

Gallensteine – eine Leberkrankheit?

Teil 1. Pathogenese

Christoph Jüngst, Gerd A. Kullak-Ublick

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich



Quintessenz

- Die Cholezystolithiasis ist eine der häufigsten Erkrankungen der westlichen Welt und tritt bei Frauen etwa zwei- bis dreimal häufiger auf als bei Männern.
- Die Pathogenese von Cholesteringallensteinen umfasst die Übersättigung der Galle mit Cholesterin, ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Pro- und Antinukleationsfaktoren sowie das Vorliegen einer Gallenblasenhypomotilität.
- Cholesterinsteine entstehen multifaktoriell durch die komplexe Interaktion von Umwelteinflüssen und verschiedenen genetischen Faktoren.
- Mutationen und Polymorphismen in sogenannten «Lith-Genen» können für die Bildung von Cholesterinsteinen prädisponieren. Es handelt sich überwiegend um regulatorische Transkriptionsfaktoren, Transportproteine und Enzyme des Cholesterin- und Gallensäurenmetabolismus.
- Durch die molekulare Aufklärung der Physiologie und Pathophysiologie des Cholesterin- und Gallensäurenmetabolismus können neue selektive Therapien und Präventionsansätze der Cholesterinsteinbildung entwickelt werden.

Summary

Gallstones – a hepatic disorder? Part 1. Pathogenesis

- *Cholecystolithiasis is one of the commonest disorders in the Western world with a prevalence in females some two to three times higher than in males.*
- *The pathogenesis of cholesterol gallstones embraces supersaturation of bile with cholesterol, disturbed balance between pro- and antinucleation factors and the presence of gallbladder hypomotility.*
- *Cholesterol gallstones arise multifactorially from the complex interaction of environmental influences and various genetic factors.*
- *Mutations and polymorphisms in so-called “lith genes” may predispose subjects to gallstone formation. Chiefly involved are regulatory transcription factors, transport proteins and enzymes of cholesterol and bile acid metabolism.*
- *Molecular clarification of the physiology and pathophysiology of cholesterol and bile acid metabolism may help to develop new selective therapies and approaches to prevention of cholesterol stone formation.*

Einleitung

Die Cholezystolithiasis ist eine der häufigsten Erkrankungen der westlichen Welt und tritt bei Frauen etwa zwei- bis dreimal häufiger auf als bei Männern. Die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu, bei den über 40jährigen finden sich bei 20% der Frauen und bei 10% der Männer Gallensteine. Im vorliegenden ersten Teil dieser Übersichtsarbeit zur Cholezystolithiasis werden der aktuelle Kenntnisstand zur Pathogenese unter Einbezug genetischer

Ursachen dargelegt und neue Ansätze zur Prävention und Therapie diskutiert. Der im nächsten Heft des «Schweizerischen Medizin-Forums» erscheinende zweite Teil umfasst die klinische Symptomatik, mögliche Komplikationen sowie die Diagnostik und Therapie.

Pathogenese

Gallensteine sind kristalline Ablagerungen im biliären System, die sich aus normalen oder atypischen Bestandteilen der Galle zusammensetzen. Über 80% der Gallenblasensteine sind Cholesterinsteine und gemischte Steine, die übrigen sind meistens braune oder schwarze Pigmentsteine. Cholesterinsteine bestehen zu über 50% aus Cholesterinmonohydrat und einem Gemisch aus Kalziumsalzen, Gallenfarbstoffen, Proteinen und Fettsäuren. Bei gemischten Steinen beträgt der Cholesteringehalt zwischen 10 und 50%, bei Pigmentsteinen weniger als 10%.

