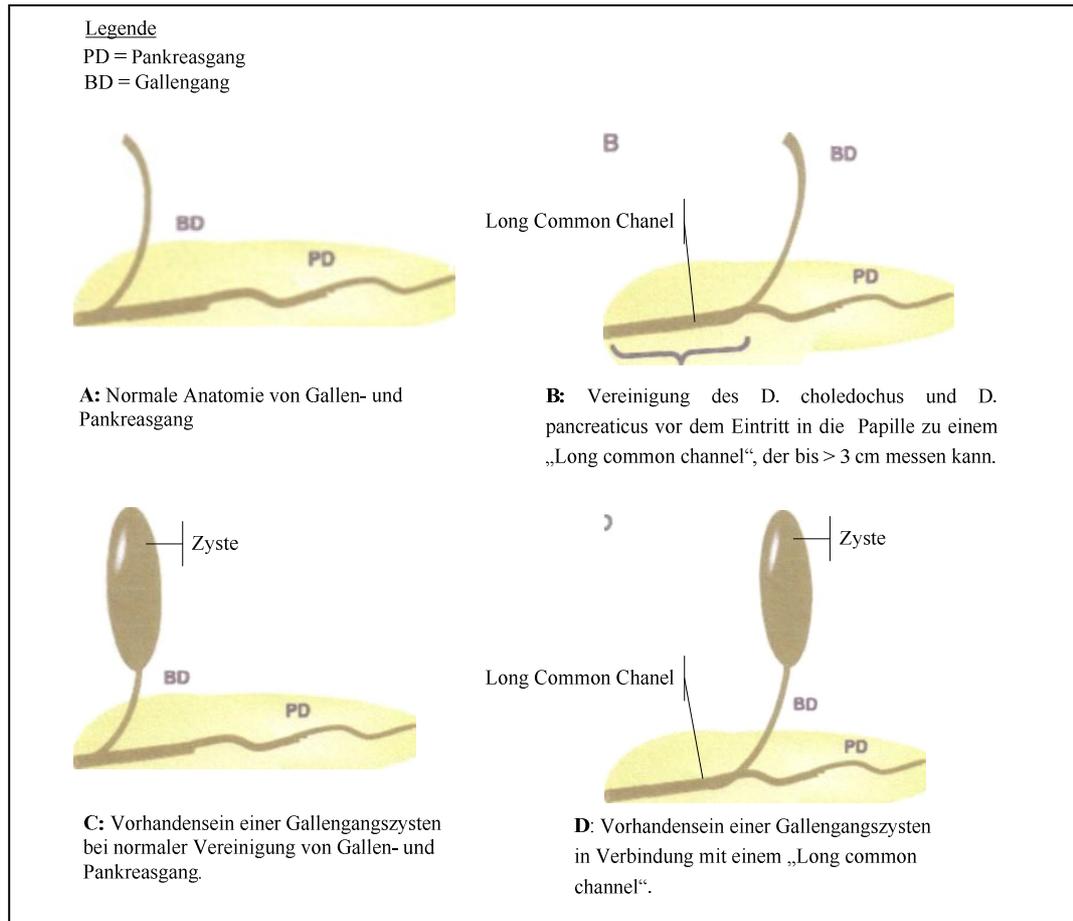


Abbildung 8 Variationen der Anatomie von Gallen- und Pankreasgang (Soreide K 2006)

Die Abbildung [10] demonstriert graphisch die Vorstellung zur „Long common channel“ Theorie und dem Auftreten von Gallengangszyklen. Es wird vermutet, dass durch den „Long common channel“ ein Reflux von Pankreasenzymen in die Gallenwege begünstigt wird.

Durch den Übertritt von Pankreasenzymen in den Gallengang wird möglicherweise über Entzündungsreaktionen eine Wandschwächung des Gallengangs ausgelöst. Es ist denkbar, dass als Folge der Entzündungsreaktion eine Fibrose des distalen Gallengangs hervorgerufen wird, so dass ein Abflusshindernis für die Gallenflüssigkeit besteht und schließlich, aufgrund der vorhandenen Wandschwäche, eine sukzessive Dilatation des Gallenwegsystems verursacht wird (Sugiyama M 1999; Imazu M 2001; Okada A 2002; Imazu M 2003; Jeong IH 2005).

Diese Theorie konnte zum Teil über experimentelle Studien bestätigt werden (Ohkawa H 1982). Eine hohe Konzentration von Amylase, Phospholipase A und Lipophosphatase in der Zystengalle unterstützt die Theorie (Moss RL 1992).

Unvereinbar mit diesen Berichten ist die Tatsache, dass die die Fehlverbindung zwischen Gallen- und Pankreasgang nur bei 11-58 % der Patienten mit Gallengangszyste vorkommt (Crittenden SL 1985).

Umgekehrt sieht man diese Anomalie auch bei anderen hepatobiliären Erkrankungen ohne Zystenbildung (Cheney M 1985).

Dies lässt den Schluss zu, dass die Malformation nicht alleine für die Bildung von Choledochuszysten verantwortlich sein kann.

4.3.2 Entwicklungsgeschichtliche Fehlbildung

Für eine fetale Entwicklungsstörung spricht der pränatale sonographische Nachweis von Gallengangszysten in der 15.-27. Schwangerschaftswoche bzw. einer Obliteration des D. choledochus zusammen mit einer Choledochuszyste (Tsang TM 1994).

Entwicklungsgeschichtlich wird eine stärkere Zellproliferation im Stadium des soliden Epithelstranges angenommen, die sekundär bei der anschließenden Kanalisation eine weitere Ganglichtung nach sich zieht (Flanigan 1975).

Vielleicht wird die Zystenbildung durch distale Gangstenosen begünstigt. Distale Gallengangsstenosen sind jedoch keineswegs bei jeder Choledochuszyste nachweisbar. Außerdem kann dieser Mechanismus nicht rein intrahepatische Gangzysten erklären (Remmele 1997).

4.3.3 Parasiten

Wie bereits im vorangehenden Abschnitt erwähnt, scheint ein Faktor in der Genese von Choledochuszysten ein durch unterschiedliche Faktoren hervorgerufenen Abflußhindernis von Gallenflüssigkeit zu sein, so dass eine Entzündungsreaktion des Gallengangepithels begünstigt und schließlich eine zystische Dilatation durch den Druckanstieg gefördert wird.

Man kann sich gut vorstellen, dass zu diesen Abflußhindernissen in vielen Teilen der Erde auch Parasiten zählen können, die sich bevorzugt im Gallengangsystem ansiedeln.

Diese Parasiten verursachen über zahlreiche Mechanismen Nekrosen, Entzündungsreaktionen, Fibrosen, Strikturen und Erweiterungen des Gallengangsystems.

Zu diesen Parasiten zählen u. a. *Ascaris lumbricoides* (Spulwurm), *Opisthorchis viverrini* und *felinus* sowie *Clonorchis sinensis* aus der Gruppe der Trematoden (Saugwürmer).

Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Choledochuszysten und einer parasitären Erkrankung wurde bisher in der Literatur allerdings nicht im Einzelnen beschrieben.

Hier sollen klinische, epidemiologische und pathologische Manifestationen der parasitären Erkrankungen aufgezeigt und ein möglicher Zusammenhang zwischen der Choledochuszysten- und Karzinomentwicklung und Parasitenbefall diskutiert werden.

Infektionen durch die kleinen Leberegel *Clonorchis sinensis* (chinesischer Leberegel), *Opisthorchis felinus* und *Opisthorchis viverrini* (Katzenleberegel) sind vor allem in Ostasien sehr verbreitet und Ursache chronischer Krankheitsbilder, die durch den Befall des Gallengangsystems hervorgerufen werden.

Es wird geschätzt, dass über 50 Millionen Menschen mit kleinen Leberegeln infiziert sind.

Abhängig von den Ernährungsgewohnheiten findet sich in einigen Endemiegebieten eine hohe Prävalenz.

C. sinensis kommt in China, Japan, Korea, Taiwan und Nordvietnam vor.

O. viverrini ist in Nordthailand, Laos, Kambodscha verbreitet. Teilweise liegt die Prävalenz bei 50 %.

O. filineus ist vor allem in Sibirien endemisch sowie in anderen Teilen der ehemaligen Sowjedunion und Osteuropa. Sporadische Fälle treten zudem in Süd- und Zentraleuropa (Mecklenburg – Vorpommern, Brandenburg) sowie in Indien, Korea, Japan, Vietnam und auf den Philippinen auf (Watanapa P 2002).

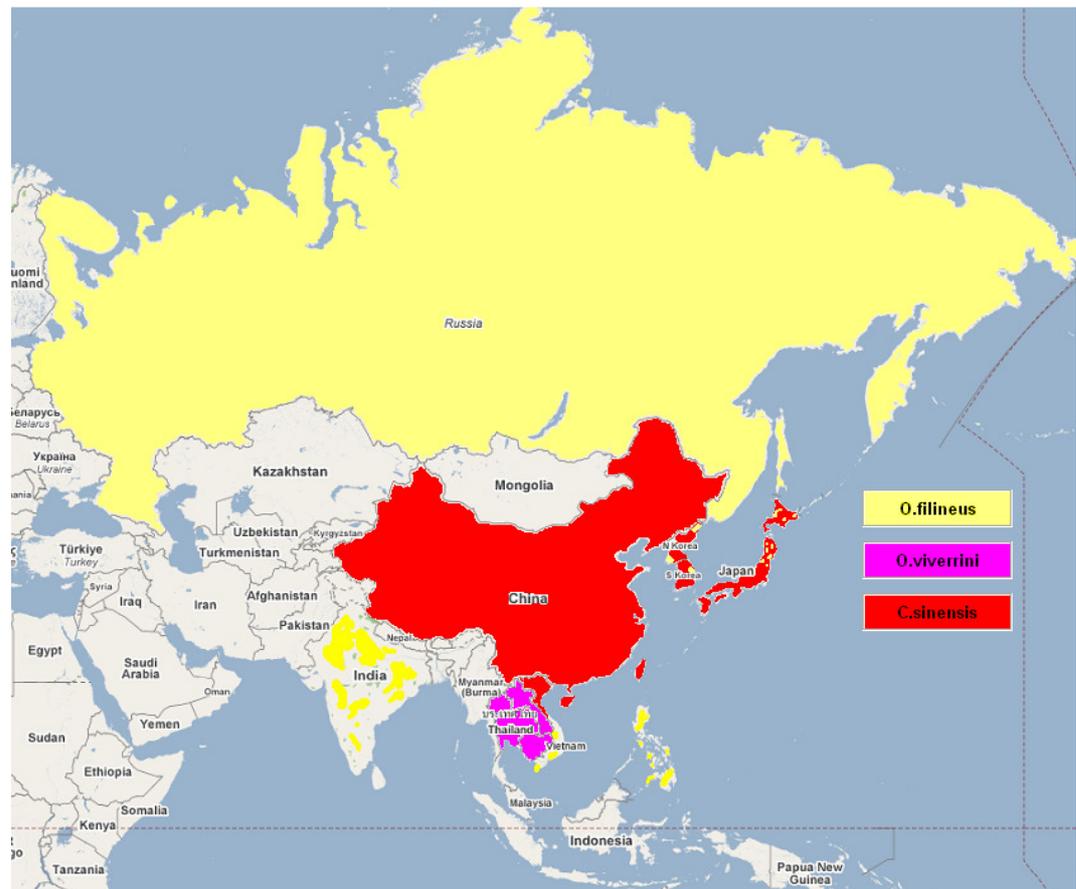


Abbildung 9 Endemiegebiete der Leberegelinfektionen

Die Abbildung 5 veranschaulicht die erwähnten Endemiegebiete der unterschiedlichen Leberegelarten.

Dabei fällt auf, dass insbesondere bei der Verteilung der *C. sinensis* Endemiegebiete Überschneidungen mit den Choledochuszystenschwerpunkten auftreten.

Choledochuszysten treten insbesondere in Asien auf, zweidrittel der Fälle stammen dabei aus Japan (O'Neill 1992). In den jüngsten Jahren mehrten sich Fälle von Choledochuszysten in China (Bin-Shi L 2001).

Vor diesem geographischen Zusammenhang ließe sich ein hypothetischer kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Choledochuszysten und einer Infektion mit Leberegeln herstellen.

Entscheidend für die Infektion des Menschen sind bestimmte Ernährungsgewohnheiten, wie die Vorliebe für rohe oder nicht vollständig durchgebratene Fischgerichte. In Gebieten mit hoher, zum Teil 90%iger Prävalenz sind derartige Gerichte fester Bestandteil der Ernährung und werden regelmäßig gegessen (Lang W 2000).

Die pathologischen Veränderungen scheinen auf der mechanischen Irritation durch die adulten Egel und möglicherweise auch auf der toxischen Wirkung durch ihre Stoffwechselprodukte zu beruhen.

Es kommt zu einer Erweiterung der Gallengänge mit Hypertrophie des Gallengangepithels und fibrösen Gallengangsveränderungen.

Histologisch zeigt sich eine fokale entzündliche Infiltration des periduktalen Gewebes mit partieller Fibrosierung

Bei ausgeprägten und lang anhaltenden Infektionen entwickeln sich multiple zystische Erweiterungen der Gallenwege, die sowohl zu perlschnurartigen aufgetriebenen intrahepatischen Gallengängen wie zur Bildung großer Zysten führen können.

Nicht nur hinsichtlich der Bildung von Choledochuszysten ist ein Erklärungsansatz möglich, sondern auch die bewiesene Prädisposition von Choledochuszysten zur Carcinomentwicklung ließe sich über eine Leberegelinfektion erklären.

Eine Beziehung zwischen *C. sinensis* und Cholangiocarcinomen wurde zuerst von Katsura in Japan vor einem Jahrhundert festgestellt (Schwartz 1980).

In einer Studie in einem Endemiegebiet wurde die Inzidenzrate von Cholangiocarcinomen für das Jahr 1988 auf 82,2 pro 100.000 Einwohner bei den Männern und auf 35,5 pro 100.000 bei den Frauen ermittelt (Vatanasapt V 1990).

In Pusan, einem *C. sinensis* Endemiegebiet in Korea, erhöht der Leberegel das Risiko für ein Cholangiocarcinom auf das 6 fache (Chung CS 1976).

In einigen Endemiegebieten wird bei Patienten mit chronischer Clonorchiasis oder Opisthorchiasis gehäuft die Entwicklung eines vom Gallengangepithel ausgehenden Adenokarzinoms beobachtet.

Die Pathogenese der Carcinome ist ein sehr komplexer Prozess, der verschiedene Mechanismen beinhaltet.

Eine chronische Irritation und Entzündung, hervorgerufen durch die Egel, führt zu einer Hyperplasie und Adenomentwicklung des Gallengangepithels (Bhamarapavati N 1978; Riganti M 1989).

Hyperplastische Zellen sind angreifbar für Carcinogene, da ein Wirkstoff leicht DNA Schäden während der Zellproliferation hervorrufen kann (Williamson RCN 1984; Watanapa P 1993)

Sollte die DNA Schädigung Kontrollgene des Zellzyklus betreffen, ist eine neoplastische Entwicklung möglich.

Es konnte gezeigt werden, dass Nitrate, Nitrite und sogar Nitrosaminverbindungen, die in vergorenen und konservierten Nahrungsmitteln gefunden wurden, als exogene Carcinogene wirken können (Migasena P 1980; Mitacek EJ 1999)

Darüber hinaus wurde bei Personen mit einem Leberegelbefall eine erhöhte endogene Bildung von N-Nitrosoverbindungen beobachtet (Srivatanakul P 1991; Satarug S 1996).

Tierexperimentell zeigte eine Studie an Hamstern, dass auch durch eine erfolgreiche Eradikation der Parasiten die Entwicklung von Cholangiocarcinomen nicht suffizient verhindert werden kann, insbesondere dann, wenn bereits Veränderungen am Gallengangssystem hervorgerufen wurden (Thamavit W 1993).

Diese Feststellung würde möglicherweise erklären, warum Choledochuszysten in Verbindung mit einem Carcinom erst im Erwachsenenalter diagnostiziert werden ohne Nachweis von Parasiten.

Neben diesen Punkten, die einen ätiologischen Zusammenhang befürworten, existieren jedoch auch Faktoren, die diesen in Frage stellen. So werden Choledochuszysten als Erkrankungen des Kindesalters postuliert (Shi L 2001).

Die Ernährungsgewohnheiten, die für eine Infektion mit Leberegeln verantwortlich sind, bedingen eine geringere Infektionsrate im Kindesalter, da Säuglinge und Kleinkinder kaum rohe Fischgerichte verzehren.

Durch ständige Re- und Superinfektion erreicht die Infektionsstärke im dritten oder vierten Lebensjahrzehnt ihr Maximum.

Des Weiteren muss man sich fragen, warum Choledochuszysten schwerpunktmäßig in China und Japan auftreten, obwohl die Leberegelinfektion

viel weiter verbreitet ist, insbesondere in Thailand. Berichte in der Literatur über Choledochuszysten in anderen Ländern außer China und Japan sind selten.

Choledochuszysten müssten bei einem ätiologischen Zusammenhang nicht nur weiter verbreitet sein, sondern auch insgesamt sehr viel häufiger auftreten.

4.4 Epidemiologie von Choledochuszysten unter besonderer Berücksichtigung der Entwicklung von Gallenwegskarzinomen nach operativer Intervention

Choledochuszysten sind üblicherweise eine Erkrankung des Kindesalters. Sie werden dreimal häufiger bei Frauen als bei Männern angetroffen (Nargorney DM 1984; Shi L 2001).

