

Aus der Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie  
des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf,  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Nib Soehendra

**Hepaticolithiasis  
und ihre Behandlung durch  
Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von

**Mike Soehendra**  
aus Hamburg

Angenommen von dem Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs  
Medizin der Universität Hamburg

Sprecher:

Referent:

Korreferent:

Gewidmet meiner Mutter Lyna in Liebe

	4
<i>Allgemeines</i> _____	6
<i>Hepaticolithiasis</i> _____	12
<b>Definition &amp; Diagnostik</b> _____	12
<b>Symptome der Hepaticolithiasis</b> _____	15
<b>Pathogenese</b> _____	16
<b>Komplikationen der unbehandelten Hepaticolithiasis</b> _____	17
<i>Therapie der Hepaticolithiasis unter besonderer Berücksichtigung der ESWL</i>	18
<b>Perkutan-transhepatische Cholangiographie und Drainage (PTCD):</b> _____	20
<b>Intrakorporale elektrohydraulische Lithotripsie</b> _____	21
<b>Perorale Lithotripsie</b> _____	21
<b>Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL)</b> _____	22
<b>Anästhesie/ Analgesie:</b> _____	27
<b>Indikation:</b> _____	28
<i>Zielsetzung</i> _____	30
<i>Patienten &amp; Methodik</i> _____	32
<b>Patienten</b> _____	32
<b>Datenquellen &amp; Merkmale</b> _____	33
<i>ESWL- Technik</i> _____	34
<b>Beschreibung des Lithostar Plus:</b> _____	34
<b>ESWL- Behandlung</b> _____	36
<i>Ergebnisse</i> _____	37
<b>Altersverteilung</b> _____	37

<b>Steinanzahl</b>	<b>38</b>
<b>Lokalisation der intrahepatischen Steine</b>	<b>39</b>
<b>Biliäre Begleiterkrankungen</b>	<b>39</b>
<b>Symptomatik</b>	<b>40</b>
<b>Labor</b>	<b>41</b>
<b>Vorbehandlungen</b>	<b>42</b>
<b>Extrahepatische Gallensteine</b>	<b>42</b>
<b>ESWL- Behandlung</b>	<b>43</b>
<b>Behandlungsergebnisse:</b>	<b>43</b>
<b>Verträglichkeit/ Sicherheit</b>	<b>44</b>
<b>Langzeitergebnisse</b>	<b>45</b>
<b><i>Diskussion</i></b>	<b>47</b>
<b><i>Zusammenfassung</i></b>	<b>79</b>
<b><i>ANHANG:</i></b>	<b>82</b>
<b>Laborwerte vor der Behandlung</b>	<b>82</b>
<b>Laborwerte nach der Behandlung</b>	<b>83</b>
<b><i>Abbildungsverzeichnis</i></b>	<b>84</b>
<b><i>Tabellenverzeichnis</i></b>	<b>84</b>
<b><i>Literaturverzeichnis</i></b>	<b>85</b>

## Allgemeines

Schon in der Literatur des 16. und 17. Jahrhunderts wurden einzelne Fälle intrahepatischer Gallensteine beschrieben, so berichtet uns RUFANOV<sup>1</sup>. Der Baseler Chirurg Ludwig Georg COURVOISIER (1843 bis 1918) hatte bis zum Jahre 1890 bereits 50 Fälle von Hepaticolithiasis gesammelt (zitiert bei BEST<sup>2</sup>), der erste detaillierte Bericht über dieses Leiden stammt allerdings von VACHEL und STEVENS aus dem Jahre 1906<sup>3</sup>.

Es wird zwischen einer primären und sekundären Hepaticolithiasis unterschieden. Bei der primären Hepaticolithiasis entstehen die Steine direkt in den intrahepatischen Gallengängen, bei der sekundären dagegen in den extrahepatischen Gallengängen, von wo sie erst später in die intrahepatischen Gänge gelangen.

Während die Hepaticolithiasis in den westlichen Ländern eine eher seltene Krankheit darstellt, tritt sie in den Ländern Asiens häufiger auf (z.B. in Taiwan, China, Hong Kong, Japan, Korea, etc.). Taiwan zeigte nach den demographisch verfügbaren Daten der letzten Jahrzehnte stets den höchsten relativen Anteil von intrahepatischen Steinen an Gallensteinleiden insgesamt. Einige Zentren berichteten über eine relative Prävalenz von über 50%.

So schrieben NAKAYAMA et al. 1986:

*“... the highest relative prevalence, i.e., the proportion of hepaticolithiasis in all gallstone cases undergoing biliary tract surgery, was found in Taiwan, 53,5%...”<sup>4</sup>.*

In einer landesweiten Studie zu diesem Thema in Taiwan relativierten SU et al. jedoch solche Zahlen. Sie fanden unter 17,182 Gallensteinpatienten insgesamt 3,486 mit intrahepatischen Steinen, entsprechend einem relativen Prävalenz von 20,3 %<sup>5</sup>.

Als SCHULMAN bei zwölf Patienten in Südafrika intrahepatische Steine fand, beschrieb er diese als *“biliary calculi of a non-western pattern”*<sup>6</sup>. Dies mag einen Hinweis geben auf die Seltenheit der Hepaticolithiasis in nicht- asiatischen Ländern.

NAKAYAMA et al. wiesen in ihrer retrospektiver Studie über das Auftreten der Hepaticolithiasis in Ostasien auf folgende Unterschiede zwischen Europa und dem amerikanischen Kontinent im Vergleich zu Asien hin.

*„During his trip to East Asia in 1959, Walters, of the Mayo Clinic, was quite impressed by the distinct features of cholelithiasis prevailing there (Walters, JAMA, 1961). Instead of finding cholesterol gallstones usually residing in the gallbladder, he noted that gallstones were often present in the intrahepatic and extrahepatic bile ducts and were mainly calcium bilirubinate stones. In such cases the gallbladder was frequently spared. Thus the incidence of Hepaticolithiasis seems to be much higher in most parts of East Asia than in the West”<sup>4</sup>.*

Auch zwischen asiatischen Ländern selbst und sogar zwischen bestimmten Regionen dieser Länder werden große Unterschiede beschrieben. Dazu NAKAYAMA weiter:

*„Even in East Asia itself, there seem to be differences in the incidence of Hepaticolithiasis, as illustrated by the extremely high prevalence in Taiwan. (...) We found that the relative prevalence differs considerably from area to area in Japan”.*

Auch SU et al. berichteten über große regionale Unterschiede:

*“... a geographic difference with a high prevalence of Hepaticolithiasis in the middle and southern part of this country (Taiwan) has been clearly demonstrated for years. This geographic difference was also reported in Japan and mainland China, and it was reconfirmed here during this nationwide cooperative study”<sup>5</sup>*

Diese großen regionalen Unterschiede sprechen gegen eine genetische Disposition als alleinige Ursache für die höhere Prävalenz intrahepatischer Steine in Asien.



**Tabelle 1: Prävalenz der Hepaticolithiasis in verschiedenen Ländern <sup>7</sup>**

Land	Autor	Jahr	Patientenzahl	%*
<b>Asien</b>				
Hong Kong	Cook et al.	1954	11	21.2
Hong Kong	Ong	1962	276	-
Hong Kong	Choi et al.	1982	164	-
Hong Kong	Ong	1986	22	3.1
Hong Kong	Fan et al.	1991	137	-
China	Huang	1976	19	38.0
Japan	Miyake	1913	6	10.7
Japan	Nakayama et al.	1980	1590	4.1
Japan	Nakayama	1982	59	5.3
Japan	Nakayama et al.	1986	31	4.6
Korea	Hur et al.	1963	21	18.3
Korea	Ming et al.	1966	17	17.0
Singapore	Ho	1973	18	5.7
Singapore	Foong	1986	11	1.7
Taiwan	Huang et al.	1981	27	47.4
Taiwan	Ker et al.	1981	163	51.7
Taiwan	Sheen	1986	170	53.5
<b>Europa</b>				
France	Courvoisier (zitiert von Best)	1891	50	-
France	Salembier	1975	44	-
Germany	Von Niemer (zitiert von Rufanov)	1891	5	-
Greece	Kutz et al.	1978	1	-
Italy	Simi et al.	1979	36	-
Italy	Okolicsany et al.	1982	2	-
Russia	Rufanov	1936	5	-
<b>Nordamerika</b>				
U.S.A.	Lewisohn	1916	1	-
U.S.A.	Phemister et al.	1939	10	-
U.S.A.	Bassler and Peters	1947	4	-
U.S.A.	Hicken et al.	1953	35	-
U.S.A.	Glenn and Moody	1961	4	-
U.S.A.	Pridgen et al.	1977	5	-
U.S.A.	Adison and Nagorney	1982	9	-
U.S.A.	Pitt et al.	1994	54	-

\*Anteil der Fälle mit Hepaticolithiasis an der Gesamtheit aller Cholelithiasis- Fälle

Studien aus Europa sind rar und berichten über sehr viel kleinere Fallzahlen. LINDSTRØM fand z.B. unter 763 Fällen von Cholelithiasis fünf intrahepatische Steine (Prävalenz 0,6%)<sup>8</sup>. In zwei Autopsieserien berichteten BEST und Beer über eine relative Inzidenz der Hepaticolithiasis von 6-8%<sup>9</sup>.

Es stellt sich die Frage, ob die Hepaticolithiasis tatsächlich eine eigene Entität darstellt, die sich völlig von der Choledocho- und Cholezystolithiasis abgrenzen läßt.

KIM et al schrieben 1995:

*„... chemical composition of intrahepatic brown pigment stones is not identical to that of brown pigment stones recovered from extrahepatic bile duct... Discriminant analysis (...) suggest that intrahepatic and extrahepatic brown pigment stones have separate pathological etiologies and chemical compositions“.*<sup>10</sup>

Noch im selben Jahr schrieb die gleiche Gruppe:

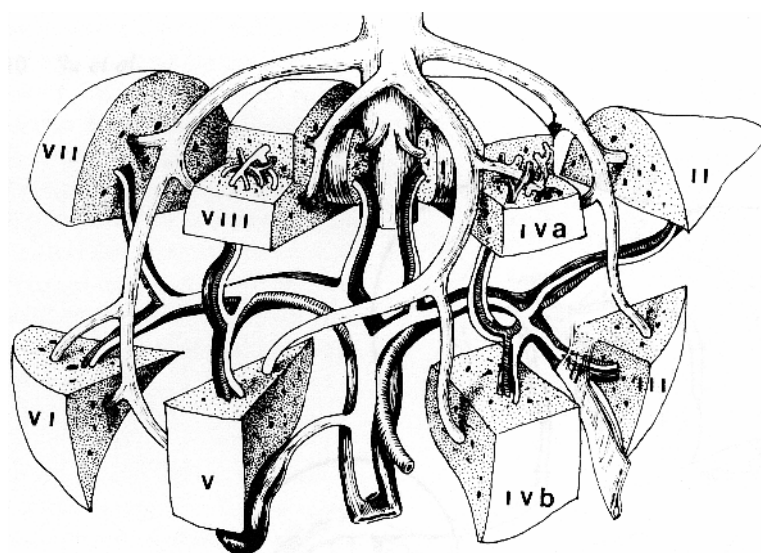
*„... in our study, 32% of all cases were intrahepatic mixed stones containing significant amounts of cholesterol (mean 46,6%). These observations are especially significant since 30-40 years ago the chemical composition of intrahepatic stones in Korea and Japan was almost exclusively calcium bilirubinate. These findings strongly indicate an evolutionary change in the type of primary intrahepatic stones. The presence of intrahepatic mixed stones may represent intermediate products in a transitional process from calcium bilirubinate to cholesterol stones. These changes have in part been attributed to the introduction of a Western type of diet and improvement of environmental hygiene“.*<sup>11</sup>

Diese und andere Berichte deuten darauf hin, daß die Ätiologie und damit die Frage, ob die Hepaticolithiasis tatsächlich eine eigene nosologische Entität darstellt, zur Zeit nur sehr unzureichend beantwortet werden kann.

## Hepaticolithiasis

### Definition & Diagnostik

Als intrahepatische Gallenwege soll hier bezeichnet werden der Anteil des Gallengangsystems, der sich proximal des Konfluens von Ductus hepaticus sinister und Ductus hepaticus dexter befindet. Diese intrahepatischen Gallengänge werden nun wiederum unterteilt in Hauptlebergängen (links und rechts), Segment- Gallengänge usw... , entsprechend der Klassifikation nach HEALEY und SCHROY<sup>12</sup>.



**Abb. 1** Lebersegmente mit Gefäßen

Bei der Diagnostik intrahepatischer Steine sollte zwischen intraduktalen Kalzifikationen, (d.h. intrahepatischen Steinen und Ausmauerungen der Gänge), und unspezifischen parenchymalen

Kalkeinlagerungen unterschieden werden.

LIN et al. schrieben dazu 1989:

*„A set of criteria are proposed for the diagnosis of intrahepatic stones: (A) dilated intrahepatic duct; (B) pneumobilia; or (C) 2 or more of the following: (1) common hepatic duct more than 6 mm in diameter, (2) multiple lesions in one lobe, (3) left lobe involvement, and (4) elevated serum alkaline phosphatase. The sensitivity, specificity, and overall accuracy were 97.5%, 88.9%, and 95.9, respectively. The criteria help in the selection of patients for evaluation of intrahepatic stones”.*<sup>13</sup>

Entscheidend bleibt natürlich der positive Steinnachweis mittels bildgebender Verfahren. Als solche kommen neben dem Ultraschall und der Computertomographie auch die Magnetresonanztomographie und die Endoskopisch- retrograde Cholangiographie (ERC) zur Anwendung.

Wichtig ist bei Patienten mit intrahepatischen Steinen auch eine mögliche Bakterioblie mit den klinischen Zeichen einer akuten, rezidivierenden oder chronischen Cholangitis. LEE et al. schrieben 1992 zum epidemiologischen und klinischen Gewicht dieser zusätzlichen Komplikation des intrahepatischen Steinleidens:

*“One hundred and twenty-eight patients (68.8 %) had positive bile culture. The cultured species varied from 1 to 6 with an average of 2.3 species from each specimen. The culture rate was highest in the intrahepatic stone group with a culture rate of 95 %...”.*

Eine Bakterioblie ist insofern von Bedeutung, als daß die perioperative Komplikationsrate bei Eingriffen an den Gallengängen bei Patienten mit unzureichend behandelter Bakterioblie höher ist:

*„... if peri-operative antibiotics were effective against the cultured bacteria specimens, the complications rate was 16,9%; if not, the complication rate was 85,3%”<sup>14</sup>.*

Betroffen sind Patienten jeden Alters. Einige Studien zeigten einen Häufigkeitsgipfel um 60-70 Jahre.<sup>15</sup>

Es hat sich gezeigt, daß der relative Anteil von intrahepatischen Steinen mit den Jahren leicht abgenommen hat. Die absolute Zahl der behandelten Fälle hat aber, wie bei allen Arten von Gallensteinleiden zugenommen. Dies ist eine Tatsache, die sich möglicherweise durch die verbesserte Diagnostik erklären läßt.

### Symptome der Hepaticolithiasis

Die Symptome der Hepaticolithiasis lassen sich gut durch die Charcot'sche Trias (Jean Martin CHARCOT, Neurologe, Paris 1825-1893) beschreiben . Symptomkonstellation:

- Rechtsseitiger Oberbauchschmerz,
- Ikterus und
- Fieber.

Zu beachten ist die Unterscheidung zur Charcot'schen Trias (Nystagmus, Intentionstremor und skandierende Sprache), die in Deutschland üblicherweise zur Beschreibung der Multiplen Sklerose benutzt wird.

Im Labor finden sich oftmals Veränderungen der Cholestase-Parameter. Als empfindlichster unter diesen gilt der Wert für die GGT, deren negativ prädiktiver Wert (Aussagewert der normalen GGT) bei 0,99 liegt. Demzufolge schließen normale GGT- Werte eine Leber-Gallenwegserkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit aus.<sup>16</sup> Auch die Transaminasen GOT und GPT sind sensible Indikatoren einer Leber-Gallenwegserkrankung. Der negative prädiktive Wert der GPT beträgt 0,98, die GOT ist weniger aussagekräftig<sup>17</sup>. Weitere Indikatoren sind das Bilirubin und die alkalische Phosphatase als Zeichen eines posthepatischen Stauungsikterus, sowie unter Umständen das

C-reaktives Protein und die Leukozyten-Zahl als allgemeine Entzündungsparameter.

#### Pathogenese

Der genaue pathophysiologische Entstehungsmechanismus der Hepaticolithiasis ist noch nicht aufgeklärt.

