Journal für
Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen
Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Pathogenese und Genetik der Gallensteinbildung

Lamottke S, Kovacs P, Tönjes A
Wittenburg H

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen
2014; 12 (1), 18-21

Homepage:

www.kup.at/gastroenterologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie
www.oeggh.at

ÖGGH

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 03Z035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Pathogenese und Genetik der Gallensteinbildung

S. Lamottke[1], P. Kovacs[2], A. Tönjes[3], H. Wittenburg[1,4]

Kurzfassung: Gallensteine sind außerordentlich häufig und verursachen durch Schmerzen und Komplikationen hohe Kosten für Gesundheitssysteme. Das individuelle Risiko, Gallensteine auszubilden, wird durch die Interaktionen prädisponierender Varianten lithogener (LITH-) Gene und Umweltfaktoren bestimmt. Es sind die häufigeren Cholesteringallensteine von den sehr viel selteneren Bilirubingallensteinen zu unterscheiden. Beide Steintypen differieren in ihrer Pathogenese und in den zugrunde liegenden Risikofaktoren. Cholesteringallensteine entstehen, wenn die Galle mit Cholesterin übersättigt ist, wie bei starkem Gewichtsverlust, der Einnahme bestimmter Medikamente oder im letzten Trimenon einer Schwangerschaft. Zusätzlich führt eine verminderte Gallenblasenkontraktilität durch Einlagerung von Cholesterin in die Gallenblasenwand, eine fettarme Diät oder die Einnahme von Somatostatinanaloga zu einer längeren Verweildauer der Galle in der Gallenblase. Schließlich sezernieren die Cholangiozyten der Gallenblase Muzine, die ein Gel bilden, das als Nukleationsmatrix für Cholesterinkristalle erforderlich ist. Wesentliche LITH-Gene sind ABCG8 (das gemeinsam mit ABCG5 den intestinalen und hepatozellulären Cholesterintransporter kodiert) sowie UGT1A1, das die UDP-Glukuronyltransferase kodiert, die das wasserunlösliche indirekte Bilirubin konjugiert. Bilirubinsteine entstehen bei einer erhöhten Bilirubinsekretion in die Galle wie bei Hämolyse, ineffektiver Erythropoese und einem induzierten enterohepatischen Kreislauf von Bilirubin durch Gallensäureverlust infolge eines Morbus Crohn oder einer Ileumresektion. Weitere Risikofaktoren sind eine verminderte Glukuronidierung des Bilirubins bei Leberzirrhose. Varianten des UGT1A1-Gens, die zu einer verminderten Bildung der UDP-Glukuronyltransferase führen, erhöhen das Risiko für Bilirubingallensteine.

Schlüsselwörter: Cholelithiasis, LITH-Gene, ABC-Transporter

Summary: Pathogenesis of Gallstone Formation. Gallbladder stones are common and may cause pain and complications. This renders gallstones an expensive disease in Western countries. The individual risk to form gallbladder stones is determined by predisposing variants of lithogenic genes (LITH genes) and environmental factors. The more common cholesterol gallstones need to be distinguished from bilirubin gallstones because both stone types differ in their pathogenesis and predisposing risk factors. Cholesterol gallstones may develop when gallbladder bile is supersaturated with cholesterol following rapid weight reduction, during pregnancy, or with certain medications. In addition, gallbladder stasis due to cholesterol damage of the gallbladder wall, a low-fat diet, and certain medications prolong the storage period of bile in the gallbladder. Finally, cholangiocytes secrete mucin proteins that form a nucleation matrix for cholesterol monohydrate crystals. Principle LITH genes are ABCG8 (which encodes the hepatocellular cholesterol transporter in conjunction with the ABCG5 gene) and UGT1A1, which encodes UDP glucuronyltransferase that conjugates indirect bilirubin. Bilirubin gallstones may form from increased bilirubin secretion into bile from haemolysis and ineffective erythropoesis and an induced enterohepatic bilirubin circulation in Crohn's disease and following ileal resection. Another risk factor is impaired glucuronidation of bilirubin in liver cirrhosis. Variants of UGT1A1 that result in reduced transcription of the gene increase the risk for bilirubin gallstones. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2014; 12 (1): 18–21.**