Die Prävalenz dieser Erkrankung ist am höchsten in asiatischen Ländern (Yamaguchi 1980; Shi L 2001) und, aus bisher unbekanntem Gründen, mit einer besonderen Prädilektion in Japan.

Zweidrittel der berichteten Fälle stammen aus der japanischen Literatur (O'Neill 1992).

Die Inzidenz variiert von 1:1000 in Japan, zu 1:13000 in den USA und 1:15000 in Australien (Gigot J 1996).

In den jüngsten Jahren mehrten sich die Berichte von Choledochuszysten in westlichen Ländern sowie in China.

Ungefähr 74 % dieser Patienten sind älter als 16 Jahre.

Ursache hierfür ist möglicherweise die inzwischen verbesserten nicht-invasiven Bildgebungsverfahren des Leber- und Gallensystems (Soreide K 2004).

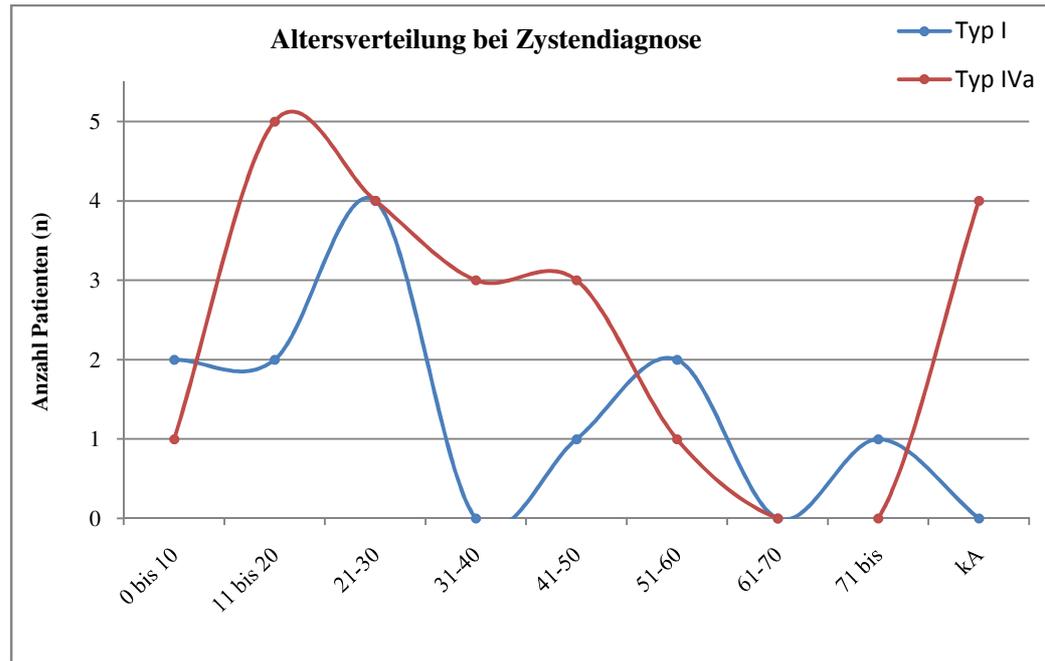


Abbildung 10 Altersverteilung bei der Zystendiagnose im Patientenkollektiv

Typ I Zysten werden v. a. im Kindes- und Jugendalter, Typ IV Zysten im Erwachsenenalter diagnostiziert.

Die Graphik stellt sowohl die absolute Altersverteilung des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Diagnose der Choledochuszyste als auch die entsprechende Zystenklassifikation dar.

Bei 9 der 42 Patienten wurden in der Literatur keine Angaben zum Alter und zum Zystentyp gemacht.

Bei 10 Patienten wurde die Diagnose der Choledochuszyste vor dem 20 Lebensjahr und bei 19 Patienten erst nach dem 20 Lebensjahr gestellt.

Die Feststellung, dass die Häufigkeitsverteilung der Zystentypen bei Kindern und Erwachsenen ähnlich ist (Chaudhary A 1996; Nicholl M 2004) deckt sich mit den Ergebnissen der Literaturrecherche.

Der Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt der Zystendiagnose betrug 31 Jahre.

Das Patientenalter variierte zwischen 1 und 74 Jahren.

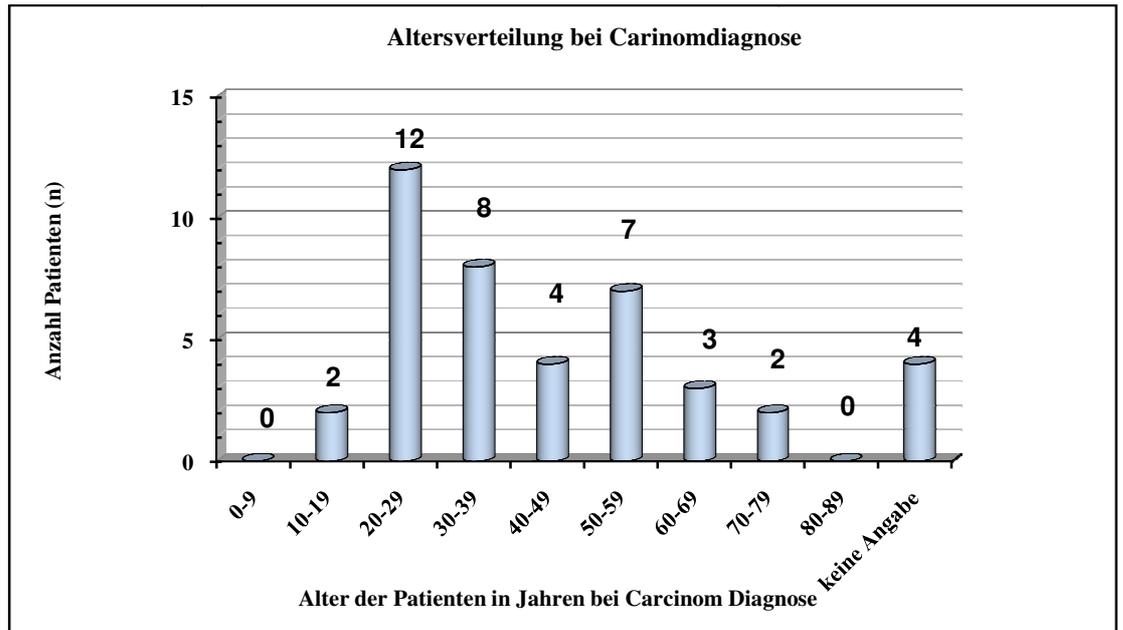


Abbildung 11 Altersverteilung zum Zeitpunkt der Karzinomdiagnose des Patientenkollektives

Die absolute Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Karzinomdiagnose ist der oben dargestellten Graphik zu entnehmen.

Diese Graphik veranschaulicht die Verteilung der Erkrankten auf die unterschiedlichen Altersklassen.

Grundsätzlich trat das Gallengangskarzinom in fast jedem Lebensalter auf. Eine deutliche Spitze in der Altersverteilung fand sich jedoch in der zweiten Lebensdekade.

Das Durchschnittsalter der Patienten (n=38; 4 Angaben fehlen) errechnete sich insgesamt zu 40 Jahren.

Die Altersspanne reichte von 18 bis 76 Jahren. Von den 42 Patienten entfielen 26 auf das weibliche und 7 auf das männliche Geschlecht. Bei 9

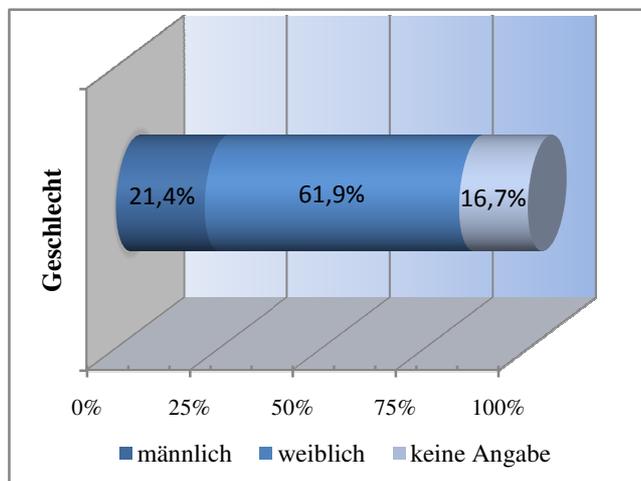


Abbildung 12 Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv

Personen fehlte die Angabe hinsichtlich des Geschlechts.

Das Geschlechtsverhältnis weiblich zu männlich ist mit 4 : 1 zum weiblichen Geschlecht verschoben.

Die Inzidenz von Cholangiocarcinomen in Choledochuszysten ist ungefähr 20 mal höher als beim Rest der Bevölkerung (Flanigan 1975).

Etwa 10-30 % der Erwachsenen mit einer Gallengangszyste entwickeln ein Cholangiocarcinom (Vovles C 1983; Hewitt P 1995; Stain SC 1995; Ishibashi T 1997; Tashiro S 2003).

Das Carcinom entwickelt sich entweder in der Zystenwand (Todani T 1977), oder im verbliebenen Zystengewebe oder in nicht - dilatierten Bereichen der extra- und intrahepatischen Gallenwege (Kobayashi S 1999).

Das Krebsrisiko ist niedrig in der Kindheit (weniger als 1 % in der ersten Dekade), aber es steigt mit zunehmendem Alter an (mehr als 10 % in der 3 Dekade) (Benjamin IS 2003) und könnte bei den über 50 jährigen zwischen 40-50% betragen (Watanabe Y 1999)

Das Cholangiocarcinom ist das am häufigsten vorkommende Malignom bei Patienten mit Gallenwegszysten.

Das Krebsrisiko ist bei Patienten mit Gallenwegszysten 120 mal höher im Vergleich zur restlichen Bevölkerung und das Risiko bleibt auch nach einer chirurgischen Invervention hoch (Kobayashi S 1999; Watanabe Y 1999)

Die Inzidenz steigt mit dem Alter an (Vovles C 1983). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei 32 Jahren.

Carcinome wurden inzwischen auch bei Kindern beschrieben (Todani T 1977; Iwai N 1990; Imazu M 2003), was verdeutlicht, dass eine frühe Diagnose und Behandlung von enormer Wichtigkeit ist.

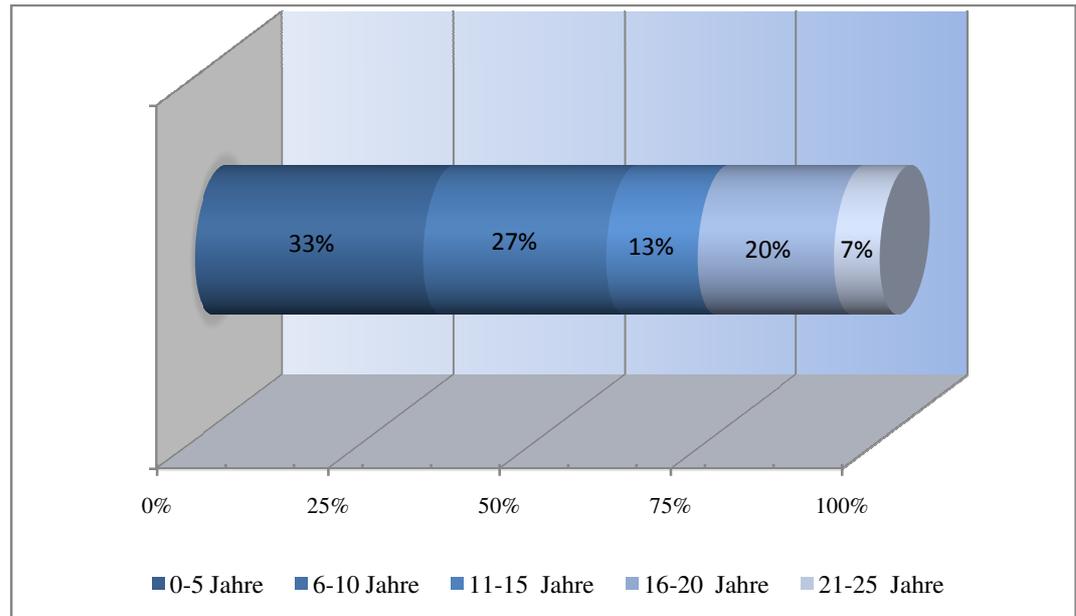


Abbildung 13 Intervall Zysten OP - Karzinom in Jahren (n=30)

In der 30 der 42 ausgewerteten Fallreportagen konnte auf das Intervall zwischen der Zystenoperation und der Entwicklung des Karzinoms geschlossen werden.

Das Intervall lag bei den meisten Personen (33,3 %) zwischen 0-5 Jahren.

4.5 Vorstellungen zur Pathogenese von Gallenwegskarzinomen auf dem Boden von Choledochuszysten

Die Entwicklung von Gallenwegskarzinomen ist eine der Hauptkomplikationen bei Patienten mit Gallenwegsysten.

Es ist gut untersucht, dass 10-30% der Erwachsenen mit Gallenwegsysten und ohne eine chirurgische Intervention ein Cholangiocarcinom entwickeln (Soreide K 2006), insbesondere in der zweiten Lebensdekade (Vries de JS 2002).

Durch Untersuchungen an resezierten Zysten konnte gezeigt werden, dass mit voranschreitendem Alter auch eine Zunahme der prämaligen Veränderungen in den Zysten festzustellen ist (Vries de JS 2002).

Das Krebsrisiko ist in der Kindheit gering (< 1% in der ersten Dekade), aber zeigt eine deutliche Zunahme mit dem Alter (> 10 % in der dritten Dekade)(Benjamin IS 2003) und beträgt ungefähr 40-50 % bei den Patienten älter als 50 Jahre (Watanabe Y 1999).

Das Karzinom entwickelt sich entweder in der Zystenwand (Todani T 1977) oder im verbliebenen Gewebe nach einer operativen Intervention oder in nicht-dilatierten Bereichen des extra- oder intrahepatischen Gallenwegsystems (Kobayashi S 1999).

In den meisten Fällen von kongenitalen Gallengangszysten besteht gleichzeitig eine Anomalie der pankreatobiliären Verbindungsstelle (pancreatobiliary maljunction = PBM). Diese scheint, wie bereits erwähnt, sowohl für die Zystenentstehung als auch für die Karzinogenese eine

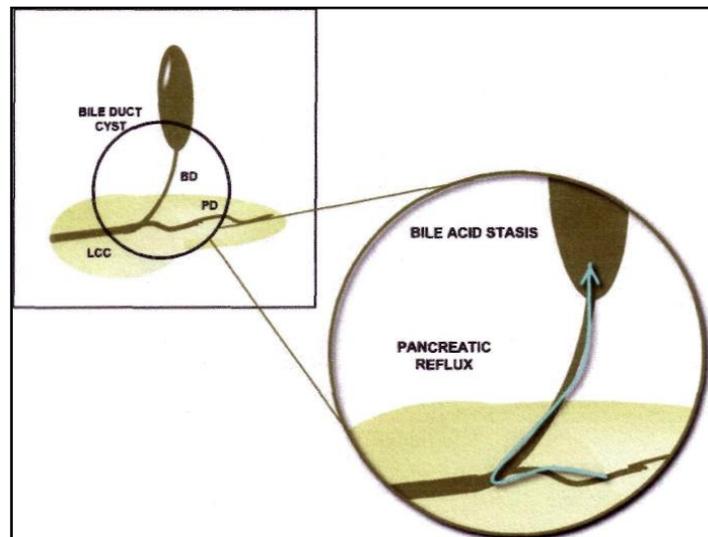


Abbildung 14 Fehlv Verbindung zwischen Pankreas- und Gallengang mit Reflux von Pankreassekret in den terminalen Gallengang (Sawada K 2006)

entscheidende Rolle zu spielen.

Durch die Anomalie der pankreatobiliären Verbindungsstelle wird eine Störung des Verschlussmechanismus zwischen Pankreas- und Gallengang verursacht, so dass ein Reflux von Pankreassekret in den Gallengang möglich ist(Iwai N 1992; Ishibashi T 1997; Sugiyama M 1999; Matsumoto Y 2003; Tashiro S 2003).

Durch die Reurgitation gelangen proteolytische Pankreasenzyme, wie z. B. Phospholipase A, Elastase 1 und Trypsin in den Gallengang und werden dort in ihre aktive Form überführt. Aufgrund der Aktivierung der Pankreasenzyme sowie der primären Gallensäuren werden Veränderungen im Gallengang im Sinne einer chronischen Entzündung hervorgerufen (Todani T 1994; Matsubara T 1995).

Im Rahmen dieser Entzündungsreaktion kommt es aufgrund des chronischen Reizzustandes permanent zu einem Zelluntergang und Zellersatz, was zu verschiedensten Veränderungen im Bereich des Epithels führen kann (Tsuchida A 2003).

Man kann sich dabei vorstellen, dass als Folge erhöhter Anforderungen eine Zellvermehrung, eine sogenannte Hyperplasie, des Gangepithels auftritt.

Pathologische Untersuchungsergebnisse zeigten, dass in der Entwicklung von Cholangiocarcinomen eine Hyperplasie- Dysplasie Abfolge besteht (Reveille RM 1990; Nagai M 1999; Matsubara H 2002; Nagai M 2002; Rashid 2002; Aggarwal S 2003; Matsumoto Y 2003), ähnlich der Adenom – Carcinom - Sequenz bei kolorektalen Carcinomen.