Abkürzungsverzeichnis

ABC	ATP-binding cassette transporter
ApoE	Apolipoprotein E
BSEP	bile salt export pump
CETP	Cholesterinestertransferprotein
CH	Cholesterin
CHE	Cholesterinester
ChyR	Chylomikronen-Remnants
CYP7A1	Cholesterin-7 α -Hydroxylase
GS	Gallensäuren
FXR	farnesoid X receptor
HDL	high density lipoproteins
HMG-CoAR	HMG-CoA-Reduktase
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
LDL	low density lipoproteins
LDLR	LDL-Rezeptor
LPAC	low phospholipid-associated cholelithiasis
LRP	LDL-receptor-related protein
LXR	liver X receptor
MDR	multidrug resistance-3 P-glycoprotein
MRP	multidrug-resistance-associated protein
OA ⁻	organische Anionen
PC	Phosphatidylcholin
PL	Phospholipid
PXR	pregnane X receptor
RXR	retinoid X receptor
SR-BI	scavenger receptor class B type I
SXR	steroid X receptor
UDCA	Ursodesoxycholsäure
VLDL	very low density lipoproteins

Cholesterinsteine

Cholesterinsteine sind die Folge einer gestörten biliären Cholesterinhomöostase. Eine Reihe unabhängiger Risikofaktoren für die Bildung von Cholesterinsteinen konnte identifiziert werden (Tab. 1 [4]). Die drei entscheidenden pathogenetischen Faktoren, die zur Cholesterinsteinbildung führen, sind die Übersättigung der Galle mit Cholesterin, ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Pro- und Antinukleationsfaktoren sowie das Vorliegen einer Gallenblasenhypomotilität [1].

Das schlecht wasserlösliche Cholesterin wird von der Leber zusammen mit Phosphatidylcholin in Form unilamellärer Vesikel in die Galle sezerniert. Diese Vesikel sind thermodynamisch metastabil und können während des Transports durch die Gallenwege und in der Gallenblase durch Gallensäuren in stabile gemischte Mizellen umgewandelt werden. Wenn in der Galle mehr Cholesterinmoleküle vorhanden sind, als in die gemischten Mizellen inkorporiert werden können, kommt es zur Cholesterinübersättigung der Galle und zur Bildung cholesterinreicher multilamellärer Vesikel (Flüssigkristalle). Diese thermodynamisch instabilen Vesikel können zu Cholesterinmonohydratkristallen ausfallen, den obligaten Vorstufen der Cholesterinsteine (Abb. 1 [4]). Ursache der Cholesterinübersättigung der Galle ist vor allem die Hypersekretion von Cholesterin, hingegen findet sich nur selten eine Hyposekretion von Phospholipiden und Gallensäuren. Die übermässige biliäre Cholesterinsekretion der Leber kann prinzipiell als Folge einer gesteigerten intestinalen Cholesterinresorption, einer vermehrten hepatischen Cholesterinaufnahme oder Cholesterinbiosynthese, einer reduzierten hepatischen Speicherung von Cholesterinestern oder eines verminderten Abbaus von Cholesterin zu Gallensäuren entstehen.

Die Cholesterinkristallisation wird durch das Vorhandensein bestimmter Promotorproteine,

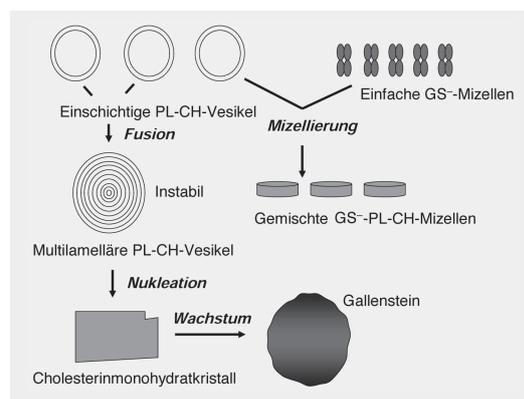


Abbildung 1
Cholesterinträger in der Galle und Cholesterinsteinbildung (modifiziert nach Paumgartner et al. [1]).

Tabelle 1. Risikofaktoren für Cholesterinsteine.

Adipositas
Rasche Gewichtsabnahme
Tiefer HDL-Cholesterin-Wert
Weibliches Geschlecht
Schwangerschaft
Zufuhr von Östrogenen
Fortgeschrittenes Alter
Medikation mit Fibraten
Hypomotilität der Gallenblase bei
Anhaltender parenteraler Ernährung
Fasten
Schädigung des Rückenmarks
Inaktivität
Medikation mit Octreotid
Hochkalorische fettreiche Diät
Resektion oder Erkrankung des terminalen Ileums
Diabetes mellitus
Ethnische Zugehörigkeit

insbesondere von Muzinmonomeren, die als heterogene Nukleationskerne wirken können, gefördert. Muzin besteht aus schlecht löslichen hochmolekularen Glykoproteinen, die von den biliären Epithelzellen sezerniert werden. Das Muzingel der Gallenblasenwand bildet eine Matrix für die Nukleation der Cholesterinkristalle und für das weitere Wachstum von Gallensteinen (Abb. 2 [4]). Neben nukleationsfördernden Proteinen wie Muzin finden sich auch nukleationshemmende Faktoren wie die Apolipoproteine A_I und A_{II}, deren Rolle für die Cholesterinkristallisation *in vivo* noch nicht gesichert ist.

