

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie
(Prof. Dr. med. Thomas Becker) im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel, an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Langzeit Follow up und Identifikation
von Prädiktoren für die Rekurrenz von Gallensteinleiden
nach Cholecystektomie.**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Maren Wölk

aus Kiel

2013

|

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Schafmayer, Klinik für Allgemeine Chirurgie

2. Berichterstatter: Prof. Stanulla, Klinik für Allgemeine Pädiatrie

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.2013

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 22.11.2013

Inhalt

1	Einleitung	1
	1.1 Cholecystolithiasis	1
	1.2 Epidemiologie	2
	1.3 Risikofaktoren	3
	1.4 Diagnostik	4
	1.5 Therapie	4
	1.6 Komplikationen von Gallensteinen	6
	1.7 Genetik des Gallensteinleidens	6
	1.7.1 Familiäre Disposition	7
	1.7.2 Mausstudie	10
	1.7.3 Kandidatengene	12
	1.7.4 Genomweite Studien <i>ABCG8 / UGT1A1</i>	13
	1.8 Langzeit Follow-up nach Cholecystektomien	14
	1.9 Ziel der Arbeit	16
2	Material und Methoden	17
	2.1 Patientenkollektiv und Rekrutierungsplattform	17
	2.2 Einschluss -und Ausschlusskriterien	19
	2.3 Rekrutierung der Probanden	19
	2.4 Datenschutz	20
	2.5 Datenschutz der Plattform Popgen	20

Inhaltsverzeichnis

3	Ergebnisse.....	21
3.1	Analyse des Patientenkollektivs.....	21
3.2	Postoperative Beschwerden	22
3.3	Erfolg der Operation	24
3.4	Komplikationen der Operation	25
3.5	Stationäre Verweildauer und Rekonvaleszenz	26
3.6	Kosmetische Zufriedenheit.....	27
3.7	Analyse des Sub-Kollektivs mit postoperativen epigastrischen Beschwerden	28
3.8	Genetischer Zusammenhang	31
4	Diskussion.....	33
4.1	Das Patientenkollektiv	33
4.2	Follow up nach Cholecystektomie.....	34
4.3	Rekurrenz von Gallensteinen.....	39
4.4	Prädiktoren für die Rekurrenz von Gallensteinen	40
5	Zusammenfassung	43

Abkürzungsverzeichnis

ABCG5/ABCG8	ATP-binding cassette transporter G5 und G8 (Cholesterintransporter)
ATP	Adenosintriphosphat
AZ	Aktenzeichen
BMI	Body Mass Index
CI	Konfidenzintervall
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DZ	dizygote Zwillinge
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
ESWL	extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A
ICD	International Classification of Diseases
LDL	Low density lipoprotein
MZ	monozygote Zwillinge
NGFN	Nationales Genomforschungsnetz
PFIC	progressive familiäre intrahepatische Cholestase
Popgen	Populationsgenetik
RFLP	Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismen
SNPs	single nukleotid polymorphisms
STR	short tandem repeats
VLDL	Very low density lipoprotein
VNTRs	variable number tandem repeats
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

Paracelsus beschreibt schon 1589 in seinem Buch „die tartarischen Krankheiten“ das Vorkommen von Steinen im menschlichen Körper (*Paracelsus 1589*). Auch heute leiden noch rund 15-20% unserer Bevölkerung an Gallensteinen. Somit stellt die Cholecystolithiasis eine der häufigsten gastroenterologischen Erkrankungen dar (Voelzke et al. 2005). Die Standardtherapie bei durch Cholecystolithiasis bedingten Beschwerden ist die Cholecystektomie, welche mit ca. 190.000 in Deutschland durchgeführten Operationen pro Jahr, Kosten von etwa 1 Milliarde Euro verursacht (*Statistisches Bundesamt 2007*). Langzeitergebnisse im Hinblick auf Beschwerden und Rezidivwahrscheinlichkeit sind an großen Kollektiven nur wenig beschrieben.

1.1 Cholecystolithiasis

Eine Cholelithiasis (*griech. Chole = Galle, lithos = Stein*) ist eine Erkrankung bei welcher es zu Kristallisation von normalem oder auch atypischen Bestandteilen der Galleflüssigkeit kommen kann. Man unterteilt die Gallensteine in zwei große Gruppen, die der hellen Cholesterinsteine, die nach einer Studie ca. 91% der Gallensteine ausmachen und zu ca. 70% aus solidem Cholesterin bestehen und die der eher dunklen Pigmentsteine, die nur ca. 2% der vorkommenden Gallensteine ausmachen. Diese bestehen hauptsächlich aus Bilirubin und nur zu etwa 20% aus Cholesterin. Die restlichen 7% sind Steine gemischter Zusammensetzung (*Schafmayer und Völzke 2007*). Gallensteine können in verschiedener Form vorliegen. Beispielsweise als Gallengrieß (multiple kleinste Gallensteine) oder als sog. Solitärsteine. Es können auch mehrere Solitärsteine in der Gallenblase vorkommen. Befinden sich die Steine in den Gallengängen, so spricht man von einer Choledocholithiasis. Sie können entweder primär dort entstanden oder sekundär aus der Gallenblase dorthin gewandert sein, welches bei ca. 2/3 der Patienten der Fall ist (*Sauerbruch et al. 1986; Sauerbruch et al. 1994; Thistle 1998*). Die regionale Verteilung der Steine variiert. So sind beispielsweise Steine in den intrahepatischen

Einleitung

Gallenwegen in Asien endemisch, kommen jedoch in Europa nur sehr selten vor (*Jakobs, Riemann, 2001*).

1.2 Epidemiologie

Nur etwa 20-40% der Patienten mit Gallensteinen werden symptomatisch. Meist klagen diese Patienten über kolikartige Schmerzen im rechten Oberbauch (*Matern 1995; Völzke et al. 2005*). Tabelle 1 zeigt, dass die Prävalenz (Häufigkeit des Auftretens einer Erkrankung zu einem bestimmten Zeitpunkt) in Europa vom einstelligen Prozentbereich in den 70er Jahren und 80er Jahren auf zweistellige Werte im Jahr 2000 gestiegen ist. Die Prävalenz der Cholecystolithiasis beträgt in Deutschland ca. 20%. Bezieht man dies auf die Einwohnerzahl Deutschlands, so ergibt sich rechnerisch eine Zahl von etwa 10 Millionen Deutschen mit Gallensteinen. Frauen zwischen 70 und 79 Jahren haben hierbei die höchste Prävalenz mit 57,1% (*Diehl et al. 1990, Volzke et al. 2005*).

Land	Jahr	Studie	Prävalenz	N
Griechenland	1973	Koutselkinis et al.	5,5%	1448
Dänemark	1984	Jørgensen et al.	8,8%	3608
England	1989	Heaton et al.	7,6%	1896
Italien	1987	Attili et al.	13,8%	29584
Spanien	1997	Devesa et al.	15,1%	1268
Frankreich	1999	Caroli-Bosc et al.	13,9%	1734
Deutschland	2005	Völzke et al.	21,2%	4202

Tabelle 1: zeitliche Zunahme der Prävalenz von Gallensteinen in verschiedenen Ländern

1.3 Risikofaktoren

Die Entstehung der Gallensteine ist multifaktoriell. Prädisponierende Faktoren sind unter anderem:

Eine familiäre Disposition, die bei der Entstehung von Gallensteinen eine entscheidende Rolle zu spielen scheint, da das Gallensteinleiden vermehrt innerhalb von Familien diagnostiziert wurde. Es wird von einer familiären Disposition ausgegangen. Darüber hinaus führen Mutationen in Genen, wie beispielsweise *ABCG8*, zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Ablagerungen in der Gallenblase um das Doppelte (*Buch et al. 2007*).

Ein hoher Body Mass Index (BMI), der das Risiko insbesondere für Cholesterinsteine deutlich erhöht. Dies ist Studien zufolge wahrscheinlich auf eine höhere Aktivität der HMG-CoA-Reduktase, einem Enzym der Cholesterinsynthese, zurückzuführen (*Stampfer et al. 1992*).

Eine Hypercholesterinämie, da diese den Kristallisationsprozess der Gallensäuren begünstigt (*Quintão et al. 1971*).

Ein Diabetes Mellitus Typ II, welcher die Stoffwechsellage des Patienten negativ beeinflusst, wodurch wiederum das Risiko für die Entstehung von Gallensteinen steigt (*De Santis et al. 1997*).

Eine fettreiche Ernährung, die das Verhältnis von Gallensäuren zu Cholesterin nachteilig beeinflusst (*Quintao et al. 1971*). Durch eine cholesterin- und kalorienreiche Ernährung steigt der Cholesterinspiegel im Blut. Die Bildung von Cholesterinsteinen wird begünstigt (*Bararba et al. 1987; Völzke et al. 2005*).

Ein weibliches Geschlecht, da Frauen 2-3 Mal häufiger an Gallensteinen erkranken als Männer. Ursache hierfür sind unter anderem die weiblichen Sexualhormone (*Barbara et al. 1987; Glambek et al. 1987; Jørgensen 1987; Kratzer et al. 1999; Völzke et al. 2005*). Das weibliche Geschlechtshormon Östrogen wurde als Ursache diskutiert, da dieses zu einer gesteigerten Cholesterinaufnahme in der Leber führt

und somit auch in der Gallenflüssigkeit vermehrt Cholesterin anfällt (*Lammert und Sauerbruch 2005*).

Ein hohes Lebensalter, da bei älteren Menschen eine vermehrte Cholesterin Exkretion bei vermindertem Gallensäurevolumen festgestellt wurde (*Jensen und Jörgensen 1991*). Die Häufigkeit von Gallensteinen steigt mit höherem Lebensalter (*Völzke et al. 2005; Barabara et al. 1987*).

1.4 Diagnostik

Meist wird der Beweis für die Anwesenheit von Steinen durch die Sonographie erbracht. Mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 97% ist die Sonographie eine zuverlässige Methode zur Erkennung von Gallensteinen (*Shea et al. 1994*). Ebenso kann man mit diesem Verfahren die Beschaffenheit der Gallenblasenwand, sowie die Größe der Gallenblase bestimmen. Ist die Beurteilbarkeit der Gallenblase, sowie der Gallengänge beispielweise durch eine massive Adipositas stark eingeschränkt, so kann eine Computertomographie als sensibles Diagnostikum, des Oberbauches indiziert sein. Hier kann beispielsweise auch eine Perforation der Gallenblase gesehen werden, was unter Umständen die Entscheidung der Operationsmethode beeinflussen würde. Auch die Endosonographie stellt bei einer vermuteten Choledocholithiasis ein wichtiges Diagnostikum dar. Der Vorteil gegenüber der herkömmlichen Sonographie besteht darin, dass das Zielorgan näher am Schallkopf ist und so deutlicher dargestellt werden kann.

1.5 Therapie

Die Therapie betreffend gibt es zum einen die Möglichkeit der konservativen Therapie, als auch die Option der operativen Therapie. Prinzipiell ist bei asymptomatischem Gallensteinleiden eine Therapie nicht zwingend notwendig. Es gibt jedoch Kriterien, die eine Therapie auch bei asymptomatischen Patienten erforderlich bzw. sinnvoll machen. So zum Beispiel bei Gallenblasensteinen mit einer

Einleitung

Größe von mehr als 3 cm Durchmesser, da hier die Gefahr der Verlegung des Ductus cysticus besteht. Ebenso ist im Rahmen größerer abdominaler Eingriffe oder bei Patienten mit sonographischem Verdacht auf eine Porzellangallenblase eine Therapie erforderlich, um eventuell auftretende Komplikationen zu vermeiden sowie ein potentiell Entartungsrisiko vorzubeugen. Bei der Porzellangallenblase kommt es durch fibröse Bindegewebsfasern und Kalk zu einer Verhärtung der Gallenblase. Bei symptomatischen Patienten wird in der Regel zu einer Entfernung der Gallenblase geraten (*Leuschner 2001*).

Die Gallenblase kann laparoskopisch oder konventionell entfernt werden, wobei die laparoskopische Cholecystektomie der konventionellen Technik in vielen Punkten überlegen zu sein scheint (*Hardy et al. 1994; Zacks et al. 2002*). Bei Vorhandensein bestimmter Komorbiditäten, wie beispielsweise vorangegangene multiple abdominale Eingriffe in der Patientenanamnese, ist jedoch eine konventionelle Cholecystektomie zu erwägen.

Nach erfolgter Cholecystektomie wird dem Patienten zu einer fettreduzierten, ausgewogenen und gesunden Ernährung geraten. Dauerhafte konservative Behandlungsverfahren des Gallensteinleidens (Analgesie, Gabe von Spasmolytika, Nahrungskarenz, spezielle Diäten etc.) sind heutzutage in den Hintergrund gerückt, da meist eine elektive operative Therapie empfohlen wird. Es besteht jedoch die Möglichkeit eine sogenannte extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) durchzuführen, bei der die Gallensteine nach sonographischer Darstellung mittels Stoßwellen zertrümmert werden. Die zerkleinerten Steinteilchen werden dann durch die Gallensäuren soweit aufgelöst, dass sie über den Dünndarm ausgeschieden werden können. Dieses Verfahren ist nur empfohlen, bei funktionstüchtiger, reizloser Gallenblase und Steinen bis zu einer Größe von 3 cm. Komplikationen dieser Methode sind Hämatome sowie das Auslösen einer biliären Pankreatitis, bei hoher Rezidivrate (*Sackmann et al. 1994*).