Im Stadium der Epithelhyperplasie werden möglicherweise durch die fortbestehende Entzündung genetische Alterationen hervorgerufen (Hanada K 1999; Masuhara S 2000; Imazu M 2001; Wu G 2003).

Die Entwicklung eines malignen Tumors geht von eben diesen genetisch transformierten Zellen aus. Durch klonales Wachstum dieser Zellen und Verdrängung der normalen Epithelzellen, entwickelt sich in den Epithelien eine Dysplasie, eine intraepitheliale Neoplasie. Durch weiteres Wachstum und schließlich vollständigen Ersatz des physiologischen Epithels, entsteht nach Durchbrechung der Basalmembran ein invasives Karzinom (Böcker W 2001).

In jüngster Zeit wurden große Fortschritte im Verständnis der zellulären und molekularen Mechanismen gemacht, die in der Carcinogenese von Cholangiocarcinomen bei bekannten Choledochuszysten eine Rolle spielen, inklusive Onkogene und Tumorsuppressorgene, wie zum Beispiel K-ras und p53 sowie die Mikrosatellit Instabilität (Hanada K 1999; Matsubara H 2002)

Tumorsuppressorgene sind normale zelluläre Gene, deren Genprodukte suppressierende Regulatoren z. B. vom Wachstum sind. Der Verlust dieser Funktionen („loss of function“) durch fehlende oder fehlerhafte Bildung des Genproduktes führt daher zu einem dereguliertem Wachstum von Tumorzellen.

Besonders gut aufgeklärt ist der Wirkungsmechanismus des Tumorsuppressorgens p53.

Die normale Funktion von p53 ist die Hemmung des Übergangs in die S-Phase des Zellzyklus bei Beschädigungen der DNA. Eine weitere Funktion von p53 ist die Aktivierung von Signalen, die zum programmierten Zelltod, der Apoptose, führen, wenn die zellulären DNA Reparaturmechanismen nicht zur Beseitigung des Defektes imstande sind.

Der Ausfall eines DNA Reparatursystems begünstigt die Akkumulation von Replikationsfehlern, die sich im Tumor als Mikrosatelliteninstabilität nachweisen lassen.

Die Mikrosatellit Instabilität scheint eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Gallengangscarcinoms, insbesondere in Verbindung mit einer Gallengangsyste, zu spielen.

Eine Mikrosatelliteninstabilität kann in 60 % der Fälle mit einer Epitheldysplasie beobachtet werden (Soreide K 2006).

Sowohl erweiterte als auch nicht erweiterte Abschnitte des Gallengangs bei Patientin mit einer Fehlverbindung zwischen Gallen- und Pankreasgang zeigen k-ras und p53 Mutationen, was für ein hohes

Entartungspotential des Gallengangepithels spricht (Matsubara H 2002; Nagai M 2002).

In canceromatösen Läsionen lassen sich ebenfalls p53 Genmutationen beobachten. Zusätzlich sind vermutlich eine bcl-2 Expression und die Telomerase Aktivierung frühe Ereignisse, die eine carcinomatöse Entwicklung der Gallenblasenmucosa begünstigen. Das Gen bcl-2 gehört in die Gruppe der Apoptose - regulierende Gene. Seine Aufgabe besteht insbesondere in einer Verhinderung der Apoptose. Die Aktivierung der Telomerase ermöglicht eine Stabilisierung der Telomerlängern und ein Charakteristikum der Immortalisierung der Zelle.

Die Fehlverbindung zwischen Gallen- und Pankreasgang ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Gallenblasenneoplasie, so dass es unbedingt bei der chirurgischen Versorgung dieser Patienten erforderlich ist, zusätzlich eine Cholezystektomie vorzunehmen (Reveille RM 1990; Kobayashi S 1999; Tsuchida A 2003).

Die fortschreitende Entwicklung von Mutationen zusammen mit der carcinomatösen Entartung des Epithels wurde für das Cholangiocarcinom gezeigt.

Ob die Carcinogenese ein Ergebniss von Akkumulation von Genveränderungen nach der Geburt ist oder auf einen Reflux von Sekret durch eine Hepaticoenterostomie zurückzuführen ist, ist bisher noch unklar.

In den letzten Jahren ist es gelungen, eine große Anzahl von Genen zu isolieren, die für Tumoren charakteristisch sind und infolge dessen auch als Onkogene bezeichnet werden. Die Aufklärung der Aminosäuresequenz der zugehörigen Proteine zeigte, dass viele Onkogenproteine Strukturähnlichkeiten mit den an der Wachstumsregulation beteiligten Faktoren zeigten. Dies hat zu der Annahme geführt, dass sie aus den normalen für die Proliferation von Zellen notwendigen Genen entstanden sind. Störungen der onkogenen

Gene betreffen somit unterschiedliche Teilschritte der Zellvermehrung. Veränderungen der Gene, die Wachstumsfaktoren codieren, können somit eine fehlerhafte Synthese und / oder eine Überexpremierung zur Folge haben. Eine dauerhafte Stimulation der Zelle zum Wachstum wäre das Ergebnis.

Molekularbiologische Untersuchungen haben im Hyperplasie Stadium eine hohe Inzidenz von Zellproliferationsfaktoren wie zum Beispiel Tissue Growth Factor (TGF)- α , Cyclooxygenase-2 (COX-2) und vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) gezeigt (Koyanagi Y 2002; Tsuchida A 2003).

Viele dieser Veränderungen bestehen bereits im hyperplastischen Epithel von Kindern und entstehen vor allem in Fällen mit einem „Long common channel“.

Diese Prozesse könnten wichtige Faktoren in der Carcinogenese sein, die mit einer chronischen Entzündung in Verbindung stehen.

Die überwiegende Entwicklung von Choledochuszysten beim weiblichen Geschlecht, führt zu der Überlegung, dass ein hormoneller Einfluss auf die Pathogenese besteht.

Tatsächlich wurde eine erhöhte Östrogen Rezeptor Expression bei Patienten mit einer Fehlverbindung zwischen Gallen- und Pankreasgang gefunden und häufig auch bei den Patienten mit einer carcinomatösen Veränderung des Gallengangsepithels (Fumino S 2005).

Seit bekannt ist, dass im hyperplastischen Epithel von Patienten mit PBM ein erhöhtes Vorkommen von Cyclooxygenase 2 besteht, könnten in Zukunft COX – 2 Hemmer, wie NSAR, eine wichtige Rolle bei der Prävention der carcinomatösen Entwicklung spielen.

4.6 Makromorphologie der Gallenwegskarzinome

Entsprechend ihrer Lokalisation in den ableitenden Gallenwegen werden die Gallenwegskarzinome in extrahepatische und intrahepatische klassifiziert.

Die extrahepatischen Karzinome, die etwa zwei Drittel aller Gallenwegskarzinome ausmachen, werden unterteilt in: hilusnahe oder Klatskin Karzinome, mittlere und distale Karzinome.

Die hilusnahen Karzinome, die auch als Klatskin – Tumore bezeichnet werden, werden entsprechend ihrer Ausdehnung nach einer mehrfach modifizierten Klassifikation nach Bismuth eingeteilt (Tannapfel A 2001):

Typ I	Der Tumor betrifft den Ductus hepaticus communis, jedoch nicht die Hepaticusgabel.
Typ II	Der Tumor betrifft auch die Hepaticusgabel, die sekundäre Aufzweigung rechts oder links allerdings nicht.
Typ III	Der Tumor reicht auf einer Seite (Typ IIIa rechts, Typ IIIb links) bis an die Segmentabgänge heran.
Typ IV	Der Tumor befällt die sekundären Zusammenflüsse rechts und links.

Tabelle 3 Klassifikation der extrahepatischen Gallenwegskarzinome

Streng genommen ist der Typ I kein Klatskin Tumor, da die Hepaticusgabel offen ist. Er wird jedoch von Chirurgen und Endoskopikern im Allgemeinen dazugerechnet.

Neben der Bismuth Klassifikation können die extrahepatischen Gallengangskarzinome auch entsprechend ihres Wachstumsverhaltens in vier Typen unterteilt werden: infiltrativer, polypoider, exophytischer und kombinierter Typ (Park MS 2004)

Die intrahepatischen werden ebenfalls in vier unterschiedliche Wachstumstypen gegliedert werden:

Typ I	Masse bildende Karzinome
Typ II	Periductale Infiltration
Typ III	Masse bildende Karzinome plus periductale Infiltration
Typ IV	intraductales Wachstum

Tabelle 4 Klassifikation der intrahepatischen Gallenwegskarzinome

Intrahepatische, sogenannte periphere Cholangiocarcinome, entstehen in den kleinen, portalen, intralobulären Gallengängen und werden allgemein Cholangiocarcinome genannt.

Die extrahepatischen Gallengangskarzinome nehmen ihren Ausgang im rechten oder linken Gallengang, im Ductus hepaticus, im Ductus cysticus oder Ductus choledochus. Die im Bereich der mittleren und größeren, hilusnahen Gallengänge entstehen Carcinome werden als zentrale Gallengangskarzinome bezeichnet.

Ist ihr primärer Ursprungsort die Bifurkation werden sie Klatskin Tumoren genannt.

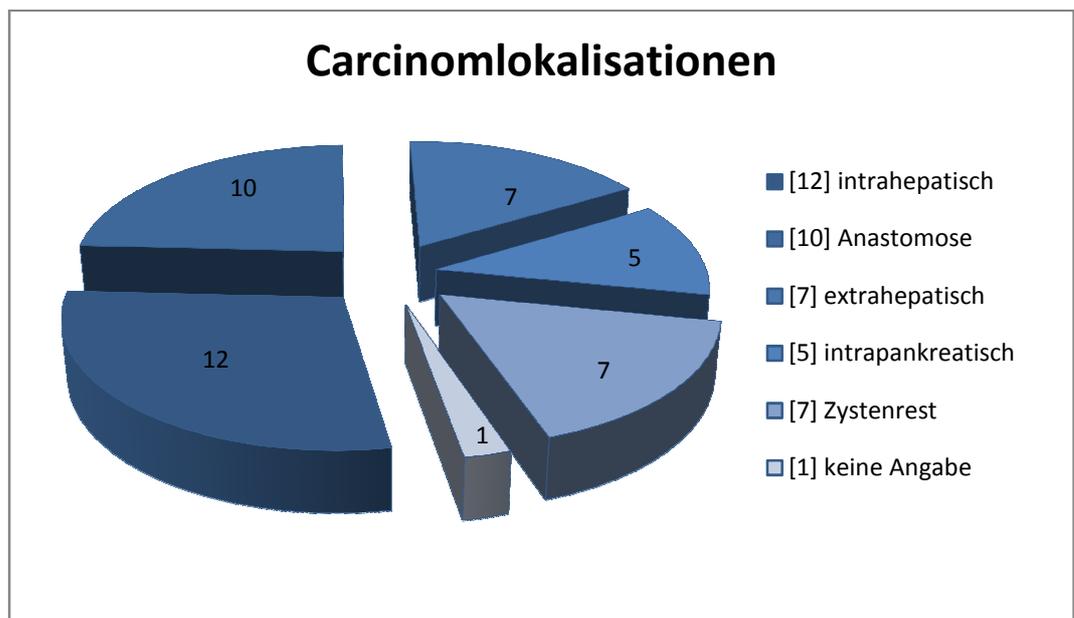


Abbildung 15 Carcinomlokalisationen

Die Gallenwegskarzinome im Kollektiv waren überwiegend intrahepatisch lokalisiert

Häufigkeitsverteilungen zu den unterschiedlichen Lokalisationen sind aus der Literatur nur schwer zu erhalten, da viele Statistiken alle Tumore der ableitenden Gallengänge, der Gallenblase und der periampulären Region zusammenfassen.

In diesem Kollektiv der Patienten lag der Schwerpunkt der Carcinomlokalisierung in den intrahepatischen Gallengangsabschnitten (29 %). Gefolgt von der biliodigestiven Anastomose nach der Zystenexzision (24 %) und extrahepatischen Gallenwegsanteilen (17 %). Bei 7 Patienten (17 %) wurde das Carcinom im zurückgebliebenen Zystenrest nach unvollständiger Exzision gefunden. Bei den restlichen 5 Patienten lag das Karzinom im intrapankreatischen Gallenwegsabschnitt (12%). Bei 1 Patienten lag keine Angabe zur Carcinomlokalisierung vor.

Intrahepatische Gallengangskarzinome zeigen sich zumeist als solitäre, grau weiße Herde, teilweise erkennt man Satelitten.

Schon makroskopisch kann der hohe Bindegewebsgehalt des Tumors an teilweise zentralen Narbenbildung erkannt werden. Gelegentlich zeigt sich eine umschriebene hepatische Fibrose oder zystische Erweiterungen der Gallengänge in der Nähe des Tumors (Tannapfel A 2000).

Eine durch langdauernde obstruktionsbedingte Cholestase entstandene Cholangitis mit konsekutiver Fibrose des Lebergewebes ist möglich und kann die Diagnose erschweren.

Bei den extrahepatischen Gallengangskarzinomen unterscheidet man beim hilären Typ den papillären, nodulären, nodulär- infiltrierenden und diffus infiltrierenden Typ.

Während die ersten beiden Formen des hilären Typs am proximalen Tumorrand vorwiegend entlang der Mukosa ausdehnen, geschieht dies bei den letzten beiden Formen vorwiegend in der Submukosa, was mit einer höheren Malignität, auch durch die häufigere lymphatische Metastasierung bedingt, einhergeht (Wiedmann M 2005).

Im mittleren und distalen Bereich der Tumoren findet dagegen eine perineurale Ausdehnung statt.

Bei den übrigen extrahepatischen Gallengangskarzinomen ist manchmal nur eine geringe Verdickung des Gallengangs sichtbar, die oberflächliche Mukosa scheint intakt.

Andere Tumoren zeigen langstreckige mehr oder weniger stark ausgeprägte Stenosen des Gallenganges.

Makroskopisch kann die Abgrenzung von einer chronisch fibrosierenden Entzündung des Gallenganges schwierig sein.

Dies ist vermutlich der Grund dafür, dass die Größenbestimmung der Karzinome außerordentlich problematisch sein und die Größe der Karzinome fast immer unterschätzt wird.

Distale Gallengangskarzinome wachsen schnell in das Bindegewebe des Ligamentum hepatoduodenale ein und benutzen die Gangstrukturen als Schiene, um an ihnen entlang in die Leber einzuwachsen (Tannapfel A 2001).

Auch makroskopisch vermeintlich kleinen Karzinomen findet man in einem Prozentsatz > 50% bereits eine Leberinvasion.

Untersuchungen haben des Weiteren gezeigt, dass die Karzinome eine diskontinuierliche Ausbreitung aufweisen können, was insbesondere die Schnellschnittuntersuchung von Absetzungsändern erschweren kann.

Im Zentrum des Interesses stand die Ausbreitung nach proximal, nämlich in die Leber.

Untersuchungen an Resektions- und Autopsiepräparaten von Patienten mit einem Gallengangskarzinom haben ergeben, dass auch mit einem Wachstum nach distal gerechnet werden muss, d. h. einer Invasion von Duodenum, Magen oder Pankreas (Tannapfel A 2004).

Ähnlich wie bei Pankreaskarzinomen und Gallenblasenkarzinomen findet sich auch bei den extrahepatischen Gallengangskarzinomen sehr häufig (> 80 %) eine Invasion von Perineuralscheiden. Dadurch scheint die

Gefahr einer Ausbreitung über diese Wege groß zu sein (Tannapfel A 2001).

4.7 Mikromorphologie der Gallenwegskarzinome

Intrahepatische Gallengangskarzinome sind Adenokarzinome. Sie zeigen eine drüsige Differenzierung, bestehend aus kleinen, kuboidalen epithelialen Zellformationen, die an Gallengangsepithelien erinnern und Muzin sezernieren.

Daneben können solide Abschnitte vorkommen, die eine drüsige Differenzierung vermissen lassen, oder diffuse in bindegewebiges Stroma eingebettete, einzelne Tumorzellkomplexe.

Mikroskopisch unterscheidet sich das Bild der extrahepatischen Gallengangskarzinome nicht von dem der Gallenblasenkarzinome.

Histologisch kommen Adenokarzinome unterschiedlicher Differenzierung (G1 bis G4) zur Ansicht. Etwa ein Drittel der gut- bis mäßig differenzierten Tumoren besitzen eine fokale intestinale Differenzierung mit enterochromaffinen Zellen oder Becherzellen.

Als histologische Varianten kommen papilläre Adenokarzinome, muzinöse, hellzellige, Siegelringzell-, adenosquamöse, Plattenepithel- oder kleinzellige Karzinome vor (Albores-Saavedra J 1992; Tannapfel A 2004).

Die Karzinome zeigen teilweise eine ausgeprägte desmoplastische Stromareaktion.

4.8 Klinische Symptomatik

4.8.1 Klinische Symptomatik der Choledochuszysten

Die klinischen Symptome der Choledochuszysten sind üblicherweise intermittierend und können ganz unspezifisch sein.

Die klassische Symptomtrias von Choledochuszysten besteht aus abdominellen Schmerzen, Ikterus und einer tastbaren Raumforderung unterhalb des rechten Rippenbogens. Sie wird bei ungefähr 85 % der Kinder beobachtet, während bei Erwachsenen diese Symptomkombination selten auftritt (bei ungefähr 25 % der Fälle) (Lippsett PA 1994).