Zu den diskutierten Pathomechanismen gehören Strikturen<sup>18,19</sup> und Bakteriobilie<sup>20,21</sup>. Einige Studien beschreiben den Zusammenhang zwischen Infektionen mit bestimmten Parasiten (*Ascaris lumbricoides* und *Clonorchis sinensis*) und dem Auftreten von intrahepatischen Steinen<sup>22,23,24</sup>.

Jaques CAROLI beschrieb erstmals 1958 eine angeborene Dysplasie der Gallengangswände, bei der es zu Dilatationen, Stase und Konkrementbildung kommen kann<sup>25</sup>.

Auch die Ernährung kann bei der Pathogenese der Hepaticolithiasis eine Rolle spielen. KIM et al.<sup>26</sup> wiesen 1995 auf eine Erhöhung der Glukoronidase, NAGASE et al.<sup>27</sup> auf einen verringerten Gallenfluß als mögliche Ursache für die vermehrte Bildung intrahepatischer Steine hin. Als seltenere Ursachen wurden, neben anatomischen Variationen<sup>28</sup>, noch Stoffwechseldefekte<sup>29</sup> und eine verringerte Aktivität des Apolipoprotein A-1 diskutiert<sup>30</sup>.



### Komplikationen der unbehandelten Hepaticolithiasis

Das klinische Gewicht und damit die Bedeutung der Hepaticolithiasis liegt in ihrer Komplikationsträchtigkeit<sup>31</sup>.

Die Hepaticolithiasis ist eine Erkrankung, die unbehandelt zu schweren Komplikationen führen kann (Tabelle 2).

**Tabelle 2 Mögliche Komplikationen einer unbehandelten Hepaticolithiasis**

Biliäre Sepsis
Infektionen mit daraus resultierenden Mikroabszessen, portalen Thrombophlebitiden und Fistelbildung in das umgebende Gewebe
Bei wiederholter Infektion: biliäre Strikturen, Leberfibrose
Endstadium: Leberzirrhose, portale Hypertension und Blutungen

Die akute Cholangitis als Folge von intrahepatischen Steinen ist eine schwerwiegende Komplikation, deren Operationsletalität BOEY et al.<sup>32</sup> mit 20%- 40% angaben.

CHU et al.<sup>33</sup> konnten zeigen, daß Abszesse im linken Leberlappen häufiger auf intrahepatische Steine zurückzuführen sind, als solche im rechten Leberlappen.

Einige Autoren vermuteten einen Zusammenhang zwischen der Hepaticolithiasis und dem Cholangiokarzinom. So schrieben CHEN et al. 1989:

*„... chronic infection and the stasis of hepatolithiasis can lead to the development of mucosal adenomatous epithelial hyperplasia and bile duct carcinoma... hepatolithiasis does not provide the sole carcinogenic stimulus leading to malignancy... Bile duct carcinoma arising in*

*association with hepatolithiasis is probably the cumulative result of several etiologic agents... “<sup>34</sup>*

Die beschriebene Inzidenz variierte zwischen 2,4% und 10% (CHEN et al. 2,4% 1989; KOGA 4,9% 1984<sup>35</sup>; CHIJIWA et al: 7,3% 1993<sup>36</sup> ; OHTA 10% 1984<sup>37</sup>). Aufgrund der sehr kleinen Patientenstichproben ist ein ursächlicher Zusammenhang nur hypothetisch zu formulieren.

## Therapie der Hepaticolithiasis

### unter besonderer Berücksichtigung der ESWL

Da es sich bei der Hepaticolithiasis um eine in westlichen Ländern eher selten vorkommende Erkrankung handelt, sind die Erfahrungen bei der Behandlung dieses Leidens in der Regel gering.

Zur Behandlung der Hepaticolithiasis stehen je nach Situation, d.h. Ausmaß des Befalls und der individuellen und lokalen Kompetenz, verschiedene therapeutische Optionen zur Verfügung. Diese lassen sich grob in operative, nicht- operative und kombinierten Therapieansätze unterteilen (Tab. 3).

**Tabelle 3 Behandlungsansätze bei der Hepaticolithiasis**

<b>Behandlungsansatz:</b>	<b>Therapieziel:</b>
<b>Operative Behandlungsmethoden</b>	
Choledochotomie mit Steinextraktion	Kurativ/ palliativ
Sphinkteroplastik mit Steinextraktion	Kurativ/ palliativ
Choledochoduodenostomie mit/ ohne Steinextraktion	Kurativ/ palliativ
Choledocho- oder Hepaticojejunostomie mit/ ohne Stent- Einlage	Kurativ/ palliativ
Leberresektion bzw. Lebertransplantation	Kurativ
<b>Nicht- operative Behandlungsmethoden</b>	
Transpapilläre/perkutan- transhepatische cholangioskopisch mit/ohne Stent- Einlage	Kurativ/ palliativ
elektrohydraulische Lithotripsie	Kurativ/ palliativ
orale Lyse-Therapie und	palliativ
Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL).	Kurativ/ palliativ

Perkutan- transhepatische Cholangiographie und Drainage (PTCD):

Bei diesem Verfahren wird unter Ultraschallkontrolle eine Punktionsnadel in einen gestauten intrahepatischen Gallengang eingeführt. Über einen Führungsdraht wird anschließend ein Drain angelegt, über den die gestaute Gallenflüssigkeit abfließen kann. Dieses Verfahren wird von einigen Kliniken als präinvasiver Schritt zunächst zur Versorgung von Patienten mit Zeichen einer akuten Cholangitis mit und ohne Schockzeichen genutzt<sup>38</sup>. Nach entsprechender klinischer Besserung folgte dann eine definitive chirurgische Versorgung. Strikturen, eingeklemmte oder zahlreiche Steine erschweren die Behandlung auf Grund der engen anatomischen Verhältnisse bei dieser wie bei allen transhepatischen Vorgehen.

MAETANI et al. (1993) stellten eine Variante der perkutanen transhepatischen Vorgehensweise vor. Sie benutzten eine Rendezvous-Technik, bei der sie eine PTCD des Gallenganges sowohl proximal als auch distal der Striktur durchführten. So war es ihnen möglich, auch schwere Strikturen der intrahepatischen Gallengänge mittels eines Führungsdrahtes zu überwinden und diese mit Ballonkatheter oder Bougies aufzudehnen, um vorhandene Steine zu entfernen. Dieses Verfahren ist v.a. zur Überwindung von engen Strikturen entwickelt worden, bedeutet aber wegen des zweifachen invasiven Eingriffs auch eine Mehrbelastung für den Patienten.<sup>39</sup>

### Intrakorporale elektrohydraulische Lithotripsie

Über den Arbeitskanal eines Choledochoskops kann eine elektrohydraulische Lithotripsie (EHL-)Sonde eingeführt werden. Der Gallengang wird mit einer Kochsalzlösung gespült, damit die Elektroden der Sonde ständig in einem flüssigen Milieu gehalten wird. Unter Sichtkontrolle wird die Sonde dann mit dem Stein in Berührung gebracht. Die Sonde ist in der Lage, einen elektrischen Funken mit einer sehr hohen Spannung zu erzeugen (Maximum 5000 V<sup>40</sup>). Dieser Funke führt über eine plötzliche Gasausdehnung zu einer hydraulischen Stoßwelle, die unter optimalen Bedingungen den Stein zertrümmert. BONNEL et al.<sup>41</sup> beschrieben bei dieser Vorgehensweise Schwierigkeiten, das Endoskop in den distalen intrahepatischen Gallengängen gut zu positionieren. Steine in Gallengängen mit weniger als 5 mm Durchmesser konnten nicht behandelt werden. In dieser Studie kam es bei 3 von 23 Fällen zu einer Perforation eines intrahepatischen Ganges mit darauf folgenden Cholangitiden, die in einem Fall tödlich verlief.

### Perorale Lithotripsie

JAKOBS et al.<sup>42</sup> berichteten über die Behandlung von 11 Patienten mit Hepaticolithiasis durch eine peroral durchgeführte Lithotripsie mittels eines Rhodamin-Farb-Lasers mit integrierten System zur Unterscheidung von Steinen und organischem Gewebe. Der Laser mußte

meist durch ein Mother- Babyscope- System unter Sicht plaziert werden. In etwas über 60% der Fälle konnte eine Steinfreiheit erzielt werden. Die Autoren meinten, daß ein transhepatischer Zugang geeigneter wäre, um den Laser optimal in Position zu bringen.<sup>42</sup>

Eine nicht- invasive Methode mit perkutaner Energieapplikation ist die

Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL)

Sie ist Gegenstand der hier vorgestellten Verfahrens- und Ergebnisanalyse.

Nach mehrjährigen Erfahrungen in der Behandlung von Nierensteinen wurde 1983 erstmalig von einer tierexperimentellen Anwendung der Extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie zur Behandlung von Gallensteinen berichtet<sup>43</sup>.

Im Jahre 1985 behandelten Sauerbruch und Mitarbeiter zum ersten Mal vierzehn Patienten, die unter Gallensteinen litten, mit der ESWL. Von der ursprünglichen Patientenstichprobe von 201 wurden 187 Patienten ausgeschlossen

*("... stones too large or too numerous, calcified stones, non-functioning gallbladder, inability to visualize the bile ducts by retrograde cholangiography, concurrent common bile duct stones, inadequate localization of the stones by ultrasound, preoperative physical status or refusal of the procedure by the patient")*

In Allgemeinnarkose lagen die Patienten in einer mit Wasser gefüllten Wanne<sup>44</sup>. Im Jahre 1988 berichten dann aus der gleichen Gruppe SACKMANN et al. über die Ergebnisse der ESWL bei 175 Patienten mit Gallenblasensteinen<sup>45</sup>.

Bei der ESWL werden Gallensteine durch Stoßwellen zertrümmert, die außerhalb des Körpers erzeugt werden. Es handelt sich dabei um longitudinale akustische Wellen mit einer steilen positiven Druckanstieg und einem langsameren Druckabfall.

Die benötigten Schallwellen können auf drei unterschiedliche Arten produziert werden.

- Elektrohydraulisch (Unterwasser- Funkentladung)
- Piezoelektrisch und
- Elektromagnetisch

Bei allen Systemen müssen die erzeugten Druckwellen in einem Fokusbereich gebündelt werden. Dieser unterscheidet sich in seiner Größe bei den drei genannten Systemen. Den kleinsten Fokus weist das piezoelektrische System mit 17 mal 3 mal 3 mm auf. Der elektromagnetische Wandler hat mit 50 mal 7 mal 4 mm einen erheblich größeren Fokus. In diesem Fokusbereich entstehen Drücke von 500-1500 bar.

Zur Fokussierung wird:

- eine schalloptische Sammellinse
- eine selbstfokussierende Quelle oder
- ein ellipsenförmiger Reflektor benutzt.

Bei elektrohydraulischen Systemen wird in einem flüssigen Medium durch Plasmaexplosion ein elektrischer Funke erzeugt. Dadurch entsteht eine sich sehr schnell ausdehnende Dampfmenge, die zu einer Druckwelle führt. Diese wird durch einen elliptischen Reflektor fokussiert. Dieses war das Pionierverfahren, nach dem die ersten Stoßwellenlithotripter funktionierten.

Piezoelektrische Systeme beruhen auf der von J. und P. CURIE 1880 entdeckten Erscheinung, daß Quarzkristalle sich unter Druck elektrisch aufladen. Umgekehrt dehnen sich bestimmte Kristalle aus, wenn ein elektrischer Strom angelegt wird. Dadurch entsteht eine Welle, die selbstfokussiert ist, indem viele Kristallelemente auf der Innenseite eines sphärischen Tellers angeordnet werden, die dann alle auf den Fokusbereich zielen. Alternativ können die Wellen auch durch eine akustische Linse fokussiert werden.

Elektromagnetische Systeme benutzen eine elektromagnetische Spule, die auf einer Platte montiert ist. Daneben befindet sich eine isolierte Metallmembran. Diese Spule wird unter Strom gesetzt und erzeugt daraufhin ein rasch ansteigendes magnetisches Feld. Dieses ruft in der



Metallplatte Wirbelströme hervor, die ihrerseits ein, dem magnetischen Feld der Spule entgegen gerichtetes Magnetfeld erzeugen. Die Membran wird abgestoßen und gibt den mechanischen Impuls an eine angrenzende Wassersäule ab. Die so erzeugte Welle wird anschließend durch eine bikonkave akustische Linse gebündelt.

Je nach Meßmethode unterscheiden sich die angegebenen Druckamplituden. Es können bis zu 3000 Bar Maximaldruck erzeugt werden, doch schon mit zehnmal niedrigeren Druck kommt es zur Steinertrümmerung. Bei der Steinbehandlung kommt es also darauf an, einen Druck zu finden, der für eine Zertrümmerung in angemessener Zeit gerade noch ausreichend ist.

Das Austrittsfeld der Druckwellen bezeichnet man als Apertur. Je kleiner die Apertur, desto höher ist die Leistungsdichte an der Eintrittsstelle in den Körper und dementsprechend das Schmerzempfinden der Patienten. Mit Größe der Apertur nimmt zwar der empfundene Schmerz ab, jedoch kommt es mehr und mehr zu Abschattungen durch umgebenes Gewebe. Die optimale Aperturgröße ist also immer ein Kompromiß zwischen möglichst geringen Schmerzempfinden und möglichst wenig Abschattung des Wellenfeldes<sup>46</sup>.

Das physikalische Wirkprinzip bei der Steinertrümmerung selbst ist noch nicht gänzlich erklärt. Neben der reinen Druckwirkung durch

Überlagerung der einzelnen Stoßwellen spielt vor allem der Begriff der Kavitation ("Höhlenbildung") eine Rolle. Zu unterscheiden ist hierbei die Kavitation innerhalb eines Steines von der Kavitation in der umgebenden Flüssigkeit. Innerhalb des Steines entsteht Kavitation durch eine Phasenumkehr bei Reflexion der Druckwelle an der Innenwand des Steines. Dabei erfährt die im Stein enthaltene Flüssigkeit Kavitation. Es bilden sich Gasblasen, deren anschließende Implosion den Stein zerreißen. In der umgebenden Flüssigkeit entsteht diese Blasenbildung durch eine ausreichend hohe Zugkomponente der Druckwelle. Die so entstehenden Mikroströmungen greifen dann die Oberfläche des Steines an (DELIUS et al. 1988<sup>47</sup>).

Die Ortung der Steine erfolgt durch Ultraschall oder Röntgen, wobei sich die Ultraschallortung mehr und mehr durchsetzt, da sie technisch weniger aufwendig ist und zudem keine Strahlenbelastung für den Patienten darstellt.

#### Einschluß- und Ausschlußkriterien

Die Kriterien, die eine Behandlung mittels ESWL unmöglich machen, werden von den behandelnden Instituten unterschiedlich eingeschätzt.