Eine weitere Therapieoption ist der Einsatz von Nitroglyzerin und / oder Butylscopolamin, die je nach Stärke der Symptome auch mit Schmerzmitteln wie Paracetamol oder Pethidin (bei stärkeren Koliken) kombiniert werden können.

Morphinderivate sind obsolet, da diese einen Spasmus der Sphincter Oddi auslösen können und es so wieder zu einem Rückstau der Gallenflüssigkeit kommen kann.

1.6 Komplikationen von Gallensteinen

Die häufigste Komplikation stellen die Cholangitis sowie die akute Cholecystitis dar. Meist ist die Ursache in einer bakteriellen Infektion mit *E. coli* oder Enterokokken begründet. Des Weiteren könnte ein Verschluss des Ductus cysticus, oder des Ductus Choledochus auftreten, welche mit Gallenblasenkoliken oder einer bakteriellen Cholecystitis / Cholangitis (Entzündung der intra- und extrahepatischen Gallengängen) einhergehen kann. Ebenso kann es zu einem Gallenblasenhydrops bis hin zu einer Perforation der Gallenblase kommen. Dies birgt die Gefahr einer gangränösen Cholecystitis, einer Peritonitis oder einer Sepsis, welche auch zu weitergehenden Komplikationen, wie eines biliären Verschlussikterus mit sekundärer Leberzirrhose, Leberabszessen oder einer biliären Pankreatitis führen kann.

1.7 Genetik des Gallensteinleidens

Die Ursachen für das Gallensteinleiden sind vielfältig und multifaktoriell. Eine komplexe Interaktion von verschiedenen genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen ist wahrscheinlich. Erst in den 70er Jahren war es möglich, genetische Variabilität auf DNA-Ebene nachzuweisen, wenngleich auch nur eine geringe Anzahl (ca. 100) von Markern für genetische Untersuchungen zur Verfügung stand. Unter Anderem zählten das HLA-System (humanes Leukozytenantigen), die Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismen (RFLP), sowie Mitte der 80er Jahre die Mini- (VNTRs –variable number tandem repeats) und die Mikrosatelliten (STR –short tandem repeats) dazu. Seit Ende der 1990er Jahre werden sogenannte SNPs (single nucleotid polymorphisms) vermehrt verwendet. Sie sind Mutationen einzelner Basenpaare und liegen sowohl in kodierenden als auch in nicht kodierenden Abschnitten der DNA vor (*Cichon 2002*). Diese Einzelnukleotidpolymorphismen machen ca. 90% der interindividuellen Variabilität aus und sind damit der häufigste Typ genetischer Variation des Menschen (*Collins et al. 1998*).

Ihre Verteilung in einzelnen Bereichen des Genoms sowie eine weitreichende Kenntnis der Anzahl der SNPs, ist ein wichtiger Schritt für das Verständnis von Volkserkrankungen, zu denen das Gallensteinleiden zählt. Für eine fundierte genetische Fragestellung wird jedoch eine relative Häufigkeit der Kopien eines Allels in der Bevölkerung von ca. 1% benötigt.

1.7.1 Familiäre Disposition

Hinweise auf eine genetische Genese des Gallensteinleidens konnten in verschiedenen Familienstudien nachgewiesen werden. Schon 1925 konnte gezeigt werden, dass bei 42% auch Familienmitglieder Gallensteine aufweisen. Von den Teilnehmern der gleichgroßen Kontrollgruppe gaben nur 16% der Angehörigen an Gallensteine zu haben. Sogar Stammbäume über 3 Generationen zeigten, dass bei Familienmitgliedern Gallensteine vorzufinden waren. In dieser Studie konnte eine Odds Ratio von 2,6 errechnet werden (*Huddy et al. 1925*). Dieser Wert beschreibt die Wahrscheinlichkeit einer Gruppe mit Risikofaktor (in diesem Fall dem Entwickeln von Gallensteinen) zu erkranken, verglichen mit einer gleich großen Kontrollgruppe ohne Risikofaktor. Er kann Werte zwischen Null und Unendlich annehmen, wobei ein Wert von 1 ein gleich großes Chancenverhältnis bedeutet.

In einer anderen Studie von Nürnberg et al. wurden zwischen 1986 und 1988 1616 Probanden im Alter von 12-93 Jahren durch eine Ultraschalluntersuchung auf Gallensteine untersucht. Zusätzlich wurde mit einem Fragebogen ermittelt, ob auch bei nahen Blutsverwandten jemals eine Cholecystektomie durchgeführt wurde oder Gallensteine auftraten. Bei 19,6% der Probanden wurden entweder mittels der Ultraschalluntersuchung Gallensteine festgestellt oder eine Cholecystektomie in der Vergangenheit durchgeführt. Bei 316 Probanden, die cholecystektomiert waren oder bei denen Gallensteine nachgewiesen werden konnten, waren in 6 von 9 Altersgruppen häufiger Gallensteine in der Familie bekannt, als bei den Probanden, die keine Gallensteine aufwiesen. Die errechnete Odds Ratio von 2,1 unterstreicht die Hypothese der genetischen Genese (*Nürnberg et al. 1989*).

Einleitung

Sechs Jahre später wurden in der Studie von Sarin et al. 105 Index-Patienten mit Gallensteinen und 330 Verwandte ersten Grades einer jeweils gleichgroßen Kontrollgruppe gegenübergestellt. Es konnte hierbei gezeigt werden, dass 39 der 105 Index-Patienten ein oder zum Teil auch mehrere Familienmitglieder Gallensteine hatten. Eine Odds Ratio von 4,6 konnte errechnet werden (*Sarin et al. 1995*).

Ebenso konnte in vier weiteren Studien ein deutlicher Hinweis auf eine genetische Genese erbracht werden, in denen das Risiko, Gallensteine zu entwickeln für Familienmitglieder um das 2,1-6,7 fache erhöht war (*Körner et al. 1937; Van der Linden 1973; Gilat et al. 1983; Kratzer et al. 1998*).

Ein weiterer entscheidender Hinweis für eine familiäre Häufung des Gallensteinleidens ist in der Studie einer Kieler Arbeitsgemeinschaft von Schafmayer et al. aus dem Jahre 2007 erkennbar. Hier steigt das relative Geschwisterrisiko ein Gallensteinleiden zu entwickeln reziprok zum Alter der Indexpatienten auf ein 22fach höheres Risiko an, obgleich jüngere Patienten weniger Umwelteinflüssen als ältere Patienten ausgesetzt sind. Dies unterstreicht den genetischen Einfluss für die Entstehung des Gallensteinleidens (*Schafmayer et al. 2007*).

Alter des Indexpatienten	Relatives Geschwisterrisiko
60	1,00
50 - 60	1,72
40 - 50	1,61
30 - 40	3,17
20 - 30	4,51
< 20	22,58

Tabelle 2: Zunahme des Geschwisterrisikos für das Gallensteinleiden in Korrelation zum Alter

Einleitung

Darüber hinaus wurde auch durch Ermittlung der Konkordanzrate bei Zwillingsstudien ein deutlicher Hinweis für einen genetischen Zusammenhang erbracht. Eine Konkordanzrate ist die Wahrscheinlichkeit für einen Zwilling Gallensteine zu entwickeln, wenn der andere Zwilling bereits an Gallensteinen erkrankt ist. 2005 wurde in einer sehr großen schwedischen Studie von Katsika et al., mit 43.141 Zwillingspaaren, bei MZ (monozygoten) und DZ (dizygoten) Zwillingen ein erhöhtes Risiko Gallensteine zu entwickeln festgestellt. In dieser Studie gab es innerhalb der MZ und DZ Zwillingspaare mehrere Gruppeneinteilungen, wodurch die Konkordanzrate nicht genau für alle zusammen bestimmt werden konnte. Für MZ Zwillinge ergab sich eine Konkordanzrate von ca. 15-20%, für DZ Zwillingspaare nur ca. 6,15% (*Katsika et al. 2005*). Eine deutlich erhöhte Konkordanzrate konnte auch bei 3 weiteren Studien festgestellt werden. Hier wurden Konkordanzraten bei MZ Zwillingen von bis zu 56% und bei DZ Zwillingen bis zu 8% ermittelt (*Antero et al. 1998; Doig 1957; Harvaldet 1956*). Aus den vorliegenden Studien ergibt sich, dass monozygote Zwillinge, welche ein identisches Erbmateriale aufweisen, eine höhere Konkordanzrate zeigen als dizygoten Zwillinge.

Studie	Art der Untersuchung (Phänotyp)	Teilnehmer	Konkordanzrate	
			MZ	DZ
		MZ/DZ		
<i>Harvald et Hauge 1956</i>	Nachweis von Gallensteinen durch die operative Entfernung der Gallensteine, Obduktion oder klinische Symptome der Gallensteine.	25/76	56%	8%
<i>Doig 1957</i>	Nachweis von Gallensteinen durch die operative Entfernung der Gallensteine, Obduktion oder klinische Symptome der Gallensteine.	23/90	39%	4%
<i>Antero Kesäniemi et al. 1989</i>	Nachweis von Gallensteinen durch die operative Entfernung der Gallensteine oder Röntgenaufnahmen mit Kontrastmittel.	17/18	40%	0%
<i>Katsika et al. 2005</i>	Patienten mit vermerkttem ICD für die Anwesenheit von Gallensteinen oder der operative Entfernung der Gallensteine.	1.068/1.741	15-25%	6-15%

Tabelle 3: Zwillingsstudien über das Auftreten von Gallensteinen

Abbildung 1 zeigt weitere Ergebnisse der Studie von Katsika et al. die den genetischen Einfluss für die Entwicklung des Gallensteinleidens im Durchschnitt auf 25-30% schätzt. Den größten Anteil nehmen jedoch die umweltbedingten Einflüsse ein (*Katsika et al. 2005*).

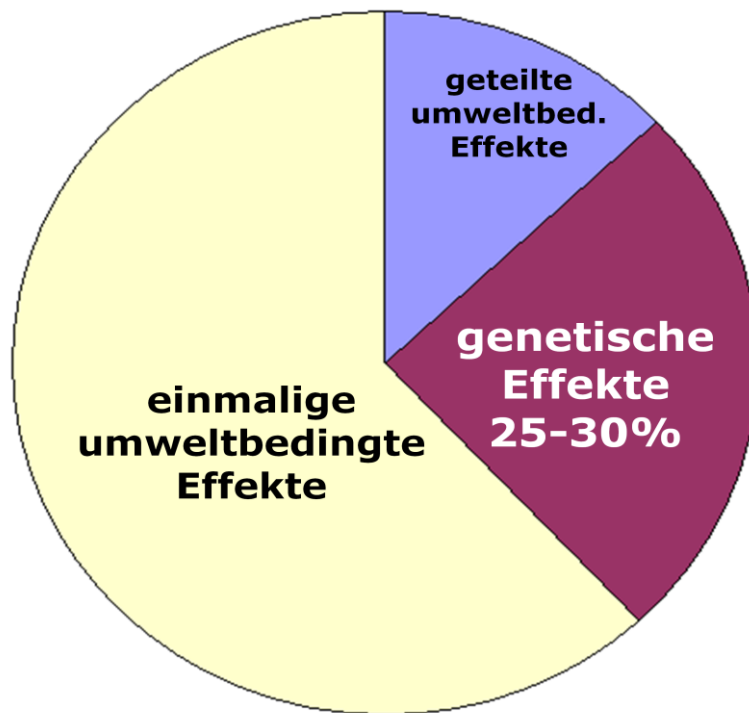


Abbildung 1: Darstellung der Verteilung verschiedener Einflüsse des Gallensteinleidens

1.7.2 Mausstudien

Neben den Familienanalysen wurden auch mehrere Mausmodelle etabliert, die für eine hereditäre Komponente des Gallensteinleidens sprechen.

Um das Gallensteinleiden noch besser zu erforschen und zu verstehen, wurde mittels knock-out Mäusen versucht, verantwortliche Gene und Mutationen auszumachen, die bereits für Erkrankungen verantwortlich sind, bei denen es zur Cholestase kommt. Es wurden zum Beispiel Mutationen in Genen, die für hepatobiliäre Transportproteine kodieren, identifiziert, welche bei der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) von Bedeutung sind.

Einleitung

Umfangreiche Studien mit Inzuchtmäusen wurden durchgeführt, um herauszufinden, welche Lith-Gene (Genloci, die an der Entstehung von Gallensteinen in der Maus beteiligt sind) für die Entwicklung von Gallensteinen prädisponieren. Dazu wurde Inzuchtmäusen eine lithogene Diät verabreicht, welche verschiedene Anteile von Cholesterin, Fetten und Cholsäure enthielt. Diese Mäuse zeigten eine Assoziation mit einer Gallensteinbildung. Zur Identifizierung der Genomregion wurde die sogenannte quantitative trait locus Analyse (QTL) herangezogen. Der quantitative trait locus bezeichnet in der Genetik einen Abschnitt eines Chromosoms, für den ein Einfluss auf die quantitativen phänotypischen Merkmale nachgewiesen werden konnte. Mittels dieser Methode wurden nachfolgend die gallensteinresistenten Mäuse mit gallensteinsensitiven Mäusen verglichen (Lyons 2006). Es wurden durch Kopplungsanalysen der Inzucht-Mausstämme Gallenstein Gene identifiziert, die pathophysiologisch relevant zu sein scheinen (Paigen et al. 2000; Wittenburg et al. 2003; Lammert und Sauerbruch 2005; Schafmayer et al. 2006; Schafmayer et al. 2007). In Abbildung 2 sind die verschiedenen Kandidatengene auf den entsprechenden Chromosomen im Mausmodell dargestellt.