Ein weiterer wichtiger Mechanismus, der zur Entstehung von Gallensteinen beiträgt, ist eine verlängerte Verweilzeit der Galle in der Gallenblase aufgrund einer Hypomotilität der Gallenblasenwand, die bei über 70% der Gallensteinpatienten vorliegt. Bei guter Kontraktionskraft können Cholesterinmonohydratkristalle über

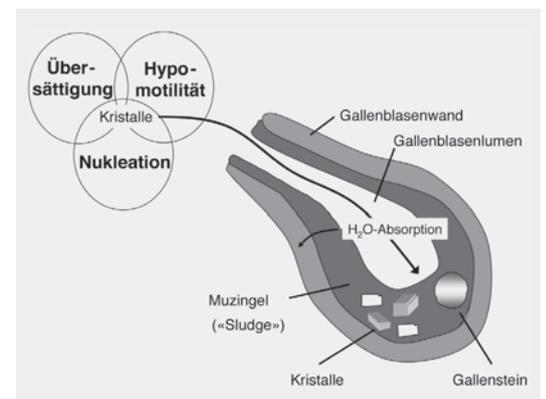


Abbildung 2
Cholesterinsteinbildung durch Nukleation von Cholesterinkristallen im Muzingel der Gallenblasenwand.

den Choledochus in das Duodenum entleert werden. Die durch Cholezystokinin vermittelte Kontraktion der Gallenblasenwand wird durch Einlagerung von Cholesterinmolekülen, die zur Versteifung der Muskelzellmembranen führt, gestört [2].

Pigmentsteine

Im höheren Lebensalter, sowie in der Bevölkerung Afrikas und Asiens, treten gehäuft schwarze Pigmentgallensteine auf. Diese bestehen überwiegend aus amorphen Kalziumsalzen monoanionischen unkonjugierten Bilirubins sowie aus Calciumcarbonat und -phosphat. Voraussetzung für die Bildung von Pigmentsteinen ist die gesteigerte Sekretion von Bilirubinkonjugaten in die Galle, die in der Folge dort gespalten werden. Eine Bilirubinhypersekretion tritt bei Hämolyse, grossen Hämatomen oder ineffektiver Erythropoese auf. Gallensäurenverlustsyndrome wie der Morbus Crohn oder ein Status nach Ileozökalresektion führen durch den gesteigerten Übertritt von Gallensäuren in das proximale Kolon zu einer erhöhten Löslichkeit, einer gesteigerten Absorption und einer vermehrten enterohepatischen Zirkulation von Bilirubin [3]. Eine verminderte Konjugierungskapazität, zum Beispiel bei einer Leberzirrhose, führt zur biliären Hypersekretion von unkonjugiertem Bilirubin. Braune Pigmentsteine finden sich gehäuft bei Infektionen des Gallenwegsystems und bei biliärer Stase. Dies kann zur Präzipitation von Bilirubin mit anderen organischen Substanzen in den Gallenwegen führen. In Südostasien verursachen auch Parasiteninfektionen, etwa durch *Ascaris lumbricoides* (Spulwurm), die Bildung brauner Pigmentsteine.

Neue Erkenntnisse zur Gallensteinbildung und zu den Therapieoptionen

Cholesterinmetabolismus

Eine zentrale Stellung bei der Entwicklung von Cholesterinsteinen nimmt die Hypersekretion von Cholesterin aus den Leberzellen in die Galle ein. Die Cholesterinhypersekretion kann prinzipiell als Störung der Cholesterinhomeostase angesehen werden und aufgrund einer gesteigerten intestinalen Cholesterinresorption, einer vermehrten hepatischen Cholesterinaufnahme oder Cholesterinbiosynthese, einer reduzierten hepatischen Speicherung von Cholesterinestern oder eines verminderten Abbaus von Cholesterin zu Gallensäuren auftreten. Die verschiedenen Regulatoren, Transporter und Enzyme des Cholesterinmetabolismus könnten daher die biliäre Cholesterinsekretion und somit die Bildung von Cholesteringallensteinen beeinflussen.