So schrieben LINDSTRØM et al. 1992:

*„Of all 41 patients referred for extracorporeal shock wave lithotripsy, three cases (7%) had to be excluded for anatomical reasons; in one, severe kyphosis made targeting impossible, and in two with intrahepatic stones lung tissue was in the shock wave path. In another patient extracorporeal shock wave lithotripsy induced cardiac arrhythmia after*

*600 shock waves at 15 kV, which is low energy, and the treatment was discontinued. This patient did not have a previous history of cardiac disease and recovered without any sequelae“.*<sup>48</sup>

MEYENBERGER et al. (1996) berichteten lediglich über eine Ultraschalluntersuchung des Abdomen, um Kontraindikationen wie ein Bauchaortenaneurysma oder Schwangerschaft auszuschließen.<sup>49</sup> Bei WENZEL et al. galt:

*„Als Kontraindikationen der ESWL wurden Gerinnungsstörungen oder die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern innerhalb der letzten 14 Tagen, sowie eine septische Cholangitis angesehen“.*<sup>51</sup>

Anästhesie/ Analgesie:

Die subjektive Schmerzbelastung des Patienten hängt ab von der Leistungsdichte an der Eintrittsstelle in den Körper. Überschreitet der Schmerz eine gewisse Grenze, so ist der Gebrauch von Anästhesie und/ oder Analgesie notwendig, um den Patienten zu schonen und eine optimale Positionierung zu gewährleisten. So schrieben MEYERBERGER et al, die Geräte der Firma Dornier benutzten:

*„Thirty-eight of the 54 patients were treated with epidural anaesthesia, nine patients under general anaesthesia, and seven patients with intravenous opiate analgesia. Patients requiring several sessions always received the same type of anaesthesia“.*<sup>49</sup>

Auch Ker et al benutzten ein elektrohydraulisches Gerät (Sonolith 3000) und verwendeten eine intravenöse Analgesie, verzichteten jedoch auf eine Prämedikation, um eine optimale Mitarbeit der Patienten bei der Lagerung in dem Wasserbad zu erleichtern:

*„The patients were not premedicated, so that they could cooperate in the positioning required for successful therapy. When they were in the correct position, Demerol (0,5 mg/kg) was injected intravenously for anesthesia and relieve the tension of the patient“.*<sup>50</sup>

WENZEL et al. behandelten 5 Patienten mit Hepaticolithiasis

*„Die ESWL erfolgte ausnahmslos unter Opioid- Analgesie. Die intrahepatischen Konkremeente ließen sich überwiegend sonographisch gut differenzieren und wurden daher bevorzugt unter Ultraschallsicht im GM1 therapiert“ (Bei dem GM1 handelte es sich um einen „Prototyp-Gallelithotripter GM1 „Badewanne“).*<sup>51</sup>

BINMÖLLER et al. Aus der hiesigen Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie berichteten 1993, daß sie zur ESWL von Gallensteinen weder Anästhesie, Sedation, noch adjuvante Chemolitholyse benötigten. Sie verwendeten ein elektromagnetisches Gerät der Firma Siemens.<sup>52</sup>

**Steinart:** KER et al. wiesen 1993 darauf hin, daß die Zusammensetzung der zu behandelnden Steine einen Einfluß auf die Ergebnisse haben:

*„We conclude that calcium bilirubinate stones (found mostly in the intrahepatic duct) are more readily fragmented than cholesterol stones, which are common in the gallbladder in Western countries“.*<sup>53</sup>

**Indikation:**

Die ESWL kam in den meisten Studien zum Einsatz, wenn die endoskopischen Extraktionsversuche ohne Erfolg geblieben waren.

LINDSTRØM et al sagten dazu 1992:

*„Endoscopic stone removal had failed in the 34 patients and the presumed risk of extracorporal shock wave lithotripsy was considered as less than that of surgery”.*<sup>48</sup>

Binmöller et al. behandelten die Patienten nach einem Therapie-Algorithmus, bei dem zehn Patienten mit intrahepatischen Steinen mittels ESWL behandelt wurden.

## Zielsetzung

Die Hepaticolithiasis ist eine schwerwiegende Erkrankung, deren Ätiologie trotz mannigfacher Deutungsansätze noch immer im Unklaren liegt. Vielfältig wie die Erklärungsversuche sind auch die therapeutischen Ansätze. Die meisten Therapieformen sind zur Zeit mit mehr oder weniger aufwendigen chirurgischen Eingriffen verbunden. Von der offenen Leberresektion bis zu dem operativen Einlage eines Drains als Vorbereitung auf eine cholangioskopische Behandlung, bringen alle invasiven Techniken ein Operationsrisiko und eine Belastung für den behandelten Patienten mit sich, die bei den meist älteren, multimorbiden Patienten besonders hoch ist.

Ein Vergleich mit den Resultaten anderer Studien soll zeigen, ob die ESWL, nach dem von uns verwendeten Verfahren, einen berechtigten alternativen Behandlungsweg darstellt.

Konkretes Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Analyse des Leistungsprofil der ESWL- Behandlung von Patienten mit intrahepatischen Steinen aus der Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie des Universitätsklinikums Eppendorf. Zielkriterien der Behandlung sind: Die Fragmentierungsrate und Eliminierungsquote, sowie der Therapieaufwand gemessen an den Zahl der Behandlungssitzungen, Impulszahlen und Energiestärke.

Das Sicherheitsprofil des Verfahrens wird anhand der Komplikationshäufigkeit, -art, die Zahl der Abbrüche wegen Schmerzen und der assoziierten Spätfolgen beschrieben.

Die Mittel- und Langzeitanalyse gibt Anhalt über die Konstanz der Therapieerfolge. Sie dient v.a. auch der Ermittlung von Steinrezidiven. In einem weiteren Analysenkomplex geht es um die Ermittlung von differentiellen Indikationskriterien und die Suche nach Krankheits- bzw. Patientenmerkmalen, die von der Behandlung durch ESWL besonders profitieren könnten.

## Patienten & Methodik

### Patienten

Eingeschlossen in diese Studie wurden alle Patienten, die zwischen September 1995 bis Juni 2000 in der Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie des Universitätsklinikums Eppendorf in Hamburg behandelt wurden.

**Einschlußkriterium** war das Vorhandensein von intrahepatischen Gallengangssteinen. Diese Diagnose wurde anhand der Anamnese, bildgebender Verfahren und Laboruntersuchungen gestellt.

Als bildgebende Verfahren zum Nachweis der intrahepatischen Steine wurden akzeptiert: Perkutane Sonographie, Computertomographie, die Kontrastmitteldarstellung durch ERC. In der Regel wurde der Steinnachweis durch Einsatz mehrerer Verfahren geführt.

**Ausschlußkriterien** waren nur das Vorhandensein von Gerinnungsstörungen und Schwangerschaft. Es mußte kein Patient aufgrund dieser Kriterien ausgeschlossen werden.



### Datenquellen & Merkmale

Die in dieser Studie erhobenen und ausgewerteten Daten wurden folgenden Quellen entnommen:

- Krankenakten der Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie des Universitätsklinikums Eppendorf (UKE)
- Krankenakten der Kliniken für Chirurgie, Innere Medizin und Pädiatrie des Universitätsklinikums Eppendorf
- Arztbriefe der zuweisenden Ärzte oder Kliniken
- Verlaufskontrolle durch schriftliche und telefonische Mithilfe der nachbehandelnden Ärzte und Kliniken

**Merkmale:** Folgende Daten wurden dokumentiert:

- Patientenmerkmale: Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht.
- Klinische Merkmale /Anamnese: Symptomatik, Diagnoseverfahren, Vorbehandlungen
- Steinzahl, - Lokalisation, - Größe
- ESWL: Zahl der Sitzungen, Behandlungsdauer, Impulszahl, Impulsstärke
- Labor (vor und nach der ESWL): Bilirubin, Leukozyten, CRP, GGT, SGOT, SGPT, AP, Amylase
- Zusätzliche Behandlung, Komplikationen, Abbruch, Klinik nach der Behandlung. Weiterbehandlung, Ergebniskonstanz.

Um die Ergebnisse besser beurteilen zu können, wurden die Patienten bzw. deren behandelnde Ärzte anhand eines Fragebogens (siehe Anhang) zum Verlauf der Erkrankung befragt. Bei Patienten, die ein weiteres Mal im UKE in Behandlung waren, wurde zusätzlich die neuen Krankenakten ausgewertet.

Als Behandlungsziel wurde die komplette Steinfreiheit, bestimmt durch den Ultraschallbefund und eine eventuell folgende ERC.

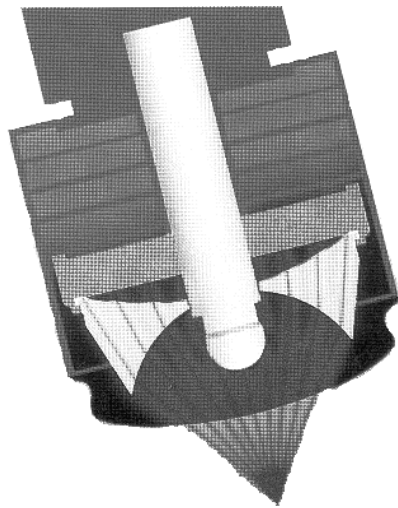
### **Statistische Auswertung**

Für die Analyse von Merkmalszusammenhängen wurden statistische Analysen mit Hilfe der Mehrfelder- Tests von McNemar vorgenommen. Als Signifikanzgrenze wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% bei zweiseitiger Fragestellung festgelegt.

### **ESWL- Technik**

Beschreibung des Lithostar Plus:

Es wurde ein modifizierter Lithostar Plus der Firma Siemens benutzt. Dieses Gerät erzeugt die Stoßwellen elektromagnetisch, die Fokussierung auf den Zielort erfolgt mittels einer akustischen Linse. Die Steine werden sonographisch geortet. Der dazu benötigte Schallkopf befindet sich in einer Aussparung im Zentrum des Stoßwellen erzeugenden Schwingungssystems. Der Ultraschallapplikator ist um seine Achse drehbar und entlang seiner Achse verschiebbar. Es wird ein 3,5 MHz Schallkopf verwendet (siehe Abb. 2).



**Abbildung 2 ESWL- Schallkopf mit sonographischer Ortung „inline“<sup>46</sup>**

Im Unterschied zu einem Standardgerät besitzt das Gerät eine vollbewegliche Patientenliege und einen elektronisch sehr fein justierbaren Applikator. Durch diese Modifikationen kann der zu behandelnde Stein sehr genau eingestellt werden.

Der Fokusbereich beträgt  $0,125 \text{ cm}^2$ . Dies ist im Vergleich zu anderen Geräten eine mittlere Fokusgröße (z.B.: Piezolith 2200:  $0,03 \text{ cm}^2$ ; Sonolith 2000:  $3,8 \text{ cm}^2$ ), die einen Kompromiß zwischen guter Zieleinstellung und geringer Gewebeexposition darstellt.

Der Druck im Fokusbereich kann von Stufe 1- 9 in einem Bereich von 23-70 MPa (230 bis 700 Bar) variiert werden.

Wie schon beim Fokusbereich befindet sich auch die Fokustiefe des Lithostar- Gerätes mit 6 cm/ LSP: 4 cm in einem mittleren Bereich (Sonolith 2000: 15 cm; Piezolith 2300: 1,2 cm). Die Fokustiefe beschreibt die Distanz zwischen dem ersten und letzten Punkt auf der

akustischen Achse, bei denen der positive Druck 50% des maximalen positiven Druckes beträgt. Auch hier wird, wie schon bei der mittleren Fokustiefe ein Kompromiß zwischen behandeltem Volumen und geringer Gewebeexposition erreicht.

#### ESWL- Behandlung

Während der Behandlung befand sich der Patient in der Rücken- oder Linksseitenlage. Die Stoßwellen kamen von oben. Es hat sich gezeigt, daß Patienten bei der Lithostar- Konstruktion, bei der sich der Schockwellen- Generator unter der Liege befand und die eine kleinere Apertur besaß, mehr über Schmerzen klagten, als bei dieser Konstruktion (DAVROS, 1991). Vermutlich liegt dies an einer geringen Leistungsdichte am Eintrittsort der Stoßwellen in den Körper.

Eine Sedierung oder Analgesierung wurde nicht vorgenommen, da nach umfangreicher Erfahrung die Behandlung von den Patienten gut toleriert wurde. Deshalb war es möglich, die Patienten in täglichen Sitzungen zu behandeln.

Eine adjuvante orale Chemolitholyse wurde nicht angewendet.

Die Erfolgskontrolle erfolgte schon während der einzelnen Sitzung durch das eingebaute Ultraschallgerät. Nach Beendigung der Therapie wurde die Steinfreiheit durch eine ERC bestätigt. Zusätzlich wurden eventuelle klinischen Symptome und die Laborparameter nach Behandlungsende dokumentiert.

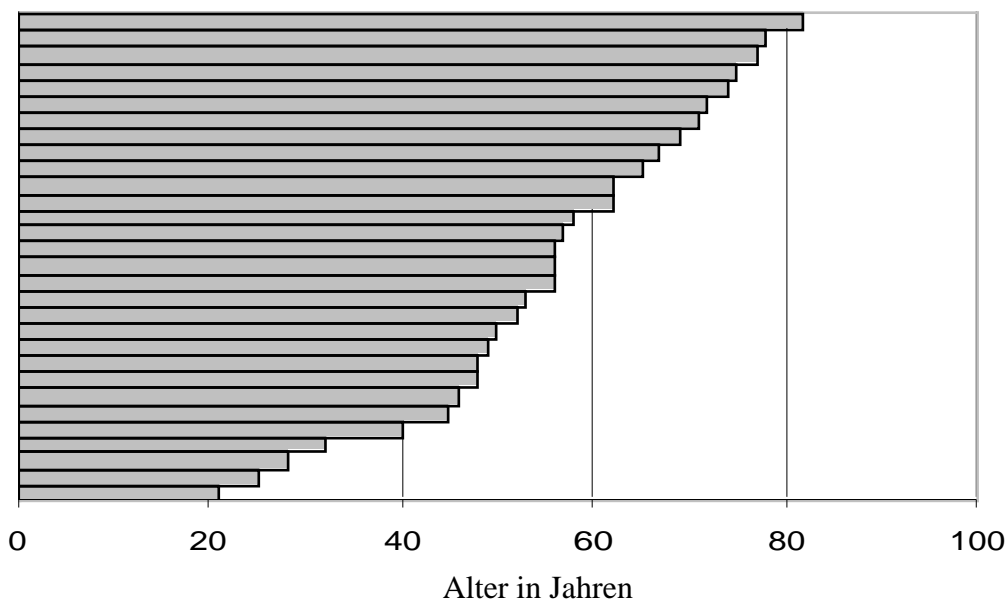
## Ergebnisse

In der Zeit von September 1995 bis Juni 2000 wurden in der Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie 30 Patienten, die unter intrahepatischen Steinen litten mit der ESWL behandelt.

Von den behandelten Patienten waren 18 weiblich (60%) und 12 männlich (40%).

### Altersverteilung

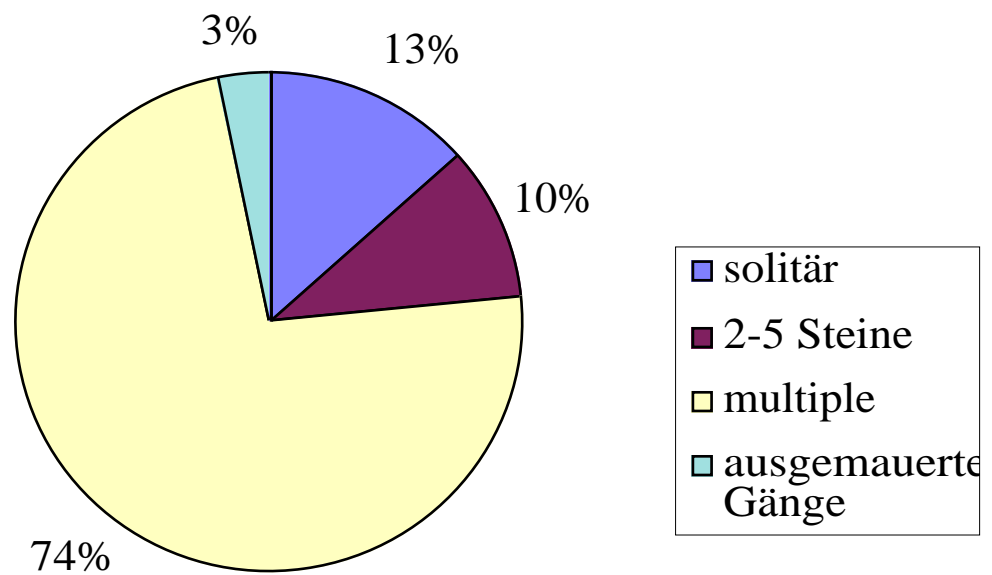
Der Altersmedian der Stichprobe lag bei 56 Jahren mit einem Streubereich von 21- 82 Jahren (Abb. 3). Bei einer Variationsbreite (range) von 61 lag der Median bei 56 Jahren und der Mittelwert bei 55,8 ( $\pm 16,1$ ) Jahren.



**Abbildung 3 Altersverteilung**

### Steinanzahl

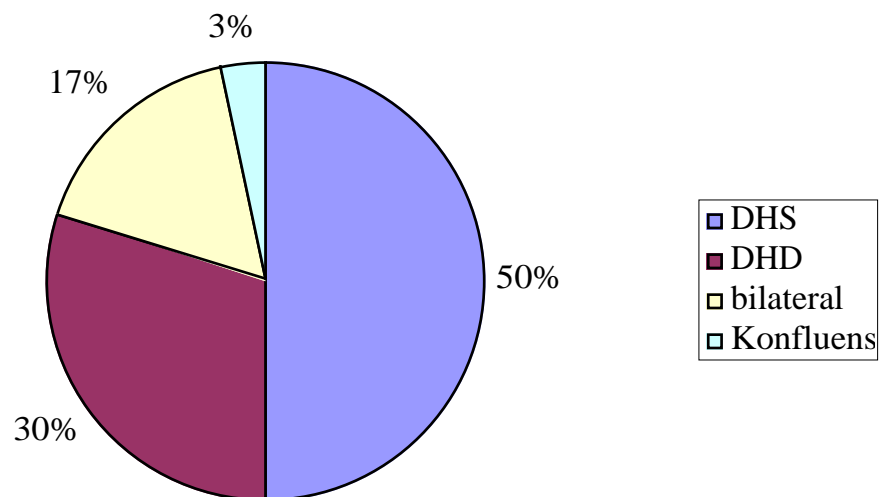
Es zeigten sich bei 4 Patienten ein solitärer Stein (13,3%), bei 3 Patienten 2-5 Steine (10%) und bei 22 Patienten mehr als 5 Steine (73,3%) in den intrahepatischen Gängen. Bei einem weiteren Patienten fanden sich zudem ausgemauerte intrahepatische Gallengänge (3,3%) (siehe Abb. 4).