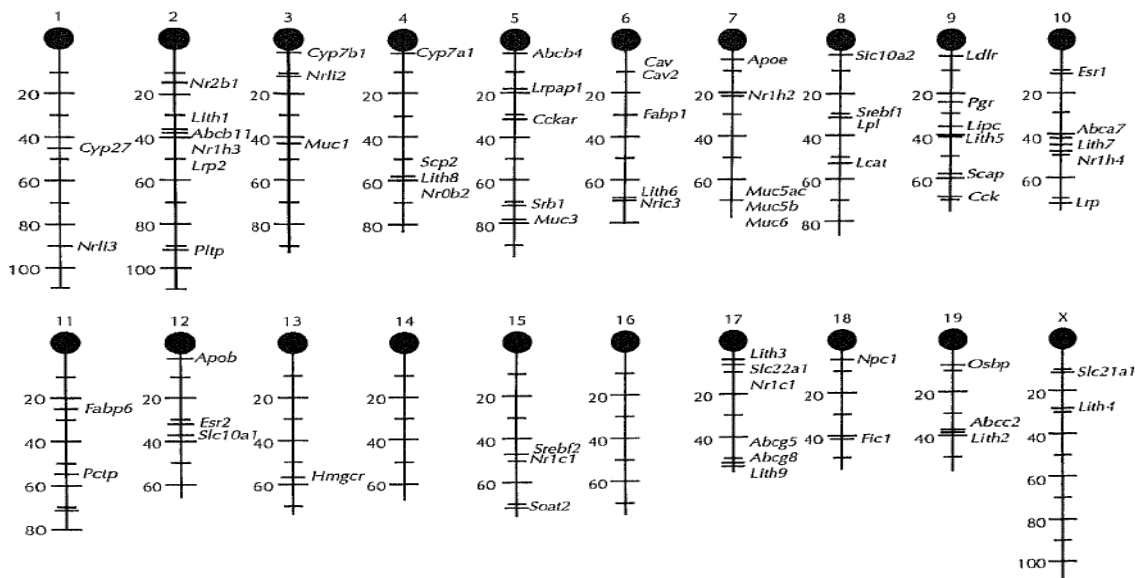


Abbildung 2 :Verschiedene Kandidatengene auf verschiedenen Chromosomen im Maussystem nach Wang und Afdhal 2004.

1.7.3 Kandidatengenstudien

Nach den Mausstudien wurden auch beim Menschen Kandidatengenstudien durchgeführt. Kandidatengene sind Gene, bei denen ein Zusammenhang zur Ätiopathogenese einer Krankheit angenommen wird, beispielsweise aufgrund von Lokalisation, Expression oder Funktion (*Ziegler et al. 2002*). Durch die lithogene Diät der Mäuse konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz der Mäuse Gallensteine zu entwickeln sehr unterschiedlich ist. So wurde bei den Mäusen mit geringer oder keiner Prävalenz für Gallensteine, nach 6 wöchiger Diät, die Aktivität der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reduktase reduziert. Nicht so bei den Mäusen mit einer hohen Prävalenz. Dieses ist ein Hinweis dafür, dass die Regulation des limitierenden Enzyms der Cholesterinbiosynthese ein wichtiger Faktor für die Cholesterolhypersekretion ist, welche wiederum die Gallensteinbildung begünstigt (*Khanuja et al. 1995*).

1995 wurde erstmals Lithgen 1 beschrieben, welches auf dem Mausechromosom 2 liegt und zwei Kandidatengene besitzt: *ABCB11*, welches ein für die Gallensalz-Export-Pumpe regulierendes Gen ist und *LXRA*, ein zur Kernrezeptor-Familie gehörender Transkriptionsfaktor (*Li und Glass 2004*). Nachfolgend wurde Lithogenität im Menschen der vermuteten Kandidatengene überprüft. Dabei stellte sich heraus, dass diese Gene beim Menschen keinen Einfluss auf die Entwicklung von Gallensteinen haben. Das 2003 von Lyon beschriebene Lithgen 6, welches auf dem Chromosom 6 der Maus zu finden ist, beinhaltet die Kandidatengene *PPARG* und *APOBEC1*. Beide Gene sind am Lipidstoffwechsel beteiligt und könnten bei genetischen Veränderungen die Gallensteinbildung begünstigen (*Wang und Afdhal 2004*). Beim Menschen findet sich das *PPARG-Gen* auf Chromosom 3p25.2. Dieses entspricht bei der Maus dem Chromosom 6 (*Lyons et al. 2003 c*). Das *APOBEC1* Gen ist ein Apolipoprotein, das sich auf dem Chromosom 6F1 der Maus befindet und homolog zu dem humanen Chromosom 12p13.3 ist. Auch hier konnte nach Überprüfung keine Korrelation zum menschlichen Gallensteinleiden festgestellt werden (*Schafmayer et al. 2005*).

Durch alleinige Überprüfung von Kandidatengen ist es jedoch schwer, Mutationen zu finden, die möglicherweise zu Erklärung von Krankheiten führen. Für die

genomweite Suche von Krankheitsgenen mussten neue technische Möglichkeiten genutzt werden.

1.7.4 Genomweite Studien *ABCG8* / *UGT1A1*

Als nächster Schritt wurden genomweite Assoziationsstudien durchgeführt. Ein wichtiger Faktor für die Entstehung von Gallensteinen beim Menschen ist eine Cholesterinübersättigung. Hauptursache ist die gesteigerte hepatische Cholesterinsekretion in die Gallenkanalikululi. Verantwortlich ist dafür ein Transportprotein in der kanalikulären Hepatozytenmembran, welches ATP (Adenosintriphosphat) abhängig arbeitet. Durch den Besitz von ATP-bindenden Cassetten wird dieser auch als ABC-Transporter G5/G8 bezeichnet.

In der größten bisher durchgeführten genomweiten Assoziationstudie wurde eine Mutation im *ABCG8*-Gen entdeckt, die eine doppelt so große Wahrscheinlichkeit für Bildung von Gallensteinen in der Gallenblase mit sich bringt. Diese Entdeckung konnte bereits bei deutschen, chilenischen und rumänischen Patienten bestätigt werden (*Buch et al. 2007; Grünhage et al. 2007*).

Verantwortlich für die Veränderung der Transporterfunktion ist der Austausch der Aminosäure 19, in *ABCG8* von Asparaginsäure durch Histidin. Die Mutation wird als D19H bezeichnet und führt höchstwahrscheinlich zu einer Aktivierung von ABCG5/8. Dieses ist der Transporter, welcher das Cholesterin aktiv in den Darm und das biliäre Lumen transportiert. Durch Steigerung der Cholesterinkonzentration in der Gallenflüssigkeit, steigt das Risiko für die Entwicklung von Gallensteinen an. Passend zu dieser Erkenntnis ist die Tatsache, dass Mutationsträger einen niedrigen Cholesterinspiegel im Serum haben. Ein 2,2-fach erhöhtes Risiko Gallensteine zu entwickeln, haben heterozygote D19H Mutationsträger, homozygote weisen sogar ein siebenfach erhöhtes Risiko auf (*Buch et al. 2007*).

Durch Mutation ist jedoch nur ein Teil der genetischen Disposition für Gallensteine erklärbar. Das der Population zugeordnete Risiko der D19H Variante im *ABCG8*-Gen beträgt daher nur 11%.

Darüber hinaus konnten in weiteren genomweiten Assoziationsstudien Loci, die mit spezifischen Bilirubinleveln assoziiert waren, gefunden werden. Der Genlocus *UGT1A1* wurde auf die Induktion eines erhöhten Gallensteinrisikos untersucht. Bei dem Risikogen *UGT1A1*, das mit spezifischen Gallensteinzusammensetzung assoziiert ist, konnte jedoch nur bei Männern ein SNP gefunden werden, dass mit einem erhöhten Gallensteinrisiko einhergeht ($p=2,1 \times 10^{-7}$). Diese Erkenntnis deckt sich mit einer südamerikanischen Kohorte ($p=0,046$). Zahlreiche Mausmodell-Studien, sowie epidemiologische Daten haben den Nachweis für das Gallensteinleiden geliefert. Die progrediente Aufklärung dieser Erkrankung bei der Maus und die noch recht wenigen Humandaten zeigen eine deutliche Diskrepanz und belegen, dass weitergehende Forschung zu diesem Thema notwendig ist.

1.8 Langzeit Follow-up nach Cholecystektomien

Auch in der klinischen Forschung gibt es bisher nur wenige Studien, die den Langzeitverlauf nach Cholecystektomie analysiert haben. Dabei wurde bisher nicht geklärt wie hoch der Anteil der Patienten ist, die im Langzeitverlauf noch Schmerzen oder Komplikationen hatten. Zusätzlich gibt es wenige Untersuchungen, ob genetische Parameter prädisponierend für eine rezidivierende Choledocholithiasis sind. Im Folgenden sollen repräsentative Studien dargestellt werden.

In der Arbeit von Konsten et al. 1993 wurden 351 Patienten zwischen 1978-1980 offen cholecystektomiert. Nach der Operation waren 81% asymptomatisch, das heißt, sie hatten keine Beschwerden mehr. Nach 10 Jahren hatten 18,5% noch Beschwerden und bei 1,5% traten erneut Gallensteine auf. Patienten mit typischen Beschwerden eines Gallensteinleidens, wie oben beschrieben, hatten nach der Operation weniger Beschwerden als Patienten, die vor der Operation atypische Beschwerden hatten (*Konsten et al. 1993*).

Des Weiteren ist von E. Ros und D. Zambon 1987 ein Patientenkollektiv von 124 Patienten untersucht worden, von denen nach 2 Jahren 53% symptomfrei waren. 47% hatten nach dem Eingriff leichte Beschwerden, die wahrscheinlich im Zusammenhang mit Darmerkrankungen und Gallensteinen standen.

Einleitung

In einer anderen Untersuchung aus dem Jahr 1991 wurden 292 Patienten über einen Zeitraum von 4 Jahren beobachtet. Ein Jahr nach der Operation litten 34% an abdominalen Schmerzen. Durchfälle und Schmerzen, die lange vor der Operation bestanden haben, werden als Risikofaktoren für den Operationserfolg gesehen (*Bates et al. 1991*).

100 Patienten wurden 1994/1995 6 Monate nach der Operation zu den Beschwerden befragt, wobei 13% eine Schmerzpersistenz nach laparoskopischer Cholecystektomie angaben, welche durch Meteorismus und Psychopharmakotherapie begünstigt wird (*Luman et al. 1996*).

In einer weiteren Studie wurde ein größeres Patientenkollektiv von 508 Patienten, die zwischen 1989 und 1991 laparoskopisch operiert wurden, im Schnitt 19 Monate nach der Operation untersucht, um noch bestehenden Beschwerden zu erfassen. In dieser Studie gaben 96,8% an, dass die Beschwerden gelindert wurden. Jedoch klagten 55% über zum Teil wechselnde abdominale Beschwerden. In dieser Studie geht es um das Langzeitoutcome nach einer laparoskopischen Cholecystektomie, die heute als Standard gilt (*Ure et al. 1995*).

Eine Studie von Peterli untersuchte 163 Patienten zwischen 1988 und 1989 nach offener Cholecystektomie und 234 Patienten zwischen 1994 und 1995 nach laparoskopischer Cholecystektomie. Dabei wurden keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz von Symptomen nach den Eingriffen festgestellt. 90% der offenen und 94% der laparoskopisch operierten Patienten hatten keine oder nur minimale Beschwerden nach der Operation (*Peterli et al. 2000*).

All diese Studien haben für eine so häufig auftretende gastrointestinale Erkrankung wie dem Gallensteinleiden ein recht kleines Patientenkollektiv mit maximal 508 Patienten. Der Prozentsatz der allgemeinen unspezifischen Symptome wie Oberbauchschmerzen oder Durchfällen nach einer Cholecystektomie beträgt nach den Studien ca. 10-30%. Zusammenfassend liegt die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit erneut Gallensteine zu entwickeln bei 1-3 Prozent.

1.9 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit soll es sein, Patienten mit Gallensteinleiden in einer Langzeit-Nachbeobachtung zu untersuchen. Unter anderem soll auf Beschwerden vor und nach der Cholecystektomie, auf das Operationsverfahren sowie auf die Zufriedenheit des kosmetischen Ergebnisses eingegangen werden. Des Weiteren sind die Fragen nach aufgetretenen Komplikationen und die Dauer bis zur vollständigen Genesung von Bedeutung. Besonders sollen in dieser Arbeit Prädiktoren für die Rekurrenz von Gallensteinen identifiziert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Rekrutierungsplattform

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte in enger Zusammenarbeit mit der Biobank Popgen, die als populationsgenetisches Forschungsprojekt durch das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) sowie durch das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein getragen, und vom Bundesministerium für Bildung gefördert wird. Popgen befasst sich mit der populationsgenetischen Rekrutierung von Patienten und Kontrollgruppen und besitzt epidemiologische, bioinformatische, medizinische und statistische Bereiche, die sich mit der Patientenidentifikation bis hin zur Typisierung der DNA beschäftigen. Die über die Plattform Popgen durchgeführten Studien setzen sich mit der Veranlagung, Verteilung und Häufigkeit einer Vielzahl von Erkrankungen in der Gesellschaft auseinander. Beispielweise wurden Studien zum Kolonkarzinom und Morbus Crohn durchgeführt. Derzeit werden 35 Studien mit mehr als 100 Partnern durchgeführt.