Es konnte jedoch bewiesen werden, dass insgesamt die beschriebene klassische Symptomtrias selten ist (Lippsett PA 1994; Stringer M 1995) und somit weniger klassisch ist als man denkt.

In einer Studie aus den Niederlanden konnte beobachtet werden, dass die Symptome, die durch Choledochuszysten hervorgerufen werden, stark vom Lebensalter zum Zeitpunkt des Auftretens der Symptome abhängig sind.

Abdominelle Schmerzen waren dabei das am häufigsten genannte Symptom bei den Erwachsenen, während bei den Kindern das Hauptsymptom der Ikterus war (Samuel M 1995; Vries de JS 2002).

Man vermutet, dass die altersabhängige Symptomatik abhängig davon ist, ob ein Reflux von aktivierten Pankreasenzymen besteht (Okada A 1990).

Da die klinischen Zeichen bei Erwachsenen häufig unspezifisch sind und die Wahrscheinlichkeit von assoziierten Leber- und Gallenwegserkrankungen sowie vorangegangener operativer abdomineller Eingriffe ansteigt, wird bei Erwachsenen eine Diagnosestellung über die klinische Symptomatik bei Erwachsenen erschwert (Kaneko K 1999).

In einigen Fällen klagen die Patienten über Beschwerden, die chronisch und intermittierend auftraten, so dass es zu einer Verzögerung in der Diagnosestellung kam (Lippsett PA 1994).

Bringt man die Beschwerdesymptomatik in Verbindung mit dem Zystentyp, so stellt man fest, dass die abdominellen Schmerzen bei den meisten Zystentypen vorkommen. Ein Ikterus wird hauptsächlich bei den Zysten vom Typ I und IV beobachtet.

Ausschließlich intrahepatische Zysten (Typ V) äußern sich über Cholangitiden und Gallensteine (Stringer M 1995; Vries de JS 2002).

Diese Tatsache kann am ehesten über die Lokalisation der Zyste erklärt werden.

Extrahepatische Zysten können über eine komplette Obstruktion des Gallengangsystems einen Ikterus hervorrufen, während intrahepatische Zysten nur zu einem partiellen Verschluss führen und damit späte und lokalisierte Symptome bewirken (Vries de JS 2002).

4.8.2 Klinische Symptomatik der Gallenwegskarzinome

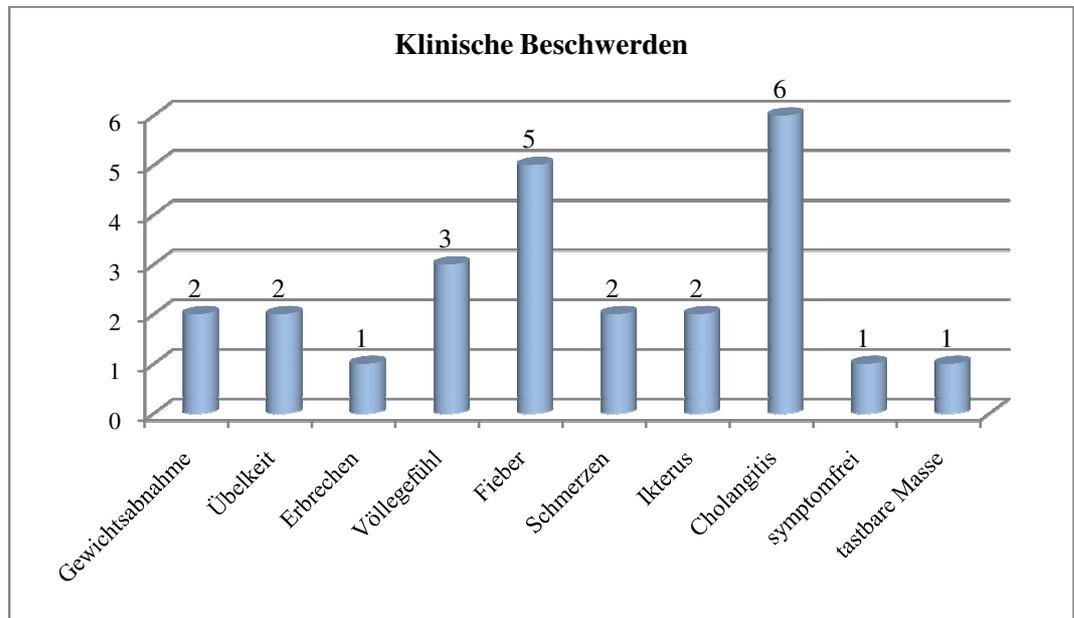


Abbildung 16 Klinische Symptomatik bei Karzinomen im Patientenkollektiv

Die Auswertung der klinischen Beschwerdesymptomatik musste sich auf 9 der 42 Patienten (21 %) beschränken, da in einigen Fallreportagen die Symptome keine Erwähnung fanden und bei den meisten Fallreportagen eine sprachliche Barriere bestand und somit eine Auswertung unmöglich machte.

In 6 der 9 Fälle (66 %) traten mehrere Symptome gleichzeitig auf. Bei 2 Fällen (22 %) lag lediglich ein Symptom vor und eine Person (11 %) war vollkommen beschwerdefrei.

Am häufigsten klagten die Personen über Fieber (5 Fälle).

Völlegefühl, Ikterus, Schmerzen unterhalb des rechten Rippenbogens sowie Übelkeit wurden von jeweils 2 Personen angegeben.

Die bereits erwähnte „klassische Symptomtrias“ fand sich in der Beschwerdesymptomatik vor der Carcinomdiagnose nicht.

Weitere Symptome waren Gewichtsabnahme (1 Fall), Erbrechen (1 Fall) sowie eine akute Cholangitis (1 Fall).

Angaben hinsichtlich der Beschwerdedauer gab es nicht, jedoch konnte man der Schilderung entnehmen, dass die Symptome kurzfristig auftraten und sich die Person umgehend untersuchen ließen. Es ist also von einer kurzen Beschwerdedauer auszugehen.

In der Literatur wird der Ikterus als das häufigste Symptom genannt, gefolgt von Pruritus. Das Auftreten des Ikterus kann verzögert sein, wenn nur ein Ductus hepaticus betroffen ist.

Schmerzen, gewöhnlich epigastrisch lokalisiert, treten bei 1/3 der Patienten auf. Gewichtsverlust und Allgemeinzustandsverschlechterung sind ebenfalls charakteristisch.

4.9 Apparative Diagnostik

4.9.1 Diagnostik der Choledochuszysten

Vor 1960 wurde in nur 35 % der Fälle die Diagnose einer Choledochzyste präoperativ gestellt.

Inzwischen können durch verbesserte Bildgebungstechnik 97 % der Fälle bereits vor der Operation aufgedeckt werden (Katyal D 1992).

Die Ultraschalluntersuchung ist dabei ein etabliertes Verfahren, um Choledochuszysten festzustellen und reicht in der Regel aus, um die abschließende Diagnose zu stellen. Dieses nicht-invasive Untersuchungsverfahren ermöglicht es sogar, pränatal die Zysten zu visualisieren (Babcroft JD 1994) und ihre Entwicklung durch sequentielle Untersuchungen nachzuvollziehen.

Weitere Bildgebungsverfahren zur Darstellung von Choledochuszysten sind die Computertomographie, die MR Cholangiopancreaticographie und als invasives Verfahren die endoskopische retrograde Cholangiopancreaticographie (ERCP). Die percutane transhepatische Cholangiographie sowie die ERCP haben sich zur Klassifizierung des Zystentyps, zur genauen Lokalisation der Zyste sowie zur Diagnose einer Anomalie der pankreatikobiliären Verbindungsstelle bewährt. Des Weiteren lassen sich intraduktale Strikturen und ggf. Steine nachweisen.

Der derzeitige Goldstandard zur Darstellung des Gallenwegsystems ist die MR Cholangiographie. Sie bietet eine hohe Sensitivität bei der Erkennung von Choledochuszysten ohne jene Risiken, die mit einer ERCP und einer transhepatische Cholangiographie Untersuchung verbunden sind.

In jüngster Zeit hat die Entwicklung der Multidetektor – Computertomographie (MDCT) durch eine exaktere Darstellung des Gallen- und Pankreaswegsystems auf sich aufmerksam gemacht.

4.9.2 Diagnostik der Gallenwegskarzinome

In der Diagnostik des Gallenwegskarzinoms steht neben der zytologischen und/oder histologischen Sicherung der Diagnose die Festlegung des Tumorstadiums im Vordergrund.

Zur Festlegung des therapeutischen Konzepts ist daher eine möglichst exakte Bestimmung der Tumorausdehnung von entscheidender Bedeutung, um im Falle der Irresektabilität eine konsequente palliative Therapie durchzuführen (Weickert U 2004).

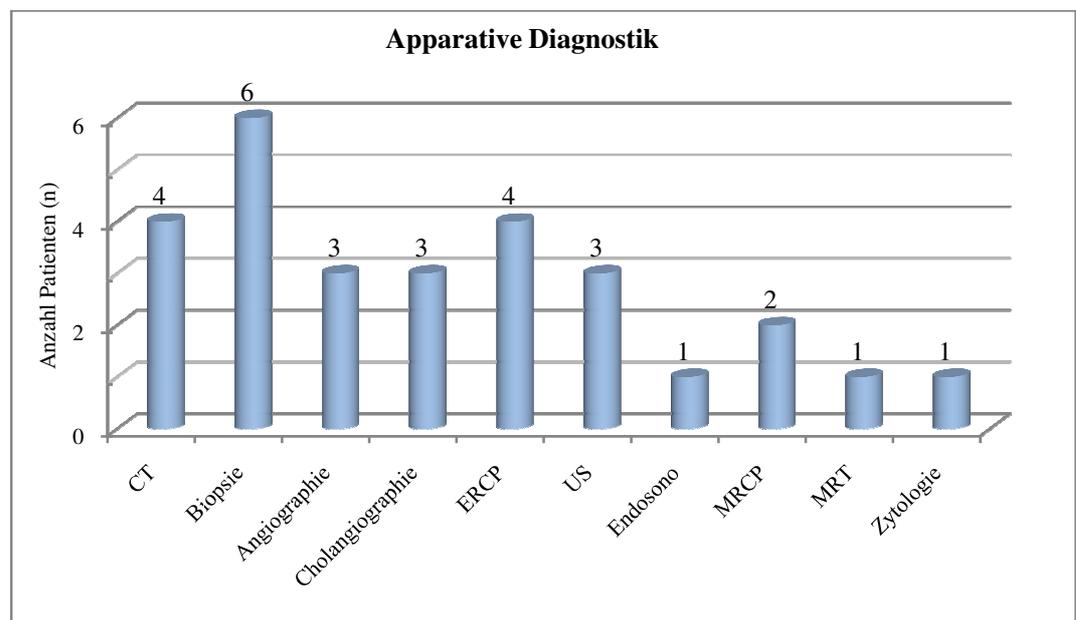


Abbildung 17 Untersuchungsmethoden im Patientenkollektiv

4.9.1 Sonographie (US)

Die Sonographie ist heute die bildgebende Erstuntersuchung bei vielen Indikationen. Neben der schnellen Verfügbarkeit ist sie schmerzfrei und beinhaltet keine gesundheitlichen Nebenwirkungen in Form von belastenden Röntgenstrahlen.

Sonographisch lassen sich Veränderungen an den intra- und extrahepatischen Gallenwegen mit einer hohen Treffsicherheit erkennen und in der Regel auch differenzieren.

Mit Hilfe des Ultraschalls gelingt es, die Choledochuszyste sowie ihre Ausdehnung und ihren Kontakt zu Nachbarorganen eindeutig festzustellen (Sato M 2001).

Dabei zeigt sich eine umschriebene echofreie Gangerweiterung. Choledochuszysten können mit oder ohne gleichzeitig dilatierte Gallenwege auftreten. Fakultativ ist auch eine reflexogene Steinstruktur mit einem Schallschatten vorhanden.

Bei der Ultraschalluntersuchung ist jedoch unbedingt darauf zu achten, dass der Durchmesser der Choledochuszyste in Abhängigkeit von dem Grad der Kompression durch den Ultraschallkopf variieren kann.

In einigen Fällen wurde durch die Kompression des zystischen Anteils des Gallengangs der Anschein erzeugt, als sei der komplette Gallengang von normalem Durchmesser (Sato M 2001)

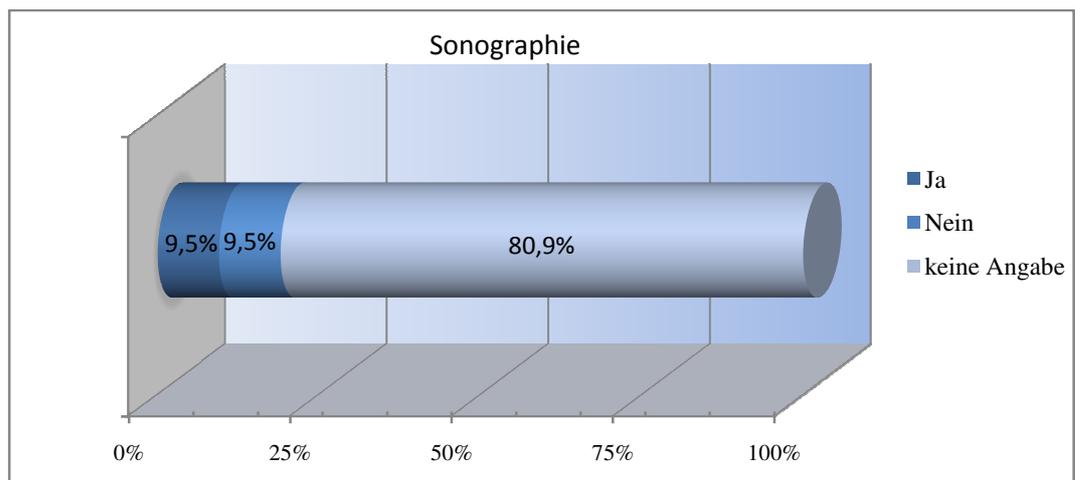


Abbildung 18 Sonographie

Die Sonographie wurde bei 9,5 % der Patienten durchgeführt.

Derzeit wird zur Feststellung eines Gallengangscarcinoms der Ultraschall mit sehr befriedigenden Ergebnissen eingesetzt (Akhan O 1994; Sherlock S 1997; Kim WS 1998).

Aus diesem Grund sollte eine regelmäßige Überwachung von Choledochuszysten mittels Ultraschall die rechtzeitige Feststellung von Cholangiocarcinomen ermöglichen.

Diese regelmäßige Untersuchung ist auch deswegen erforderlich, da Gallengangscarcinome erst spät symptomatisch werden und eine kurative

Therapie in den meisten Fällen zum Zeitpunkt der Diagnose nicht mehr möglich ist (Sato M 2001).

Die Sonographie wurde bei 4 der 42 Patienten durchgeführt. Dies entspricht einem Prozentsatz von 9,5 %.

4.9.2 Computertomographie (CT)

Zur exakten präoperativen bildgebenden Diagnostik ist die Durchführung einer Computertomographie erforderlich, um Fragen zur Größe und genauen Lokalisation der Raumforderung und Nachbarschaftbeziehungen, den Nachweis von eventuellen Lymphknotenmetastasen und eines Infiltrationsprozesses zu klären. Neben der MRT ist die Computertomographie hilfreich bei der Bewertung einer möglichen Tumorresektion

Die Computertomographie zeigt bei intrahepatischen Gallengangskarzinomen hypodense Areale, die meist peripher eine Kontraststeigerung aufweisen. Eine Unterscheidung, ob sich dabei auch um Metastasen oder um ein hepatozelluläres Karzinom handeln könnte, ist schwierig.

Zwei CT Darstellungen sprechen jedoch für die Diagnose eines Cholangiocarcinoms: 1) Eine unregelmäßige Raumforderung mit einer geringen Dichte, die für eine mikrozystische Nekrose spricht. 2) Ein hyperdenses Areal innerhalb des Tumors, dass für Muzin innerhalb des Gallengangs spricht.

In den meisten Fällen ist jedoch eine fokale oder segmentale Gallengangs dilatation sichtbar (Kersting-Sommerhoff B 1993). Erweiterte Gallengänge stellen sich intrahepatisch als strich- bis punktförmige (je nach Anschnitt) hypodense Formationen dar.

Die zentralen Gallengangskarzinome präsentieren sich sowohl im nativen als auch im Kontrastmittel – Computertomogramm als eine hyperdense Raumforderung mit einer unregelmäßigen Begrenzung.

Der exophytische Karzinomtyp lässt sich im CT durch eine geringe Dichte und einen deutlichen Rand identifizieren. Ein exophytisches hiläres Gallengangskarzinom, das das umliegende Lebergewebe infiltriert kann nicht leicht im CT von einem primär peripheren Cholangiocarcinom, das den Leberhilus miteinbezieht.

Die extrahepatischen Gallengangskarzinome zeigen sich im Computertomogramm durch eine Gallengangsobstruktion sowie durch eine Wandverdickung. Eine Tumorformation ist im CT meistens nicht direkt abgrenzbar. Erst ab einer Größe von mindestens 1 cm kann sie direkt dargestellt werden.

In einer Studie durch Thorson et al. (Thorson MK 1984) konnte bei 57 % der Probanden keine Raumforderung im Abdomen CT sichtbar gemacht werden.