Key words: cholelithiasis, LITH genes, ABC transporter

Einleitung

Gallensteine sind in westlichen Ländern, so auch in Deutschland und Österreich, außerordentlich häufig und verursachen hohe Kosten für die jeweiligen Gesundheitssysteme. In den USA verursacht das Gallensteinleiden die dritthöchsten Kosten aller gastrointestinalen Erkrankungen nach der Refluxösophagitis und dem kolorektalen Karzinom [1]. Die Prävalenz von Gallensteinen und die Zahl der Arztbesuche aufgrund von Schmerzen und Komplikationen scheinen zudem seit den 1980er-Jahren zu steigen. Daher ist ein besseres Verständnis der Pathogenese des Gallensteinleidens wünschenswert, um innovative Strategien zur Risikoabschätzung, Prophylaxe und gegebenenfalls nichtoperativen Therapie der Cholelithiasis entwickeln zu können. In den folgenden Abschnitten werden die Pathogenese von Gallensteinen erklärt und die aktuellen Erkenntnisse zur Rolle von prädisponierenden lithogenen Genvarianten (der so genannten LITH-Gene) zusammengefasst.

Eingelangt am 1. Juli 2013; angenommen am 2. Oktober 2013; Pre-Publishing Online am 6. Dezember 2013

Aus der [1]Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR; dem [2]Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) Adipositaserkrankungen, Universität Leipzig; dem [3]Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig; der [4]Medizinischen Klinik II/Gastroenterologie, HELIOS-Klinikum Schleswig, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. habil. Henning Wittenburg, Medizinische Klinik II/Gastroenterologie, HELIOS-Klinikum Schleswig, D-24837 Schleswig, Lutherstraße 22; E-Mail: henning.wittenburg@helios-kliniken.de

Dabei muss zwischen verschiedenen Gallensteinsubtypen unterschieden werden: Den seltenen Bilirubingallensteinen und den sehr viel häufigeren Cholesteringallensteinen, die sich in Pathogenese und genetischen Risikofaktoren unterscheiden [2]. Von diesen müssen die so genannten „braunen" Gallensteine abgegrenzt werden, die häufig im Ductus choledochus nach Interventionen an den Gallengängen entstehen. Diese „braunen Steine" sind im Wesentlichen infektiösen Ursprungs und werden in diesem Artikel nicht weiter behandelt.

Grundlagen der „Bile-ology"

Die von den Hepatozyten sezernierte und durch Cholangiozyten modifizierte Galle enthält im Wesentlichen Wasser, Gallensalze, Phospholipide (Lecithin), Cholesterin und konjugiertes Bilirubin. Dabei wird durch Mizellenbildung das normalerweise in wässriger Lösung unlösliche Cholesterin durch Gallensalze und Phospholipide in Lösung gehalten [3]. Die Sekretion der Galle erfolgt durch aktiven Transport durch ATP-abhängige Transporter („ATP-binding cassette"- [ABC-] Transporter) von Gallensalzen, Phospholipiden und Cholesterin sowie weiterer organischer Anionen aus den Hepatozyten in die Gallekanälchen. Dabei werden die Phospholipide durch den „multidrug-resistance transporter 3" (MDR3; kodiert durch das ABCB4-Gen), die Gallensalze durch die „bile salt export pump" (BSEP; ABCB11) und das Cholesterin über den heterodimeren ABCG5/ABCG8-Transporter in die Gallenkanälchen sezerniert. Das unkonjugierte Bilirubin wird zunächst über die UDP-Glukuronyltransferase (UGT1A1) zum