Cholesterintransport in die Leberzelle

Das in die Galle ausgeschiedene Cholesterin wird nur zu 20% neu in der Leber synthetisiert, der überwiegende Teil wird über die Nahrung aufgenommen und über den Darm und aus dem peripheren Gewebe zur Leber transportiert. Das überschüssige Cholesterin aus den peripheren Geweben wird durch high density lipoproteins (HDL) über den sogenannten reversen Cholesterintransport zu den Leberzellen transportiert. Durch die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) wird das freie Cholesterin in den HDL-Partikeln verestert und kann in der Folge überwiegend selektiv über den scavenger receptor class B type I (SR-BI) in die Leberzelle aufgenommen werden (Abb. 3 ). Eine zweite Möglichkeit ist der Transfer der Cholesterinester von HDL zu LDL (low density lipoproteins) und VLDL (very low density lipoproteins) im Austausch mit Triglyceriden durch Cholesterinestertransferproteine (CETP) und anschliessende Aufnahme über den LDL-Rezeptor in die Leber.

Die triglyceridreichen VLDL werden in der Leberzelle aus Triglyceriden, Cholesterin und Apolipoproteinen gebildet und transportieren Triglyceride in das periphere Gewebe. Nach der Abgabe von Triglyceriden werden sie durch hepatische Lipasen in LDL umgewandelt, die das Cholesterin in das periphere Gewebe oder zur Leberzelle transportieren. Über den LDL-Rezeptor (Apolipoprotein-B/E-Rezeptor) erfolgt die Endozytose des LDL-Cholesterins in die Zelle. Apolipoproteine sind Bestandteil der Lipoproteinpartikel und dienen als Erkennungsmoleküle für membranständige Rezeptoren, welche die Aufnahme der Lipoproteinpartikel vermitteln. Intestinal resorbierte Lipide werden über Chylomikronen zu peripheren Geweben wie dem Muskel- und dem Fettgewebe transportiert. Nach der Abgabe von Triglyceriden können die nun mit

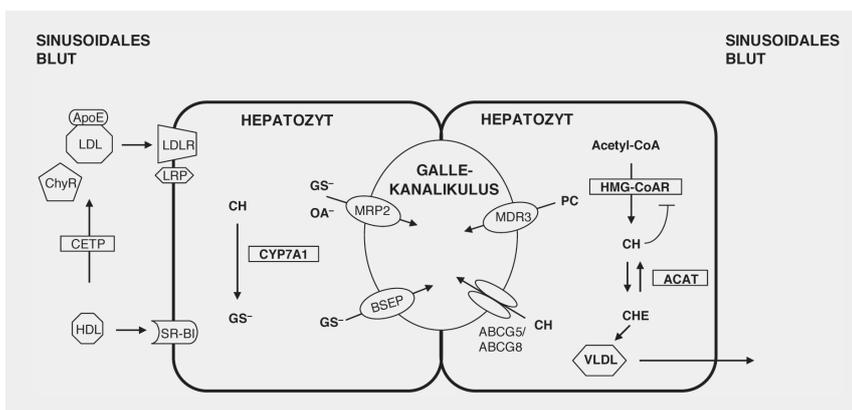


Abbildung 3
Cholesterinaufnahme in die Leberzelle, intrahepatischer Cholesterinmetabolismus und kanalikuläre Gallensekretion.

Cholesterin angereicherten sogenannten Chylomikronen-Remnants von der Leberzelle über den LDL-Rezeptor oder das LDL-receptor-related protein (LRP) aufgenommen werden.