In die vorliegende Studie wurden Patienten eingeschlossen, denen zwischen 1996 und 2006 die Gallenblase aufgrund von Gallensteinen in einem der folgenden norddeutschen Krankenhäuser des Popgen-Rekrutierungsgebietes entfernt wurde:

- Universitätsklinikum Kiel
- Städtisches Krankenhaus Kiel
- Kreiskrankenhaus Eckernförde
- Kreiskrankenhaus Rendsburg
- Westküstenklinikum Heide
- St. Franziskus-Hospital Flensburg
- Diakonissenanstalt Flensburg
- Martin-Luther-Krankenhaus Schleswig
- Klinikum Nordfriesland Niebüll
- Kreiskrankenhaus Husum

Material und Methoden

Die Nord- und Ostsee, sowie die dänische Grenze umschließen das Einzugsgebiet. Zudem wird es im Süden durch den Nord-Ostseekanal begrenzt. Von insgesamt 10.000 kontaktierten Patienten konnten 3800 Patienten für die Studie gewonnen werden. Die 10 Schwerpunktbereiche behandeln laut QS 95% der Patienten in dem Gebiet.

In der nachfolgenden Abbildung (Abb. 3) ist die geographische Verteilung der Krankenhäuser des Popgen-Rekrutierungsgebietes dargestellt.



Abbildung 3: Geographische Verteilung der Krankenhäuser des Popgen-Rekrutierungsgebietes

2.2 Einschluss und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen sind in dieser Arbeit alle Patienten, die bei Popgen-Institut 2003 im Rahmen der Erstbefragung der Popgenstudie zur Genetik des Gallensteinleidens teilgenommen haben und bei denen sicher die Gallenblase entfernt wurde. Als wesentliches Ausschlusskriterium wurde eine nicht durchgeführte Operation betrachtet, sowie Patienten, die bei der ersten Befragung abgelehnt hatten, an einer Folgebefragung teilzunehmen.

2.3 Rekrutierung der Probanden

Patienten, die einer Teilnahme an der Studie zugestimmt haben, wurden im Rahmen dieser Arbeit angeschrieben und gebeten einen Fragebogen zur vergangenen Operation auszufüllen (siehe Anhang). Dieser beinhaltete unter anderem Fragen zum jetzigen Befinden, zu der Operationsmethode (konventionell vs. laparoskopisch) der Gallensteinoperation sowie dem erneuten Auftreten von Gallensteinen. Des Weiteren wurden die Patienten gebeten, die Beschwerden vor und ggf. nach der Operation zu beschreiben und zu lokalisieren.

Patienten, die den Fragebogen nicht zurückgesandt haben, erhielten ein Erinnerungsschreiben sowie ein Duplikat des Fragebogens, um noch einmal auf die Studie aufmerksam zu machen. Wurde auch dieser nicht zurückgesandt, wurde nach einigen Wochen ein zweites Erinnerungsschreiben verschickt (siehe Anhang).

Die bis zu diesem Zeitpunkt der Studie nicht kontaktierbaren Patienten, wurden telefonisch kontaktiert. Nach erfolgter Zustimmung der Patienten wurden diese dann anhand des Fragebogens telefonisch befragt. Nach Auswertung der Fragebögen wurde ein Sub-Kollektiv der Patienten erstellt, die im Fragebogen angaben, nach der Operation noch rechtsseitige Oberbauchschmerzen zu haben. Um die Beschwerden weiter eingrenzen zu können, wurden diese Patienten an einem ersten Termin zu einer genauen Anamnese, sowie einer Sonographie des Oberbauches und einer Blutentnahme in die Universitätsklinik Kiel eingeladen. Mit dem Einverständnis der Patienten wurde an einem zweiten Termin je nach Beschwerdelokalisation eine

Endosonographie bzw. Gastroskopie durchgeführt um eventuell erneut aufgetretene Gallensteine erfassen zu können und die Ursache der Beschwerden zu erforschen. Die Ergebnisse der Untersuchung wurden in einem weiteren Fragebogen (siehe Anhang) dokumentiert. Nachfolgend eine Übersicht zur Rekrutierung der Patientenkohorte.

2.4 Datenschutz

Die Ethik-Kommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat den Antrag AZ: A 156/03 geprüft und befand am 25.11.2003 nach Durchsicht der Unterlagen, dass weder berufsethische noch berufsrechtliche Bedenken gegen die Durchführung dieser Studie bestehen.

Der Erweiterungsantrag AZ: A 156/03 wurde am 19.11.2009 ebenfalls von der Ethik-Kommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel geprüft und nach Durchsicht und Überprüfung der Unterlagen genehmigt.

2.5 Datenschutz der Plattform Popgen

Der Datenschutz wird durch mehrere Sicherheitsparameter gewährleistet. Bei Popgen werden alle Forschungsdaten anonymisiert und mehrfach kontrolliert. Darüber hinaus ist eine Weitergabe der Daten an Dritte ausgeschlossen. Der Datenschutz ist des Weiteren durch Trennung der persönlichen Daten von den Antworten der Fragebögen sowie den DNA-Analysen sicher gestellt.

Das Konzept des Datenschutzes beruht auf dem Vorhandensein zweier, getrennt voneinander bestehender Datenbanken. In der Datenbank „Erfassung“ werden die klinischen, sowie die personenbezogenen Daten verwaltet. In einer anderen Datenbank „Labor“ werden die genetischen Daten verwaltet. Des Weiteren haben beide Datenbanken unterschiedliche und vor allem unabhängige Identifikations- und Laborcodes, welche nur mittels eines besonderen Servers miteinander verbunden werden können.

3 Ergebnisse

3.1 Analyse des Patienten Kollektivs

Aus einer schon bestehenden Kohorte von 2602 Patienten wurden im Rahmen dieser Studie insgesamt 2308 Patienten angeschrieben, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Davon haben 1242 (53,81%) Patienten den Fragebogen ausgefüllt zurückgeschickt. Nach Versendung des ersten Erinnerungsschreibens an die verbliebenen 1029 Personen erhielten wir weitere 626 Fragebögen (27,12%) Nach einem weiteren Erinnerungsschreiben erhöhte sich die Zahl der Fragebögen um weitere 183 (7,93%) auf insgesamt 2051 vollständig ausgefüllte Fragebögen. 16 Patienten (0,69%) sind verzogen und 206 Patienten (8,93%) waren nicht kontaktierbar. Durch eine telefonische Befragung von 35 Patienten erreichten wir zusammen mit den zurückgesendeten Fragebögen eine Responderrate von 2086 Patienten. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 90,38%. 33 Patienten (1,43%) gaben an, keine Operation gehabt zu haben, was als Ausschlusskriterium zu bewerten ist. Ebenso ausgeschlossen wurden 29 (1,26%) Patienten, die leider mittlerweile verstorben waren. Nur 12 Patienten (0,52%) lehnten eine Teilnahme an der Studie aktiv ab. 222 Patienten waren leider nicht kontaktierbar (9,75%).

Ergebnisse

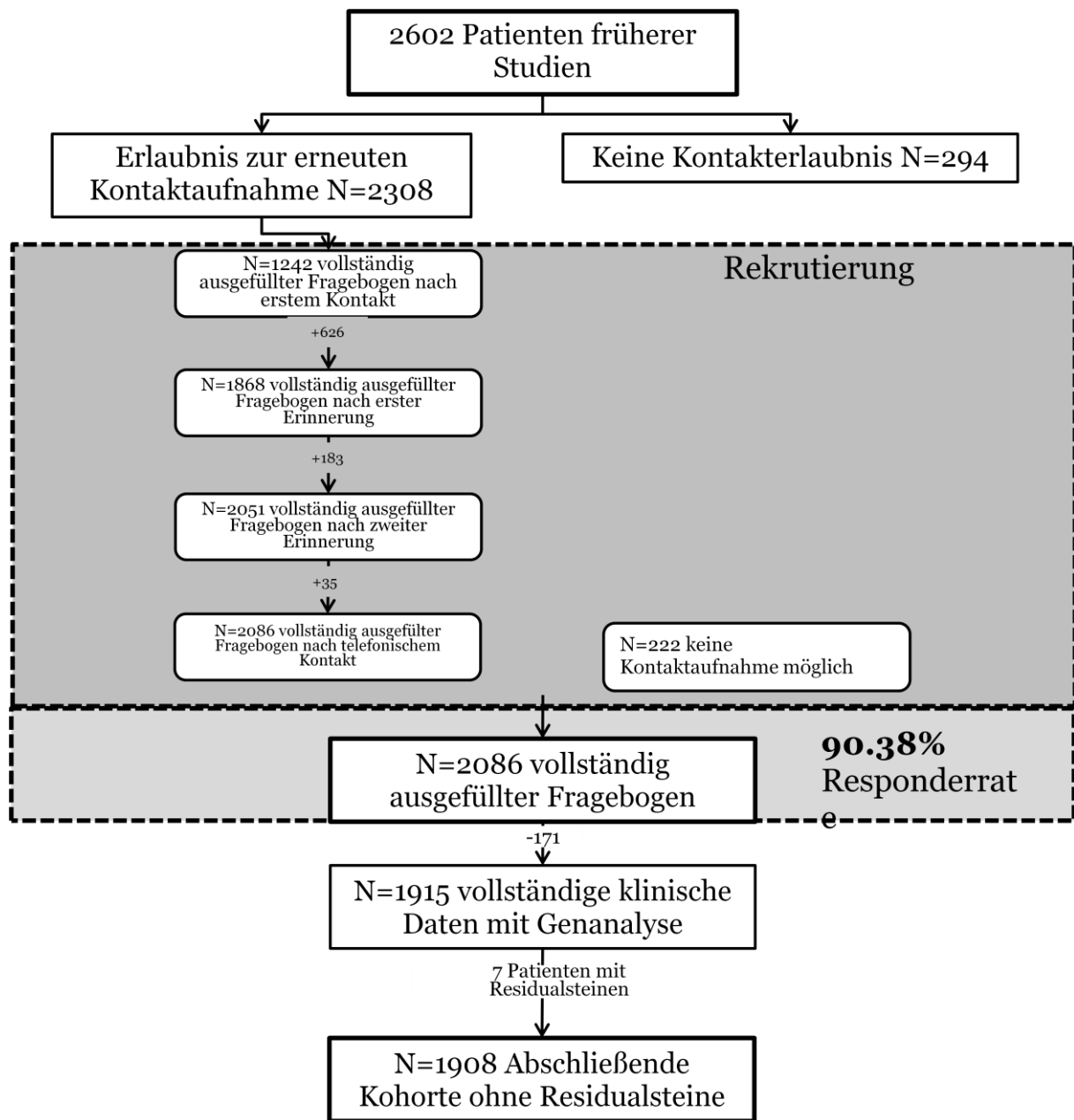


Abbildung 4: Aufschlüsselung des Patientenrekrutierungs-Prozesses

3.2 Postoperative Beschwerden

In dem von uns verschickten Fragebogen wurde unter anderem nach postoperativen Beschwerden gefragt. Hierzu wurde zum einem die laparoskopische und die konventionelle (offene) Operationstechnik miteinander verglichen. Ebenso wurde das Kriterium der Planbarkeit verglichen im Hinblick auf eine geplante- oder eine Notfall-

Ergebnisse

Operation. Patienten, die zu dieser Frage keine Aussage machen konnten, wurden in der nachfolgenden Tabelle nicht berücksichtigt.

Postoperative Reduktion der Beschwerden						
	Ja		Nein		Keine Aussage möglich	p-Werte
Laparoskopisch operierte Pat.	1362	(86,20%)	152	(9,62%)	66 (4,18%)	p=0,26
Offen operierte Pat.	127	(81,94%)	19	(12,26%)	9 (5,81%)	
Als Notfall operierte Pat.	283	(82,51%)	38	(11,08%)	22 (6,41%)	p=0,44
Geplant operierte Pat.	1229	(86,06%)	142	(9,94%)	57 (3,99%)	

Tabelle 4: Schmerzreduktion nach der Operation in Abhängigkeit der OP-Planung

1362 Patienten (86,20%), die laparoskopisch operiert wurden, gaben weniger Beschwerden als vor der Operation an. Bei den konventionell operierten gaben 127 Patienten (81,94%) eine postoperative Beschwerdeverbesserung an. 152 Patienten (9,62%) der laparoskopisch operierten Patienten, sowie 19 der konventionell operierten (12,26%) verneinten die Reduktion von Beschwerden. Ermittelt wurde ein p-Wert von 0,26 und damit kein signifikanter Unterschied bezüglich des Operationsverfahren. 66 (4,18%) der laparoskopisch operierten und 9 (5,81%) der offen operierten Patienten konnten aufgrund fehlender Erinnerung keine Angaben zu den Beschwerden nach der Operation machen.

Bezüglich der Operationsplanung gaben 283 (82,51%) der Patienten, die als Notfall operiert wurden, an, weniger Beschwerden zu haben, ebenso wie 1229 Patienten (86,06%) bei denen die Operation geplant durchgeführt wurde. Im Gegensatz dazu verneinten 38 Patienten (11,08%), die als Notfall behandelt wurden, sowie 142 Patienten (9,94%) die elektiv behandelt wurden, eine Besserung der Beschwerden postoperativ (p=0,44). 22 Patienten (6,41%) der als Notfall operierten Patienten sowie 57 (3,99%) der geplant operierten Patienten konnte keine Angabe bezüglich der Schmerzreduktion nach der Operation machen.

Ergebnisse

3.3 Erfolg der Operation

Ebenso wurde die Frage nach dem Operationserfolg nach den oben genannten Subtypen analysiert.