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

wasserlöslichen Bilirubin-Diglukuronid glukurondiert, welches dann durch den „multidrug resistance-associated protein transporter 2“ (MRP2; ABCC2) in die Gallekanäle sezerniert wird. Der Einstrom von Wasser in die Gallekanälchen geschieht passiv und folgt der Sekretion der Gallensalze (gallensalzabhängiger Gallefluss) und organischer Anionen (gallensalzunabhängiger Gallefluss). Die Gallezusammensetzung wird schließlich durch einen Chloridtransport aus Cholangiozyten, der über den „cystic fibrosis transmembrane conductor regulator“ (CFTR) erfolgt, in den Gallengängen weiter modifiziert (Abb. 1). Postprandial kommt es zur Freisetzung von Cholezystokinin aus enteroendokrinen Zellen des Dünndarms, welches über eine Stimulation der glatten Muskulatur zu einer Gallenblasenkontraktion und Sekretion von Galle in den Dünndarm führt. Eine Relaxation und damit eine erneute Füllung der Gallenblase wird über den „fibroblast growth factor 19“ (FGF-19) gewährleistet. Dessen Transkription aus enteroendokrinen Zellen des Ileums wird wiederum durch Gallensäuren induziert. Daraus ergibt sich ein Kreislauf, der die Speicherung und Konzentration der Galle zwischen den Mahlzeiten sicherstellt [5].

Pathogenese und genetische Risikofaktoren der Bilirubinsteinentstehung

Die Bildung von Bilirubingallensteinen kann durch 2 verschiedene Bedingungen begünstigt werden: durch eine verringerte Aktivität der UDP-Glukuronyltransferase oder durch eine gesteigerte Bilirubinsekretion. Eine durch einen Promotorpolymorphismus bedingte verminderte Glukuronidierung des Bilirubins und somit einen erhöhten Anteil 1-fach gegenüber 2-fach glukuronidiertem Bilirubin findet sich beispielsweise beim Gilbert-Syndrom, auch „Morbus Meulengracht“ genannt [6]. Diese Variante erhöht als *modifier gene* das Risiko der Bilirubingallensteinentstehung bei Patienten mit zystischer Fibrose und chronischen, erblichen hämolytischen Anämien [7]. Die Erklärung hierfür ist eine vermehrte Entstehung wasserunlöslichen unkonjugierten Bilirubins durch Abspaltung eines nur einfachen Glukuronosylrests durch in der Galle vorkommende β-Glukuronidasen. Eine verminderte Glukuronidierung des Bilirubins findet sich weiterhin bei Störungen der Leberzellfunkton und erklärt das vermehrte Auftreten von Bilirubingallensteinen bei Patienten mit Leberzirrhose. Eine durch Hämolyse verursachte Bilirubinüberproduktion führt zur gesteigerten Bilirubinsekretion. Bei Morbus Crohn und nach Resektion des terminalen Ileums kommt es ebenfalls zu einem Überangebot an Bilirubin und somit zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Bilirubingallensteinen. Der mögliche Pathomechanismus ist ein induzierter enterohepatischer Kreislauf von Bilirubin [8]. Die im erkrankten oder resezierten terminalen Ileum nicht absorbierten Gallensalze bringen im Kolon das normalerweise als Kalziumbilirubinat über den Stuhl ausgeschiedene Bilirubin in Lösung. Dies ermöglicht eine passive Absorption von Bilirubin im Kolon. Hieraus resultiert ein induzierter enterohepatischer Kreislauf von Bilirubin und somit eine gesteigerte biliäre Bilirubinsekretion [9].

Das vermehrt in die Galle sezernierte glukuronidierte Bilirubin kann in der Galle durch β-Glukuronidasen hydrolysiert werden, sodass wasserunlösliches unkonjugiertes Bilirubin entsteht. Bilirubingallensteine bilden sich schließlich, wenn das Ionenprodukt von unkonjugiertem Bilirubin und freiem Kalzium das Löslichkeitsprodukt in der Galle übersteigt. Zusammen mit freiem Kalzium kann das wasserunlösliche unkonjugierte Bilirubin dann zu Kalziumbilirubinat präzipitieren. Die Polymerisierung dieser Präzipitate zu typischen schwarzen Bilirubingallensteinen erfolgt in einem Gel aus Muzin-Glykoproteinen [10].