**Abbildung 4 Steinanzahl**

### Lokalisation der intrahepatischen Steine

Bei 15 Patienten befanden sich die Steine im Ductus hepaticus sinister (50%), bei neun Patienten im Ductus hepaticus dexter (30%). Fünf der Patienten zeigten einen Befall beider Leberlappen durch intrahepatische Steine (16,7%). Ein Patient litt unter einer Ausmauerung der Gallengänge im Bereich des Konfluens (3,3%) (Abb. 5).



**Abbildung 5 Steinlokalisation**

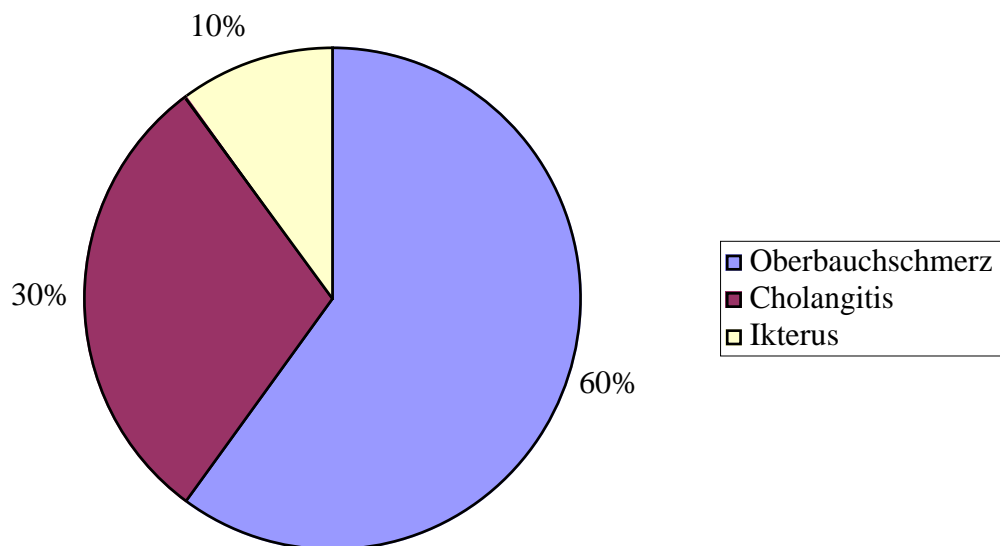
### Biliäre Begleiterkrankungen

Bei 22 Patienten von 30 Patienten fanden sich morphologische Veränderungen der Gallengänge. Diese Veränderungen traten teils isoliert, teils aber auch mit anderen Veränderungen zusammen auf: 14 Patienten zeigten Dilatationen der intrahepatischen Gallengänge, neun Strikturen dieser Gänge. Bei einem Patienten fand sich eine

Choledochuszyste und bei fünf Patienten bestand ein Verdacht (n=3) oder die Diagnose eines Caroli-Syndrom (n = 2).

### Symptomatik

18 Patienten (60%) klagten über Oberbauchschmerzen. Neun Patienten (30%) zeigten eine Cholangitis und weitere drei Patienten (10%) einen akuten oder rezidivierenden Ikterus.



**Abbildung 6 Symptome**



## Labor

Vor Beginn der Behandlung zeigte sich von den Cholestaseparametern die GGT bei 63% der Patienten erhöht, die AP jedoch nur in 20%, das Bilirubin immerhin noch bei 30% der Fälle. Die Transaminasen (GOT & GPT) waren bei 33 bzw. 43% der Patienten erhöht und das C-reaktive Protein (CRP) als allgemeiner Entzündungsparameter war nicht einmal bei einem Viertel der Fälle erhöht (s. Tab. 4).

**Tabelle 4 Laborveränderungen vor der Behandlung**

<b>Parameter</b>	<b>Erhöht</b>	<b>%</b>	<b>Normal</b>	<b>%</b>	<b>Nicht erfaßt</b>	<b>%</b>
GGT	19	63,3	5	16,7	6	20
AP	6	20	14	46,7	10	33,3
Bilirubin	9	30	21	70	0	0
GOT	10	33,3	19	63,3	1	3,3
GPT	13	43,3	16	53,3	1	3,3
CRP	7	23,3	20	66,7	3	10

Nach der ESWL-Behandlung fanden sich bei vielen Patienten noch Veränderungen der Laborparameter. Zum einen ist eine Normalisierung der Werte auch bei erfolgreicher Therapie erst im weiteren Verlauf zu erwarten, zum anderen ist der Einfluß der ESWL auf diese Parameter schwer abzuschätzen (ausführliche Tabellen siehe Anhang).

**Tabelle 5 Laborveränderungen nach der Behandlung**

<b>Parameter</b>	<b>Erhöht</b>	<b>%</b>	<b>Normal</b>	<b>%</b>	<b>Nicht erfaßt</b>	<b>%</b>
GGT	14	46,7	3	10	13	43,3
AP	6	20	6	20	18	60
Bilirubin	7	23,3	21	70	2	6,7
GOT	3	10	26	86,7	1	3,3
GPT	10	33,3	19	63,3	1	3,3
CRP	8	26,7	20	66,7	2	6,7

#### Vorbehandlungen

26 Patienten (86,7%) hatten schon eine Vorbehandlung der Gallenwege erfahren. Bei 20 (66,7%) wurde die Gallenblase entfernt, bei neun Patienten (30%) erfolgte eine Papillotomie.

#### Extrahepatische Gallensteine

18 Patienten (60%) litten zusätzlich zu der Hepaticolithiasis auch an Gallensteinen der extrahepatischen Gallenwege.

Dabei zeigten sich bei 4 Patienten (13,3%) Steine oberhalb der Abzweigung des Ductus cysticus, bei 7 Patienten (23,3%) Steine der Gallenblase und 7 Patienten (23,3%) litten zusätzlich an Steinen im Bereich des Ductus choledochus.

## ESWL- Behandlung

Bei den Patienten in dieser Studie wurde die Impulsstärke von Stufe 2 bis Stufe 9 variiert. (im Mittel: 4,2). Die Impulsfrequenz betrug 300 bis 3500 Impulse pro Sitzung (Median = 1406). Wenn der Allgemeinzustand der Patienten es zuließ, wurde täglich behandelt. Die Anzahl der Sitzungen betrug 1 bis 16 (Median = 7).

### Behandlungsergebnisse:

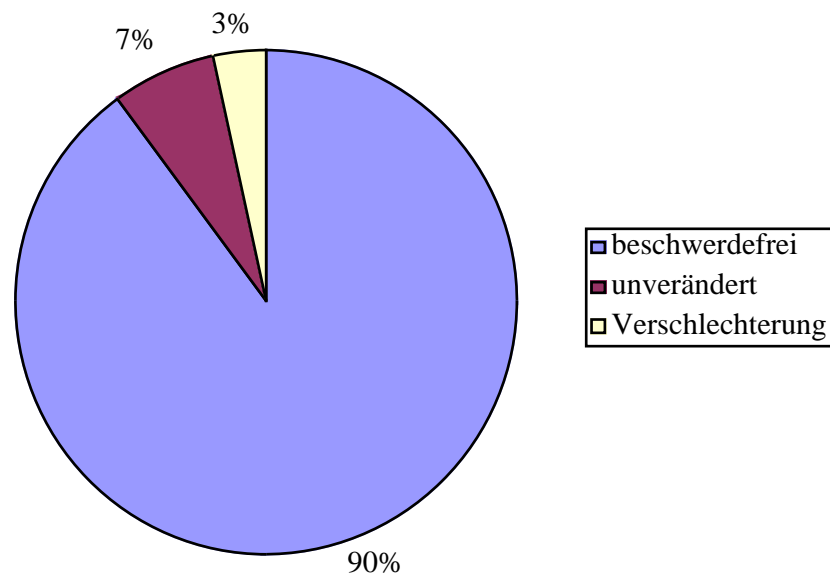
In 23 Fällen (76,7%) konnte eine vollständige Steinfreiheit erzielt werden. Bei sechs Patienten (20%) konnte eine Teilfragmentation erreicht werden. In einem Fall (3,3%) war die Behandlung erfolglos.

Die Steinfreiheit wurde bei allen Patienten sonographisch überprüft.

Bei drei Patienten konnte trotz unvollständiger Steinentfernung eine komplette Beschwerdefreiheit erzielt werden.

Bei 20 Patienten (66,7%) wurde eine ERC durchgeführt und bei 14 (46,7%) Steinfragmenten entfernt. Bei vier Patienten (13,3%) wurde ein Stent gelegt, um eine Drainage zu ermöglichen.

Bei 27 der behandelten Patienten (90%) führte die Behandlung zu einer Beschwerdefreiheit. Bei zwei Patienten (6,7%) stellte sich keine Verbesserung ein und bei einem Patienten kam es aufgrund einer Cholangitis zu einer Verschlechterung des Zustandes (Abb. 7).



**Abbildung 7 Symptome nach Behandlungsende**

#### Verträglichkeit/ Sicherheit

Die Behandlung wurde ohne Analgesierung von den Patienten gut toleriert. In keinem Fall kam es zu einem Abbruch der Behandlung wegen Schmerzen. Als Komplikation war in einem Fall eine Cholangitis, die konservativ behandelt wurde, zu verzeichnen. Die Behandlung wurde in diesem Fall wegen der Cholangitis abgebrochen. Es waren keine Notoperationen notwendig und es kam zu keinem Todesfall.

Insgesamt kam es in zwei Fällen zu einem Abbruch der Behandlung; in einem Fall wegen einer Cholangitis, im anderen wegen des

unbefriedigenden Ergebnisses. Beiden Patienten wurde eine Leberresektion empfohlen.

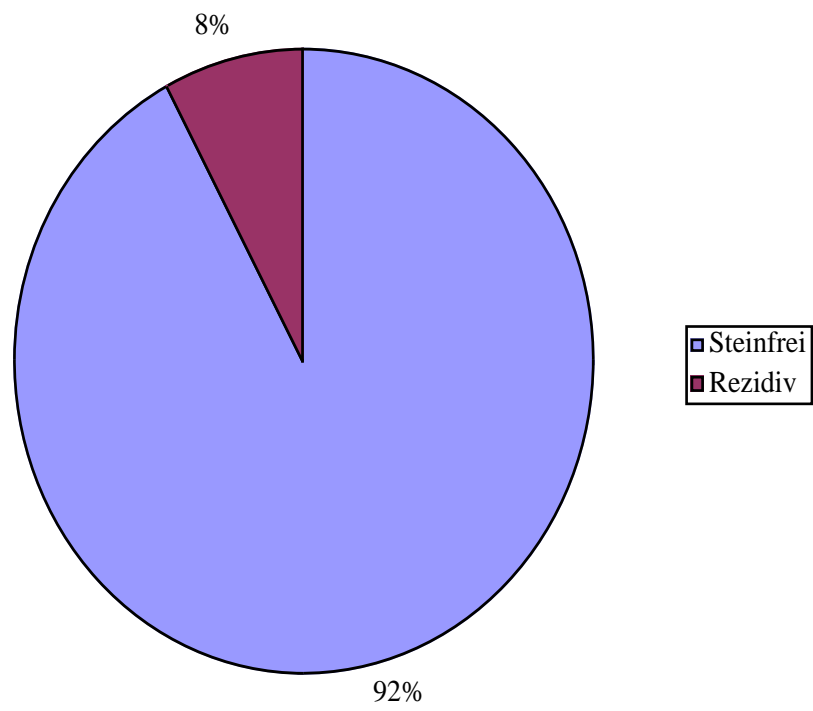
#### Langzeitergebnisse

Der Zeitraum zwischen Behandlung und Verlaufskontrolle betrug 9 bis 57 Monate (Median 40).

Von den 30 behandelten Patienten konnte 24 im Rahmen eines Follow-ups erfaßt werden.

Von diesen 24 Patienten waren 18 noch am Leben. Von den sechs anderen Patienten verstarben zwei an kardiopulmonalen Ursachen und jeweils einer einem hepatozellulären Karzinom, einem Klatskin-Tumor und einem Pankreaskopf-Karzinom. Bei einer weiteren Patientin war die Todesursache im Rahmen des Follow-up nicht zu ermitteln.

In zwei Fällen kam es zu Steinrezidiven, von denen eines durch orale Lysetherapie und das andere durch eine ERC behandelt wurde (Abb.8).



**Abbildung 8 Steinfreiheit und Rezidivrate**

## Diskussion

Intrahepatische Gallengangssteine gelten gemeinhin als eine Erkrankung mit genetischer Disposition mit Bevorzugung der asiatischen Rassen. Zu dieser Feststellung kommt die Mehrzahl aller Untersucher in den verfügbaren publizierten Therapiestudien. Bezieht man in diese Hypothese auch die Mitteilungen aus Ländern mit kaukasischer Bevölkerungsmehrheit ein, so finden sich jedoch auch dort nicht selten größere Patientenstichproben. PITT et al.<sup>54</sup> aus den Johns Hopkins Medical Institutions in Baltimore stellen eine Stichprobe von 54 Patienten vor, von denen 41 (= 76%) kaukasischer Herkunft waren. Von den 7 asiatischen Patienten fielen (alle) 5 Koreaner durch einen Befall der Gallenwege mit *Clonorchis sinensis* auf. Die für die primäre intrahepatische Steinkrankheit angeblich typische Assoziation mit Entwicklung von intrahepatischen Strikturen fanden sich dem gegenüber nur bei 23 von 41 Kaukasiern und bei 4 von 6 Afrikanern. Ebenso berichten BONNEL et al.<sup>41</sup> aus Paris über 23 Patienten (von insgesamt 50) mit intrahepatischer Steinerkrankung. Auch hier fand sich die dafür typische Konstellation aus multiplen Steinen und Strikturen in einer weit überwiegend kaukasischen Patientenstichprobe. Lediglich noch die frühere Mitteilung aus der hiesigen Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie<sup>52</sup> berichtet über eine größere Subgruppe von 10 Patienten mit intrahepatischen Steinen bei Patienten kaukasischer Herkunft. Alle

hatten das Merkmal „multiple Steine“, bei nur 2 Patienten lagen zusätzlich intrahepatische Gangstrikturen vor. Alle übrigen Mitteilungen aus der westlichen Hemisphäre behandelten kleinere Patientenstichprobe, die kaum systematische Ableitungen erlauben. So die Einzelfalldarstellung von MARTIN et al.<sup>55</sup> aus Atlanta, die die Behandlungsstrategie bei primär multiplen intrahepatischen Steinen mit zahlreichen Strikturen einer laotischen Patientin präsentierte. Die Darstellung von LINDSTRØM et al.<sup>48</sup> aus Linköping über 9 kaukasische Patienten wies 6 Patienten mit einem intrahepatischen Solitärstein und nur drei Patienten mit multiplen Steinen auf. Zum Vorkommen von intrahepatischen Strikturen nahmen die Autoren keine Stellung, aber offenbar handelte es sich dabei auch oder vor allem um Patienten nach biliodigestiven Anastomosen, wie LINDSTRØM beiläufig in der Diskussion bemerkt:

*„ Thus the former group (i.e. with intrahepatic stones) was the most problematic. The larger the stone volume the more energy was required for fragmentation to a suitable size. Three patients had a hepaticojejunostomy, two more were cleared spontaneously and one was made stone free transhepatically... ”*

Die Vermischung der Beschreibung der zwei Subgruppen von intrahepatischer und extrahepatischer Steinerkrankung der Gallenwege läßt eine zweifelsfreie Zuordnung der postoperativen Strikturen eher nicht zu, da die Merkmalszuordnungen zu den einzelnen Patienten nicht aufgelistet wurden. MEYENBERGER et al.<sup>49</sup> aus Zürich berichteten von 3