Dennoch können im CT die Effekte der Gallengangsobstruktion durch Veränderungen der Gallengänge (Dilatation) und Leberlappen (Atrophie / Hypertrophie) dargestellt werden.

In manchen Fällen kann die segmentale bzw. lobäre Verteilung der Obstruktion Hinweise auf den Ort der Abflußstörung liefern.

Das Wachstum der extrahepatischen Gallengangskarzinome zeichnet sich durch die Infiltration aus. Im Abdomen CT ist diese Infiltration, die eine Verengung der Gallenwege verursacht, gewöhnlicherweise nicht sichtbar (Lazaridis KN 2005).

Die reguläre Wanddicke des Ductus hepaticus communis liegt bei ungefähr 1,5 mm. Eine fokale exzentrische Wandverdickung spricht für das Vorhandensein eines Gallengangcarinoms. Eine sklerosierende Cholangitis als Ursache für diese Wandverdickung kann allerdings auch nicht ausgeschlossen werden.

Ab einer Wandverdickung von 5mm und mehr kann von einem Karzinom als Ursache ausgegangen werden (Kersting-Sommerhoff B 1993).

Die Computertomographie wurde bei 5 der 42 Patienten durchgeführt. Dies entspricht einem Prozentsatz von 12 %.

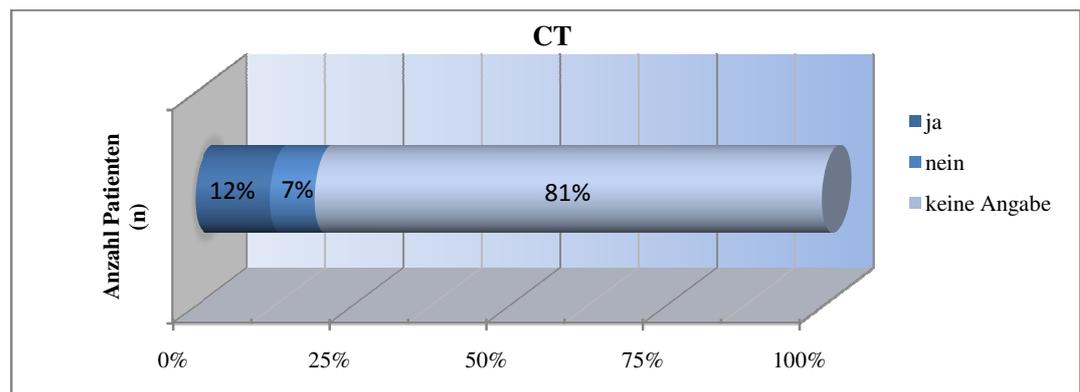


Abbildung 19 Computertomographie

Die Computertomographie wurde bei 12 % der Patienten durchgeführt.

4.9.3 Magnetresonanztomographie (MRT) / Gallenwegs-MRT (MRCP)

Die nicht invasive MR- Cholangiographie zeichnet sich durch das vollständige Fehlen eines Cholangitisrisikos aus.

Die MRCP hat gegenüber der ERCP den Vorteil, dass in einem Untersuchungsgang sowohl die Gallengangslumina als auch die eventuell für die Abflußbehinderung verantwortlichen Weichteilprozesse abgebildet werden können.

Der Vorteil der MRT ist die im Vergleich zur CT besseren Gewebecharakterisierung. Die intrahepatische Ausdehnung und die Resektabilität der Läsion kann über die MRT Untersuchung exakt bewertet werden.

Ein besonderer Stellenwert kommt der MRT und der MRCP bei Einbeziehung der Hepatikusgabel zu.

So berichteten Matsui et al. (Matsui O 1989) über periportale Signalbesonderheiten, die sie bei verschiedenen Leber- und Gallenwegserkrankungen beobachtet haben.

Diese Besonderheiten zeigen sich in einer Signalreduktion in der T1 Wichtung und einer Signalverstärkung in der T2 Wichtung im Vergleich zum normalen Leberparenchym.

Insbesondere die Veränderung der T2 Wichtung tritt bei allen Patienten mit Gallengangsobstruktion, Cholangitis und Gallenwegskarzinom auf.

Eine Verfeinerung der Spezifität kann durch die Applikation von Kontrastmittel erzielt werden, die eine Differenzierung von Tumor und Entzündung ermöglicht (Semelka RC 1992).

Mittels einer MRT Untersuchung lässt sich auch eine Abmessung der Gallengangswände bewerkstelligen.

Eine einseitige Gallenwegsobstruktion führt gewöhnlicherweise zu einer Atrophie des betroffenen Leberlappens und zu einer Hypertrophie des nicht betroffenen Leberlappens.

Dieses Phänomen ist unter dem Begriff Atrophie-Hypertrophie Komplex bekannt (Lazaridis KN 2005) und lässt sich über eine MR Untersuchung sichtbar machen.

Sollte lediglich ein atrophierter Leberlappen ohne Atrophie – Hypertrophie Komplex gefunden werden, so ist von einer vaskulären Umhüllung des betroffenen Leberlappens durch ein Karzinom auszugehen.

Viele Studien haben gezeigt, dass eine MR Cholangiographie für die Diagnose von extrahepatischen Gallenwegsobstruktionen eine hohe Sensitivität zwischen 72% und 98 % aufweist.

Die berichtete Sensitivität der MRCP hinsichtlich der Differenzierung zwischen benignen und malignen Gallenwegsobstruktionen wies eine hohe Schwankungsbreite zwischen 30% und 98% auf.

Malignitätskriterien der direkten Cholangiographie sind eine abrupte, unregelmäßige und asymmetrische Einengung des Gallenganges in Verbindung mit einem Double-duct sign.

Durch eine Studie von Park et al. (Park MS 2004) wurde überprüft, ob diese Malignitätskriterien der direkten Cholangiographie auch auf die MRCP anwendbar sind und die Genauigkeit der MRCP mit der ERCP zu vergleichen.

Park et al. kamen zu dem Ergebnis, dass nicht nur eine asymmetrische Verengung und ein unregelmäßiger Rand des Gallenganges auch in der MRCP Hinweise für einen malignen Prozess sind, sondern dass auch die Länge der Gallenwegsverengung Hinweise auf die Dignität gibt. Das betroffene Gallengangssegment war bei Karzinomen länger als bei benignen Strikturen.

Für eine benigne Striktur spricht hingegen eine symmetrische Gallengangsverengung mit einem glatten Rand über eine kurze Strecke. Kriterien wie das Double-duct sign, der Grad der Gallengangserweiterung, eine stufenartige Verjüngung oder abrupte Verengung sind hingegen nicht nützlich bei der Differenzierung zwischen malignen oder benignen Strikturen.

Des Weiteren kam man zu dem Schluss, dass beide Methoden, MRCP und ERCP, hinsichtlich der Differenzierung benigner und maligner Gallengangsstrikturen vergleichbare Ergebnisse liefert.

Aufgrund der Notwendigkeit einer weiterführenden diagnostischen Abklärung der Stenosen mittels Zytologie- bzw. Biopsiegewinnung ist der klinische Nutzen der MRCP für diese Indikation beschränkt.

Die Magnetresonanztomographie wurde bei 1 der 42 Patienten (2%) und das Gallenwegs-MRT bei 2 der 42 Patienten (5 %) durchgeführt.

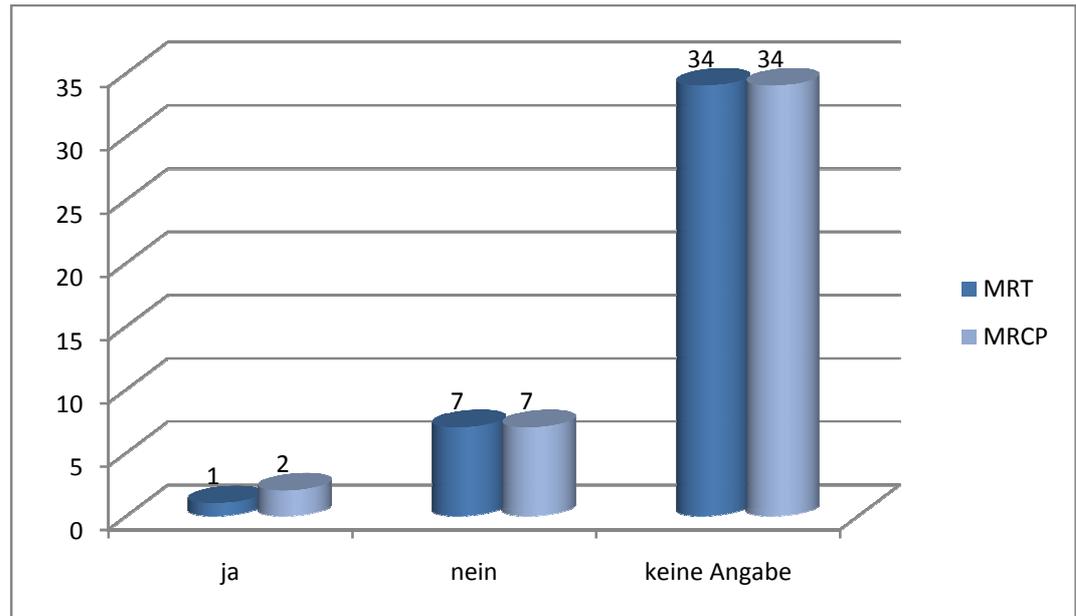


Abbildung 20 MRT / MRCP

Das MRT wurde bei 1 Patienten, die MRCP bei 2 Patienten durchgeführt.

4.9.4 Perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC)

Bei der transhepatischen Cholangiographie wird wasserlösliches Kontrastmittel über eine direkt durch die Haut in die Leber vorgebrachte Feinnadel in einen intrahepatischen Gallengang injiziert.

So kann man den kontrastmittelgefüllten Anteil des Gallengangssystems sehr detailliert darzustellen, und in der Regel sind Ursache und Lokalisation einer Gallenwegsobstruktion klar zu erkennen.

Eine PTC sollte dann erfolgen, wenn eine endoskopisch retrograde Gallengangsstellung nicht oder nicht ausreichend erfolgen kann, z. B. bei B-II-Magen, Y Roux Anastomose, Duodenalkompression, Papillenkarzinom und Duodenaldivertikel.

Diese Untersuchungsmethode wurde bei 3 der 42 Patienten (7 %) durchgeführt.

Dabei wurde bei einem der Patienten eine ausgesprochene Dilatation eines intrahepatischen Gallenganges sichtbar, insbesondere im lateralen linken sowie im rechten hinteren Segment. Der Gang des rechten hinteren Segmentes vereinte sich mit dem Ductus hepaticus sinister und

der Gang des rechten vorderen Segmentes vereinigte sich mit dem nachgeschalteten Gang der Verbindung.

Das Cholangiogramm konnte einen Füllungsdefekt im Bereich des Leberhilus und eine unregelmäßige Verengung im Bereich der Verbindung zwischen dem rechten vorderen und hinteren Segmentgang nachweisen.

Eine nachträglich durchgeführte Cholangioskopie über die eingebrachte Drainage zeigte einen papillärer Tumor im Bereich des Leberhilus.

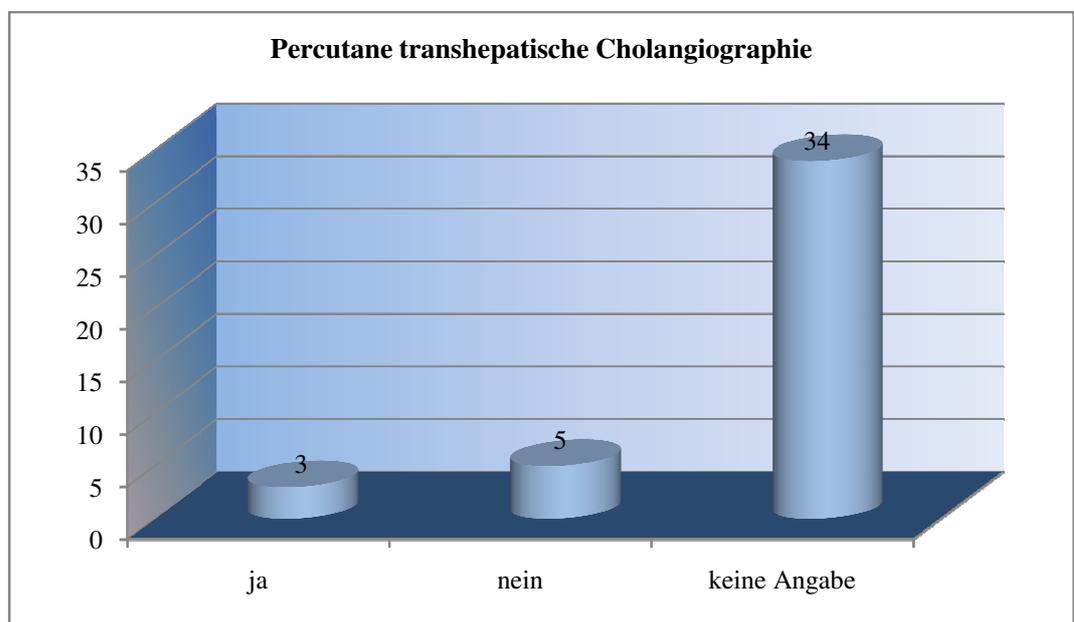


Abbildung 21 Percutane transhepatische Cholangiographie

Die PTC wurde bei 3 Patienten eingesetzt.

4.9.5 Angiographie

Die Angiographie dient weniger zur Diagnostik einer Raumforderung im Bereich der Gallenwege, sondern vielmehr um Hinweise auf die Dignität und die Operabilität zu bekommen. Die Ummauerung und Stenosierung von Blutgefäßen (z. B. der Pfortader) ist mit der Angiographie besser nachzuweisen als mit einer Computertomographie.

Mit der Angiographie kann auch die Vaskularisierung des Tumors häufig besser beurteilt werden als mit der Computertomographie. Karzinome der

Gallenblase und der Gallengänge stellen sich gewöhnlich hypervaskularisiert dar, wobei pathologische Gefäße, arteriovenöse Fisteln und kleine Kontrastmittelansammlungen nur selten beobachtet werden.

Größere Tumoren können anliegende Gefäße, wie z. B. die A. hepatica und ihre Äste, die A. gastroduodenalis und die V. porta involvieren.

Die wichtigste Frage an die Angiographie ist die Beurteilung einer vaskulären Infiltration, weil diese eine mögliche Resektion limitiert.

Die Angiographie kam bei 2 der 42 Patienten zum Einsatz (5 %).

Bei 1 der 2 Patienten ließen sich keine pathologischen Auffälligkeiten nachweisen. Der 2 Patient wies eine Obstruktion der A. gastroduodenalis sowie der Portalvene auf. Außerdem konnte man die Entwicklung mehrerer Kollateralgefäße im Bereich der Leberpforte sichtbar machen.

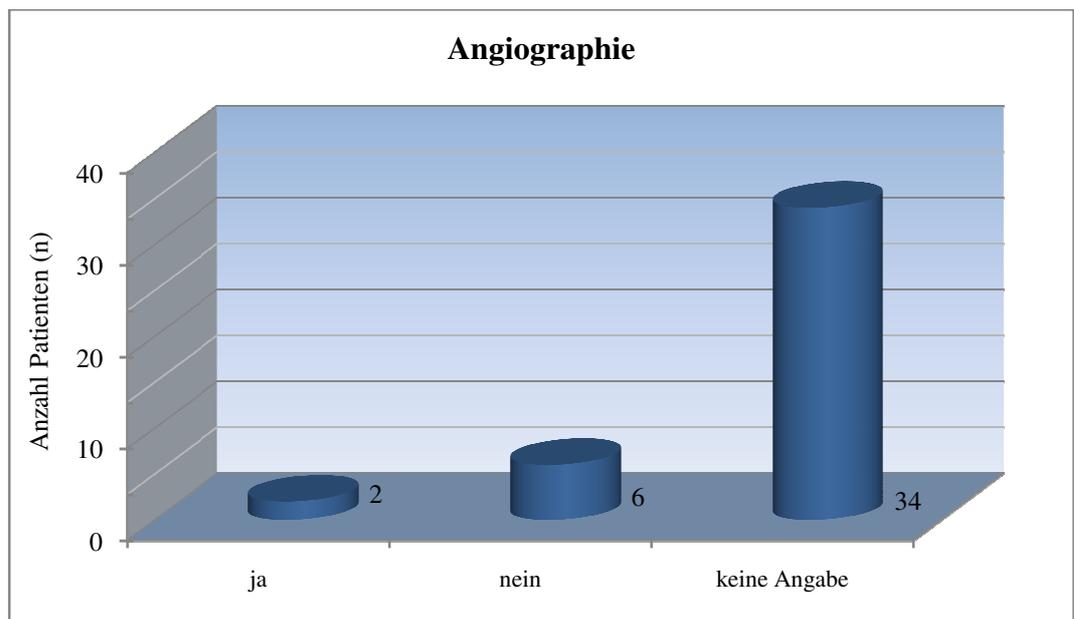


Abbildung 22 Angiographie

Die Angiographie wurde bei 2 Patienten zur Diagnostik verwendet.

4.9.6 Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)

Dieses Untersuchungsverfahren wird zur Darstellung der Gallenwege als auch des Ductus pancreaticus genutzt, insbesondere bei unklaren sonographischen als auch computertomographischen Befunden.

Eine ungewöhnliche Verbindung zwischen Pankreas- und Gallengangssystem wurde als ein Faktor in der Pathogenese von Choledochuszysten vorgeschlagen.