Das über die HDL in die Hepatozyten aufgenommene Cholesterin ist die wesentliche Quelle für das biliär sezernierte Cholesterin. Die negative Korrelation zwischen dem Auftreten von Gallensteinen und der Serum-HDL-Konzentration lässt daher einen Zusammenhang zwischen einem gesteigerten reversen Cholesterintransport und hepatischen HDL-Katabolismus und der Cholesterinsteinebildung vermuten. In epidemiologischen Studien wurde bereits eine tiefe Serum-HDL-Konzentration als unabhängiger Risikofaktor für die Gallensteinentstehung identifiziert. Eine entscheidende Rolle könnte dabei dem Aufnahmerekzeptor SR-BI zukommen, da in verschiedenen Tiermodellen ein Zusammenhang zwischen einer Überexpression von SR-BI, einem gesteigerten Cholesterintransport von Serum-HDL in die Galle und einem erhöhten biliären Cholesteringehalt gezeigt werden konnte [4]. Das für den SR-BI kodierende Gen ist daher ein mögliches Risikofaktor für die Cholesterinsteinebildung.

Intrahepatischer Cholesterinmetabolismus

Das internalisierte Cholesterin blockiert die intrazelluläre Cholesterinsynthese durch eine Hemmung der HMG-CoA-Reduktase, des Schlüsselenzyms der Cholesterinsynthese, im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus (Abb. 3). Die weitere Aufnahme von Cholesterin wird durch Hemmung der LDL-Rezeptor-Synthese verhindert. Nach der erneuten Veresterung kann das Cholesterin in VLDL-Partikel überführt oder als Cholesterinester gespeichert werden. Der überwiegende Teil wird zur Gallensäurensynthese verwendet. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist hierbei die Hydroxylierung des Steroidringsystems an C7 durch die Cholesterin-7 α -Hydroxylase (CYP7A1). Gallensäuren und in geringen Mengen auch freies Cholesterin sowie Cholesterinester werden über die kanalikuläre Membran in die Galle ausgeschieden.

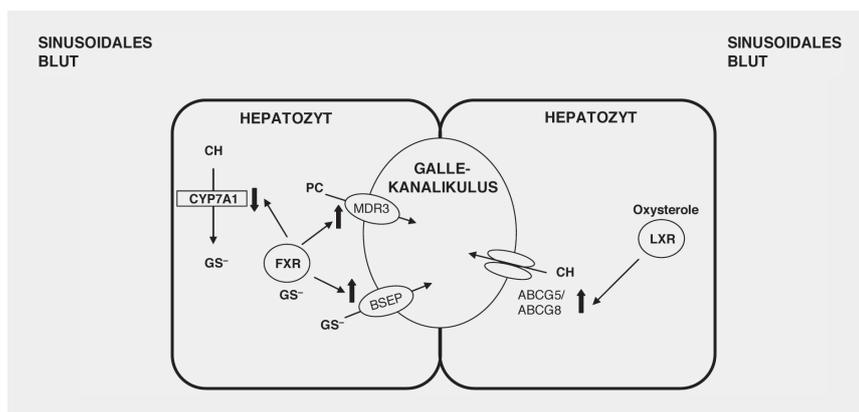


Abbildung 4
Regulation des Cholesterin- und Gallensäurenmetabolismus über nukleäre Rezeptoren.

Biliäre Sekretion

Die hepatozelluläre Gallesekretion über die kanalikuläre Membran wird durch Mitglieder der ABC-Transporterfamilie vermittelt (Abb. 3). Gallensäuren werden über die bile salt export pump (BSEP/ABCB11) und zusammen mit anderen konjugierten Anionen wie Bilirubin über MRP2 (ABCC2) in die Galle ausgeschieden. Das Phospholipid Phosphatidylcholin (Lecithin) wird durch den ABCB4-Transporter (MDR3) in die kanalikuläre Galle transloziert. Cholesterin wird über ein Heterodimer, das aus den zwei Halbtransportern ABCG5 und ABCG8 besteht, in die Galle sezerniert.

Regulation

Die komplexe Regulation des Cholesterin- und Gallensäurenmetabolismus erfolgt überwiegend über nukleäre Rezeptoren [5, 6]. Nukleäre Rezeptoren sind Transkriptionsfaktoren, die nach der Aktivierung durch eine Ligandenbindung als Heterodimere mit dem retinoid X receptor (RXR) die Expression von Zielgenen regulieren. An der Regulation des Cholesterin- und Gallensäurenmetabolismus sind beispielsweise der farnesoid X receptor (FXR), der pregnane X receptor (PXR)/steroid X receptor (SXR) und der liver X receptor (LXR) beteiligt (Abb. 4 [6]).