Patienten mit intrahepatischen Gangsteinen aus einer Gesamtstichprobe von 54 Patienten mit Cholangiolithiasis, ohne Steinzahlen und zusätzliche morphologische Kriterien wie Strikturen oder andere anatomische Besonderheiten jeweils präzise zuzuordnen oder zu erwähnen. Sie führten lediglich an, daß bei allen drei Patienten mit intrahepatischen Steinen keine Fragmentation oder gar Steinfreiheit mit der ESWL erreicht werden konnte und stellten zusätzlich fest:

*„In patients with a successful first ESWL, the stones were smaller in size than in patients in whom the treatment had failed. In contrast, the number or impaction of stones or the presence of bile duct stenosis had no significant influence on the success rate. ”*

Ob multiple Steine mit Strikturen bei diesen 3 Patienten kaukasischer Herkunft vorlagen, läßt sich aus einer Bemerkung in der Diskussion nur vermuten: *"Intrahepatic stone recurrence may be encouraged by intrahepatic strictures predisposing toward stagnation and ascending cholangitis "*. Es bleibt letztlich unklar, ob es sich hier um eine allgemeine oder konkrete fallbezogene Aussage handelte. In einer letzten Mitteilung aus einem nicht- asiatischen Land berichteten WENZEL et al.<sup>51</sup> aus Wuppertal über 5 kaukasische Patienten mit intrahepatischen Steinen. Hier fehlen ebenfalls konkrete Zuordnungen von Steinzahlen und Strikturen. Aus den Formulierungen im Abschnitt „Ergebnisse“ läßt sich schließen, daß es sich um multiple Steine handelte mit zumindest teilweise vorhandenen Strikturen:

*„Intrahepatische Steine: Bei allen Patienten konnte eine gute bis massige Fragmentierung erzielt werden..., die bei drei Patienten, zum Teil unterstützt durch lokale Lyse, die vollständige Fragmentelimination ermöglichte. Bei einem Patienten ließ sich durch partielle Entfernung der Steine die zuvor bestehende biliäre Obstruktion beseitigen und eine deutliche klinische Besserung erzielen. "*

Letztlich bleibt es nach diesen ausführlicher dargestellten Informationsdefiziten unklar, ob es sich bei der intrahepatischen Steinkrankheit der Gallenwege in der kaukasischen Bevölkerung um eine vergleichbare nosologische Entität handelt, wie bei den Asiaten. Auch ein Vergleich der relativen Inzidenzen intrahepatischer Steine zu extrahepatischen Gallengangssteinen mag als ein zusätzliches Analyseinstrument zur Klärung dieser Fragestellung dienen. Sie darf als Sammlung von kaukasischen Vergleichsstichproben für die relative Inzidenz intrahepatischer Gallengangssteine zur Tabelle 1 aus dem Abschnitt „Einleitung" dieser Darstellung gewertet werden.

**Tabelle 6: Relativer Anteil intrahepatischer Gallengangssteine bei Cholangiolithiasis.**

Autoren (Jahr)	Stichprobe (n)	davon intrahepatisch (n)	Relativer Anteil (%)
Wenzel et al. (1989)	50	5	10%
Meyenberger et al. (1996)	54	3	5,5%
Bonnel et al. (1991)	50	14	28%
Pitt et al. (1994)	?	54	?
Lindstrøm. et al. (1992)	37	9	24,3%
Binmoeller et al. (1993)	108	10	9,3%

**(Berücksichtigt sind hier nur Mitteilungen zur Behandlung der Erkrankung mit ESWL)**

Diese so ermittelten relativen Anteile an intrahepatischen Gallengangssteinen sind sämtliche mit Zurückhaltung in Hinblick auf die wirkliche Prävalenz zu interpretieren. In der Regel liegt hier bei den angegebenen Gesamtstichproben eine Patientenselektion vor, die lediglich besonders schwierige Situationen erfaßt, d.h. nur Patienten, die bereits andere Behandlungsmaßnahmen erfolglos erleben mußten, wie dies durch den Begriff, „difficult stones“ oder „problematic stones“ mehrheitlich beschrieben wird. Sie tauchen z.B. in den Originalmitteilungen von BINMOELLER, von LINDSTRØM, von Martin, von BONNEL und von MEYENBERGER auf. WENZEL schließt ebenfalls nur Patienten nach erfolglosen perkutan- transhepatischen und transpapillären Behandlungsversuchen in die Therapie mit ESWL ein.

Die Daten aus dem asiatischen Raum (siehe Tab 1) sprechen auf Grund der absoluten Stichprobengrößen mit Werten zwischen nur 6 und 276 Patienten ebenfalls dafür, daß hier Selektionsmechanismen gegriffen haben. Lediglich die Stichprobe von NAKAYAMA et al. mit 1590 Patienten läßt vermuten, daß hier alle Patienten einer Region mit Cholangiolithiasis erfaßt wurden. Hier war der relative Anteil intrahepatischer Steine mit nur 4,1% bemerkenswert niedrig. Man darf und muß daher vermuten, daß die angeblich höhere Prävalenz intrahepatischer Steine eher ein statistischer Scheineffekt ist durch entsprechend selektionierte Patientenstichproben. Eine rein genetische Disposition erscheint so eher fraglich. Es kann sich durchaus um eine von Publikation zu Publikation unkritisch tradierte Hypothese handeln, die sich dann auf die Dauer durch ständige Wiederholung zu einem Axiom verwandelte. Sprachlich schlägt sich dies auch nieder etwa in der Neuschaffung eines Begriffs „*Oriental Cholangiohepatitis and Cholangiolithiasis*“ wie dies J.H. PARK<sup>56</sup> aus Korea formulierte. Diese unzureichend mit Zahlen belegte Hypothese einer evtl. vorhandenen genetischen Disposition asiatischer Bevölkerungen wird auch in Übersichtsarbeiten (GOTTLIEB et al.<sup>57</sup>) und in Editorials (H. NEUHAUS<sup>58</sup>) übernommen und als (scheinbare ?) klinische Realität festgehalten.

Eine größere Bedeutung als fragliche genetische Aspekte dürften vermutlich epidemiologische Belastungen des asiatischen Raumes haben

mit spezifischen infektiösen und parasitären Erkrankungen der Gallenwege. NEUHAUS<sup>58</sup> weist in einem Editorial zum „Management of intrahepatic stones“ speziell auf diesen Aspekt hin: *„Environmental conditions, dietary habits, and parasitic infections may have an impact on this phenomenon.“*

Die eigene Patientenstichprobe von 30 Patienten in nur 5 Behandlungsjahren darf als Beleg gewertet werden, daß intrahepatische Steine in westlichen Ländern eben doch keine absolute Rarität darstellen. Sie sind mit der überwiegenden Größe von Patientenstichproben aus Hongkong, Japan, Korea, Singapur und Taiwan durchaus vergleichbar. Nur 5 Studien aus diesen Regionen mit mehr als 100 behandelten Patienten berichteten über auffälligere Häufungen, die auch echten Prävalenzen entsprechen könnten. Die Vergleichbarkeit von Ergebnisse verschiedener Studien ist nur bei annähernder Identität wesentlicher Merkmale der Stichproben möglich. Dies dürften vor allem demographische Daten und morphologische sowie klinische Parameter sein. Eine Übersicht zu diesen Grundmerkmalen ergibt sich aus Tabelle 7.

**Tabelle 7: Wesentliche demographische, morphologische und klinische Grunddaten von verfügbaren Studien zur Behandlung der Hepaticolithiasis**

Autoren (Jahr)	n	M/W	Altersmedian	Steinzahlen	Therapie
Martin et al. (1988)	1	w		multiple	ESWL
Lindstrøm et al. (1992)	9	3/6	54	1 Stein = 6 multipel = 3	ESWL
Meyenberger et al. (1996)	3	?	?	multipel, impaktiert	ESWL
Wenzel et al. (1989)	5	4/1	53-86	1 Stein = 3 multipel = 2	ESWL
Ker et al. (1993)	3	1/2	38-46	1 Stein = 3	ESWL
Han et al. (1992)	96	39/57	45	1 Stein = 4 multipel = 66	Perkutan- transhepatisch ESWL (17)
Bonnel et al. (1991)	23	?	?	1 Stein = 6 multipel = 17	perkutan- transhepatisch
Sheen-Chen et al. (1993)	15	6/9	49,5	?	transpapillär mit EHL Extraktion
Yamakawa et al. (1989)	93	?	?	?	Perkutan- transhepatisch Cholangioskopisch
Matsumoto et al. (1987)	2	2 m	44	Multipel = 2	Perkutan- transhepatisch cholangioskopisch
Koga et al. (1994)	56	31/28	50	?	operativ (45)
Pitt et al. (1994)	54	32/22	50	?	Perkutan- transhepatisch (14) Operativ (40)
Binmoeller et al. (1993)	10	?	?	?	ESWL
Eigene Studie (2001)	30	11/16	56	1 Stein = 4, multipel = 6	ESWL

Die klinische Bedeutung und damit Behandlungsbedürftigkeit der intrahepatischen Cholangiolithiasis ergibt sich aus der Häufigkeit und dem Schweregrad von assoziierten Komplikationen. Dazu zählen vor allem akute, akut- rezidivierende und chronische Cholangitis, Sepsis, Verschlußikterus sowie die Kombination aller mit und ohne Schmerzen, die biliäre Pankreatitis und -seltener - Abszedierungen und sekundäre Cholangiokarzinome in der Leberpforte und den intrahepatischen Gängen. Nicht immer wurde auf die klinischen Aspekte dieser Erkrankung eingegangen, wenn technische Gesichtspunkte oder technische Innovationen bei der Darstellung bzw. Mitteilung im Vordergrund standen. Dies war relativ häufig der Fall, so z.B. bei den Publikationen von T. TAKADA<sup>59</sup>, A. KOGA<sup>28</sup> (Japan, 1984), I.MAETANI<sup>39</sup> (Japan, 1993), T. YAMAKAWA<sup>60</sup> (Japan, 1989), H. WENZEL (Deutschland, 1989), C. MEYENBERGER (Schweiz, 1996), S-M.SHEN-CHEN<sup>61</sup> (Taiwan, 1993) und J. K. HAN<sup>62</sup> (Korea, 1992).

Die Symptomverteilung und deren relative Häufigkeiten waren mehrheitlich vergleichbar, wenn auch vereinzelt Informationslücken oder unpräzise Beschreibungen verwendet wurden.

Zur Orientierung ergibt sich aus Tabelle 8 eine Übersicht, in der alle Mitteilungen mit detaillierteren Angaben zu den klinischen Konstellationen enthalten sind:

**Tabelle 8: Klinisches Spektrum und Symptomverteilung bei Patienten mit intrahepatischen Gallengangssteinen.**

Autoren (Jahr)	Stichprobe (n)	Klinische Konstellation
Pitt et al. (1994)	54	Cholangitis (67%), Schmerz(63%), Ikterus(39%)
Ker et al. (1993)	3	Cholangitis (2), Ikterus (1), Schmerz (1)
Bonnel et al. (1991)	23	Cholangitis (20), Ikterus (3)
Lindstrøm et al. (1992)	9	Cholangitis (18), Ikterus (5), Schmerz (3) bei 37 Pat. mit „problematischer Cholangiolithiasis“
Binmoeller et al. (1993)	10	Schmerz (68), Cholangitis + Schmerz (29), Ikterus (11) (108 Pat. mit "difficult stones")
Eigene Studie	30	Schmerz (18); Cholangitis(9), Ikterus (3)

**Berücksichtigt sind nur Mitteilung über eine Behandlung durch ESWL**

Daraus ergibt sich, daß es sich bei intrahepatischer Steinkrankheit um ein relativ gleichförmiges klinisches Krankheitsbild handelt. Führende Symptome sind Cholangitis und Schmerzen. Der Ikterus ist eine eher seltenere Komplikation. Einige Studien berücksichtigten speziell die Schmerzen und deren Gewicht nicht. Es bleibt dabei oft unklar, ob dieses Symptom im Komplex einer Cholangitis subsumiert wurden oder ob es sich um Dokumentationsdefizite bei diesen sämtlich retrospektiv erhobenen Daten handelte. Die allgemeine Erfahrung mit derartigen Studien spricht eher für das Letztere. Ein weiterer leicht zu übersehender



Aspekt zur Gewichtung einer effektiven Behandlung ist das relativ niedrige Durchschnittsalter der erkrankten Patientenstichproben, das mehrheitlich zwischen 40 und 60 Jahren liegt. Hieraus resultieren entsprechend bedeutsame Zielsetzungen: oft die Wiederherstellung einer Berufs- und Arbeitsfähigkeit und damit einer sozialen Kompetenz sowie die Sicherung eines noch bevorstehenden langen Lebensabschnitts mit angemessener krankheitsfreier Lebensqualität.

Auffällig ist das topographische Verteilungsmuster der intrahepatischen Steine, das nicht nach Zufallskriterien erfolgt. Einige Studien schenken diesem Aspekt besondere Aufmerksamkeit, da bei perkutan- transhepatischen und auch transpapillären Behandlungstechniken die Lage der Steine und die Behandlungserfolge von Bedeutung sind. Tabelle 9 zeigt eine Übersicht zu den topographischen Verteilungsmustern.

**Tabelle 9: Topographische Verteilung intrahepatischer Gallengangssteine.**

Autoren (Jahr)	Stichprobe (n)	D. hepaticus sinister	D. hepaticus dexter	Beidseitig
HA Pitt(1994)	54	16 (35%)	8 (15%)	30 (55%)
KF Binmoeller (1993)	10	4 (40%)	3 /30%)	3 (30%)
JK Han(1992)	96	26 (27%)	26(27%)	44(46%)
A Koga(1984)	59	23 (39%)	7 (12%)	29(49%)
JH Park(1987)	57	23 (40%)	16(28%)	18(32%)
T. Takada(1996)	86	37 (43%)	25(29%)	24(28%)
Eigene Studie	30	15 (50%)	9 (30%)	6 (20%)

**Berücksichtigt sind nur Mitteilungen mit Stichproben >10**

Weit überwiegend resultiert und dominiert dabei eine Steinbelastung für den Ductus hepaticus sinister, lediglich die Stichproben von H.A. PITT (1994) aus Baltimore, von J.K. HAN (1992) aus Seoul und - weniger auffällig - von A. KOGA (1984) aus Fukuoka waren hier Ausnahmen mit überwiegendem simultanen Befall beider Leberhauptgänge. Diese Verteilungsunterschiede wurden auch von anderen Autoren bemerkt. So A. KOGA (1984) in seiner Einleitung:

*„Stones were more commonly located in both intra- and extrahepatic bile ducts than in the intrahepatic ducts alone. When stones were present in only one hepatic lobe, the left lobe was usually involved. ”*

Auf die Begründung für diese Verteilung wies ebenfalls A. KOGA (1984) hin: die bestehende Koinzidenz mit der Verteilung von Strikturen. In seiner Stichprobe (n=59) fanden diese sich (in fallender

Häufigkeit) im lateralen Segmentgang, im D. hepaticus sinister und im D. hepaticus communis. Alle übrigen Lokalisationen waren deutlich seltener.

T. TAKADA (1996) erwähnte ebenfalls die Bedeutung von Strikturen für Behandlungsmöglichkeit und -erfolge, klassifizierte sie subtil in verschiedene Ausmaße, gab jedoch keine Hinweise auf evtl.

Koinzidenzen zur Lokalisation der Steine. Auch J.H. PARK (1987) erwähnte einen hohen Anteil simultaner Strikturen bei diesen Patienten (81,1 %), ohne entsprechende Korrelationen zur Steintopographie vorzunehmen. A. KOGA und Mitarbeiter listeten Lokalisation von Steinen und Strikturen (anteilig 62,7%) in etwa parallel auf. Hier fand sich eine eindeutige Koinzidenz beider Merkmale für die hauptsächlich befallene linke Leberhälfte und den D. hepaticus communis, auch wenn durch erweiterte topographische Angaben zu den Strikturen (Segmentgänge) nicht alle Informationen deckungsgleich waren.<sup>35</sup>

Identische Häufungen von Steinbefall und Strikturausbildungen im linken Leberlappen und im D. hepaticus communis fanden sich auch bei J.K. HAN (1991) aus Korea. Allerdings waren auch hier die Zuordnungen so differenziert (z.B. ein Leberlappen vs. beide Leberlappen), daß eine Seitenzuordnung aus diesen Informationen nur eingeschränkt gelang. Strikturen fanden sich insgesamt bei 92 Patienten (= 95,8% der Stichprobe), davon linksseitig bei 34 und rechtsseitig bei

23 Patienten und ein beidseitiger Befall bei 34 Patienten (ein Patient hatte eine Strikturen am Ort einer Choledochojejunostomie). Die entsprechende Zuordnung der Steinverteilung ergibt sich aus der zuvor erstellten tabellarischen Übersicht (s. Tabelle 9). Die Strikturen des D. hepaticus communis sind hier nicht separat dokumentiert.