Pathogenese und genetische Risikofaktoren der Cholesterinsteinentstehung

Die Bildung von Cholesteringallensteinen wird im Wesentlichen durch 3 Faktoren bestimmt: die Übersättigung der Gallenblasengalle mit Cholesterin, Cholesterinkristallisation in einem Muzingel und eine Gallenblasenhypomotilität. Das Verhältnis von Cholesterinkonzentration zu Gallensalz- und Phospholipidkonzentration bestimmt dabei die Lithogenität der Galle. Bei der lithogenen Galle ist das Verhältnis zugunsten des Cholesterins verschoben, sodass die Gallensalze und Phospholipide das wasserunlösliche Cholesterin nicht vollständig in Mizellen in Lösung halten können [11]. Eine Cholesterinübersättigung kann durch die Hemmung des Gallensalztransporters BSEP durch Einnahme von bestimmten Immunsuppressiva (Tacrolimus, Ciclosporin) oder aufgrund einer Cholesterinhypersekretion infolge einer Schwangerschaft oder einer Fastenperiode entstehen [12, 13]. Über die Sekretion von Muzin durch die Gallenblasenepithelzellen wird die Präzipitation von Cholesterinmonohydratkristallen begünstigt, welche sich bei zusätzlicher Kontraktionsstörung der Gallenblase zu Gallensteinen zusammenlagern können (Abb. 2). Die Gallenblasenhypomotilität wird durch die toxische Wirkung des Cholesterins auf die Muskelschicht der Gallenblasenwand angenommen. Den gleichen Effekt einer gestörten Gallenblasenentleerung können eine fettarme Ernährung und die Therapie mit bestimmten Medikamenten haben, die über eine verminderte Freisetzung von Cholezystokinin eine Gal-

Abbildung 1: Hepatozelluläre und cholangiozelluläre Transportproteine mit Relevanz für die Gallensteinpathogenese. Unkonjugiertes Bilirubin wird durch die UDP-Glukuronyltransferase (UGT1A1) glukuronidiert und das konjugierte Bilirubin durch den „ATP-binding cassette transporter MRP2“ (kodiert durch ABCC2) in die Galle sezerniert. Die hepatischen Transporter für Phospholide, Gallensalze und Cholesterin sind MDR3 (ABCB4), BSEP (ABCB11) und ABCG5/ABCG8 (ABCG5/ABCG8). Die Gallenzusammensetzung wird durch CFTR (ABCC7) modifiziert. Mod. nach [4].

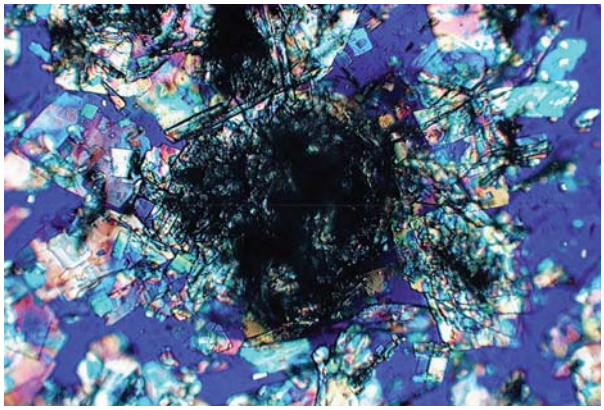

Abbildung 2: Cholesterinmonohydratkristalle, die sich zu einem Cholesteringallenstein zusammenlagern, unter dem polarisierenden Lichtmikroskop.

lenblasenhypomotilität bewirken [14]. Daneben wird die intestinale Transitzeit verlängert und dadurch vermutlich die intestinale Cholesterinabsorption gesteigert. Dies erklärt das erhöhte Gallensteinrisiko bei Diät und Fasten sowie bei einer Therapie mit Somatostatinanaloga (Octreotid). Die prinzipiellen Faktoren, die zur Ausbildung von Cholesteringallensteinen führen, sind in Abbildung 3 zusammengefasst.