1972 wurden Berichte über den Einsatz der ERCP zur Diagnostik der

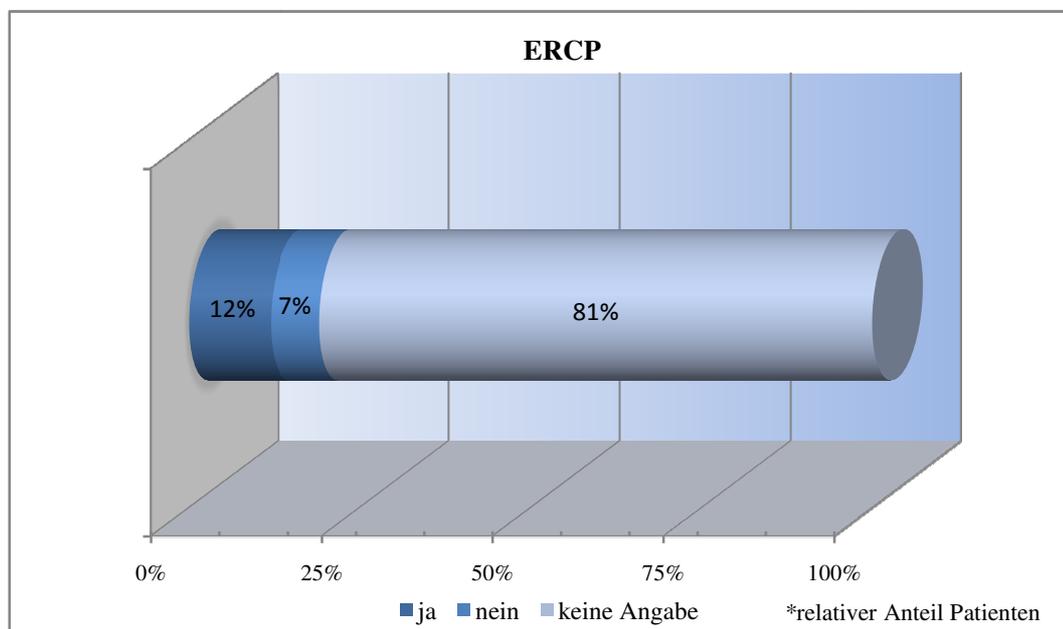


Abbildung 23 ERCP

Choledochuszyste in Japan publiziert (Loeb PM 1973).

Seit der Einführung dieser diagnostischen Methode, die es ermöglicht, den Verlauf des Gallengangsystems darzustellen und Choledochuszysten zu diagnostizieren, hat die Anzahl der berichteten Fälle zugenommen und mehr als 80% der Fälle werden präoperativ diagnostiziert.

Mit Hilfe dieser Methode können die genauen anatomischen Verhältnisse des Gallen- und Pankreassystems dargestellt und eine ungewöhnliche Verbindung zwischen Gallen- und Pankreasgang beschrieben werden.

Die ERCP liefert signifikante Ergebnisse bei der Diagnosestellung, Darstellung der anatomischen Situation und der pathologischen Veränderungen, wie zum Beispiel vorhandener Strikturen.

Die Identifizierung der APBJ ist ebenfalls möglich.

Aus diesem Grund ist die ERCP die Untersuchungsmethode der Wahl bei Patienten mit einem Verdacht auf Choledochuszysten.

Zu beachten ist jedoch, dass bei dieser Untersuchungsmethode gewöhnlich der Durchmesser des Gallenganges aufgrund der Dehnung durch das unter hohem Druck injizierte Kontrastmittel überschätzt wird (Komi N 1989).

Auch bei einem Verdacht auf einen Tumor der Gallenwege ist die ERCP ein geeignetes diagnostisches Verfahren, da man Hinweise, inwiefern die Raumforderung den Verlauf der Gallenwege als auch des Pankreasganges beeinträchtigt und ob eine Verbindung zwischen dem Tumor und den Gallenwegen und / oder dem Pankreasgang besteht, bekommt.

Dieses Untersuchungsverfahren kam bei insgesamt 4 Patienten zur Anwendung. Bei einer 5 Person war eine ERCP geplant, jedoch nicht durchführbar, da die Papilla duodeni major nicht lokalisiert werden konnte.

Bei 2 Patienten, die computertomographisch eine Raumforderung im Pankreaskopf aufwiesen, konnte über die ERCP eine Verengung und Obstruktion des Ductus pancreaticus sichtbar gemacht werden. Die 3 Person, mit einem Tumor im Processus uncinatus, zeigte zwar einen kurzen, jedoch nicht veränderten Pankreasgang.

Interessanterweise wurde bei der 4 Person eine ungewöhnliche Vereinigung des Pankreas- und Gallenganges gefunden. Zusätzlich erschien der Ductus choledochus erweitert und vom intrahepatischen Gallengang abgeschnitten zu sein.

4.9.7 Biopsie / Zytologie

Trotz Fortschritten in der diagnostischen Bildgebung bleibt die Histologie wichtig für die Diagnose des Malignoms.

Durch Kombination der Darstellung der Gallengangsmorphologie mit einer gezielten Zytologie- oder Histologiegewinnung lässt sich eine größere Sicherheit der Diagnose erzielen.

Um eine zytologische oder histologische Sicherung herbeizuführen, bietet sowohl der endoskopisch-transpapilläre als auch der perkutan-transhepatische Zugang mehrere Optionen:

- Die Gewinnung von Galle zur zytologischen Untersuchung auf abgeschilferte Tumorzellen
- Die Bürsten- bzw. Zangenbiopsie direkt aus den tumorös infiltrierten Gallengangssegmenten.

Die transpapilläre Biopsiegewinnung weist eine Sensitivität für das Vorliegen einer malignen Stenose von ca. 80 % auf (Nimura 1993).

Die Treffsicherheit kann durch tiefe Biopsie nach Papillotomie, Biopsie bei peroraler Cholangioskopie und durch spezielle Zytologiebürsten erhöht werden.

Die Sensitivität der endoskopischen Technik liegt jedoch für die malignen Strikturen oberhalb der Papille nur bei 50 % (Nimura 1993).

Zu bedenken ist, dass die endoskopische Biopsie ein hohes Maß an Geschicklichkeit durch den Endoskopiker erfordert.

Ebenso erschwert das infiltrative und diskontinuierliche Wachstum, das die meisten Karzinome aufweisen, das endoskopische Auffinden der Läsion und die Probenentnahme aufgrund der intramuralen Ausbreitung unterhalb des Epithels.

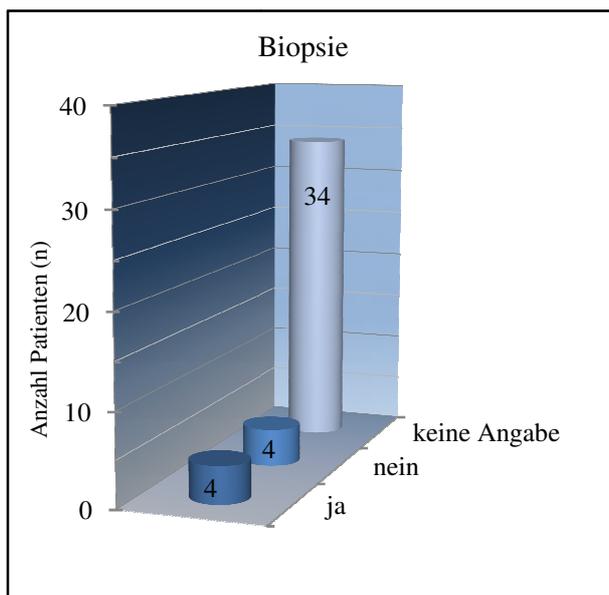
Hinzu kommt, dass die Biopsie durch reichlich fibrotisches Gewebe, das man auch als desmoplastische Reaktion bezeichnet, behindert wird. Die desmoplastische Reaktion ummantelt die Gallengänge und breitet sich bis in die Submucosa aus. Einige wenige maligne Gallengangszellen bilden Aggregate im fibrotischen Gewebe (Lazaridis KN 2005).

Im Rahmen einer percutanen transhepatischen Cholangiographie wurde bei einer Person Gallenflüssigkeit entnommen und der zytologischen Untersuchung zugeführt, um die Dignität einer nachgewiesenen Verengung der extrahepatischen Gallenwege zu klären. Das Ergebnis der zytologischen Untersuchung war Klasse IV.

Das Material hierfür wurde auf unterschiedliche Art und Weise gewonnen. Dazu gehörte die percutane transhepatische Cholangiographie, die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie und die Endoskopie.

Eine Biopsie wurde bei 4 der 42 Patienten entnommen, dies entspricht einem Prozentsatz von 9 %. Bei 1 der 4 Patienten wurde zusätzlich eine zytologische Untersuchung vorgenommen.

In 3 der 4 Fälle (75 %) wurde ein mittelgradig differenziertes Adenocarcinom diagnostiziert und in 1 Fall zeigte bei einer Biopsie aus



der Papilla duodeni major ein tubulovillöses Adenom. Im Operationspräparat konnte dann ein papilläres Adenocarcinom des Pankreasganges festgestellt werden.

Abbildung 24 Biopsie

4.9.8 Endsonographie

Bei der Endsonographie handelt es sich um ein Verfahren, das es ermöglicht, die Wandschichten des Gastrointestinaltraktes darzustellen und somit eine präzise Charakterisierung der Gastrointestinalwand und der Nachbarorgane erlaubt. Auf diese Weise kann man eine eventuelle Tumordinfiltration exakter beurteilen.

Aufgrund dieser Eigenschaften ist die Endsonographie im lokalen TN Staging der Computertomographie überlegen.

Während der distale und mittlere Gallengangsanteil der Endsonographie

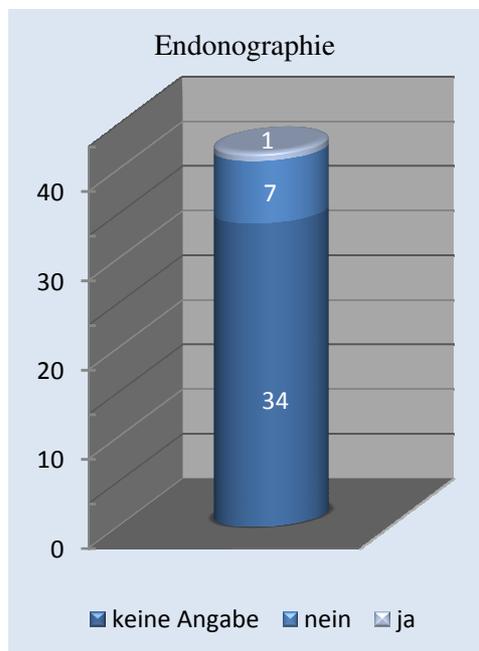


Abbildung 25 Endsonographie

hervorragend zugänglich ist, ist die hilusnahe Region aufgrund der begrenzten Eindringtiefe bis ca. 7 cm weniger zugänglich (Tamada K 1995; Menzel J 2000).

Die durch den Gallengangstumor hervorgerufene Stenose lässt sich dabei direkt endosonographisch abbilden, eine echoarme tumoröse Verdickung der Gallengangswand und ggf.

Infiltration in die umgebene Strukturen ebenso.

Lokoregionäre Lymphknotenvergrößerungen (Lig. hepatoduodenale) können endosonographisch beurteilt werden, wobei ein metastatischer Befall bei einer Größe von 10 mm angenommen wird (Weickert U 2004). Die bei Befall einer N2 Kategorie definierten Lymphknoten periduodenal, zöliakal und mesenterial können endosonographisch ebenfalls beurteilt werden.

Eine sichere Beurteilung gelingt insbesondere im Bereich des mittleren und distalen Gallenganganteils (diagnostische Genauigkeit 91 % (Weickert U 2004)).

Die Endosonographie bietet neben der Bildgebung die Möglichkeit der endosonographisch gezielten Gewinnung einer Zytologie bzw. Histologie.

In geübten Händen weist diese eine hohe Trefferquote auf (Weickert U 2004).

Dieses Verfahren kam lediglich bei 1 Person zum Tragen (2 %). Dabei zeigte sich eine echoreiche Raumforderung im Processus uncinatus mit einem Durchmesser von 31 mm.

4.10 Therapie der Choledochuszysten

Personen mit Choledochuszysten sollten sich einer chirurgischen Intervention unterziehen, um Komplikationen im Leber- Galle- und Pankreassystem vorzubeugen (Joseph 1990; Lopez RR 1991; Scudamore CH 1994).

Viele Untersuchungen haben ergeben, dass eine Cystenenterostomie, also eine intestinale Drainage ohne die Resektion der Zyste, ein Verfahren, das häufig vor den 80iger Jahren durchgeführt wurde, mit einem erhöhten Risiko einer späteren Carcinomentwicklung sowohl in der Gallengangszyste als auch in der Gallenblase verbunden ist (Chijiwa K 1993; Soreide K 2006).

Todani (Todani T 1987) untersuchte die Carcinome, die sich im Bereich von Zystenresten nach intestinalen Drainageoperationen entwickelt haben und kam zu

der Überlegung, dass eine intestinale Drainage zu einer „Sackgasse“ in der Zyste führt und eine Aktivierung von Pankreassekret auslöst, wenn das Verdauungssekret mit Enterokinase über die Anastomose in die Zyste gelangt.

Um der Entwicklung eines Gallengangs- und / oder Gallenblasencarcinom bei Patienten mit einer PBM vorzubeugen, wird nach jüngster Studienlage dazu geraten, das eine Choledochuzyste noch in der Kindheit exzidiert werden sollte, um der Entwicklung eines präcancerösen Stadiums vorzubeugen (Kobayashi S 2006).

Kobayashi (Kobayashi S 1999) wies jedoch darauf hin, dass die Inzidenz von Gallengangscarcinomen bei Patienten mit PBM und Choledochuszyste auch nach der Exzision weiterhin hoch ist.

Aufgrund dieser Tatsache ist für diese Patienten eine Langzeit-Nachsorge erforderlich, insbesondere nach Operationen.

Ein Erklärungsansatz für die Carcinomentwicklung nach einer chirurgischen Intervention könnte sein, dass die bereits erwähnten genetischen Veränderungen im Epithel des Gallengangs vor der Operation bestanden haben, so dass eine Carcinomentwicklung vom Epithel des verbliebenen Gallengangs möglich erscheint.

Todani et al. haben festgestellt, dass die Hepaticoduodenostomie wegen ihrer anatomischen Situation im Vergleich zur Hepaticojejunostomie eher anfällig für eine Reurgitation von Pankreas-, Gallen- und intestinalem Sekret ist.

Damit kann man zu dem Schluß kommen, dass eine Hepaticoduodenostomie ein Risikofaktor für die Entwicklung von Cholangiocarcinomen bei Patienten mit Choledochuszysten sein könnte (Koyanagi Y 2002).

Tatsächlich ist jedoch unklar, welche Rekonstruktionsmethode mit einem höheren Risiko einer Carcinomenentwicklung verbunden ist (Strong 1999; Tocchi A 2001).

Postoperative Komplikationen, wie z. B. eine aufsteigende Cholangitis, Choledocholithiasis oder eine Anastomosenstriktur spielen ebenfalls eine

signifikante Rolle bei der Entwicklung von Carcinomen im Gallengangssystem (Tocchi A 2001).

Die Behandlung von Typ V Zysten wird weiterhin kontrovers diskutiert. Zur Zeit erscheint für manche Typ V Zysten (Caroli Erkrankung) die Leberteileresektion sicher und effektiv (Madariaga JR 1993).

Bei Typ V Zysten mit häufigen Cholangitiden, die eine Leberzirrhose verursachen, ist eine Leberteileresektion selten durchführbar, da diese Zysten mit einer kongenitalen Leberfibrose verbunden sind.

In diesem Fall ist eine Lebertransplantation die einzige effektive und langwirksame Behandlung (Shi L 2001).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich die operative Strategie am Zystentyp orientieren sollte.

Eine komplette Resektion von Typ I und IV Choledochzysten mit einer Rekonstruktion des Gallenabflusses über eine Hepaticojejunostomie nach Y-Roux ist die Therapie der Wahl.

Bei 76 % der Patienten (n=32) wurde dieses Verfahren durchgeführt. Alternativ erfolgte bei zwei Personen (5 %) die Anastomosierung zwischen dem Ductus hepaticus und dem Duodenum.

Eine Anastomose zwischen der Zyste und dem Intestinaltrakt ist auch ohne die komplette Resektion der Zyste möglich. Diese partielle Resektion war bei 2 Personen (5 %) vorgenommen worden. Die partielle Zystenresektion mit Choledochojejunostomie kam im Patientenkollektiv ebenfalls bei 2 Personen vor.

4.11 Therapie der Gallengangskarzinome

Die chirurgische Resektion ist die beste und potentiell kurative Therapie sowohl für intra- als auch extrahepatische Gallengangskarzinome.

Nahezu alle intrahepatischen und die meisten extrahepatischen Karzinome erfordern eine große Teilresektion der Leber, um eine vollständige Entfernung der Neoplasie zu erzielen.

Faktoren, die Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Behandlung haben, ist der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten und das Ausmaß einer Leberdekomensation, eine vorhandene Infektion, die Lokalisation des Tumors sowie die Ausdehnung des Tumors.

Insbesondere die Lokalisation des Tumors spielt hinsichtlich der Prognose eine entscheidende Rolle.