Strikturen- und Steinverteilung sind atypisch bei den 10 Patienten von K.F. BINMOELLER (1993) mit nur je 1 Strikturen im D. hepaticus dexter und sinister. H.A. PITT (1994) dokumentierte 27 Fälle mit Strikturen mit folgender Verteilung: ausschließlich linksseitig 8, ausschließlich rechtsseitig 4 und beidseitig 15 Fälle. Dies entspricht in etwa den relativen Verteilungshäufigkeiten der Steine in seiner Studie.

Die eigene Studie (n= 30 Patienten) mit ausschließlich mit ESWL behandelten intrahepatischen Gallengangssteinen ergab eine Inzidenz von Strikturen in 9 Fällen (= 30%). Diese Koinzidenz weicht von Daten asiatischer Studien deutlich ab und wäre evtl. ein Beleg für eine doch regionale spezifische Erkrankung.

Die Koinzidenz von intra- und extrahepatischen Gallengangssteinen betrifft regelmäßig einen größeren Anteil aller publizierten Patientenstichproben. Eine Übersicht ergibt sich aus Tabelle 10.

**Tabelle 10: Koinzidenz intra- und extrahepatischer Gallengangssteine.**

Autoren (Jahr)	Land	n	intrahepatisch	intra- und extrahepatisch (%)
HA Pitt(1994)	USA	54	49	5 (9%)
KE Binmoeller (1993)	Deutschland	10	6	4 (40%)
JK Han(1992)	Korea	96	68	28 (29,2%)
A Koga(1984)	Japan	59	20	39 (66,1%)
JH Park(1987)	Korea	74	57	17 (23%)
Eigene Studie(2000)	Deutschland	30	12	18 (66,6%)

**Berücksichtigt sind nur Stichproben mit n > 10 Patienten**

Keine Angaben zu den relativen Anteilen simultaner Steine des D. choledochus machten T. TAKADA<sup>59</sup> und T. YAMAKAWA aus Japan sowie S.-M. SHEEN-CHEN<sup>61</sup> aus Taiwan. Es bleibt in deren Mitteilung auch ungeklärt, ob es sich bei der analysierten Stichprobe evtl. nur um Patienten ausschließlich mit Hepatolithiasis handelte. D.H. BONNEL aus Paris führte eine Aufteilung der Stichprobe in „Primäre“ und „Sekundäre Hepatolithiasis“ durch, womit sich zwangsläufig artifizielle Zuordnungen ergaben<sup>41</sup>. Die relativen Anteile von Patienten mit simultaner Choledocholithiasis streuen über alle Kontinente so breit, daß offensichtlich die Selektionen der Stichproben die entscheidende Rolle spielen und die realen biologischen Gegebenheiten (Prävalenzen) danach nicht mehr klar zu ermitteln sind.

Die verschiedenen Aspekte des Leistungsprofils für die Behandlung der Hepatolithiasis durch ESWL erfordern eine differenzierte Würdigung. Insgesamt ist dieses Verfahren offensichtlich noch weitgehend im Stadium der klinischen Erprobung. Formalrechtlich handelt es sich um Behandlungsversuche von Einzelfällen in schwierigen Situationen, die derzeit noch summiert und -soweit es unter diesen Konditionen überhaupt möglich ist - systematischer analysiert werden. So stellten MARTIN et al.(1988) 1 Patientin, WENZEL et al. (1989) 5 Patienten, MEYENBERGER et al.(1996) 3 Patienten, LINDSTRØM et al. (1992) 9 Patienten und KER et al. (1993) ebenfalls nur 3 Patienten mit intrahepatischen Steinen vor. Erst BINMOELLER et al. (1993) übersahen mit 10 derartigen Kranken eine etwas größere Stichprobe, die erste Ansätze für eine Auswertung zuläßt. Das eigene Krankengut mit 30 Patienten erlaubt vermutlich erstmalig wirkliche analytisch gewonnene Aussagen mit größerer Verbindlichkeit.

Alle genannten Autoren mit den eben zitierten kleinen Patientenstichproben setzten zur Behandlung elektrohydraulisch oder piezoelektrisch generierte externe Stoßwellen ein (Dornier HM3 mit aufwendiger subaqualer Applikation, bzw. Dornier MPL9000 mit Wasserkissenüberleitung und ultraschallgeführter Permanentortung). Einheitlicher Eindruck bei den Ergebnissen mit der vergleichsweise

aufwendigen Anwendung z.T. in Allgemeinnarkose, ist die zuverlässige Effektivität der Steinfragmentierung in nur wenigen - oft nur einer! - Sitzungen. E. LINDSTRØM aus Linköping bemerkte dazu:

*„None of the nine patients with intrahepatic stones required more than one treatment session. In 21 of the 28 patients with common bile duct stones, fragmentation was achieved at the first extracorporeal shock wave lithotripsy session, while the remaining seven patients required two treatments.“*<sup>48</sup>

C.G. KER aus Taiwan berichtete über 3 Patienten mit jeweils zwei Sitzungen (mit jeweils ca. 1000 Impulsen pro Sitzung), L.G. MARTIN aus Atlanta über seine laotische Patientin mit ca. 1200 Impulsen in nur einer Sitzung und erfolgreicher Desintegration der Steine. Auch H. WENZEL et al. aus Wuppertal erzielten bei 5 Patienten eine zuverlässige Fragmentierung aller Steine mit durchschnittlich 700-1800 Impulsen bei Generatorspannungen um 18 kV je nach Gerätetyp -allerdings mit zusätzlicher medikamentöser Litholyse.

Von diesen Ergebnissen mit piezoelektrischer Technologie weichen die Erfahrungen der Arbeitsgruppe um C. MEYENBERGER aus Zürich auffällig ungünstig ab. Sie stellen fest: *„ESWL failed in all three patients with intrahepatic stones, but in only six of 51 patients (12%) with extrahepatic stones“*.<sup>49</sup> Dabei verwenden sie eine vergleichsweise höhere Gerätespannung von 21 bzw. 22 kV je nach Typ und durchschnittlich 2368 Impulse.

K. F. BINMÖLLER aus der hiesigen Arbeitsgruppe setze für die ESWL -abweichend von allen anderen Autoren- einen Lithotripter mit elektromagnetisch generierten Schallimpulsen ein mit permanent ultraschallgeorteter Fokussierung. Die Energiestärken lagen zwischen 12 und 18 kV und pro Sitzung wurden maximal 1500 Impulse appliziert. Bei den 10 Patienten mit intrahepatischen Steinen fielen insgesamt durchschnittlich 8 Sitzungen an. Erfolgreiche Fragmentierungen wurden dabei für 7 von 10 Patienten erzielt, unzureichende Resultate bei 3 Patienten mit impaktierten Steinen und nach über 10.000 Impulsen. Vorteil des Verfahrens waren die einfache Applikation in sehr kurzen Intervallen ohne Belastungen durch Narkosen, Prämedikationen und regelmäßig auch ohne Analgesie.

Die eigenen Ergebnisse, die die Patienten aus der Mitteilung von K. F. BINMOELLER aus der gleichen Institution nicht mit einschließen, dokumentieren nach einem entsprechenden Erfahrungszuwachs eine deutlich entwickelte Leistungsfähigkeit des Verfahrens: bei 23 von 30 Patienten wurde eine vollständige Steinfreiheit erzielt, bei weiteren 6 eine befriedigende Fragmentierung, nur ein Patient konnte nicht befriedigend therapiert werden. Der Behandlungsaufwand lautete dabei: durchschnittlich 7 Sitzungen (1-16), mittlere Impulsstärke 15 kV (12-20) und Impulsfrequenzen von durchschnittlich 1400/Sitzung (300-3500).



Echte Langzeitergebnisse zur Persistenz der klinischen Beschwerdefreiheit und der Steinfreiheit bzw. der Rezidivquote von intrahepatischen Steinen nach ESWL lagen bisher nur bei einer Arbeitsgruppe vor. K.F. BINMOELLER et al. (1993), H. WENZEL et al. (1987), E. LINDSTRØM et al. (1992) und C.G. KER et al. (1993) bezogen dazu keine Stellung. Lediglich C. MEYENBERGER et al. (1996) aus Zürich berichteten über einen Kontrollzeitraum von durchschnittlich 5.3 Jahren (1-8,5 Jahre). Dabei konnten sie 42 von 47 erfolgreich durch ESWL behandelten Patienten erfassen:

*„Thirty-five patients (83%) (Complete stone clearance in 32, incomplete stone clearance in three) were free from symptoms during the Follow-up period after ESWL, including two patients with intrahepatic stones who were treated with litholytic medication following incomplete stone clearance“.*

Folgende Problemsituationen konnten sie aufdecken: 1 Todesfall durch Myokardinfarkt ohne Steinprobleme, einen Stentwechsel bei inkompletter Clearance bei fortbestehender Cholangiolithiasis und Verweil- Prothese, einmal Cholangitis ohne Steinnachweis, Rezidivsteine fanden sich bei 2 Patienten 3 und 4 Jahre nach ESWL und Steinfreiheit, die einmal chirurgisch und einmal endoskopisch behandelt wurden.

Die eigene Studie überblickt einen Kontrollzeitraum von 5 Jahren (9 - 57 Monate). Dabei konnten 24 Patienten von 30 mit ESWL behandelten Kranken = 80%) erfaßt werden.

18 der behandelten Patienten waren noch am Leben, drei verstarben an einem Tumorleiden und zwei an kardiopulmonalen Ursachen. Bei einem Patienten war die Todesursache nicht zu ermitteln.

Nur in zwei Fällen kam es zu Steinrezidiven, von denen eines durch orale Lysetherapie und eines durch eine ERC erfolgreich behandelt werden konnte.

Diese ersten längerfristigen Daten nach Behandlung der Hepatolithiasis durch ESWL sind bereits ein sehr ermutigender Ansatz. Offenbar handelt es sich um ein Verfahren, daß gegenüber deutlich aufwendigeren Therapieansätzen (Chirurgische und perkutan-endoskopische Techniken) vergleichbare, wenn nicht sogar überlegene Resultate zu liefern vermag.

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Behandlung mit ESWL muß durchaus unterschiedlich und kritisch gewertet werden. Die ESWL- Erzeugung durch elektrohydraulische Systeme hat ein beachtliches Risikospektrum. Dies gilt insbesondere für Geräte der ersten Generation ohne permanente Ultraschallortung und Fokussierung der Energiewellen. Sie sind vor allem auch Anästhesie- bedingt, sofern - wie damals regelhaft erforderlich - eine Allgemein- oder größere Regionalanästhesie durchgeführt wurden.

C. MEYERBERGER et al. berichten dazu:

*“Severe complications occurred in four patients (7%) and were procedure -related in three of them (procedure related morbidity 5%): aspiration pneumonia in one patient and Cholangiosepsis in two patients, with a fatal outcome in one patient... Minor side effects were frequent. In three patients (6%), fever without jaundice lasting 24 hours was observed. In five cases (9%), petechiae were seen on the skin on the target area of the shock waves. We observed mild ventricular arrhythmias, which required no therapy in 12 of our 54 patients (22%). Thirty-two of 34 patients examined (94%) had microhematuria. Immediately after ESWL, five patients reported mild epigastric pain, which did not require analgesics”.*

Die Krankenhausletalität betrug 2% (n=1) bei insgesamt 54 mit ESWL behandelten Patienten.

Für die Behandlung der intrahepatischen Steine (n=5) berichten H.

WENZEL et al.:

*„2 Patienten erlitten während der Stoßwellenbehandlung unter Opioid- Analgesie einen Atemstillstand, der folgenlos zu beheben war; bei einem Patienten ließ sich sonographisch ein intrahepatisches Hämatom nachweisen, das keine Beschwerden verursachte.... bei weiteren drei Patienten kam es intermittierend zu einer Cholangitis, die in allen Fällen erfolgreich antibiotisch behandelt werden konnte.“*

Weitere Komplikationen bei extrahepatischen Steinen (n=50) waren:

Makrohämaturie (2), Hämobilie (2), Cholangitis (6),

Gallenblasenempyem (1). Die Letalität betrug 2%.

E. LINDSTRØM et al. berichten bei insgesamt 37 Patienten - davon 9 mit intrahepatischen Steinen - über ein sehr viel günstigeres

Risikoprofil: eine pektanginöse Attacke, einmal schwere Herzrhythmusstörungen, kein Todesfall. C.G. KER et al. und L.G. MARTIN äußern sich nicht zum Sicherheitsprofil. K.F. BINMOELLER und Mitarbeiter können mit dem elektromagnetischen ESWL- Generator bei insgesamt 108 Patienten mit sog. „schwierigen Gallengangssteinen“, davon 10 intrahepatische, ebenfalls ein sehr günstiges Sicherheitsprofil aufzeigen: 1 Patient mit KM- Austritt aus dem Gallengang in die Peritonealhöhle (folgenlose Heilung unter antibiotischer Therapie), keine Komplikationen bei Patienten mit intrahepatischen Steinen.

In der eigenen Stichprobe (n = 30) mit ausschließlich intrahepatischen Steinen wurde einmal eine Cholangitis registriert, die konservativ beherrscht wurde, jedoch zum vorläufigen Abbruch der ESWL- Behandlung führte.

Die Darstellung zum Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil läßt einige praktisch relevante Folgerungen zum Einsatz der ESWL bei Cholangio- und Hepatolithiasis zu: Generatoren ohne permanente ultraschallgesteuerte Zielortung sind ungewöhnlich hoch mit Komplikationen belastet; ebenso solche, die eine Allgemeinnarkose oder ausgedehnte Regionalanästhesie erfordern. Diese Gerätetypen sollten von diesen Indikationen ausgeschlossen werden.

Für das eigene sehr günstige Sicherheitsprofil darf ein weiterer - vermutlich mitentscheidender - Effekt des therapeutischen Umfeldes vermutet werden: durch kompetente vorgeschaltete (z.B. EPT zum sicheren spontane Clearance des D. Choledochus), simultane (z.B. liegende Stents zur Cholangitisprävention) und nachgeschaltete (z.B. Steinausräumungen) assoziierte endoskopische Behandlungsverfahren können alle wichtigen möglichen Komplikationen vorsorglich verhütet werden. Diese Techniken sollten offensichtlich großzügig zur Verhütung der andernfalls relativ häufigen Therapieschäden eingesetzt werden.

Andere Behandlungsoptionen für symptomatische intrahepatische Gallengangssteine haben eine historische Priorität, dies gilt vor allem für das konventionelle chirurgische Vorgehen.

In Kliniken mit entsprechender Erfahrung sind die Konstellationen aus Leistungsprofil und Sicherheitsprofil in einem durchaus akzeptablen balancierten Verhältnis. Beispielhaft belegen dies die Ermittlungen der Arbeitsgruppen um A. KOGA aus Fukuoka (1984) und um H.A. PITT aus Baltimore (1994). A. KOGA berichtet über 56 Patienten mit Hepatolithiasis, die operiert wurden. Unbefriedigend nach heutigen Kriterien ist die Gesamtquote von postoperativ belassenen (Residual-) Steinen in 48,2% (n= 27) der Fälle. Je nach operativer Taktik entsteht

dieser Gesamteffekt durch ein Leistungsspektrum von 46,9% bei 32 Patienten mit Gallengangsrevision als alleiniger Maßnahme, von 46,2% bei 13 Patienten mit zentraler Leberresektion, von 50% bei 6 Patienten mit Leberresektion und intrahepatischer Cholangiojejunostomie und von 60% bei 5 Patienten mit endoskopischer Sanierung.

Verfahrensassoziierte Todesfälle wurden nicht registriert.

Die Langzeitergebnisse während einer durchschnittlichen Verlaufsbeobachtung von 5,6 Jahren (bis zu max. 10 Jahre) an 53 Patienten zeigten gute Ergebnisse (d.h. Symptomfreiheit, keine erforderliche Behandlung) bei 34 Patienten (64,2%), befriedigende bei 7 Patienten und ungünstige bei 3 Patienten. Neun Patienten waren verstorben. Hauptvariable für die Ergebnisqualität war das Vorliegen bzw. Fehlen von Gallengangstrikturen. Patienten ohne Strikturen zeigten gute Langzeitergebnisse in 89,5% (17 von 19), bei intrahepatischen Strikturen in 57,4% (8 von 14) und mit Strikturen im Leberhilus in 49% der Fälle (8 von 17).