Genetische Ursachen der Cholesterinsteinebildung

Hinweise darauf, dass genetische Faktoren an der Cholesterinsteinebildung beteiligt sind, ergaben sich bereits durch epidemiologische Studien. Weitere Untersuchungen an humanen Populationen und in Tiermodellen konnten mögliche genetische Ursachen der Gallensteinbildung, insbesondere durch Veränderungen an Genen des Cholesterin- und Gallensäurenmetabolismus, aufzeigen.

Epidemiologische Studien

Die Prävalenz von Gallensteinerkrankungen ist in den meisten europäischen Ländern und in den USA deutlich höher als in Afrika und Asien, dabei spielen allerdings auch exogene Faktoren wie die Ernährung eine Rolle. Bei den nordamerikanischen Pima-Indianern treten bei etwa 50% der Population Cholesterinsteine auf, obwohl die Ernährungsweise sich von der durchschnittlichen Bevölkerung nicht wesentlich unterscheidet. Möglicherweise spielen für das erhöhte Cholesterinsteinerisiko «Überlebensgene», sogenannte «thrifty genes», eine Rolle, die der indianischen Population während der Migration auf den nordamerikanischen Kontinent einen Überlebensvorteil verschafft hatten [7].

Familien- und Zwillingsstudien

In Familienuntersuchungen von erkrankten Personen zeigte sich ein etwa vier- bis fünfmal häufigeres Auftreten von Gallensteinerkrankungen

als in den Kontrollfamilien. In einer kürzlich publizierten schwedischen Zwillingsstudie fand sich eine Konkordanzrate für das Auftreten von Gallensteinen von 12% bei homozygoten und 6% bei dizygoten Zwillingen [8]. Anhand eines mathematischen Modells wurde die Bedeutung des genetischen Hintergrundes für die Gallensteinentwicklung mit etwa 25% angegeben, 75% entfallen auf Umweltfaktoren.

Einzelne Gendefekte und Gallensteinbildung

In einer kleinen Patientenzahl konnten bisher einzelne genetische Varianten einer Prädisposition zur Gallensteinbildung zugeordnet werden. So fanden sich bei jungen Patienten mit symptomatischer rezidivierender Cholezystolithiasis und intrahepatischem Sudge bzw. mit Mikrolithiasis Nonsense- und Missense-Mutationen im *ABCB4*-Gen, dessen Genprodukt MDR3 das biliäre Phospholipid Phosphatidylcholin in die kanalikuläre Galle transloziert [9]. Da der Phospholipidgehalt in der Galle deutlich vermindert ist, wird diese Form auch als «low phospholipid-associated cholelithiasis» (LPAC-Syndrom) bezeichnet. Homozygote *ABCB4*-Mutationen, die zu einem kompletten Verlust des Proteins führen, resultieren in der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase Typ 3 und gehen mit einer frühkindlichen Leberzirrhose einher.

Homozygote Mutationen im *CYP7A1*-Gen, dessen Genprodukt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der klassischen Gallensäuresynthese katalysiert, führen zu Hypertriglyzeridämie und Hypercholesterinämie und sind mit einem gehäuften Auftreten von Gallensteinen assoziiert [7].

Mutationen im ilealen Gallensäuretransporter ASBT (*SLC10A2*-Gen) können zur Malabsorption von Gallensäuren im terminalen Ileum mit einem vermehrten Übertritt in das Kolon führen. Ähnlich wie bei Gallensäuremalabsorptionssyndromen anderer Ursache ist unter diesen Bedingungen die Resorption von unkonjugiertem Bilirubin erhöht, so dass auch vermehrt Bilirubin in die Galle sezerniert und die Bildung von Pigmentgallensteinen gefördert wird. Möglicherweise sind Mutationen im Cholezystokinin-A-Rezeptor-Gen durch die Beeinträchtigung der Gallenblasenmotilität mit dem Auftreten von Gallensteinen assoziiert.