Zusätzlich zu den bereits genannten Risikofaktoren, wie Schwangerschaft, Fasten und Einnahme von bestimmten Medikamenten, sind weibliches Geschlecht, höheres Lebensalter, ein höherer Body-Mass-Index (BMI) sowie eine Insulinresistenz weitere wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung von Cholesteringallensteinen [15]. Bereits seit Langem wird zusätzlich eine genetische Prädisposition zum Gallensteinrisiko angenommen. Der Einfluss genetischer Varianten von LITH-Genen wurde in einer Zwillingsstudie aus Schweden bestätigt und der Anteil genetischer Faktoren auf das Risiko einer Entwicklung von Gallensteinleiden auf 25 % quantifiziert [16]. Somit handelt es sich bei der Cholelithiasis um eine komplexgenetische Erkrankung und das individuelle Risiko ergibt sich durch Interaktionen von LITH-Genen und Umweltfaktoren [12]. Als ein wesentliches LITH-Gen wurde eine Variante des Gens ABCG8 identifiziert, das gemeinsam mit ABCG5 den heterodimeren Cholesterintransporter kodiert [17]. Bei der lithogenen p.D19H-Variante des ABCG8-Gens handelt es sich um einen Aminosäurenaustausch, der zu einer verstärkten Cholesterinsekretion führt [18]. Daneben wurde in mehreren Populationen eine Assoziation einer lithogenen Variante des UGT1A1-Gens mit dem Cholesteringallensteinleiden identifiziert. Die ursächliche Variante, rs6742078, ist mit der beschriebenen „Meulengracht-Variante“ des UGT1A1-Gens gekoppelt [19]. Hieraus resultiert die Hypothese, dass diese Variante die Entstehung eines Bilirubinatkerns begünstigt, der beim Menschen in Cholesteringallensteinen regelhaft gefunden wird [19]. Die Kombination der lithogenen Varianten des ABCG8- und des UGT1A1-Gens erklärt 60–65 % des genetischen Risikos der Gallensteinentwicklung, sodass es gilt, weitere LITH-Gene zu identifizieren [19].

Neben der komplexgenetischen Cholelithiasis gibt es seltenere monogenetische Formen, bei denen Mutationen einzelner Gene für das Gallensteinleiden ursächlich sind [12]. Eine besonders interessante monogenetische Form der Cholelithiasis ist das

Abbildung 3: Umweltfaktoren, durch die eine Gallensteinentstehung begünstigt wird. Calcineurininhibitoren vermindern die biliäre Gallensalzsekretion, eine (fettarme) Diät und Octreotid erhöhen die intestinale Transitzeit und vermindern die Gallenblasenkontraktion. Schwangerschaft, ein deutlicher Gewichtsverlust und eine Insulinresistenz hingegen erhöhen die Lithogenität der Galle durch Steigerung der biliären Cholesterinsekretion. Mod. nach [4].

„Low-phospholipid-associated cholelithiasis“- (LPAC-) Syndrom. Diesem Syndrom liegen Mutationen des ABCB4-Gens zugrunde, die zu einer verminderten biliären Phospholipidsekretion durch den MDR3-Transporter führen [20]. Dies führt zu biliären Beschwerden schon vor dem 40. Lebensjahr [20]. Des Weiteren findet sich bei dieser familiär gehäuften Erkrankung eine wiederkehrende biliäre Symptomatik nach Cholezystektomie mit einer häufigen intrahepatischen Gallensteinbildung sowie einer diskreten chronischen Cholestase [21]. Die Therapie mit Ursodesoxycholsäure kann noch bestehende kleinere Steine auflösen, erneute Beschwerden verhindern und die laborchemische Cholestasekonstellation bessern [22].