Erfolg der Operation				
	Ja	Nein	Keine Aussage möglich	p-Werte
Laparoskopisch operierte Pat.	1494 (94,98%)	44 (2,80%)	35 (2,23%)	p=0,42
Offen operierte Pat.	143 (92,86%)	6 (3,90%)	5 (3,25%)	
Als Notfall operierte Pat.	324 (94,46%)	10 (2,82%)	9 (2,62%)	p=0,95
Geplant operierte Pat.	1346 (94,86%)	40 (2,82%)	33 (2,33%)	

Tabelle 5: Darstellung des Operationserfolgs in Abhängigkeit der Operationsplanung und Operationsmethode

1494 (94,98%) der laparoskopisch operierten Patienten haben die Operation als Erfolg gesehen, ebenso 143 (92,86%) der konventionell operierten Patienten. Dagegen haben 44 (2,80%) der laparoskopisch operierten Patienten den Erfolg der Operation verneint, ebenso wie 6 Patienten, die konventionell operiert wurden, das entspricht 3,90% ($p=0,42$). 35 der laparoskopisch operierten Patienten (2,23%), sowie 5 (3,25%) der offen operierten Patienten konnten keine Aussage über den Erfolg der Operation machen. Bezüglich der Planbarkeit gaben 324 Patienten (94,46%), die als Notfall operiert wurden, sowie 1346 (94,86%) der geplant operierten Patienten die Operation als Erfolg an. Im Gegensatz dazu gaben 10 (2,92%) der als Notfall operierten und 40 (2,82%) der geplant operierten Patienten an, die Operation nicht als Erfolg zu sehen. Dies war mit einem P-Wert von 0,95 nicht signifikant. 33 Patienten (2,33%), die geplant operiert wurden sowie 3 Patienten (12,50%), bei denen die Operation geplant durchgeführt wurde, konnten keine Angaben zum Erfolg machen.

Ergebnisse

3.4 Komplikationen der Operation

Ein weiterer Forschungsgegenstand war die Komplikationsrate in Abhängigkeit von der Operationsplanung und der Operationsmethode.

	Ja		Nein		Keine Aussage möglich		p-Werte
Laparoskopisch operierte Pat.	189	(11,98%)	1378	(87,38%)	10	(0,63%)	p=2x10 ⁻⁶
Offen operierte Pat.	38	(24,52%)	109	(70,32%)	8	(5,16%)	
Als Notfall operierte Pat.	50	(14,66%)	281	(82,40%)	10	(2,93%)	p=0,25
Geplant operierte Pat.	179	(12,62%)	1228	(86,60%)	11	(0,78%)	

Tabelle 6: Darstellung der Häufigkeit von Komplikationen in Abhängigkeit von der Operationsmethode sowie der Operationsplanung

Sowohl 189 Patienten der laparoskopisch operierten Patienten (11,98%) gaben an, dass es während der Operation Komplikationen gab, so auch 38 Patienten (24,52%) der konventionell operierten Patienten. 1378 Patienten (87,38%) der laparoskopisch operierten Patienten und 8 (5,16%) der offen operierten Patienten verneinten die Frage nach aufgetretenen Komplikationen. Es gibt einen hochsignifikanten Unterschied bezüglich der Frage nach Komplikationen hinsichtlich des Operationsverfahrens ($p=2 \times 10^{-6}$). 10 Patienten (0,63%) der laparoskopisch operierten Patienten, sowie 8 Patienten (12,90%), welche offen operiert wurden, konnten keine Angaben zur Frage nach aufgetretenen Komplikationen machen. Bezüglich der Planbarkeit bejahten 50 Patienten (14,66%), die als Notfall operierte, und 179 Patienten (12,62%) der geplant operierten Patienten die Frage nach aufgetretenen Komplikationen. Im Gegensatz dazu verneinten 281 Patienten (82,40%) der als Notfall operierten Patienten sowie 1228 (86,60%) der elektiv operierten Patienten die Frage nach dem Auftreten von Komplikationen. Hier war kein signifikanter Unterschied zwischen Notfall und geplant operierten Patienten im Hinblick auf die Komplikationen zu erkennen ($p=0,25$). 10 Patienten (2,93%) der als

Ergebnisse

Notfall operierten Patienten sowie 11 Patienten (0,78%) die geplant operiert wurden konnten keine Angaben bezüglich der Frage nach aufgetretenen Komplikationen machen.

3.5 Stationäre Verweildauer und Rekonvaleszenz

Des Weiteren wurde die Frage nach der Dauer des Klinikaufenthaltes gestellt. Die durchschnittliche Verweildauer der laparoskopisch operierten Patienten lag bei 5,79 Tagen. Im Gegensatz hierzu war bei den konventionell operierten Patienten die durchschnittliche Liegedauer mit 9,89 Tagen deutlich höher. Der errechnete p-Wert liegt bei $2,32 \times 10^{-12}$ und ist damit hoch signifikant. Bei Probanden die als Notfall operiert wurden lag die durchschnittliche Verweildauer 7,68 Tagen, bei geplant operierte Patienten lag die durchschnittliche Verweildauer bei 5,82 Tagen im Krankenhaus. Hier konnte ein p-Wert von $2,0 \times 10^{-09}$ errechnet werden.

Operationsverfahren und Planbarkeit	Mittelwert	p-Werte
Klinikaufenthalt alle (n=1702)	6,18	
Klinikaufenthalt der laparoskopisch operierten Patienten (n=1507)	5,79	p= $2,32 \times 10^{-12}$
Klinikaufenthalt der offen operierten Patienten (n=142)	9,89	
Klinikaufenthalt der als Notfall operierten Patienten (n=315)	7,68	p= $2,0 \times 10^{-09}$
Klinikaufenthalt der geplant operierten Patienten (n=1362)	5,82	

Tabelle 7: stationäre Verweildauer in Abhängigkeit von der Operationsmethode, sowie der Operationsplanung.

Eine weitere Frage ist die Dauer bis zur Rekonvaleszenz, bezugnehmend auf die Operationsmethode sowie der Operationsplanung bis zur vollständigen Genesung der Probanden im Durchschnitt. Insgesamt haben alle an der Befragung

Ergebnisse

teilgenommenen Patienten im Durchschnitt 21,10 Tage bis zur Genesung benötigt. Die laparoskopisch operierten Patienten benötigten 19,93 Tage im Gegensatz zu den offen operierten Patienten, bei denen die durchschnittliche Rekonvaleszenzzeit 31,89 Tage betrug. Bezüglich des Operationsverfahrens wurde ein p-Wert von $7,24 \times 10^{-08}$ ermittelt. Bei Patienten, die als Notfall operiert wurden, lag die durchschnittliche Rekonvaleszenzzeit bei 24,44 Tagen. Die benötigte Zeit bis zur Genesung hat bei den Patienten, die geplant operierten wurden im Durchschnitt 20,30 Tage betragen ($p=0,001$).

Operationsverfahren und Planbarkeit	Mittelwert	p-Werte
Rekonvaleszenz alle (n=1512)	21,10	
Rekonvaleszenz laparoskopisch operierter Patienten (n=1343)	19,93	$p=7,24 \times 10^{-08}$
Rekonvaleszenz offen operierter Patienten (n=121)	31,89	
Rekonvaleszenz als Notfall operierter Patienten (n=275)	24,44	$p=0,001$
Rekonvaleszenz geplant operierter Patienten (n=1217)	20,30	

Tabelle 8: Rekonvaleszenzzeit der Probanden in Abhängigkeit von der Operationsmethode und der Planbarkeit

3.6 Kosmetische Zufriedenheit

In wieweit die Patienten mit dem kosmetischen Ergebnis zufrieden waren, beispielweise hinsichtlich der Narbenbildung, ist im Folgenden dargestellt. Auf einer Skala von „1“ bis „10“ konnten die Probanden den Wert Ihrer Zufriedenheit angeben. 10 gibt hierbei die höchste Zufriedenheit an. Die durchschnittliche Zufriedenheit des kosmetischen Ergebnisses aller Patienten lag bei 8,58. Die laparoskopisch operierten Patienten gaben eine durchschnittliche Zufriedenheit von 8,76 an, im Gegensatz zu den offen operierten Patienten die Ihre Zufriedenheit mit einem durchschnittlichen Wert 6,87 angaben. Die endoskopisch operierten Patienten waren damit mit dem

Ergebnisse

kosmetischen Operationsergebnis deutlich zufriedener als Patienten mit offener Operationstechnik ($p=2,2 \times 10^{-12}$). Patienten, die als Notfall operiert wurden, gaben die Zufriedenheit des kosmetischen Ergebnisses mit einem durchschnittlichen Wert von 8,07 an. Die Gruppe der geplant operierten Patienten gab Ihr Zufriedenheit mit einem durchschnittlichen Wert von 8,70 an ($p=7,31 \times 10^{-5}$).

Operationsverfahren und Planbarkeit	Mittelwert	p-Werte
Ergebnis aller Patienten (n=1766)	8,58	
laparoskopisch operierte Patienten (n=1563)	8,76	$p=2,2 \times 10^{-12}$
offen operierte Patienten (n=99)	6,87	
als Notfall operierten Patienten (n=333)	8,07	$p=7,3 \times 10^{-5}$
geplant operierte Patienten (n=1412)	8,70	

Tabelle 9: Zufriedenheit des kosmetischen Ergebnisses

3.7 Analyse des Sub-Kollektivs mit postoperativen epigastrischen Beschwerden

141 Patienten gaben an, nach der Gallensteinoperation noch Beschwerden im rechten Oberbauch zu haben. Diese Patienten wurden telefonisch zu der Qualität und Intensität Ihrer Beschwerden befragt und gleichzeitig zu einem Untersuchungstermin eingeladen. Von 141 Patienten (100%) lehnten 123 Patienten die Einladung ab. Es wurde ein Sub-Kollektiv mit Patienten erstellt, die postoperativ epigastrische Beschwerden angeben. Die genaue Aufschlüsselung der 141 eingeladenen Patienten ist in der nachfolgenden Abbildung 5 dargestellt.

Ergebnisse

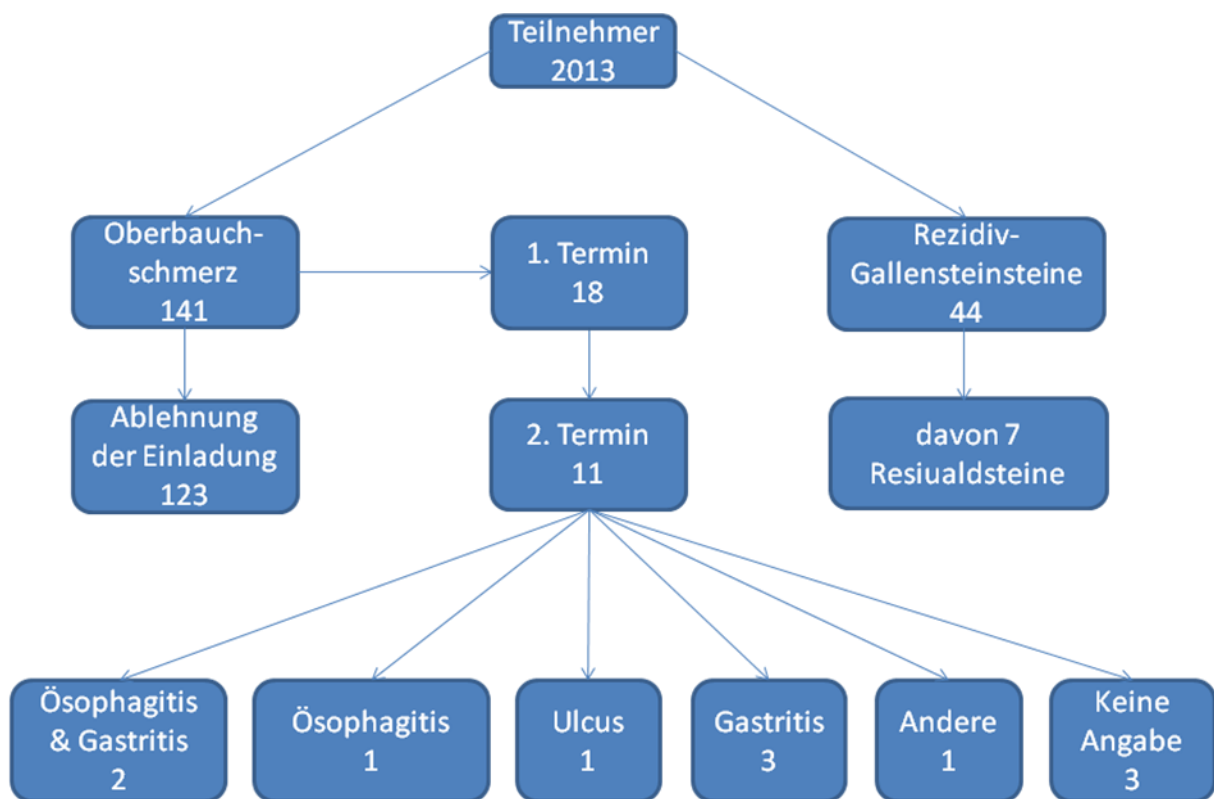


Abbildung 5: Darstellung der Anzahl der eingeladenen Teilnehmer sowie der Häufigkeit der aufgetretenen Gallensteine.