Polygene Cholezystolithiasis

Um «lithogene» Gene (sog. «lith genes»), die zur Entwicklung von Gallensteinen prädisponieren, zu erkennen, wurden umfangreiche Studien mit Inzuchtmäusen durchgeführt. AKR-Mäuse, die sich unter einer lithogenen Diät als gallensteinresistent zeigen, wurden mit C57L-Mäusen, die anfällig für Gallensteine sind, verglichen. Mittels Kopplungsanalysen wurden in den verschiedenen Mausinzuchtstämmen pathophysiologisch relevante Gallensteingene, sogenannte «quantitative trait loci», identifiziert und lokalisiert. Auf

diese Weise konnte eine murine Gallensteinarte mit lithogenen (Lith-)Loci erstellt werden [10]. Bisher wurden über 20 solcher Lith-Loci mit verschiedenen Kandidatengenen wie zum Beispiel hepatozellulären Transportproteinen, Enzymen der Cholesterinhomöostase und nukleären Rezeptoren identifiziert, die zur Cholesterinsteinbildung prädisponieren. Inwieweit diese Erkenntnisse an Mäusen auf das genetische Risiko beim Menschen übertragen werden können, muss nun in Folgestudien geklärt werden.

Humane Assoziationsstudien

Über humane Assoziationsstudien soll versucht werden, einen direkten Zusammenhang zwischen Gallensteinphänotypen und einzelnen Genen aufzudecken. Vielfach untersucht wurden insbesondere Polymorphismen in Isoformen des Apolipoproteins E (ApoE). ApoE ist Bestandteil der LDL und VLDL und als Ligand für den LDL-Rezeptor und das LRP von entscheidender Bedeutung für die Aufnahme dieser Lipoproteinpartikel in die Zelle. Die verschiedenen Isoformen besitzen eine unterschiedliche Affinität für die Bindung an die Rezeptoren und führen somit zu einer unterschiedlich starken Aufnahme der Lipoproteine in die Zelle. In früheren Studien wurde eine Assoziation des ApoE4-Allels mit der Cholesterincholelithiasis gezeigt, andere Untersuchungen konnten diese Ergebnisse allerdings nicht bestätigen [7]. Eine mögliche Erklärung für die Assoziation mit ApoE-Polymorphismen wäre die gesteigerte hepatische Cholesterinaufnahme über Chylomikronen beim Vorliegen der ApoE4-Isoform. ApoE2-Isoformen weisen kein erhöhtes Gallensteinrisiko auf.

In einer finnischen Kohorte waren Polymorphismen des CETP-Gens (Cholesterinestertransferprotein) mit tiefen HDL- und erhöhten VLDL-Konzentrationen im Serum sowie mit der Gallensteinprävalenz assoziiert [11].

Untersuchungen an Inzuchtmäusen weisen auf einen Zusammenhang zwischen Polymorphismen des kanalikulären Cholesterintransporters *ABCG5/G8* und dem Auftreten von Cholesterinsteinen hin [12]. In dieser Arbeit wurde auch der nukleäre Rezeptor FXR, der unter anderem die Gallensäuresynthese kontrolliert, als möglicher genetischer Risikofaktor für die Gallensteinentstehung identifiziert. Aktuelle Untersuchungen scheinen die Assoziation zwischen *ABCG5/G8*-Polymorphismen und einem erhöhten Gallensteinrisiko auch in humanen Populationen zu bestätigen [13].

Zusammenfassung und Ausblick

Die Ursachen der Cholesterinsteinerkrankung sind multifaktoriell, es besteht wahrscheinlich in den meisten Fällen eine komplexe Interaktion von Umwelteinflüssen und verschiedenen

genetischen Faktoren. Eine entscheidende Rolle spielt die Cholesterinhypersekretion in die Galle. Faktoren, die zur Störung der Cholesterinhomöostase führen, sind daher für die Pathophysiologie der Cholesterinsteinbildung von besonderem Interesse. Über epidemiologische Untersuchungen, Familien-, Zwillings- und humane Assoziationsstudien sowie in Tierexperimenten konnten einige «lithogene» Gene entdeckt werden. Insbesondere Mutationen und Polymorphismen in Syntheseenzymen und Transportproteinen des Cholesterin- und Gallensäurenmetabolismus wurden identifiziert. Für eine kleine Subgruppe der Cholesterinsteinpatienten mit rezidivierender Cholezystolithiasis und intrahepatischem Sudge konnten Mutationen im *ABCB4*-Gen, dem kanalikulären Phospholipidtransporter, als Ursache gefunden werden. Die Identifizierung dieser Patienten mit dem sogenannten LPAC-Syndrom ist von therapeutischer Relevanz, da sie von einer Therapie mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) profitieren können. Weitere Studien sind nötig, um die Bedeutung