Klinische Relevanz der Kenntnis der Gallensteinpathogenese

Das Verständnis der Pathogenese von Bilirubinsteinen erklärt das Auftreten von Gallensteinen bei Patienten mit M. Crohn mit Befall oder nach Resektion des terminalen Ileums sowie bei Patienten mit chronischer Hämolyse oder ineffektiver Erythropoese. Hierzu zählen Patienten mit Vitamin-B_{12}-Mangel, aber auch zum Beispiel Patienten nach Herzklappenersatz. Denkbar, aber bisher nicht prospektiv untersucht, ist bei Erkrankung oder Resektion des terminalen Ileums eine gallensalzbindende Therapie, die jedoch meist nur bei klinischen Symptomen eines Gallensäureverlustsyndroms erfolgt. Des Weiteren sollte bei Patienten, die eine medikamentöse Therapie mit Immunsuppressiva (Tacrolimus, Ciclosporin) oder Somatostatinanaloga (Octreotid) erhalten, die erhöhte Anfälligkeit für Gallensteine bedacht werden und deshalb gegebenenfalls eine medikamentöse Prophylaxe erfolgen. Weiterhin ergibt sich aus der Kenntnis der Pathogenese die Konsequenz einer prophylaktischen Therapie mit Ursodesoxycholsäure (500 mg/Tag), die das häufige Auftreten einer Cholelithiasis bei Patienten mit Gallenblase und Gewichtsverlust dramatisch reduzieren kann und bei jedem Patienten mit Gewichtsreduktion > 1 kg pro Woche erfolgen sollte [23]. Dies ist u. a. bei Patienten nach bariatrischen Eingriffen relevant [13].

Das Erkennen des seltenen, genetisch bedingten LPAC-Syndroms hat ebenfalls eine Konsequenz, da wegen eines guten Therapieansprechens auf Ursodesoxycholsäure erneute Beschwerden vermieden werden können. Möglicherweise sollte häufiger eine Untersuchung des ABCB4-Gens oder des Phospholidgehalts der Galle erfolgen, um das gesamte Spektrum von genetisch veranlagten Gallensteinleiden eines Patienten erfassen zu können. Perspektivisch könnte man sich anhand eines Risikoprofils aus genetischen Varianten und Umweltfaktoren künftig Strategien zur Prävention und Therapie von Gallensteinen vorstellen. So könnte nach Entstehung von Gallensteinen in der Schwangerschaft oder bei Gewichtsverlust (= starker Umweltfaktor) bei gleichzeitig niedrigem genetischem Risiko eine medikamentöse Therapie erfolgen. Bei Patienten mit hohem genetischem Risiko hingegen könnte man sich auch ohne Vorliegen von starken Umweltfaktoren eine prophylaktische Therapie vorstellen [24]. Derartige Ansätze müssten in ausreichend großen Studien prospektiv untersucht werden [19].

Relevanz für die Praxis und Fragen

Das individuelle Risiko für eine Cholelithiasis ergibt sich aus der komplexen Interaktion von genetischen Anlagen und exogenen Einflüssen.
Ausgeprägter Gewichtsverlust und Therapien mit bestimmten Medikamenten (Immunsuppressiva, Somatostatinanaloga) sind starke exogene Umweltfaktoren, die gegebenenfalls eine medikamentöse Prophylaxe einer Gallensteinentstehung mit Ursodesoxycholsäure erforderlich machen.
Wichtige genetische Faktoren, die das Risiko einer Cholelithiasis erhöhen, sind die lithogenen Varianten der LITH-Gene ABCG8 (Cholesteringallensteine) und UGT1A1 (Cholesterin- und Bilirubingallensteine). Weiterhin ist das LPAC-Syndrom relevant, das durch Mutationen des ABCB4-Gens bedingt ist und zu rezidivierenden, oft intrahepatischen Gallensteinen bei jungen Patienten nach Cholezystektomie führt.

1. Welche Patienten haben typischerweise kein erhöhtes Risiko für das Entstehen von Bilirubingallensteinen?
a) Patienten nach mechanischem Herzklappenersatz
b) Patienten mit Vitamin-B_{12}-Mangel
c) Patienten nach bariatrischen Interventionen
d) Patienten mit chronischer hämolytischer Anämie

2. Was gehört nicht zum „Low-phospholipid-associated cholelithiasis"- (LPAC-) Syndrom?
a) Auftreten von biliären Beschwerden bereits im jüngeren Lebensalter
b) Mutation des ABCB4-Gens
c) Erhöhte Phospholipidkonzentrationen in der Galle
d) Intrahepatische Gallensteine

3. Welches Medikament erhöht nicht das Risiko für Gallensteinbildung?
a) Octreotid
b) Ciclosporin
c) Tacrolimus
d) Pantoprazol

Lösung: 1c; 2c; 3d

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Die experimentellen Arbeiten zur Gallensteingenetik wurden durch eine Sachbeihilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt (WI 1905/3-2).