2013 Patienten haben den Fragebogen ausgefüllt zurückgesandt, davon gaben 44 Patienten an, nach der ersten Gallensteinoperation noch einmal Gallensteine bekommen zu haben. 141 Patienten berichteten über postoperative rechtsseitige Oberbauchschmerzen. Diese 141 Patienten wurden erneut in Zusammenarbeit mit der Rekrutierungsplattform Popgen angeschrieben und zur Abklärung dieser Beschwerden eingeladen. Zu diesem Termin erschienen 18 von 144 Patienten. Von diesen 18 Patienten waren 11 Patienten bereit, sich einer Untersuchung in Form einer Endosonographie oder einer Gastroskopie zu unterziehen. Es zeigte sich bei einem Patienten eine Ösophagitis, bei einem Patienten ein Ulcus des Magens, bei drei Patienten eine Gastritis. Zwei Patienten hatten sowohl eine Gastritis sowie eine Ösophagitis. Bei drei Patienten konnte kein Befund festgestellt werden und ein Patient hatte eine nicht auf dem Fragebogen aufgeführte Erkrankung.

Ergebnisse

Nachdem 44 Patienten in dem Fragebogen angaben, erneut Gallensteine entwickelt zu haben, wurden diese erneut telefonisch oder mittels eines neu entworfenen Fragebogens kontaktiert (siehe Anhang). Damit sollte herausgefunden werden, in welchem zeitlichen Abstand die erneuten Gallensteine aufgetreten waren, um zu sehen, ob es sich hier um Residualsteine (verbliebene Gallensteine) oder Rezidivsteine (neu aufgetretene Gallensteine) handelt.

Zeit bis zum erneuten Auftreten von Gallensteinen	Patientenanzahl (gesamt 44)
Eine Woche	0
2 Wochen	0
4 Wochen	3
3 Monate	3
6 Monate	1
über 6 Monate	37

Tabelle 10: Zeitlicher Verlauf des erneuten Auftretens von Gallensteinen

Wie in Tabelle 10 dargestellt sind eine Woche nach der Operation bei keinem der 44 Patienten erneut Gallensteine aufgetreten. Kein Patient gab an, nach 2 Wochen erneut Gallensteine entwickelt zu haben. Nach 4 Wochen traten bei 3 Patienten erneut Gallensteine auf. 3 Patienten gaben an nach 3 Monaten wieder Gallensteine entwickelt zu haben. Nach 6 Monaten entwickelte 1 Patient erneut Gallensteine. 37 Patienten gaben an nach über 6 Monaten Gallensteine erneut entwickelt zu haben. Die erneut aufgetretenen Gallensteine, die nach mindestens 6 Monaten aufgetreten sind, wurden in dieser Studie als Rezidivsteine gewertet. Gallensteine, die bis zu 6 Monaten nach der Operation aufgetreten sind, wurden als Residualsteine, also als verbliebene Steine, gewertet.

3.8 Genetischer Zusammenhang

Nachdem untersucht wurde, wie viele Patienten wiederholt Gallensteine im Gallengang entwickelt haben, wurde der genetische Zusammenhang zwischen dem bereits bekannten Risikofaktor des *ABCG8*-Gens und dem Gallensteinrezidivrisiko ermittelt. In der nachfolgenden Tabelle 11 soll auf die Ursachen der Rezidivgallensteinentwicklung sowie auf den genetischen Hintergrund näher eingegangen werden.

37 Patienten haben erneut Gallensteine entwickelt, wovon nur ein Patient Träger der *D19HH* Variante ist. 18 Patienten sind zwar Träger der *D19HH* Variante, haben jedoch keine erneuten Gallensteine entwickelt. Insgesamt 373 Patienten sind Träger der *D19DH* Variante, wovon 12 Patienten erneut Gallensteine entwickelt haben. Von den 1526 Patienten der *ABCG8-D19DD* Variante, welche am häufigsten auftrat, entwickelten 24 Patienten erneut Gallensteine. Der Vergleich der Patienten mit und ohne Entwicklung erneuter Gallensteine ergibt einen p-Wert von 0,034. Der Genlokus *UGT1A1* zeigt keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Wiederauftretens von Gallensteinen.

Darüber hinaus wurde das Augenmerk der Prädiktoren für Rezidivgallensteine auf die Geschlechterverteilung sowie auf das Alter und den BMI gelegt, da diese Parameter in vorherigen Studien schon als Risikofaktoren für das Auftreten von Gallensteinen identifiziert wurden. Hinsichtlich des Auftretens von Rezidivgallensteinen zeigte sich bei diesem Parameter kein signifikanter Unterschied.

Bezüglich der Planbarkeit zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des erneuten Auftretens von Gallensteinen. So entwickelten 25 Patienten (1,9%), die geplant operiert wurden, erneute Gallensteine und 8 Patienten (2,5%) der als Notfall operierten Patienten. Dagegen entwickelten 1307 Patienten (98,1%) der geplant operierten Patienten keine erneuten Gallensteine, ebenso wie 310 Patienten (97,5%), die als Notfall operiert werden mussten. Dies wird durch einen p-Wert von 0,51 deutlich. Bei der Operationsmethode konnte jedoch gezeigt werden, dass die laparoskopisch operierten Patienten signifikant häufiger erneute Gallensteine entwickelten als konventionell operierte Patienten ($p=0,007$). Die nachfolgende

Ergebnisse

Tabelle 11 zeigt, dass 8 Patienten (5,4%) die konventionell operiert wurden, erneute Gallensteine entwickelten und 25 Patienten (1,7%) der laparoskopisch operierten Patienten. 140 Patienten (94,6%) der konventionell operierten und 1477 Patienten (98,3%) der laparoskopisch operierten Patienten entwickelten keine erneuten Gallensteine.

Genetische Parameter (n=1908)	Rezidivgallensteine	Keine Rezidivgallensteine	p-Wert
ABCG8-D19HH	1	18	0,034
ABCG8-D19DH	12	361	
ABCG8-D19DD	24	1492	
UGT1A1	33	1662	0,91
Demographische Charakteristika (n=1908)			
Weibliche Teilnehmer	8 (1,5%)	517 (98,5%)	0,46
Männliche Teilnehmer	29 (2,1%)	1354 (97,9%)	
BMI	26,3	27,9	0,15
Alter	58,4	60,4	0,39
Operationsverfahren und Planbarkeit (n=1650)			
Geplant operierte Patienten	25 (1,9%)	1307 (98,1%)	0,007
Als Notfall operierte Patienten	8 (2,5%)	310 (97,5%)	
Offen operierte Patienten	8 (5,4%)	140 (94,6%)	
Laparoskopisch operierte Patienten	25 (1,7%)	1477 (98,3%)	

Tabelle 11: Genetischer Zusammenhang und weitere Prädiktoren für Rezidivsteine

4 Diskussion

Die Prävalenz für Gallensteine liegt in Europa bei 10-20% und ist in den letzten Jahren kontinuierlich ansteigend. Die Cholezystektomie ist eine der am häufigsten durchgeführten Operationen weltweit. Damit stellt das Gallensteinleiden eine sehr häufige und epidemiologisch sowie ökonomisch relevante Erkrankung dar.

4.1 Das Patientenkollektiv

Nur wenige Studien beschäftigen sich mit dem Langzeit Follow-up nach Cholezystektomie. Dabei ist festzustellen, dass die meisten Arbeiten aus den 90er Jahren sind, die einerseits kleine Kollektive an Patienten beinhalten und andererseits oft Ergebnisqualität nach offener Chirurgie untersuchen. In der vorliegenden Studie beträgt der mediane Nachbeobachtungszeitraum 8 Jahre, erfasst damit auch Spätkomplikationen und untersucht die Langzeitqualität bzw. Langzeitzufriedenheit der Patienten nach Cholezystektomie. Im Gegensatz dazu beträgt der mittlere Nachbeobachtungszeitraum der hier aufgeführten Studien 1-3 Jahre, mit Ausnahme der Studie von Konsten et al. in der ein Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren erfasst wurde. Damit die vorliegende Studie repräsentativ ist, ist eine Studienpopulation notwendig, die besondere Bedingungen erfüllt. Eine wichtige Rolle, um repräsentative Ergebnisse zu erzielen, spielt dabei die Kohortengröße. Vorangegangene Studien wurden mit deutlich kleineren Kohorten durchgeführt, als der hier vorliegenden Patientenkohorte. Mit Hilfe der Popgen-Rekrutierungsplattform konnte in Norddeutschland mit 2308 Patienten eine der größten Kohorten von Patienten mit Gallensteinleiden erstellt werden. Krawczak et al. 2006 konnte zeigen, dass die von Popgen geführten Kohorten, auch die Umstände die zum Auftreten komplexer Erkrankung führen, nicht von anderen Regionen abweichen. Die vorliegende Studie ist somit eine repräsentative Studie, die die Gesamtpopulation gut widerspiegelt. Bei einer Teilnahme von 90,38% können die vorliegenden Ergebnisse als valide betrachtet werden. Darüber hinaus wurde in der vorliegenden Studie der genetische Einfluss auf die Rekurrenz mitberücksichtigt. Dieser

Zusammenhang ist in vergangenen Studien noch nicht weitergehend untersucht worden.

4.2 Follow up nach Cholecystektomie

Bei Beginn dieser Arbeit fiel bei der Literaturrecherche neben den Faktoren der sehr unterschiedlichen Nachbeobachtungszeit sowie der damals meist konservativ operierten Patienten und der recht geringen Fallzahlen in vorangegangenen Studien auf, dass die Studienlage zu diesem Thema insgesamt sehr uneinheitlich ist. So wurden zwar zum Teil die postoperativen Beschwerden erfasst, jedoch wurden diese nicht weiter klassifiziert. Es wurde meist weder zwischen Ober- und Unterbauchschmerzen unterschieden, noch wurde auf die Schmerzqualität weiter eingegangen. In der vorliegenden Studie wurden die postoperativen Beschwerden erstmals detailliert unterschieden. In den Fragebögen wurde gezielt nach postoperativen Beschwerden wie beispielsweise Übelkeit, Erbrechen oder Schmerzen mit genauer Lokalisation erfragt. Ebenso wurde nach der Zufriedenheit des kosmetischen Ergebnisses gefragt, welche in früheren Studien nicht mitberücksichtigt wurde. Während in vorangegangenen Studien nach Beschwerdepersistenz oder Besserung gefragt wurde, wurde in der vorliegenden Studie darüber hinaus auch die Zufriedenheit der Patienten nach der Operation sowie Rekonvaleszenzzeit, erfasst. In einigen wenigen Studien sind Galleinsteinrezidivdaten erhoben wurden. Viele Studien sind darauf jedoch gar nicht eingegangen, so dass auch hier keine einheitlichen Daten zu Verfügung stehen.

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass es hinsichtlich der postoperativen Beschwerden, weder einen signifikanten Unterschied des Operationsverfahrens laparoskopisch operierte Patienten vs. offen operierte Patienten gibt, noch an der Dringlichkeit elektiv operierte Patienten vs. als Notfall operierte Patienten ein Unterschied festgestellt wurde. Dieses Ergebnis zeigte sich ebenfalls 1996 in der Studie von Luman. So wurden nach rund 6 Monaten 100 Patienten nach laparoskopisch durchgeführter Operation nach persistierenden Schmerzen befragt, die sich bei 13% der Patienten zeigten. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem Ergebnis

Diskussion

unserer Studie. Später auftretende Beschwerden wurden nicht erfasst (*Luman et al. 1996*). Jedoch berücksichtigt Luman sowohl das laparoskopische als auch das offene Operationsverfahren, wie auch Peterli in seiner Studie aus dem Jahr 2000, in der sowohl offen (163 Patienten) als auch laparoskopisch operierte Patienten (234) untersucht wurden. Es zeigten sich wie auch in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz von Symptomen. 90% der offen und 94% der laparoskopisch operierten Patienten hatten nach der Operation keine oder nur minimale Beschwerden (*Peterli et al. 2000*). Dieses Ergebnis ist dem der vorliegenden Studie ebenfalls ähnlich, in der die Beschwerden bei 86% der offen operierten und bei 81% der laparoskopisch operierten Patienten reduziert werden konnten. Darüber hinaus wurden in der Studie von Peterli beide Operationsverfahren untersucht und ist damit mit der vorliegenden Studie vergleichbar, im Gegensatz zur Studie von Konsten, aus dem Jahre 1993, in welcher 351 Patienten, welche offen cholecystektomiert untersucht wurden. Hier zeigt sich, dass nach der erfolgten Operation 18,5% bestehende Beschwerden hatten, die jedoch nicht weiter eingegrenzt bzw. klassifiziert wurden. Laparoskopisch operierte Patienten fanden sich in dieser Studie nicht (*Konsten et al. 1993*).

Ebenso zeigte Ure in seiner Studie 1995, dass bei einem durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 19 Monaten rund 96,8% der 508 laparoskopisch operierten Patienten eine Beschwerdeverbesserung angaben, 3,2% also noch Beschwerden hatten. In unserer Studie hatten noch rund 9,62% der laparoskopisch operierten Patienten Beschwerden. Dabei bezieht Ure sich in seiner Studie auf Patienten mit Oberbauchschmerzen, im Gegensatz zu unserer Studie in der alle Schmerzlokalisationen erfasst wurden. Ure beschreibt weiter, dass trotz der deutlichen Beschwerdeverbesserung noch 55% der Patienten wechselnde abdominale Beschwerden hatten (*Ure et al. 1995*).