von Polymorphismen, beispielsweise des kanalikulären Cholesterintransporters *ABCG5/G8*, zu beurteilen. Die Hemmung der intestinalen Cholesterinresorption, beispielsweise durch Ezetimib, wird bereits als therapeutisches Prinzip bei der Hypercholesterinämie eingesetzt. Inwieweit hierdurch auch eine (Sekundär-)Prophylaxe von Cholesteringallensteinen möglich sein könnte, ist derzeit unklar. Zur Reduktion der intestinalen Cholesterinresorption könnten auch synthetische Liganden des nukleären Rezeptors LXR, der die Expression der Cholesterineffluxpumpe *ABCG5/G8* in intestinalen Epithelzellen induziert, verwendet werden. Durch immer detailliertere Erkenntnisse zur Physiologie und Pathophysiologie der Gallensäuren- und Cholesterinhomöostase liegt die Zukunft der Gallensteinforschung in der Entwicklung neuer Therapie- und Präventionsmöglichkeiten der Cholezystolithiasis.

Teil 2 dieses Artikels zur *Klinik und Therapie* der Cholelithiasis erscheint im nächsten Heft des «Schweizerischen Medizin-Forums».

Literatur

- 1 Paumgartner G, Sauerbruch T. Gallstones: pathogenesis. *Lancet*. 1991;338:1117–21.
- 2 Wang DQ, Zhang L, Wang HH. High cholesterol absorption efficiency and rapid biliary secretion of chylomicron remnant cholesterol enhance cholelithogenesis in gallstone-susceptible mice. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1733:90–9.
- 3 Brink MA, Slors JF, Keulemans YC, Mok KS, De Waart DR, Carey MC, Groen AK, et al. Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;116:1420–7.
- 4 Zanlungo S, Rigotti A, Nervi F. Hepatic cholesterol transport from plasma into bile: implications for gallstone disease. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15:279–86.
- 5 Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology*. 2004;126:322–42.
- 6 Eloranta JJ, Kullak-Ublick GA. Coordinate transcriptional regulation of bile acid homeostasis and drug metabolism. *Arch Biochem Biophys*. 2005;433:397–412.
- 7 Lammert F, Sauerbruch T. Mechanisms of disease: the genetic epidemiology of gallbladder stones. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:423–33.
- 8 Katsika D, Grjibovski A, Einarsson C, Lammert F, Lichtenstein P, Marschall HU. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs. *Hepatology*. 2005;41:1138–43.
- 9 Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology*. 2001;120:1459–67.
- 10 Lyons MA, Wittenburg H. Cholesterol gallstone susceptibility loci: a mouse map, candidate gene evaluation, and guide to human LITH genes. *Gastroenterology*. 2006;131:1943–70.
- 11 Juvonen T, Savolainen MJ, Kairaluoma MI, Lajunen LH, Humphries SE, Kesaniemi YA. Polymorphisms at the apoB, apoA-I, and cholesteryl ester transfer protein gene loci in patients with gallbladder disease. *J Lipid Res*. 1995;36:804–12.
- 12 Wittenburg H, Lyons MA, Li R, Churchill GA, Carey MC, Paigen B. FXR and ABCG5/ABCG8 as determinants of cholesterol gallstone formation from quantitative trait locus mapping in mice. *Gastroenterology*. 2003;125:868–81.
- 13 Acalovschi M, Ciocan A, Mostean O, Tirziu S, Chiorean E, Keppeler H, Schirin-Sokhan R, et al. Are plasma lipid levels related to ABCG5/ABCG8 polymorphisms? A preliminary study in siblings with gallstones. *Eur J Intern Med*. 2006;17:490–4.

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med. G. A. Kullak-Ublick
 Klinik für Klinische
 Pharmakologie und Toxikologie
 UniversitätsSpital Zürich
 Rämistrasse 100
 CH-8091 Zürich
gerd.kullak@usz.ch