Literatur:

1. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part I. overall and upper gastrointestinal diseases. Gastroenterology 2009; 136: 376–86.

2. Schafmayer C, Hartleb J, Tepel J, et al. Predictors of gallstone composition in 1025 symptomatic gallstones from Northern Germany. BMC Gastroenterol 2006; 6: 36.

3. Wang DQ, Cohen DE, Carey MC. Biliary lipids and cholesterol gallstone disease. J Lipid Res 2009; 50 (Suppl): S406–S411.

4. Wittenburg H. Hepatobiliary transport and gallstone formation. In: Häussinger D, Keitel V, Kubitz R (eds). Hepatobiliary Transport in Health and Disease. de Gruyter, Berlin-Boston, 2012; 195–205.

5. Wittenburg H, Tennert U, Mossner J. [Hormonal and metabolic functions of the small intestine]. Internist (Berl) 2010; 51: 695–701.

6. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. N Engl J Med 1995; 333: 1171–5.

7. Wasmuth HE, Keppeler H, Herrmann U, et al. Coinheritance of Gilbert syndrome-associated UGT1A1 mutation increases gallstone risk in cystic fibrosis. Hepatology 2006; 43: 738–41.

8. Vitek L, Carey MC. Enterohepatic cycling of bilirubin as a cause of 'black' pigment gallstones in adult life. Eur J Clin Invest 2003; 33: 799–810.

9. Brink MA, Slors JF, Keulemans YC, et al. Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease. Gastroenterology 1999; 116: 1420–7.

10. Vitek L, Carey MC. New pathophysiological concepts underlying pathogenesis of pigment gallstones. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012; 36: 122–9.

11. Admirand WH, Small DM. The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. J Clin Invest 1968; 47: 1043–52.

12. Wittenburg H. Hereditary liver disease. gallstones. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010; 24: 747–56.

13. Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM, et al. Gallstone formation after rapid weight loss. A prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity. Am J Gastroenterol 1991; 86: 1000–5.

14. Moschetta A, Stolk MF, Rehfeld JF, et al. Severe impairment of postprandial cholecystokinin release and gall-bladder emptying and high risk of gallstone formation in acromegalic patients during sandostatin LAR. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 181–5.

15. Volzke H, Baumeister SE, Alte D, et al. Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence. Digestion 2005; 71: 97–105.

16. Katsika D, Grjibovski A, Einarsson C, et al. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs. Hepatology 2005; 41: 1138–43.

17. Buch S, Schafmayer C, Volzke H, et al. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. Nat Genet 2007; 39: 995–9.

18. von Kampen O, Buch S, Nothnagel M, et al. Genetic and functional identification of the likely causative variant for cholesterol gallstone disease at the ABCG5/8 lithogenic locus. Hepatology 2013; 57: 2407–17.

19. Buch S, Schafmayer C, Volzke H, et al. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. Gastroenterology 2010; 139: 1942–51.

20. Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, et al. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. Gastroenterology 2003; 125: 452–9.

21. Benzimra J, Derhy S, Rosmorduc O, et al. Hepatobiliary anomalies associated with ABCB4/MDR3 deficiency in adults: a pictorial essay. Insights Imaging 2013; 4: 331–8.

22. Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defects in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. Gastroenterology 2001; 120: 1449–67.

23. Shiffman ML, Kaplan GD, Brinkman-Kaplan V, et al. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. Ann Intern Med 1995; 122: 899–905.

24. Wittenburg H, Lammert F. Genetic predisposition to gallbladder stones. Semin Liver Dis 2007; 27: 109–21.

Stephanie Lamottke

Geboren 1989. 2008 Beginn des Medizinstudiums an der Universität Leipzig. Seit 2011 wissenschaftliche Mitarbeit im Rahmen einer Promotionsarbeit in der Arbeitsgruppe von PD Dr. med Henning Wittenburg in der Klinik für Gastroenterologie des Universitätsklinikums Leipzig, Forschungsschwerpunkt Gallensteingenetik.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**