Durch eine umfassende apparative Diagnostik muss vor einem operativen Eingriff geprüft werden, ob ein resektables Tumorstadium vorliegt.

Die Art der Operation ist von der Tumorlokalisation- und ausdehnung abhängig.

Distale Gallengangskarzinome erfordern üblicherweise eine Pancreatoduodenektomie.

Bei operablen hilären Karzinomen wird eine partielle Leberresektion angestrebt, um tumorfreie Resektionsränder zu erzielen. Damit dies erreicht werden kann, erfolgt eine Resektion des betroffenen extrahepatischen Gallengangs zusammen mit einer subhilären Lymphadenektomie. Um den Gallenabfluss zu sichern, wird eine biliodigestive Drainage erforderlich (Lazaridis KN 2005)

Extrahepatische Karzinome in Höhe der Bifurkation dehnen sich häufig auch bis in den Lobus caudatus aus, so dass eine Resektion notwendig ist.

Intraepatische Gallengangskarzinome weisen zum Zeitpunkt der Diagnose meist eine beträchtliche Größe auf, so dass eine größere Leberresektion angebracht ist (Lazaridis KN 2005)

Eine Lebertransplantation war bei einem Gallengangskarzinome erwogen worden, jedoch zeigten die ersten Erfahrung unzulängliche Ergebnisse. Rezidive traten häufig auf und die 5 Jahres Überlebensrate lag lediglich zwischen 5% bis 15 %.

Als Folge dieser Ergebnisse betrachten die meisten Lebertransplantationszentren ein Gallengangskarzinom als Kontraindikation für eine Lebertransplantation.

Lediglich in der Mayo Klinik werden Patienten mit einem frühen Stadium der Neoplasie aufgrund einer primär sklerosierenden Cholangitis nach einem strengen Protokoll einer Lebertransplantation unterzogen (Lazaridis KN 2005).

Eine partielle Hepatektomie bei einem hilären Gallengangskarzinom bedeutet die Entfernung eines großen Lebervolumens und somit ein Risiko für den Patienten einer postoperativen Leberinsuffizienz.

Es besteht die Möglichkeit einer präoperativen Embolisation eines Astes der V. portae, um eine Atrophie des zu resezierenden und eine Hypertrophie des verbleibenden Leberlappens zu erzielen. Damit kann die Wahrscheinlichkeit einer nach der partiellen Hepatektomie auftretenden Leberfunktionsstörung vermindert (Franco D 2001).

Beim inoperablen Gallengangskarzinom ist die endoskopische Therapie von zentraler Bedeutung.

Sie ist wenig invasiv, bessert die Symptome des Verschlußikterus, beugt Komplikationen vor und ist wesentlicher Bestandteil der Cholangitistherapie.

Hauptkomplikation ist der Stentverschluss mit nachfolgender Cholangitis. Eine prophylaktische Langzeitantibiose hat sich nicht bewährt (Wiedmann M 2005).

Hinsichtlich des Einsatzes einer adjuvanten Chemo- oder Radiotherapie existieren nur anekdotenhafte Berichte.

Im Allgemeinen zeigen Gallenwegskarzinome nur einen unzureichenden Effekt auf diese Behandlung.

Ob die adjuvante Therapie hilft, die Rezidivrate nach der Resektion zu senken, wird kontrovers diskutiert.

Neue Bestrahlungstechniken, wie z. B. die Brachytherapie, die intraoperative Bestrahlung sowie die drei- und vierdimensionale Planung der Therapie ermöglicht eine Erhöhung der lokalen Strahlendosis ohne die normale

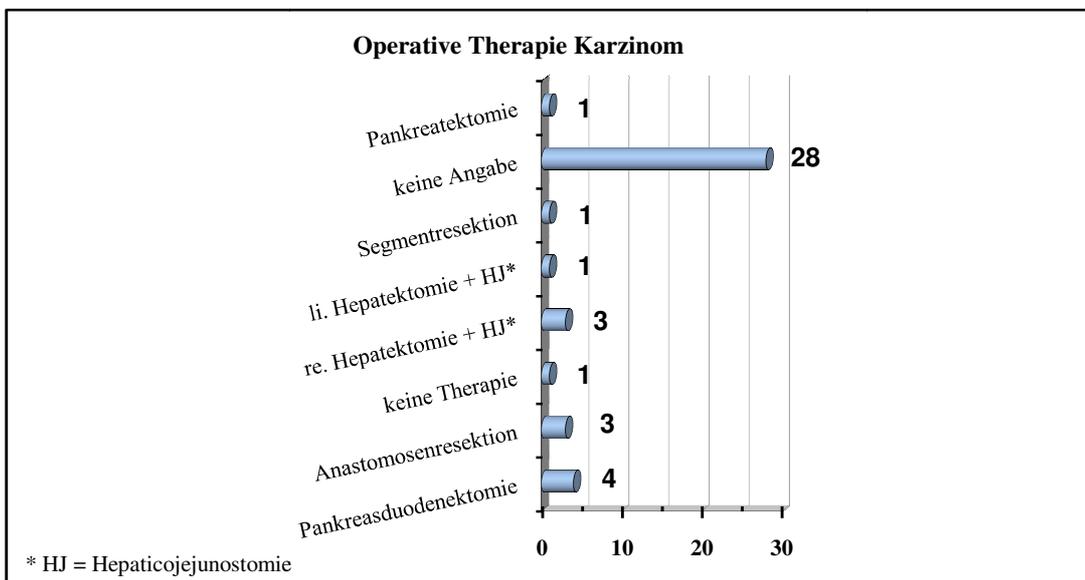


Abbildung 27 Therapie Gallenwegskarzinom

Gewebstoxizität zu überschreiten. Dadurch wird die effektive Bestrahlungsdosis erhöht.

Hoffnungsvolle, neue Therapien, wie die photodynamische Therapie, kann bei fortgeschrittenen hilären Gallengangskarzinomen (Bismuth III bzw. IV Stadium) und unzureichender Gallengangsdrainage trotz Stenteinlage die Lebensqualität signifikant anheben.

Auch wenn diese neuen Methoden ihre Versprechen einhalten, so bleibt die Prognose von Patienten mit einem Gallengangskarzinom dennoch

schlecht, so dass neue Therapiestrategien unbedingt erforderlich sind, um die Überlebenschancen zu verbessern.

4.12 Prognose

Langzeit – Überlebensanalysen von Patienten mit Choledochuszysten, die ein Karzinom entwickelt haben, sind selten und die Prognose dieser Patienten entspricht der Prognose von Patienten der restlichen Bevölkerung, die ein Gallengangskarzinom ohne Choledochuszyste entwickeln (Lazaridis KN 2005).

Obwohl alle Patienten mit einer Choledochuszyste ein Leben lang regelmäßig untersucht werden sollten, so gilt die Beobachtung vor allem den Patienten mit einer Typ I oder IV Zyste, insbesondere wenn zusätzlich eine Fehlverbindung zwischen Pankreas- und Gallengang vorliegt oder wenn im Rahmen der operativen Behandlung der Choledochuszyste keine vollständige Resektion der Zyste vorgenommen wurde (Kobayashi S 1999; Sugiyama M 1999).

Die Exzision einer Choledochuszyste reduziert deutlich, eliminiert jedoch nicht vollständig das Risiko einer karzinomatösen Entartung des Gallengangsystems.

Die Inzidenz einer Karzinomentwicklung nach einer Exzision wurde auf 0,7% geschätzt (Watanabe Y 1999).

Auch wenn keine Richtlinien existieren, so ist eine Langzeit- Nachsorge berechtigt, für die ein individueller Plan für den einzelnen Patienten entwickelt werden sollte.

5 Fazit für die Praxis

1. Choledochuszysten werden nach Literaturangaben hauptsächlich im Kindesalter diagnostiziert. In unserem Patientenkollektiv von 42 Patienten betrug das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose der Choledochuszyste 31 Jahre. Frauen waren deutlich häufiger betroffen und dominierten mit einem Verhältnis von 4:1. Bei der geographischen Verteilung der Choledochuszysten fallen erhebliche Unterschiede auf. Laut Literaturangaben sind insbesondere Japan und China von dieser Erkrankung betroffen. Die Ursache für diese Tatsache ist unklar. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Erkrankung und einer Infektion mit dem Leberegel *C. sinensis*, der endemisch in diesen Ländern vorkommt. Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Choledochuszysten und einer Leberegelinfektion gab es in der Literatur nicht.
2. Die Ätiologie und die Pathogenese der Choledochuszysten sowie der Prädisposition zur malignen Entartung der Choledochuszysten sind noch nicht definitiv geklärt. Bei den kongenitalen, primären, Choledochuszysten ist eine Fehlverbindung des distalen Gallen- und Pankreasganges, auch als Long – common Channel bezeichnet, die wahrscheinlichste Ursache für die Entwicklung von Choledochuszysten, da diese Fehlverbindung einen Reflux von Pankreassekret mit aktivierten Enzymen in den Gallengang erlaubt und über einen Druckanstieg im Gallengang in eine Dilatation mündet. Der Reflux von Pankreassekret erzeugt des Weiteren eine Entzündungsreaktion im Gallengangsepithel, so dass man sich gut vorstellen kann, dass aufgrund einer permanenten Entzündungsreaktion es zu genetischen Alterationen in den Epithelzellen kommt und eine Karzinomentwicklung begünstigt wird. Während bei den kongenitalen, primären, Choledochuszysten der Reflux von Pankreassekret für die chronische Entzündung des Epithels verantwortlich ist, besteht bei den sekundären Choledochuszysten ein

Abflusshindernis, so dass es zu einer Abflußstörung der Gallenflüssigkeit kommt. Zu diesen Abflusshindernissen können z. B. Parasiten gehören, die sich bevorzugt im Gallenwegssystem ansiedeln.

3. Bei der Diagnose einer Choledochuszyste sollte rechtzeitig, auch im Kindesalter, eine operative Intervention erfolgen, um der Entwicklung von prämaligen Veränderungen im Epithel vorzubeugen. Die Therapie der Wahl ist dabei eine vollständige Exzision der Zyste mit einer Hepaticojejunostomie nach Y-Roux. Eine einfache Zystenenterostomie, wie sie vor den 80iger Jahren durchgeführt wurde, ist inzwischen obsolet, da sie mit einem erhöhten Karzinomrisiko der restlichen Choledochuszyste verbunden ist.
4. Das Risiko der Entwicklung eines Gallengangkarzinoms, auch viele Jahre nach einer korrekten operativen Versorgung, erfordert eine lebenslange Nachbeobachtung der Patienten nach einem individuellen Protokoll.

6 Literaturverzeichnis

- Adkins RB, C. W., Reddy VS (2000). "Embryology, anatomy and surgical applications of the extrahepatic biliary system." Surg Clin North Am **80**: 363-79.
- Aggarwal S, K. S., Kumar A, et al. (2003). "Extrahepatic bile duct adenoma in a patient with choledochal cyst." J Gastroenterol Hepatol **18**(3): 351-2.
- Akhan O, D. F., Ozmen MN et al. (1994). "Choledochal cysts: Ultrasonographic findings and correlation with other imaging modalities." Abdom. Imaging **19**(243).
- Albores-Saavedra J, H. D., Sobin LH (1992). "The WHO Histological Classification of Tumors of the Gallbladder and Extrahepatic Bile ducts." Cancer **70**: 410-414.
- Alonso - Leij F, R. W., Pessagano DJ (1959). "Congenital choledochal cysts, with report of 2, and analysis of 94 cases." Int Surg **10**: 1-30.
- Alvarez F, B. O., Brunelle F, et al. (1981). "Congenital hepatic fibrosis in children." J Pediatr **99**(370).
- Babbit, D. (1969). "Congenital choledochal cysts: new etiological concept based on anomalous relationships of the common bile duct and pancreatic bulb." Ann Radiol(12): 231-240.
- Babcroft JD, B. J., Ryckmann FC, et al. (1994). "Antenatal diagnosis of choledochal cyst." J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. **18**: 142.
- Benhidjeb T, M. B., Ridwelski K, et al. (1994). "Cystic dilatation of the common bile duct: surgical treatment and long term results." Br J Surg **81**: 433-436.
- Benjamin IS (2003). "Biliary cystic disease: the risk of cancer." J Hepatobiliary Pancreat Surg **10**: 335-39.
- Bhamarapavati N, T. W., Vajrasthira S (1978). "Liver changes in hamsters infected with a liver fluke of man, *Opisthorchis viverrini*." Am J Trop Med Hyg **27**: 787-94.
- Bin-Shi L, Y. P. S., Hong Peng C, et al. (2001). "Diagnosis and treatment of congenital choledochal cyst: 20 years experience in China." World J Gastroenterol **7**(5): 732-734.
- Böcker W, D. H., Heitz P (2001). Pathologie, Urban und Fischer.
- Chaudhary A, D. P., Dachdev A, et al. (1996). "Choledochal cyst- differences in children and adults." Br J Surg **83**: 186-88.
- Cheney M, R. D., Lilly JR (1985). "Choledochal cyst." World J Surg **9**: 244-249.
- Chijiwa K, K. A. (1993). "Surgical management and long term follow up of patients with choledochal cysts." Am J Surg **165**: 238-245.
- Chung CS, L. S. (1976). "An epidemiological study of primary liver carcinomas in Pusan area in special reference to clonorchiasis." Korean J Pathol **10**: 33-64.
- Crittenden SL, M. M. (1985). "Choledochal cyst-clinical features and classification." Am. J. Gastroenterol **80**(643).
- Dawson W, L. J. (1961). "An anatomical-radiological study on the pancreatic duct pattern in man." Anat Rec **139**: 59-68.

- Eriguchi N, A. S., Okuda K, et al. (2001). "Carcinoma arising in the pancreas 17 years after primary excision of a choledochal cyst: report of a case." Surg Today **31**: 534-537.
- Flanigan, D. (1975). "Biliary cysts." Ann Surg **182**(5): 635-642.
- Franco D, U. V. (2001). "Surgery for Cholangiocarcinoma." Hepatogastroenterology **48**: 53-55.
- Fujisaki S, A. T., Miyake H, et al. (1999). "A case of carcinoma associated with the remained intrapancreatic biliary tract 17 years after the primary excision of a choledochal cyst." Hepatogastroenterology **46**: 1655-1659.
- Fumino S, I. N., Deguchi E, et al. (2005). "Estrogen receptor expression in anomalous arrangement of the pancreatobiliary duct." J Pediatr Surg **40**(11): 1716-20.
- Gallagher PJ, M. R., Mitchinson MJ (1972). "Congenital dilatation of the intrahepatic bile ducts with cholangiocarcinoma." J Clin Pathol **25**: 804-808.
- Gigot J, N. D., Farnell M, et al. (1996). "Biled duct cyts: A changing spectrum of disease." J Hepatobiliary Pancreat Surg **3**: 405-411.
- Hanada K, T. A., Kajiyama G (1999). "Cellular kinetics and gene mutations in gallbladder mucosal with anomalous junction of pancreatobiliary duct." J Hepatobiliary Pancreat Surg **6**: 223-228.
- Hewitt P, K. J., Bornmann P, et al. (1995). "Choledochal cysts in adults." Br J Surg **22**: 644-52.
- Imazu M, I. N., Tokiwa K, et al. (2001). "Factors of biliary carcinogenesis in choledochal cyst." Eur J Pediatr Surg **11**: 24-7.
- Imazu M, O. S., Kimura O, et al. (2003). "Histological investigations into the difference between cystic and fusiform types of congenital biliary dilatation." Eur J Pediatr Surg **13**: 16-20.
- Ishibashi T, K. K., Yasuda Y, et al. (1997). "Malignant change in the biliary tract after excision of choledochal cyst." Br J Surg **84**: 1687-91.
- Iwai N, D. H., Yanagihara J, et al. (1990). "Cancer arising in a choledochal cyst in a 12 year old girl." J Pediatr Surg **23**: 1201-03.
- Iwai N, Y. J., Tokiwa K, et al. (1992). "Congenital choledochal dilatation with emphasis on pathophysiology of the biliary tract." Ann Surg **215**: 27-30.
- Jackson, J. (1963). "Annular pancreas and duodenal obstruction in teh neonate. A review." Arch Surg **87**: 379-383.
- Jeong IH, J. Y., Kim H, et al. (2005). "Amylase level in extrahepatic bile duct in adult patients with choledochal cyst plus anomalous pancreatico-biliary ductal union." World J Gastroenterol **11**: 1965-70.
- Joseph, V. (1990). "Surgical techniques and long term results in the treatment of choledochal cyst." J Pediatr Surg **25**(7): 782-787.
- Kanagasuntheram, R. (1960). "Some observations on the development of the human duodenum." J Anat **94**: 231-240.
- Kaneko K, A. H., Watanabe Y, et al. (1999). "Secondary excision of choledochal cysts after previous cyst enterostomies." Hepatogastroenterology **46**: 2772-2775.
- Katyal D, L. G. (1992). "Choledochal cysts: a retrospective review of 28 patients and a review of the literature." Can J Surg **35**(6): 584-588.