In der Studie aus dem Jahr 1987 von Ros wurden 124 Patienten vor und 2 Jahre nach der Operation untersucht, was in etwa dem postoperativen Nachbeobachtungszeitraum der Studie von Ure entspricht. Rund 47% der Patienten hatten in dieser Studie noch Beschwerden, wobei auch bei dieser Studie die Beschwerden nicht näher eingegrenzt werden konnten (*E. Ros und D. Zambon 1987*). Es ist eine Diskrepanz im Hinblick auf die postoperativ bestehenden

Diskussion

Beschwerden dieser und der vorliegenden Studie erkennbar, da in unserer Studie nur 9,62% der laproskopisch operierten und 12,26% der konventionell operierten Patienten noch Beschwerden angaben. Neben der kleineren Fallzahl war die Anzahl der konventionell operierten Patienten 1987 deutlich größer im Gegensatz zur schonenderen Schlüssellochtechnik, wie sie heute fast ausschließlich zur Anwendung kommt. Diese Studie deckt sich mit der Studie von Bates aus dem Jahre 1991, in welcher noch 34% der 292 offenen Patienten angaben. Der Nachbeobachtungszeitraum beträgt in dieser Studie 4 Jahre. Dieser Zeitraum kommt unserer Studie, verglichen mit den meisten anderen Studien, mit am nächsten, jedoch wurde 1991 der Großteil der Patienten konventionell operiert. Wir konnten in dieser Studie zeigen, dass nur rund 12,6% der Patienten noch Beschwerden haben, obgleich die Fallzahl von 146 Patienten der Studie von Bates ähnlich ist (Bates et al. 1991).

In der vorliegenden Studie sind erstmalig die Patienten mit persistierenden Beschwerden nach der Cholecystektomie genau untersucht worden, um der Ursache der Beschwerdepersistenz auf den Grund zu gehen. Aus der Abbildung 5 geht hervor, dass die meisten der Patienten (123 von 141) ihre Beschwerden relativierten und eine weiterführende Diagnostik ablehnten. Hierbei ist zu mutmaßen, dass die Patienten entweder Schmerzen angaben und in Wirklichkeit keine hatten, bzw. die Intensität der Schmerzen die auch durch die vorliegende Studie nicht berücksichtigt wird, möglicherweise überschätzt wurde. Da aber nur wenige Patienten sich einer genauen Untersuchung unterzogen, kann der Leidensdruck für die anderen Patienten und damit die Beschwerdeintensität nicht sehr hoch sein. Klar festzustellen bleibt auch, dass, wenn Patienten noch rezidivierende Oberbauchschmerzen haben, eher andere Differenzialdiagnosen wie beispielsweise Gastritis, Duodenitis oder Magenulkus in Betracht gezogen werden sollten und eher nicht zum Beispiel an Rezidivgallensteine mit einer Quote von 1,9 % gedacht werden sollte. Fraglich ist natürlich auch, ob die Beschwerden, die die Patienten vor der Operation hatten, vielleicht gar nicht mit Galleinsteinen zu tun hatten und somit auch nach der Cholecystektomie auch nicht zurückgehen konnten. Dies beschreibt das sogenannte Postcholecystektomiesyndrom, bei dem der Schmerzcharakter ähnlich dem einer Cholecystitis sein kann.

Diskussion

Das kosmetische Ergebnis wurde in früheren Studien kaum berücksichtigt und ist in der vorliegenden ebenfalls signifikant unterschiedlich bezüglich des Operationsverfahrens. Die laparoskopisch operierte Patientengruppe gab im Durchschnitt eine Zufriedenheit von 8,76 an. Das sind rund 1,85 Punkte mehr als die konventionell operierten Patienten, die eine Zufriedenheit von 6,86 angaben. Dies erklärt sich aus den längeren Narben die bei der konventionellen Methode entstehen, so dass dieses Ergebnis den Erwartungen entspricht. Ebenso ist das kosmetische Ergebnis zwischen den geplant und den als Notfall operierten Patienten hoch signifikant. Dies könnte damit im Zusammenhang stehen, dass Patienten, die als Notfall operiert werden müssen, auch häufig konventionell operiert werden mussten. Aufgrund der geringen Fallzahl wurden die Kollektive nicht weiter differenziert. In der Arbeit von Ros et al wurden 724 Patienten im Hinblick auf postoperative Beschwerden sowie auf das kosmetische Ergebnis untersucht. 362 Patienten wurden mittels einer Minilaparotomie, 362 Patienten laparoskopisch operiert. Bezüglich des kosmetischen Ergebnisses konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dieses von der vorliegenden Arbeit abweichende Ergebnis mag damit in Zusammenhang stehen, dass Ros in seiner Arbeit keine Unterscheidung bezüglich der Dringlichkeit vorgenommen hat. So sind Patienten, die als Notfall operiert werden mussten, nicht weiter klassifiziert worden. Ebenso ist zu berücksichtigen, dass die Narben sowohl bei der laparoskopischen als auch bei der Minilaparotomie geringer sind als bei der konventionellen Operation, wie sie zum Teil bei den Patienten der vorliegenden Studie durchgeführt wurde.

Bei der Frage nach dem Erfolg der Operation bezogen auf das Operationsverfahren und der Planbarkeit der Operation war kein signifikanter Unterschied erkennbar. So gaben 94,98% der laparoskopisch und 92,86% der konventionell operierten Patienten an, die Operation als Erfolg zu sehen, ebenso wie 94,46% der als Notfall operierten Patienten und 94,86% der geplant operierten Patienten. Dies sind sehr gute Ergebnisse für die beiden Operationsverfahren. Wenn man die Beschwerdepersistenzquote von laparoskopisch operierten Patienten (9,3%) und offen operierten Patienten (12,6%) sieht, sehen doch ein Teil der Patienten trotz Schmerzen die Operation als Erfolg an.

Diskussion

Es konnte in der vorliegenden Studie ein signifikanter Unterschied der laparoskopisch und offen operierten Patienten im Hinblick auf die aufgetretenen Komplikationen ermittelt werden. 87,38% der laparoskopisch operierten Patienten verneinten aufgetretene Komplikationen, im Gegensatz zu den offen operierten Patienten bei denen 70,32% Komplikationen verneinten. Dies könnte damit im Zusammenhang stehen, dass häufig Patienten, die als Notfall eingestuft werden konventionell operiert werden müssen und aufgrund eventuell bestehender Entzündungen auch vermehrt intraoperative Komplikationen auftreten. So stellt sich hier die Frage, ob die häufigere Komplikationsrate bei konventionell operierten Patienten eher mit der Dringlichkeit bzw. mit den Umständen, die zu der konventionellen Operation geführt haben, zurückzuführen ist, als auf die Operationstechnik an sich. In vorangegangenen Studien wurde in erster Linie das outcome untersucht, nicht primär die Komplikationsrate im Hinblick auf das Operationsverfahren.

Schaut man die durchschnittliche Liegedauer im Krankenhaus an, so lässt sich feststellen, dass laparoskopisch operierte Patienten durchschnittlich 4,11 Tage früher aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten, als konventionell operierte Patienten. Dies erklärt sich dadurch, dass eine konventionelle Operation invasiver ist als eine laparoskopische Operation und nach heutigem Standard meist nur noch ein konventionelles Verfahren gewählt wird, wenn ein Notfall bzw. eine schwere Entzündung vorliegen. Ebenso hat auch die Planbarkeit der Operation einen höchst-signifikanten Einfluss. So liegen Patienten, die geplant operiert wurden, im Durchschnitt 1,86 Tage kürzer im Krankenhaus. Da das laparoskopische Operationsverfahren heutzutage Goldstandard ist, war zu erwarten, dass die Krankenhausliegezeit bei diesen Patienten geringer ist. Dabei ist zu beachten, dass die einzelnen Gruppen nicht direkt miteinander vergleichbar sind. Das Ergebnis ist so zu interpretieren, dass die Operationen bis 2004 durchgeführt wurden und sich die durchschnittliche Liegezeit in den letzten 10 Jahren deutlich verändert hat, dahin gehend dass sich, unter anderem durch die DRGs bedingt, die Liegezeiten sehr verkürzt haben.

Betrachtet man die Rekonvaleszenz, so ist festzuhalten, dass alle Patienten bis zur vollständigen Genesung durchschnittlich 6,18 Tagen angaben. Das ist ein

realistischer Wert über den man den Patienten bei der Aufklärung zu Operation im Hinblick auf die Arbeitsfähigkeit sowie das Wohlbefinden informieren muss. Die Rekonvaleszenzzeit unterscheidet sich deutlich bei den laparoskopisch operierten zu den konventionell operierten mit einer Differenz von 11,96 Tagen und ist signifikant. Eine Ursache dafür ist unter anderem eine deutlich größere Wundfläche der konventionell operierten Patienten. Im Gegensatz dazu ist bezüglich der Planbarkeit kein signifikanter Unterschied erkennbar, wenngleich auch eine Tendenz dahingehend sichtbar ist, dass geplant operierte Patienten durchschnittlich rund 4,13 Tage weniger benötigen, um wieder genesen zu sein. Eine mögliche Erklärung ist, dass geplant operierte Patienten in den meisten Fällen mit der schonenderen laparoskopischen Technik operiert werden als die Patienten, die als Notfall operiert werden müssen und bei denen eine konventionelles Operationsverfahren notwendig ist.

4.3 Rekurrenz von Gallensteinen

Wir konnten in der vorliegenden Studie eine Rekurrenz von Gallensteinen von 1,9% ermitteln. In der Studie von Konsten entwickelten 1,5% erneute Gallensteine, wobei in der Studie nicht zwischen Rezidiv und Residualsteinen unterschieden wurde, wie in der vorliegenden Arbeit. Desweiteren wurden in der Studie von Konsten, wie schon beschrieben, nur konventionell operierte Patienten untersucht. Der Nachbeobachtungszeitraum liegt in dieser Studie bei 10 Jahren und ist dem der vorliegenden Studie mit durchschnittlich 8 Jahren sehr ähnlich. Das Studienergebnis von Konsten bezüglich der Rezidivgallensteinrate deckt sich mit der vorliegenden Studie (*Konsten et al. 1993*).

Victorzon zeigte in seiner Studie von 1999, dass rund 0,4% der 300 Patienten Rezidivgallensteine entwickelten (*M. Victorzon et al. 1999*). Dabei wurden nur laparoskopisch operierte Patienten erfasst, im Gegensatz zur Studie von Konsten, in der nur konventionell operierte Patienten untersucht wurden. Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit der Rate an Rezidivgallensteinen in der vorliegenden Studie (1,9%), wobei die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit in der Studie von Victorzon bei 2 Jahren liegt und somit eventuell später aufgetretene Gallensteine nicht mehr erfasst

wurden. Bodner stellte in seiner Studie von 2005 fest, dass 4% der 23 Patienten, welche mittels Roboter gestützter Operation behandelt wurden, Rezidivgallensteine entwickelten. Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit der vorliegenden Studie, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Kohorte Bodners mit 23 Patienten sehr gering ist, ebenso, wie in der Studie von Victorzon, der Nachbeobachtungszeitraum mit 3 Jahren deutlich geringer als in der vorliegenden Studie ist. Ob es sich in den genannten Studien um Residualsteine oder Rezidivgallensteine handelt, wurde nicht weiter unterschieden. In der vorliegenden Arbeit wurden alle erneuten Gallensteine, die innerhalb von 6 Monaten auftraten als Residualsteine definiert, alle nach mehr als 6 Monate aufgetretenen Gallensteine als Rezidivgallensteine.

Da in der vorliegenden Studie beide Operationsverfahren berücksichtigt wurden, ist der Vergleich der Studien hier schwer. Eine genaue Aufschlüsselung nach dem Operationsverfahren hinsichtlich der Rezidivgallensteine wurde in der vorliegenden Studie aufgrund der sehr kleinen Fallzahl nicht vorgenommen.

Obwohl die Rate an Patienten die Rezidivgallensteine entwickelt haben sehr niedrig ist, konnten Prädiktoren für die Entstehung von Gallensteinen gefunden werden.

4.4 Prädiktoren für die Rekurrenz von Gallensteinen

Es konnte bereits in der Vergangenheit gezeigt werden, dass Familienmitglieder die die Genmutation im Cholesterintransporter *ABCG8-D19H* aufweisen ein 11% erhöhtes Risiko haben, Gallensteine zu entwickeln (*Buch et al. 2007*). Dies ist ebenfalls durch die Arbeit von Grünhage diskutiert und bestätigt worden (*Grünhage et al. 2007*).

Die vorliegende Studie ist die Erste, die den genetischen Hintergrund des Auftretens von Rezidivgallensteinen untersucht. Es konnte hier unter anderem gezeigt werden, dass das für *ABCG8-D19H* kodierende Gen ein entscheidender Faktor für das Auftreten von Gallensteinrezidiven ist. Interessanterweise zeigten andere Patientendaten mit Risikofaktoren für das Gallensteinleiden wie Body-Mass-Index, höheres Lebensalter und weibliches Geschlecht keinen Unterschied in der postoperativen Entwicklung von Gallensteinen. Der Mangel an Assoziationen dieser

Diskussion

Variablen könnte darauf hindeuten, dass ein erneutes Auftreten von Gallensteinen im Wesentlichen durch die Mutation im Cholesterintransporter *ABCG8* bedingt ist.

Die verschiedenen Eigenschaften der untersuchten Patientenkohorte, mit einem durchschnittlichen Alter von 60 Jahren und einem mittleren Body-Mass-Index von 27,8 sind ein typisches Beispiel für cholezystektomierte Patienten in Deutschland. In dieser Studie ist ein Risiko für Gallensteinrezidive von 1,9% errechnet worden. Dieses Ergebnis liegt im erwarteten Rahmen bei einem ermittelten Risiko von 1-3 % in vorangegangenen Studien (*Konsten et al 1993*). Die vorliegende Studie mit über 1500 Patienten ist die bisher größte Follow-up Studie, die Gallensteinleiden betrifft. Die Aussagekraft der Studie ist jedoch begrenzt, da auf Patienten zurückgegriffen wurde, die bereits an einer genetischen Studie teilgenommen hatten, wodurch eine statistische Ungenauigkeit hervorgerufen werden könnte. Weiterhin wurde auf subjektive Berichte und Aussagen der Patienten zurückgegriffen, wodurch eine bestimmte Abweichung nicht auszuschließen ist, da Patientenaussagen interindividuell variieren und keine ausreichende Objektivität bieten.