A. H. PITT und Mitarbeiter berichten über 40 von 54 operierten Patienten. Dabei wurde bei 37 Patienten (93%) entweder eine Hepaticojejunostomie als Roux-Y- Anastomose ausgeführt (33 Fälle), eine Choledochojejunostomie in 3 Fällen und eine intrahepatische Cholangiojejunostomie in einem Fall. Belastet wurde die - Stichprobe durch vorhandene bilioenterische Anastomosen mit Strikturen und

Steinen in 15 Fällen. Bei 18 der 40 operierten Kranken waren zum Erreichen des Behandlungsziel, d.h. Steinfreiheit, zusätzliche perkutane Maßnahmen erforderlich. Dazu gehörten: Cholangioskopische Extraktionen, EHL, Bougierung, Langzeit- Stenting). Belastet wurde die Behandlung durch folgende verfahrensassoziierte Komplikationen: Cholangiosepsis (2), akute Pankreatitis (1), Leberabszesse (2).

Todesfälle traten nicht auf. Leichtere Phasen mit Cholangitis wurden als „häufig“ beschrieben ohne nähere quantitative Angabe. Die postoperative Komplikationsdichte war mit 33% erheblich (13 von 40): Cholangiosepsis (3), Wundinfektionen (3), Gallefisteln (3), postoperative Pankreatitis (2), Nachblutungen (2).

Die Langzeitergebnisse dieses vergleichsweise aufwendigen Therapieansatzes konnten bei allen Patienten von A.H. PITT überprüft werden. 47 der 54 behandelten Patienten überlebten. Bemerkenswerte Todesursache bei 2 Patienten 9 und 12 Monate postoperativ waren Cholangiokarzinome, die schon zum Zeitpunkt der Eingriffe bestanden haben müssen. Bei den Langzeitergebnissen fanden sich ferner Rezidivsteine bei 11 (= 20%) und Rezidivstrikturen bei 10 Patienten (= 18%). Trotz dieser vergleichsweise eingetrübten Bilanzen resümieren AH PITT et al. alles in allem mit einem positiven Grundton:

*“An overall successful outcome was achieved in 72% of patients, with a mean follow-up of 5 years. A combined radiological and surgical*

*transhepatic approach is a safe and effective method to manage hepatolithiasis. “*

Vergleichbar, doch erkennbar realitätsbezogener erscheinen die Einschätzungen von A. KOGA und Mitarbeitern zum chirurgischen Vorgehen:

*“Hepatic resection is increasingly used in hepatolithiasis and is the best procedure for primary hepatolithiasis confined to one hepatic lobe, as shown in the present study”.*

Hier muß sicher für beide Untersucherguppen ein historischer Bonus berücksichtigt werden. Die Daten stammen aus den frühen und späten achtziger Jahren und beziehen sich auf längere Zeiträume zuvor, ohne bekannte und erprobte effektive endoskopische Verfahren und ohne ESWL, die jene Daten relativieren könnten.

Die endoskopischen Behandlungsverfahren zur Sanierung der Hepatolithiasis bevorzugen weit überwiegend den perkutan-transhepatischen Zugang. Hierzu gehören die Mitteilungen von T. TAKADA (1996), von J.H. PARK (1987), von T. YAMAKAWA (1989), von S.-M. SHEEN-CHEN (1993), von J.K. HAN (1992), von D.H. BONNEL (1991) sowie die Einzelfallmitteilungen von I. MAETANI (1993) und von S. MATSUMOTO (1987). Die Verfahren, oft kombiniert mit Cholangioskopie, mechanischer Lithotripsie, EHL, Bouginage und Stenteinlagen, weisen ein vergleichsweise bemerkenswertes Leistungs- und Sicherheitsprofil auf, das als Übersicht in Tabelle 11 aufgelistet ist.



Ein letaler verfahrensassoziierter Ausgang wurde in keinem Fall bekannt.

**Tabelle 11 Übersicht über das Leistungs- und Sicherheitsprofil**

Autoren (Jahr)	n	Technik	Steinfreiheit (%)	Komplikationsdichte (%)	Komplikationsmuster
Han et al. (1992)	76	Perkutan mechanische Dilatation	72,9	„minor complication“	Schmerz, Fieber, Haemobilie
Bonnel et al. (1991)	50	perkutan EHL	92%	22%	Hämobilie (6), Perforation (1), Cholangitis (3), Lungenödem (1), Hämatothorax (1)
Sheen-Chen et al. (1993)	15	perkutan EHL	80%	13%	Cholangitis(2)
Yamakawa et al. (1989)	93	perkutan mech., EHL	89,4%	?	?
Park et al. (1987)	74	perkutan mech., EHL	48,6%	?	Schmerzen, Fieber
Takada et al. (1996)	86	perkutan Dilatation	69%	?	OP bei 13 Pat. mit engen Strikturen

Bis auf die historisch „ältere“ Mitteilung von J.H. PARK et al. aus dem Jahr 1987 zeigten die endoskopischen fast ausschließlich perkutan-transhepatischen Behandlungsansätze überzeugende Leistungsquoten mit Steinfreiheiten in der Regel über 80%. Das Sicherheitsprofil ist nicht durchgängig erkennbar, nur bei D.H. BONNEL und S.-M. SHEEN-CHEN finden sich klare Angaben von 22% und 13% Komplikationen. Auffällig ist, daß diese beiden Gruppen zur Steinzertrümmerung die elektrohydraulische Energieapplikation (EHL) wählten. Die intraduktale Applikation von elektrohydraulischen Stoßwellen kann Wandschädigungen verursachen. Bei unsachgemäßer Anwendung können Blutungen oder gar Perforationen auftreten. Langzeitergebnisse zu diesen perkutan- endoskopischen Verfahren wurden nur von T. TAKADA et al. (1995) mit einem Kontrollzeitraum über 1,5 bis 19 Jahre und von S. M. SHEEN- CHEN (1993) über 18 Monate mitgeteilt. Lediglich T. TAKADE berichteten über 2 Fälle von Steinrezidiven (3%).

Nicht entschieden ist bisher die Position der ESWL im Algorithmus der Behandlung intrahepatischer Steine. Mehrheitlich wird von den wenigen Autoren mit quantitativ überschaubarer Erfahrung über nur wenige Fälle, eine terminale Stellung für das Verfahren gesehen, d.h. konkret: mit ESWL wird behandelt, wenn andere Verfahren nicht zum

Erfolg - zur Steinfreiheit - führen. (So meinen C.G. KER und Mitarbeiter aus Taiwan abschließend:

*„In conclusion, although treatment of intrahepatic stones is mainly surgical, ESWL can nevertheless be used as an adjuvant method in treating these stones in some indications.“*

Eva LINDSTRØM et al. aus Linköping (1992) stellen fest:

*„The standard procedure for extracting retained bile duct stones at our hospital, whether impacted or not, is endoscopic sphincterotomy with stone extraction, regardless of the age of the patient. This procedure is successful in about 90% of the cases, but stones larger than 15 mm in diameter, smaller stones with a disproportionately narrow common bile duct or stones lodged intrahepatically often pose technical difficulties.“*

Und später, nach kritischer Einschätzung ihrer eigenen Ergebnisse, folgern sie zusammenfassend:

*„... extracorporeal shock wave lithotripsy appears to be a safe and efficient treatment for bile duct stones. Thus, it is valuable adjunct to standard interventional techniques for removing problematic common and intrahepatic duct stones. It further extends the number of patients with bile duct stones, who can be treated by non- surgical means.“*

Tendenziell ist damit bereits eine gröbere Neuorientierung für die Positionierung der ESWL erkennbar. Grundsätzlich geht es um die Ablösung aufwendiger chirurgischer und perkutan- transhepatischer Verfahren durch transpapilläre Steinbehandlungen mit zusätzlicher ESWL zu irgendeinem Zeitpunkt und bei Problemen. Deren genauere Einordnung untereinander bleibt unklar und unentschieden.

Die Folgerungen von Louis G. MARTIN et al. aus Atlanta zu nur einer behandelten Patienten mit Hepaticolithiasis sind naturgemäß zurückhaltend:

*„Our experience with extracorporeal shock wave lithotripsy of primary intrahepatic stones followed by percutaneous stone extraction is encouraging. We believe this new modality provides a safe, effective alternative approach to the treatment of hepatolithiasis in the high-risk patient.”*

Diese distanziertere Einordnung der ESWL der drei genannten Arbeitsgruppen darf vermutlich unter dem Eindruck der bisherigen und unter ihren Konditionen relativ aufwendigen Umstände der ESWL-Applikation gesehen und gewertet werden mit älteren Geräten der ersten und zweiten Generation: notwendige Allgemeinnarkose oder ausgedehntere Regionalanästhesie, i.v.- Analgesie, z.T. subaquale Applikation. Hinzu kamen doch noch einige Defizite im Leistungs- und Sicherheitsprofil, die ihre eigenes Gewicht hatten, speziell wenn sie bei sehr kleinen Stichproben einen vergleichsweise großen Eindruck machten.

BINMÖLLER et al. (1995) mit der bis dahin umfangreichsten Stichprobe und einer vereinfachten ESWL- Applikation durch elektromagnetisch arbeitende Generatoren mit Verzicht auf jegliche Analgesie kamen dem gegenüber zu einer positiveren Einschätzung für die Brauchbarkeit des Verfahrens:

*„In this study, nearly all bile duct stones which failed conventional endoscopic removal could be removed nonsurgically using the outlined lithotripsy modalities with no mortality and minimal morbidity. These results support the nonsurgical management of difficult bile duct stones, particularly in patients at higher risk for surgery.”*

Zur differentiellen Positionierung und zum konkreten Zeitpunkt des Einsatzes der ESWL in welchen klinischen Situationen wurde dabei offengelassen. Es scheint generell eine Tendenz zum ambivalenten Verhalten erkennbar zu sein, wenn eine erfolgreiche Behandlungsmethode wie die ESWL mit eben nachgewiesenem günstigem Leistungs- und Sicherheitsprofil nur zur eingeschränkten Anwendung empfohlen wird. Es bleibt unklar, warum ein derart als leistungsfähig evaluiertes Verfahren nicht insgesamt allen Patienten zur Verfügung stehen sollte, statt nur solchen mit „high- risk“.

Diese Kritik gilt vor allem auch unter dem Eindruck eines durchaus nicht vergleichbaren Leistungsprofils chirurgischer und perkutan-transhepatischer endoskopischer Behandlungen. So zitiert H. NEUHAUS (1995) in seinem Editorial über eine Letalitätsquote von 2% und eine Morbiditätsrate von 32% beim chirurgischen Vorgehen einer Arbeitsgruppe aus Taiwan an 172 Patienten mit Hepaticolithiasis. In kritischer Würdigung aller technischen damals bekannter endoskopischen Modalitäten und ohne Berücksichtigung der Behandlungsdaten durch ESWL kommt er zu dem Schluß:

*„In spite of these promising reports (d.h. den Mitteilungen zur endoskopischen perkutanen und transpapillären Verfahren) treatment of intrahepatic stones remains a challenging task and the optimal therapeutic strategy should always be planned by experienced surgeons, gastroenterologists, and radiologists.”*

Hier wurde offenbar der bereits damals erkennbare Leistungsansatz der ESWL bei intrahepatischen Steinen übersehen und nicht adäquat berücksichtigt, obwohl die Mitteilung von K.F. BINMOELLER im Literaturnachweis zitiert wurde. Die hier in dieser retrospektiven Studie vorgestellten Daten zum Leistungsprofil sind eindeutig geeignet, diesem jüngsten Verfahren einen breiteren Anwendungsbereich bei Patienten mit Hepaticolithiasis zu einem früheren Zeitpunkt der Behandlung aufzuzeigen. Das Erarbeiten differentieller Merkmale zum Ein- und Ausschluß sowie zur Zeitwahl für additive endoskopische Maßnahmen bleibt in der Tat Gegenstand weiterer notwendiger Analyse mit entsprechender Datengenerierung.

## Zusammenfassung

In einer retrospektiven unkontrollierten Therapiestudie zur Behandlung intrahepatisch gelegener Gallengangsteine durch Extrakorporale Stoßwellen- Lithotripsie (ESWL) wurden die biographischen, klinischen, Behandlungs- und Verlaufsdaten von 30 Patienten analysiert. Es handelte sich um 18 Frauen und 12 Männer mit einem Durchschnittsalter (Median) von 56 Jahren (21-82 J.). 4 Patienten hatten Solitärsteine, 3 Patienten 2-5 Steine, 22 Patienten mehr als 5 Steine und einer Ausmauerung der intrahepatischen Gänge. Der linke Leberlappen (50%) war häufiger befallen als der rechte (30%), bei 5 Patienten (16,7%) waren beide Seiten beteiligt. Die Gangmorphologie war bei 22 Patienten verändert mit Strikturen in neun und Dilatationen in 14 Fällen; bei 5 Patienten lag ein Caroli-Syndrom bzw. ein begründeter Verdacht vor. Zusätzliche Steine in den extrahepatischen Gängen lagen bei 18 Kranken (60%) vor. Die Erkrankung war bei 9 Patienten durch eine Cholangitis und bei dreien durch einen Ikterus kompliziert, 18 Patienten wiesen als Leitsymptom Oberbauchschmerzen auf. Die ESWL der intrahepatischen Steine wurde mit dem Lithostar Plus der Firma Siemens, einem Lithotripter mit elektromagnetischer Generierung der Impulse und permanenter ultraschallgeführter Fokussierung durchgeführt. Appliziert wurden durchschnittlich 1400 (300-3500) Impulse pro Sitzung mit einer Energiestärke von ca. 12 kV

(8-18 kV) im Mittel mit 7 Sitzungen (1-16). Steinfreiheit wurde so bei 23 der 30 Patienten (= 76,7%) erzielt, eine Teilfragmentierung bei 6 Patienten (=20%). Ohne Erfolg blieb die Behandlung bei einem Patienten (3,3%). Bei 20 Patienten wurde zusätzlich eine ERC durchgeführt, teils mit Steinextraktionen ( n= 14 ), teils mit Stenting ( n = 4 ). Die Behandlung wurde bei einem Patienten wegen einer akuten Cholangitis abgebrochen, eine zweite wegen unzureichender Fragmentierung auch nach 16 Sitzungen mit über 30.000 Impulsen. Beide Patienten wurden chirurgisch weiter behandelt. Leichtere bis mittelstarke Schmerzen gaben über die Hälfte der Patienten an. Diese sistierten spontan und erforderten keine spezifischen Maßnahmen. Todesfälle traten nicht auf.

Während eines Nachbeobachtungszeitraums von durchschnittlich 40 Monaten (9 – 57) wurden die Ergebnisse von 24 Patienten dokumentiert, Rezidivsteine wurden bei 2 Patienten nachgewiesen. Im Kontrollzeitraum wurden deshalb folgende weitere Behandlungen erforderlich: eine ERC und eine orale Lysetherapie

Im Vergleich zu den bisher verfügbaren Vergleichsdaten von Patienten, die konventionell- chirurgisch oder endoskopisch (weit überwiegend dabei perkutan- transhepatisch) behandelt wurden, weist die Therapie durch ESWL ein deutlich günstigeres Leistungs- und



Sicherheitsprofil für Patienten mit Hepaticolithiasis auf. Verlässliche Daten zur Qualität echter Langzeitergebnisse stehen noch aus.

Differentielle Aspekte zum optimierten Einsatz der ESWL hinsichtlich der Evaluation von Patienten- und Krankheitsmerkmalen konnten mit den verfügbaren Daten ebenfalls noch nicht evaluiert werden. Bereits jetzt darf man zu Recht vermuten, daß die ESWL, unter Einhaltung der praktizierten Sicherheitsprozeduren durch assoziierte endoskopische transpapilläre Zusatzbehandlung, eine bevorzugte Position im therapeutischen Algorithmus bei Hepatolithiasis einnehmen wird.