- Kersting-Sommerhoff B, H. H., Bautz W (1993). "Radiologic Diagnosis and staging of gallbladder and bile duct tumors." Endoscopy **25**: 86-91.
- Kim WS, K. I., Yeon KM, et al. (1998). "Choledochal cyst with or without biliary atresia inneonates and young infants: US differentiation." Radiology **209**: 465-469.
- Kobayashi S, A. T., Yamasaki M, et al. (1999). "Risk of bile duct carcinogenesis after excision of extrahepatic bile ducts in pancreaticobiliary maljunction." Surgery **126**: 939-944.
- Kobayashi S, A. T., Yamasaki M, et al. (2001). "Prophylactic excision of the gallbladder and bile duct for patients with pancreatobiliary maljunction." Arch Surg **13**: 759-63.
- Kobayashi S, O. N., Yoshida H, et al. (2006). "Preferable operative age of choledochal dilatation types to prevent patients with pancreatobiliary maljunction from developing biliary tract carcinogenesis." Surgery **13**: 33-38.
- Koike M, Y. K., Shimizu Y, et al. (2002). "Carcinoma of the hepatic hilus developing 21 years after biliary diversion for choledochal cyst: a case report." Hepatogastroenterology **49**: 1216-1220.
- Komi N, T. H., Kunitomo K (1989). "Choledochal cyst : anomalous arrangement of the pancreatico-biliary ductal system and biliary malignancy." J. gastroenterol. Hepatol. **4**(63).
- Koyanagi Y, A. T. (2002). Pancreaticobiliary Maljunction. Tokyo, Igaku Tosho.
- Koyanagi Y, A. T. (2002). Pancreatobiliary Maljunction. Tokyo.
- Kurokawa Y, H. Y., Tsujinaka T, et al. (2001). "Carcinoma of the head of the pancreas after excision of a choledochal cyst." Hepatogastroenterology **48**: 578-580.
- Lang W, L. T. (2000). Tropenmedizin in Klinik und Praxis. Stuttgart, Thieme.
- Lazaridis KN, G. G. (2005). "Cholangiocarcinoma." Gastroenterology **128**: 1655-1667.
- Lippsett PA, P. H., Colombani PM et al. (1994). "Choledochal cyst disease." Ann Surg **220**(5): 644-652.
- Loeb PM, W. H., Berk HN (1973). "Endoscopic pancreatocholangiography in the diagnosis of biliary tract disease." Surg Clin North Am **53**: 1007.
- Lopez RR, P. C., Campbell RJ, et al. (1991). "Variation in management based on type of choledochal cyst." Am J Surg **161**: 612-615.
- Madariaga JR, I. S., Starzl TE, et al. (1993). "Hepatic resection for cystic lesions of the liver." Ann Surg **218**: 610-614.
- Masuhara S, K. S., Aoki T, et al. (2000). "Relation between K-ras codon 12 mutation and p53 protein overexpression in gallbladder cancer and biliary ductal epithelia in patients with pancreaticobiliary maljunction." J Hepatobiliary Pancreat Surg **7**: 198-205.
- Matsubara H, S. Y., et al. (2002). "K-ras and p53 gene mutations in noncancerous biliary lesions of patients with pancreaticobiliary maljunction." J Hepatobiliary Pancreat Surg **9**: 312-21.
- Matsubara T, T. T., Miyama A, et al. (1995). "Mutagenicity of bile and pancreatic juice from patients with pancreaticobiliary maljunction." Hepatogastroenterology **42**: 113-116.

- Matsui O, K. M., Takashima T, et al. (1989). "Intrahepatic periportal abnormal intensity on MR Images: An indication of various hepatobiliary diseases." Radiology **171**: 335-338.
- Matsumoto Y, F. H., Itakura J, et al. (2003). "Pancreaticobiliary Maljunction: pathophysiological and clinical aspects and the impact on biliary carcinogenesis." Langenbecks Arch Surg **38**: 122-31.
- Menzel J, D. W. (2000). "Gastrointestinal miniprobe sonography: the current status." Am J Gastroenterol **95**: 605-616.
- Metcalf M, W.-H. S., Maddern G (2003). "Management dilemmas with choledochal cysts." Arch Surg **13**: 333-39.
- Migasena P, R. W., Changbumrung S (1980). "Nitrates and nitrites in local Thai preserved protein foods." J Med Assoc Thai **63**: 500-5.
- Mitacek EJ, B. K., et al. (1999). "Exposure to N-Nitroso compounds in a population of high liver cancer regions in Thailand: volatile nitrosamine (VNA) levels in Thai food." Food Chem Toxicol **37**: 297-305.
- Moss RL, T. L. (1992). "Biliary atresia and cysts." Curr Opin Gastroenterol **8**: 791-795.
- Nagai M, K. Y., Watanabe M, et al. (1999). "Analysis of microsatellite instability, TGF-beta type III receptor gene mutations and hMSH2 and hMLHL allele losses in pancreaticobiliary maljunction-associated biliary tract tumors." Anticancer Res **19**: 1765-68.
- Nagai M, W. M., Iwase T, et al. (2002). "Clinical and genetic analysis of noncancerous and cancerous biliary epithelium in patients with pancreaticobiliary maljunction." World J Surg **26**: 91-8.
- Nargorney DM, M. D., Adson MA (1984). "Choledochal cysts in adults." Surgery **96**(656).
- Nicholl M, P. H., Wolf P, et al. (2004). "Choledochal cysts in western adults: complexities compared to children." J Gastrintest Surg **8**.
- Nimura, Y. (1993). "Staging of biliary carcinoma: cholangiography and cholangioscopy." Endoscopy **25**: 76-80.
- O'Neill, J. (1992). "Choledochal cyst." Curr. Probl. Surg. **29**(361).
- Odgers, P. (1930). "Some observations on the development of the ventrale pancreas in man." J Anat **65**: 1-7.
- Ohkawa H, S. S., Yamazaki Y, et al. (1982). "Experimental analysis of the effect of anomalous pancreaticobiliary ductal union." J Pediatr Surg **17**: 7-13.
- Okada A, H. T., Oguchi Y, et al. (2002). "Recent advances in pathophysiology and surgical treatment of congenital dilatation of the bile duct." J Hepatobiliary Pancreat Surg **9**: 342-51.
- Okada A, N. T., Higaki J, et al. (1990). "Congenital dilatation of the bile duct in 100 instances and its relationship with anomalous junction." Surg Gynecol Obstet **171**: 291-298.
- Park HW, C. Y., Shin TS (1992). "Morphogenic development of the pancreas in the staged human embryo." Yonsei Med J **33**: 104-108.
- Park MS, K. T., Kim Kw, et al. (2004). "Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign structure: Findings at MRCP versus ERCP." Radiology **233**: 234-240.
- Rashid, A. (2002). "Cellular and molecular biology of biliary tract cancers." Surg Oncol Clin N Am **11**: 995-1009.

- Remmele, W. H., Ed. (1997). Pathologie 3 Leber, Gallenblase, extrahepatische Gallengänge, Vater Papille, exokrines Pankreas, Peritoneum, Retroperitoneum, Hernien, Atemwege und Lungen, Pleura.
- Reveille RM, v. S. G., Everson GT (1990). "Increased secondary bile acids in a choledochal cyst. Possible role in biliary metaplasie and carcinoma." Gastroenterology **99**: 525-527.
- Riganti M, P. S., Punpoowong B, et al. (1989). "Human pathology of *Opisthorchis viverrini* infection, a comparsion of adults and children." Southeast Asian J Trop Med Public Health **20**: 95-100.
- Samuel M, S. L. (1995). "Varied clinical presentation and lomg term results of surgery." Eur J Pediatr Surg **6**: 78-81.
- Satarug S, H.-E. M., et al. (1996). "Thiocyanate-independent nitrosation in humans with carcinogenic parasite infection." Carcinogenesis **17**: 1075-81.
- Sato M, I. H., Konno K, et al. (2001). "Choledochal cyst due to anomalous pancreatobiliary junction in the adult: sonographic findings." Abdom. Imaging **26**: 395-400.
- Savader SJ, B. J., Venbrux C et al. (1991). "Choledochal cysts: Classification and cholangiographic appearance." AJR **156**(327).
- Schwartz, D. (1980). "Helminths in the induction of cancer: *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* and cholangiocarcinoma." Trop Geogr Med **32**: 95-100.
- Schwegler RA, B. E. (1937). "The development of the pars intestinalis of the common bile duct in the human fetus, with special refernce to the origin of the ampulla of Vater and the sphincter Oddi." Anat Rec **67**: 441-468.
- Scudamore CH, H. A., Teare JP, et al. (1994). "Surcical management of choledochal cysts." Am J Surg **167**: 497-500.
- Semelka RC, S. J., Kroeker MA, et al. (1992). "Bile duct disease: Comparison of ERCP, CT, and Fat Suppression MRI." Gastrointest Radiol **17**: 347-352.
- Sherlock S, D. J. (1997). Cysts and congenital biliary abnormalities. Oxford, Blackwell.
- Shi L, P. S., Meng X, et al. (2001). "Diagnosis and treatment of congenital choledochal cyst: 20 years experiance in China." World J Gastroenterol **7**(5).
- Skandalakis LJ, G. S., Ricketts R, et al. (1994). The extrahepatic biliary ducts and the gallbladder. Embryology for surgeons. G. S. Skandalakis LJ. Baltimore, Williams and Wilkens: 296-333.
- Skandalakis LJ, R. J., Gray SW, et al. (1993). "Surgical embryology and anatomy of the pancreas." Surg Clin North Am **73**: 661-697.
- Soreide K, K. H., Havnen J, et al. (2004). "Bile duct cysts in adults." Br J Surg **91**: 1538-48.
- Soreide K, S. A. (2006). "Bile duct cyst as precursor to biliary tract cancer." Annals of Surgical Oncology **14**(3): 1200-1211.
- Srivatanakul P, O. H., et al. (1991). "Endogenous nitrosamines and liver fluke as risk factors for cholangiocarcinoma in thailand." Int J Cancer **48**: 821-5.
- Stain SC, G. C., Yellin AE et al. (1995). "Choledochal cyst in the adult." Ann. Surg. **222**(128).
- Stringer M, D. A., Davenport M, et al. (1995). "Choledochal cysts: lesseons from 20 year experiance." Arch Dis Child **73**: 528-531.

- Strong, R. (1999). "Late bile duct cancer complicating biliary-enteric anastomosis for benign disease." Am J Surg **177**: 472-474.
- Suda K, M. Y., Miyanao T (1991). "Narrow duct segment distal to choledochal cyst." Am J Gastroenterol **86**: 1259-1263.
- Sugiyama M, A. Y., Kuroda A (1999). "Pancreatic disorders associated with anomalous pancreaticobiliary junction." Surgery **126**: 492-497.
- Summerfield JA, N. Y., Sherlock S, et al. (1986). "Hepatobiliary fibropolycystic diseases: A clinical and histological review of 51 patients." J Hepatology **2**(141).
- Tamada K, K. I., Ueno N, et al. (1995). "Preoperative staging of extrahepatic bile duct cancer with intraductal ultrasonography." Am J Gastroenterol **90**: 239-246.
- Tannapfel A, B. M., Tatalinic A, et al. (2000). "Frequency of p16 alterations and K-ras mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma of the liver." Gut **47**: 721-727.
- Tannapfel A, W. C. (2001). "Anatomy and pathology of intrahepatic and extrahepatic bile duct tumors." Pathologe **22**: 114-123.
- Tannapfel A, W. C. (2004). "Gallenblasen- und Gallengangskarzinom. Biologie und Pathologie." Der Internist **45**: 33-41.
- Tashiro S, I. T., Ohkawa H, et al. (2003). "Pancreaticobiliary maljunction: retrospective and nationwide survey in Japan." J Hepatobiliary Pancreat Surg **10**: 345-51.
- Thamavit W, M. M., Sirisinha S, et al. (1993). "Time-dependent modulation of liver lesion development in *Opisthorchis* infected Syrian hamster by an anthelmintic drug praziquantel." Jpn J Cancer Res **84**: 135-138.
- Thistlethwaite JR, H. A. (1967). "Choledochal cyst followed by carcinoma of the hepatic duct." South Med J **60**: 872-874.
- Thorson MK, Q. F., Lawson TL, et al. (1984). "Primary biliary carcinoma: CT evaluation." Radiology **152**: 479-483.
- Tocchi A, M. G., Liotta G, et al. (2001). "Late development of bile duct cancer in patients who had biliary-enteric drainage for benign disease: a follow up study of more than 1000 patients." Ann Surg **234**: 210-214.
- Todani T, W., Toki A, et al. (1998). "Co-existing biliary anomalies and anatomical variants in choledochal cyst." Br J Surg **85**: 760-763.
- Todani T, W. Y., Naruse M et al. (1977). "Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedures, an review of thirty seven cases including cancer arising from choledochal cyst." Am. J. Surg. **134**(263).
- Todani T, W. Y., Toki A et al. (1987). "Carcinoma related to choledochal cysts with internal drainage operations." Surg. Gynec. Obstet. **164**(61).
- Todani T, W. Y., Urushihara N et al. (1994). "Choledochal cyst, pancreaticobiliary malunion, and cancer." J. Hepatobiliary Pancreat Surg **1**: 247-251.
- Tsang TM, T. P., Chamberlain P (1994). "Obliteration of the distal bile duct in the development of congenital choledochal cyst." J Pediatr Surg **29**: 1582-1583.
- Tsuchida A, K. K., Endo M, et al. (2003). "High risk of bile duct carcinogenesis after primary resection of a congenital biliary dilatation." Oncol Rep **10**: 1183-1187.

- Tsuchida A, N. Y., Kasuya K, et al. (2003). "Immunohistochemical analysis of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in pancreaticobiliary maljunction." Oncol Rep **10**: 339-343.
- Vatanasapt V, T. V., Titapant V, et al. (1990). "A high incidence of liver cancer in Khon Kaen province, Thailand." Southeast Asian J Trop Med Public Health **21**: 489-94.
- Vovles C, S. C., Shants W, et al. (1983). "Carcinoma in choledochal cysts: age related incidence." Arch Surg **11**: 986-88.
- Vries de JS, V. d. S., Aronson DC, et al. (2002). "Choledochal cysts: age of presentation, symptoms, and late complications related to Todanis classification." J Pediatr Surg **37**(11): 1568-73.
- Watanabe Y, T. A., Todani T (1999). "Bile duct cancer developed after cyst excision for choledochal cyst." J Hepatobiliary Pancreat Surg **6**: 207-12.
- Watanapa P, W. R. (1993). "Experimental pancreatic hyperplasia and neoplasia: dietary and surgical manipulation." Br J Cancer **76**: 877-84.
- Watanapa P, W. W. (2002). "Liver fluke associated cholangiocarcinoma." Br J Surg **89**: 962-970.
- Weickert U, J. R., Riemann JF (2004). "Diagnostik des Gallenwegskarzinoms." Der Internist **45**: 42-48.
- Wiedmann M, S. K., Witzigmann H, et al. (2005). "Aktuelle Diagnostik und Therapie von Gallengangs- und Gallenblasenkarzinomen." Zeitschrift für Gastroenterologie **43**: 473-475.
- Williamson RCN, R. J. (1984). "The relationship between intestinal hyperplasia and carcinogenesis." Scand J Gastroenterol **19 (Suppl 104)**: 57-76.
- Wu G, Z. S., Luo X, et al. (2003). "Proliferative activity of bile from congenital choledochal cyst patients." World J Gastroenterol **9**: 184-87.
- Yamaguchi, M. (1980). "Congenital choledochal cyst; analysis of 1433 patients in the Japanese literature." Am J Surg **140**: 653-657.
- Yamamoto J, S. Y., Ohtani I (1995). "Bile duct carcinoma arising from the anastomic site of hepaticojejunostomy after the excision of congenital biliary dilatation." Surgery **119**(4): 476-479.
- Yoshikawa K, Y. K., Shirai Y et al. (1986). "A case of carcinoma arising in the intrapancreatic terminal choledochus 12 years after primary excision of a giant choledochal cyst." Am J. Gastroenterol **81**(378).

Lebenslauf

Name	Bärbel Wilma Ortrud Meyer
Anschrift	Gaster Kirchweg 7, 49205 Hasbergen
Geburtsdatum	12.02.1976
Geburtsort	Osnabrück
Nationalität	deutsch
Konfession	evangelisch
Familienstand	ledig

Schulbildung

1983-1987	Grundschule Hasbergen
1987-1989	Orientierungsstufe Hasbergen
1989-1996	Gymnasium Oesede in Georgsmarienhütte
05/1996	Allgemeine Hochschulreife

Studium

09/1996-07/2000	Oecotrophologiestudium an der Fachhochschule Münster mit Schwerpunkt Ernährung
07/2000	Diplomprüfung
10/2000	Studium der Humanmedizin an der Westfälischen- Wilhelms-Universität Münster
08/2002	Ärztliche Vorprüfung in Münster
08/2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Münster
08/2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Münster
11/2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Osnabrück
10/2005-02/2006	1. Tertial des Praktischen Jahres Klinik für Innere Medizin Klinikum Osnabrück
02/2006-06/2006	2. Tertial des Praktischen Jahres Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie Klinikum Osnabrück
06/2006-09/2006	3. Tertial des Praktischen Jahres Klinik für Urologie Klinikum Osnabrück
Seit 12/2006	Assistenzärztin in der Klinik für Geriatrie Klinikum Osnabrück

Hasbergen, den 04.11.2007

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Krech für das zur Verfügung gestellte Thema sowie für die stets freundliche, lustige und inspirierende Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

Frau Wiethaupt, Sekretärin des Instituts, danke ich für die vielen unkomplizierten Terminabsprachen.

Herrn Hans-Bernd Behrens danke ich für den engagierten und kreativen technischen Support.

Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mir immer den Rücken frei gehalten haben und mir somit ausreichend Zeit für die Erstellung der Arbeit zur Verfügung stand.