## ANHANG:

## Laborwerte vor der Behandlung

No.	GGT	AP	Bili- rubin	GOT	GPT	CRP	Leuko- zyten	Pankreas- amylase
1	189	257	0,7	17	27	<10	nb	34
2	nb	nb	0,6	7	19	<10	6,1	nb
3	nb	nb	1,1	nb	nb	nb	8,6	nb
4	96	379	0,9	17	12	21	nb	33
5	nb	nb	2,6	78	338	<10	9	nb
6	36	110	0,6	10	15	<10	nb	22
7	61	193	1,2	11	10	<10	nb	73
8	35	120	0,8	10	10	<10	nb	nb
9	nb	nb	0,5	4	5	21	7,9	14
10	695	2357	2,4	24	22	91	12,8	46
11	nb	nb	3,2	65	184	<10	5,9	34
12	40	229	0,3	25	73	<10	nb	23
13	25	90	1,4	18	31	<10	nb	33
14	579	nb	0,6	16	51	<10	4,9	36
15	117	202	0,6	17	33	nb	nb	15
16	17	59	0,7	7	9	<10	nb	36
17	22	124	0,9	10	10	<10	nb	nb
18	207	349	0,9	37	26	<10	nb	nb
19	nb	nb	0,5	20	22	<10	nb	58
20	82	321	1,3	10	16	152	nb	16
21	81	188	0,7	14	26	<10	nb	40
22	229	800	23,4	47	67	140	10,3	15
23	441	231	0,5	27	38	nb	7,9	nb
24	94	182	0,5	9	11	<10	nb	26
25	265	562	0,8	19	29	<10	4,6	nb
26	273	nb	0,9	25	86	17	8,5	nb
27	157	nb	5,8	27	73	28	8,6	nb
28	17	nb	1,4	11	16	7	9,3	nb
29	57	139	0,3	14	15	<5	9	nb
30	15	98	0,6	8	11	13	nb	51



## Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1 Lebersegmente mit Gefäßen</i>	12
<i>Abbildung 2 ESWL- Schallkopf mit sonographischer Ortung „inline“</i>	35
<i>Abbildung 3 Altersverteilung</i>	37
<i>Abbildung 4 Steinanzahl</i>	38
<i>Abbildung 5 Steinlokalisierung</i>	39
<i>Abbildung 6 Symptome</i>	40
<i>Abbildung 7 Symptome nach Behandlungsende</i>	44
<i>Abbildung 8 Steinfreiheit und Rezidivrate</i>	46

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Prävalenz der Hepaticolithiasis in verschiedenen Ländern</i>	9
<i>Tabelle 2 Mögliche Komplikationen einer unbehandelten Hepaticolithiasis</i>	17
<i>Tabelle 3 Behandlungsansätze bei der Hepaticolithiasis</i>	19
<i>Tabelle 4 Laborveränderungen vor der Behandlung</i>	41
<i>Tabelle 5 Laborveränderungen nach der Behandlung</i>	42
<i>Tabelle 6: Relativer Anteil intrahepatischer Gallengangssteine bei Cholangiolithiasis.</i>	51
<i>Tabelle 7: Wesentliche demographische, morphologische und klinische Grunddaten von verfügbaren Studien zur Behandlung der Hepaticolithiasis</i>	54
<i>Tabelle 8: Klinisches Spektrum und Symptomverteilung bei Patienten mit intrahepatischen Gallengangssteinen.</i>	56
<i>Tabelle 9: Topographische Verteilung intrahepatischer Gallengangssteine.</i>	58
<i>Tabelle 10: Koinzidenz intra- und extrahepatischer Gallengangssteine.</i>	61
<i>Tabelle 11 Übersicht über das Leistungs- und Sicherheitsprofil</i>	73

## Literaturverzeichnis

---

- <sup>1</sup> **Rufanov IG:** Liver stones. *Ann Surg* 1936; 103:321-336, 580-594.
- <sup>2</sup> **Best RR:** The incidence of liver stones associated with cholelithiasis and its clinical significance. *Surg Gynecol Obstet* 1944; 78: 425-8.
- <sup>3</sup> **Vachel S:** Case of intrahepatic calculi. *B M J* 1906; 1: 434-6.
- <sup>4</sup> **Nakayama S, Nakama, Miyazaki, et al.:** Hepatolithiasis in East Asia- Retrospective Study. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 21-6.
- <sup>5</sup> **Su CH, Lui WY, P'eng FK:** Relative prevalence of gallstone disease in Taiwan. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 764-8.
- <sup>6</sup> **Schulman A:** Non-western patterns of biliary stones and the role of Ascaris. *Radiology* 1987; 162: 425-30.
- <sup>7</sup> **Cheung KL, Lai ECS:** The management of intrahepatic stones. *Adv-Surg.* 1996; 29: 111-29.
- <sup>8</sup> **Lindström CG:** Frequency of gallstone disease in a well-defined Swedish population. A prospective necropsy study in Malmö. *Scand. J. Gastroent.* 1977; 12: 341.
- <sup>9</sup> **Beer E:** Intrahepatic cholelithiasis. *Arch Klin Chir* 1904; 74:115-152.
- <sup>10</sup> **Kim MH, Sekijima J, Lee SP:** Primary intrahepatic stones. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 540-8.
- <sup>11</sup> **Kim MH, Sekijima J, Park HZ, Lee SP:** Structure and Composition of primary intrahepatic stones in Korean patients. *Dig Dis Sci.* 1995; 40: 2143-51.
- <sup>12</sup> **Healey JE SP:** Anatomy of the biliary ducts within the human liver. Analysis of the prevailing pattern of branchings and the major variations of the biliary ducts. *Arch Surg* 1953; 66: 599-600.
- <sup>13</sup> **Lin HH, Changchien CS, Lin DY.:** Hepatic parenchymal calcifications- differentiation from intrahepatic stones. *J Clin Ultrasound* 1989; 17: 411-5.
- <sup>14</sup> **Lee WJ, Chang KJ, Lee CS, Chen KM:** Surgery in cholangitis: bacteriology and choice of antibiotics. *Hepato-Gastroenterol.* 1992; 39: 347-9.
- <sup>15</sup> **Fan ST, Choi TK, Lo CM, et al.:** Treatment of hepatolithiasis: Improvement by a systematic approach. *Surgery* 1991; 109: 474-80.

- 
- <sup>16</sup> **Schmidt E. et al.:** Modell Lebererkrankungen. In: Lang, H., W. Rick, H. Büttner: Validität klinischer- chemischer Befunde. Springer, Heidelberg 1979; S. 92
- <sup>17</sup> **Thomas L (Hrg.):** Labor und Diagnose, 4. Aufl. Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg, 1992, S. 122.
- <sup>18</sup> **Imamoglu P et al.:** Experimental production of gallstones by incomplete stricture of the terminal common bile duct. *Surgery* 1957; 42: 623-30.
- <sup>19</sup> **Nakayama F, Soloway RD, Nakama T, et al.:** Hepatolithiasis in East Asia- Retrospective Study. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 21-6.
- <sup>20</sup> **Ker CG, Huang TJ, Sheen PC:** Intrahepatic stones: Etiological study. *Taiwan I Hseuh Hui Chih* 1981; 80: 698-711.
- <sup>21</sup> **Lee WJ, Chang KJ, Lee CS, Chen KM:** Surgery in cholangitis: Bacteriology and choice of antibiotics. *Hepato Gastroenterol.* 1992; 39: 347-9.
- <sup>22</sup> **Chen HH, Zhang WH, Wang SS, Caruana JA:** Twenty-two years of experience with the diagnosis and treatment of intrahepatic calculi. *Surg Gynecol Obstet.* 1984; 159: 519-24.
- <sup>23</sup> **Zhu XG, Zhang SD, Huang Z-Q:** The trend of gallstone disease in China over the past decade. In: 2nd World Congress International hepato-pancreatico-biliary Association, Bologna, Italy, 1996.
- <sup>24</sup> **Yellin AE, Donovan AJ:** Biliary lithiasis and helminthiasis. *Am J Surg* 1981; 142: 128-36.
- <sup>25</sup> **Caroli J, Soupalt R., Kossakowski J, et al.:** La dilatation polykystique congénitale des voies biliaires intrahépatiques. Essai de classification. *Sem Hôp Paris* 1958; 34: 488.
- <sup>26</sup> **Kim MH, Sekijima J, Park HZ, Lee SP:** Structure and Composition of primary intrahepatic stones in Korean patients. *Dig Dis Sci.* 1995; 40: 2143-51,.
- <sup>27</sup> **Nagase M, Hikasa Y, Soloway RD et al.:** Gallstones in Western Japan: Factors affecting the prevalence of intrahepatic gallstones. *Gastroenterology* 1980; 78: 684-90.
- <sup>28</sup> **Koga A, Watanabe K, Takiguchi S, et al.:** Etiologic significance of anatomic variations in the main intrahepatic bile ducts in hepatolithiasis. *Ac-Radiol.* 1987; 28: 285-8.

- 
- <sup>29</sup> **Shoda J, He BF, Tanaka N, et al.:** Primary dual defect of cholesterol and bile acid metabolism in liver of patient. *Gastroenterology* 1995; 108: 1534-46.
- <sup>30</sup> **Otha T, Nagakawa T, Takeda T et al.:** Histological evaluation of the intrahepatic biliary tree in intrahepatic cholesterol stones, including immunohistochemical staining against apolipoprotein A-1. *Hepatology* 1993; 17: 531-7.
- <sup>31</sup> **Yarmuch J, Csendes A, Diáz JC, et al.:** Results of surgical treatment in patients with "western" Lithiasis. *Hepato-gastroenterol.* 1989; 36: 128-31.
- <sup>32</sup> **Boey JH, Way LW:** Acute cholangitis. *Ann Surg* 1980; 191: 264-70.
- <sup>33</sup> **Chu KM, Fan ST, Lai ECS, et al.:** Pyogenic liver abscess. *Arch-Surg* 1996; 131: 148-52.
- <sup>34</sup> **Chen MF, Jan YY, Wang CS, et al.:** Intrahepatic stones associated with cholangiocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 391-5.
- <sup>35</sup> **Koga A, Miyazaki K, Ichimiya H, Nakayama F:** Choice of Treatment for Hepatolithiasis based on pathological findings. *World J Surg* 1984; 8: 36-40.
- <sup>36</sup> **Chijiwa K, Ichimiya H, Kuroki S, et al.:** Late development of cholangiocarcinoma after the treatment of hepatolithiasis. *Surgery* 1993; 117: 279-82.
- <sup>37</sup> **Ohta G, Nakanuma Y, Terada T:** Pathology of hepatolithiasis: Cholangitis and cholangiocarcinoma. *Intrahepatic calculi.* New York: Alan R. Liss 1984: 91-113.
- <sup>38</sup> **Huang MH, Ker CG:** Ultrasonic guided percutaneous transhepatic bile drainage for cholangitis due to intrahepatic stones. *Arch-Surg* 1988; 123: 106-9.
- <sup>39</sup> **Maetani I, Hoshi H, Ohashi S, et al.:** Cholangioscopic extraction of intrahepatic stones associated with biliary strictures using a Rendezvous technique. *Endoscopy* 1993; 25: 303-6.
- <sup>40</sup> **Matsumoto S, Tanaka M, Yoshimoto H, et al.:** Electrohydraulic lithotripsy of intrahepatic stones during choledochoscopy. *Surgery* 1987; 102: 852-6.
- <sup>41</sup> **Bonnel DH, Liguory CE, Cornud FE, Lefebvre JFP:** Common bile duct and intrahepatic stones: results of transhepatic electrohydraulic lithotripsy in 50 patients. *Radiology* 1991; 180: 345-8.
- <sup>42</sup> **Jakobs R, Maier M, Kohler B, Riemann JF:** Peroral laser lithotripsy of difficult intrahepatic and extrahepatic bile duct stones: Laser effectiveness using an automatic stone-tissue discrimination system. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 468-73.

- 
- <sup>43</sup> **Brendel W, Enders G:** Shockwaves for gallstones: animal studies. *Lancet* 1983;1:1054.
- <sup>44</sup> **Sauerbruch T, Delius M, Paumgartner G et al.:** Fragmentation of gallstones by extracorporeal shockwaves. *N Engl J Med* 1986; 314: 818-22.
- <sup>45</sup> **Sackmann M, Delius M, Sauerbruch T et al.:** Shock-wave lithotripsy of gallbladder stones - The first 175 patients. *N Engl J Med* 1988; 318: 393-7.
- <sup>46</sup> **Pfeiler M, Matura E, Iffländer H, Seyler G:** Nieren- und Gallensteinlithotripsie: Physik, Technologie und medizin-technische Anwendung. *electromedica* 1989; 57: 52-63.
- <sup>47</sup> **Delius M, Brendel W, Heine G:** A mechanism of gallstone destruction by extracorporeal shock waves. *Naturwissenschaften* 1988; 75: 200-1.
- <sup>48</sup> **Lindström E, Borch K, Tiselius HG, Ihse I:** Extracorporeal shock wave lithotripsy of bile duct stones: a single institution experience. *Gut* 1992; 33: 1416-20.
- <sup>49</sup> **Meyenberger C, Meierhofer U, Michel-Harder C et al.:** Long-term follow-up after treatment of common bile duct stones by ESWL. *Endoscopy* 1996; 28: 411-7,.
- <sup>50</sup> **Ker CG, Hwang CH, Chen JS, Lee KT, Sheen PC:** Extracorporeal shockwave lithotripsy for treatment of intrahepatic stones: in vitro and in vivo studies. *Hepatology* 1993; 40: 159-62.
- <sup>51</sup> **Wenzel H, Greiner L, Jakobeit Ch, et al.:** Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie von Gallengangssteinen. *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114: 738-43.
- <sup>52</sup> **Binmoeller KF, Brückner M, Thonke F, Soehendra N:** Treatment of difficult bile duct stones using mechanical, electrohydraulic and extracorporeal shock wave lithotripsy. *Endoscopy* 1993; 25: 201-6.
- <sup>53</sup> **Ker CG, Hwang CH, Chen JS, Lee KT, Sheen PC:** Extracorporeal shockwave lithotripsy for treatment of intrahepatic stones: in vitro and in vivo studies. *Hepatology* 1993; 40:159-62.
- <sup>54</sup> **Pitt HA, Venbrux AC, Coleman JA et al.:** Intrahepatic stones. The transhepatic team approach. *Annals of Surgery* 1994; 219: 527-37.
- <sup>55</sup> **Martin LG, Ambrose SS, Elias DL, Amerson JR:** Extracorporeal shock wave lithotripsy fo intrahepatic stones. Case presentation and review of the literature. *Am Surg* 1988; 54: 311-4.



- 
- <sup>56</sup> **Park JH, Choi BI, Han MC, et al.:** Percutaneous removal of residual intrahepatic stones. *Radiology* 1987; 163: 619-23.
- <sup>57</sup> **Gottlieb K, Sherman S, Lehman GA:** Therapeutic biliary endoscopy. *Endoscopy* 1996; 28: 113-130.
- <sup>58</sup> **Neuhaus H:** Management of intrahepatic stones. *Gastrointestinal Endoscopy* 1995; 42: 94-5.
- <sup>59</sup> **Takada T, Uchiyama K, Yasuda H, Hasegawa H:** Indications for the choledochoscopic removal of intrahepatic stones based on the biliary anatomy. *Am J Surg.* 1996; 171: 558-61.
- <sup>60</sup> **Yamakawa T:** Percutaneous cholangioscopy for management of retained biliary tract stones and intrahepatic stones. *Endoscopy* 1989; 21: 333-7.
- <sup>61</sup> **Sheen-Chen SM, Chou FF, Lee CM, et al.:** The management of complicated hepatolithiasis with intrahepatic biliary stricture by the combination of T-tube tract dilation and endoscopic electrohydraulic lithotripsy. *Gastrointestinal Endoscopy* 1993; 39: 168-71.
- <sup>62</sup> **Han JK, Choi BI, Park JH, Han MC:** Percutaneous removal of retained intrahepatic stones with a pre-shaped catheter: review of 96 patients. *Br J Radiol* 1992; 65: 9-13.

---

**Danksagung:**

Mein Dank gilt meinem Vater, Herrn Prof. Dr. med. N. Soehendra für die Überlassung des Themas und seine konstruktive Kritik.

Den Mitarbeitern der Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie danke ich für ihre freundliche Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. med. M. Rehner danke ich sehr herzlich für seine vorbildliche Betreuung. Seine Erfahrung, Geduld und Hartnäckigkeit kann ich nicht genug loben.

Frau K. Kühne danke ich für ihre Liebe.

Über allen danke ich meiner Mutter, Frau Lyna Soehendra, der auch diese Arbeit gewidmet ist. Ohne ihre Kraft und ihre Liebe wäre ich nicht derselbe.

---

## Lebenslauf

15. März 1973	Geburt in Hamburg- Eppendorf
1979- 1983	Grundschule Weg am Denkmal, Norderstedt
August 1983- Juli 1992	Heidberg- Gymnasium, Hamburg. Dort 1992 Abitur
September- Dezember 1992	Studium an der Wesleyan University, Middletown, CT, USA
April- September 1993	Studium der Psychologie an der Universität Hamburg
April 1994- Mai 2001	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg. Ärztliche Prüfung im Mai 2001
Seit Juli 2001	Arzt im Praktikum an der Klinik für Neurologie des UKE

**Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.