Die Gesamtrate der Gallensteinrezidive ist mit 1,9% für eine genetische Analyse gering. Da die Bedeutung des Effektes für komplexe genetische Merkmale jedoch vergleichsweise groß war, konnte die Identifizierung des für *ABCG8-D19H* kodierenden Gens als Risikofaktor genutzt werden. Für die Identifizierung zusätzlicher genetischer Risikofaktoren mit geringerer phänotypischer Ausprägung würde jedoch eine erheblich größere Patientenkohorte benötigt werden, um eine valide statistische Aussagekraft zu erlangen.

Interessanterweise hatten in der vorliegenden Studie Patienten, die eine offene Cholecystektomie erhielten, häufiger Gallensteinrezidive als laparoskopisch operierte. Es könnte sich um ein Artefakt handeln, da die Entscheidung zur offenen Operation bei primär schwierigen anatomischen Verhältnissen favorisiert wird. In vorangegangenen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass *ABCG8-D19H* ein wichtiger Prädiktor für Gallensteine ist. Gallensteinrezidive haben ein hohes Risiko für Komplikationen wie einer biliären Sepsis oder einer Pankreatitis. Die Identifizierung dieses genetischen Risikofaktors könnte ein Entscheidungskriterium zu intensiven postoperativen Kontrolluntersuchungen bei Risikopatienten darstellen.

Diskussion

Betrachtet man die gesamte Kohorte, so wird deutlich, dass der Genlocus *UGT1A1* in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Einfluss auf das erneute Auftreten von Gallensteinen hat. Es zeigte sich lediglich bei männlichen Probanden in vorangegangenen Studien, dass diese ein erhöhtes Risiko Gallensteine entwickeln, wobei es sich hier um Bilirubinsteine handelt (*Buch et al. 2010*). Da in der vorliegenden Studie jedoch Frauen und Männer untersucht wurden, hat der Genlocus *UGT1A1* für diese Studie keine Relevanz, da hier die Fallzahl möglicherweise zu gering ist, um ein valides Ergebnis erzielen zu können.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: In Europa haben 10-20% der Bevölkerung Gallensteine und mehr als 170.000 Cholezystektomien werden jährlich allein in Deutschland durchgeführt. Nur wenige Studien mit kleiner Fallzahl sind in der Vergangenheit durchgeführt worden, in denen die Spätfolgen nach einer Gallenblasenentfernung untersucht wurden. Zusätzlich ist nur wenig bekannt, wie viele Patienten erneut Gallensteine entwickeln und welche Prädiktoren dafür verantwortlich sind.

Ziel: Untersuchung von Spätfolgen nach einer Cholecystektomie und Identifikation von Prädiktoren für Rezidivgallensteine.

Patienten und Methoden: Durch enge Kooperation mit dem populationsgenetischen Institut POPGEN konnte eine bereits bestehende Kohorte von 2308 Personen mittels Fragebogen im Langzeit Follow up befragt werden.

Ergebnisse: 2086 Patienten haben einen ausgefüllten Fragebogen zurückgeschickt. Das entspricht einer Responderrate von 90,38%. Es konnte gezeigt werden, dass das laparoskopische Operationsverfahren im Gegensatz zum offenen Verfahren in Hinblick auftretender postoperativer Komplikationen, die stationäre Verweildauer, die Rekonvaleszenzzeit sowie das kosmetische Ergebnis das signifikant überlegene Verfahren ist. Bezogen auf postoperative Reduktion der Beschwerden und Erfolg der Operation gab es zwischen den beiden OP Verfahren keine Unterschiede. 44 Patienten (1,9%) entwickelten erneut Gallensteine. Als signifikanter Prädiktor für ein Gallensteinrezidiv wurde als einziges die *ABCG8 D19H* kodierende Genvariante identifiziert.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie ist die größte bekannte Studie, die das Follow up von Patienten nach Cholecystektomie untersucht. Das laparoskopische Verfahren zeigt einen hohen Anteil an zufriedenen Patienten. Die Rekurrenz von Gallensteinen ist gering, somit ist meist nach anderen Differenzialdiagnosen bei der Persistenz von Oberbauchschmerzen nach Cholecystektomie zu suchen. Die bekannte Genvariante *ABCG8* ist ein wichtiger Risikofaktor für das Entstehen und die Rekurrenz von Gallensteinen.

Veröffentlichung

Die Daten dieser Arbeit wurden im Journal of Gastroenterology im August 2012 veröffentlicht:

Recurrence of gallstones after cholecystectomy is associated with ABCG5/8 genotype.

Witigo von Schönfels, Stephan Buch, Maren Wölk, Heiko Aselmann, Jan H. Egberts, Stefan Schreiber, Michael Krawczak, Thomas Becker, Jochen Hampe, Clemens Schafmayer

Journal of Gastroenterology 2012 Aug 7.

Literaturverzeichnis

- L. Barbara, C. Sama, et al. (1987). A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione Study. *Hepatology*. 7:913-7.
- T. Bates, S. R. Ebbs, et al. (1991). Influence of cholecystectomy on symptoms. *Br J Surg*. 78:964-7.
- J. Bodner, E. Hoeller, et al. (2005). Long-term follow-up after robotic cholecystectomy. 71(4):281-5.
- S. Buch, C. Schafmayer, et al. (2007). A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nat Genet*. 39:995-9.
- Cichon, S. (2002): Variabilität im menschlichen Genom: Bedeutung für die Krankheitsforschung. *Deutsches Ärzteblatt* 99. 46: p. A-3091 / B-2615 / C-2442
- F. S. Collins, L. D. Brooks, et al. (1998). A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. *Genome Res*. 8:1229-31.
- A. De Santis, A. F. Attili, et al. (1997). Gallstones and diabetes: a case-control study in a free-living population sample. *Hepatology*. 25:787-90.
- A. K. Diehl, N. J. Sugarek, et al. (1990). Clinical evaluation for gallstone disease: usefulness of symptoms and signs in diagnosis. *Am J Med*. 89:29-33.
- R. K. Doig (1957). Illness in twins. III. Cholelithiasis. *Med J Aust*. 44:716-7.
- 1977; Gallbladder disease as a side effect of drugs influencing lipid metabolism. Experience in the Coronary Drug Project.; *N Engl J Med* 296(21): p. 1185-90
- G. D. Friedman, C. A. Raviola, et al. (1989). Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol*. 42:127-36.
- T. Gilat, C. Feldman, et al. (1983). An increased familial frequency of gallstones. *Gastroenterology*. 84:242-6.
- I. Glambek, G. Kvaale, et al. (1987). Prevalence of gallstones in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol*. 22:1089-94.
- F. Grünhage, M. Acalovschi, et al. (2007). Increased gallstone risk in humans conferred by common variant of hepatic ATP-binding cassette transporter for cholesterol. *Hepatology*. 46(3):793-801.
- K. J. Hardy, H. Miller, et al. (1994). An evaluation of laparoscopic versus open cholecystectomy. *Med J Aust*. 160:58-62.
- B. Harvald and M. Hauge (1956). A catamnestic investigation of Danish twins; a preliminary report. *Dan Med Bull*. 3:150-8.
- Huddy, GPB.: A study of the family histories of 300 patients suffering from chronic upper abdominal lesions. *Lancet* 1925; 2:276-278

Literaturverzeichnis

R. Jakobs and J. F. Riemann (2001). [Gallstones--diagnosis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 126:879-82; quiz 886-8.

K. H. Jensen and T. Jorgensen (1991). Incidence of gallstones in a Danish population. *Gastroenterology.* 100:790-4.

T. Jorgensen (1987). Prevalence of gallstones in a Danish population. *Am J Epidemiol.* 126:912-21.

D. Katsika, A. Grijbovski, et al. (2005). Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs. *Hepatology.* 41:1138-43.

B. Khanuja, Y. C. Cheah, et al. (1995). Lith1, a major gene affecting cholesterol gallstone formation among inbred strains of mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 92:7729-33.

J Konsten, D.J Gouma et al (1993) Long-term follow-up after open cholecystectomy. *Br. J Surgery,* 100-102

W. Kratzer, V. Kachele, et al. (1998). Gallstone prevalence in Germany: the Ulm Gallbladder Stone Study. *Dig Dis Sci.* 43:1285-91.

W. Kratzer, R. A. Mason, et al. (1999). Prevalence of gallstones in sonographic surveys worldwide. *J Clin Ultrasound.* 27:1-7.

G. A. Kullak-Ublick, B. Stieger, et al. (2004). Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology.* 126:322-42.

F. Lammert and T. Sauerbruch (2005). Mechanisms of disease: the genetic epidemiology of gallbladder stones. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2:423-33.

A. C. Li and C. K. Glass (2004). PPAR- and LXR-dependent pathways controlling lipid metabolism and the development of atherosclerosis. *J Lipid Res.* 45:2161-73.

W. Luman, W. H. Adams, et al. (1996). Incidence of persistent symptoms after laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. *Gut.* 39:863-6.

M. A. Lyons and H. Wittenburg (2006). Cholesterol gallstone susceptibility loci: a mouse map, candidate gene evaluation, and guide to human LITH genes. *Gastroenterology.* 131:1943-70.

M. A. Lyons, H. Wittenburg, et al. (2003). Lith6: a new QTL for cholesterol gallstones from an intercross of CAST/Ei and DBA/2J inbred mouse strains. *J Lipid Res.* 44:1763-71.

Matern S. Cholelithiasis. In: *Hepatologie.* Gerok W, Blum HE (Hrsg.), Urban & Schwarzenberg, München 1995; S. 565-596

Literaturverzeichnis

- D. Nurnberg, H. Berndt, et al. (1989). [Familial incidence of gallstones]. *Dtsch Med Wochenschr.* 114:1059-63.
- B. Paigen, N. J. Schork, et al. (2000). Quantitative trait loci mapping for cholesterol gallstones in AKR/J and C57L/J strains of mice. *Physiol Genomics.* 4:59-65.
- Paracelsus. *Über Tartarische Kranckheiten*, 1563, Waldkirch C. (Hrsg.) 1589.
- R. Peterli, J. P. Schuppisser, et al. (2000). Prevalence of postcholecystectomy symptoms: long-term outcome after open versus laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg.* 24:1232-5.
- Propping, P. (2004): Genetische Diagnostik vor dem Hintergrund von Millionen Polymorphismen *Deutsches Ärzteblatt* 101.p.46
- E. Quintao, S. M. Grundy, et al. (1971). Effects of dietary cholesterol on the regulation of total body cholesterol in man. *J Lipid Res.* 12:233-47.
- E. Ros and D. Zambon (1987). Postcholecystectomy symptoms. A prospective study of gall stone patients before and two years after surgery. *Gut.* 28:1500-4.
- M. Sackmann, H. Niller, et al. (1994). Gallstone recurrence after shock-wave therapy. *Gastroenterology.* 106:225-30.
- S. K. Sarin, V. S. Negi, et al. (1995). High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients. *Hepatology.* 22:138-41.
- T. Sauerbruch, M. Delius, et al. (1986). Fragmentation of gallstones by extracorporeal shock waves. *N Engl J Med.* 314:818-22.
- T. Sauerbruch, H. Feussner, et al. (1994). Treatment of common bile duct stones. A consensus report. *Hepatogastroenterology.* 41:513-5.
- C. Schafmayer, J. Tepel, et al. (2006). Investigation of the Lith1 candidate genes ABCB11 and LXRA in human gallstone disease. *Hepatology.* 44:650-7.
- C. Schafmayer, H. Völzke, et al. (2007). Investigation of the Lith6 candidate genes APOBEC1 and PPARG in human gallstone disease. *Liver Int.* 27:910-9.
- J. A. Shea, J. A. Berlin, et al. (1994). Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med.* 154:2573-81.
- M. J. Stampfer, K. M. Maclure, et al. (1992). Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr.* 55:652-8.
- The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II. Factors associated with the disease. *Hepatology* 1988; 8(4): p. 907-13
- J. L. Thistle (1998). Pathophysiology of bile duct stones. *World J Surg.* 22:1114-8.
- B. M. Ure, H. Troidl, et al. (1995). Long-term results after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg.* 82:267-70.

Literaturverzeichnis

W. van der Linden and N. Simonson (1973). Familial occurrence of gallstone disease. Incidence in parents of young patients. *Hum Hered.* 23:123-7.

H. Völzke, S. E. Baumeister, et al. (2005). Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence. *Digestion.* 71:97-105.

D. Q. Wang and N. H. Afdhal (2004). Genetic analysis of cholesterol gallstone formation: searching for Lith (gallstone) genes. *Curr Gastroenterol Rep.* 6:140-50.

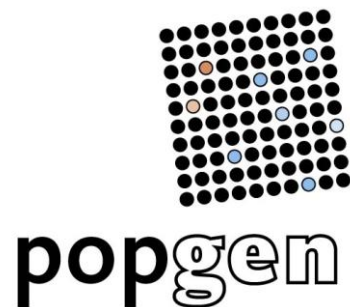
H. Wittenburg, M. A. Lyons, et al. (2003). FXR and ABCG5/ABCG8 as determinants of cholesterol gallstone formation from quantitative trait locus mapping in mice. *Gastroenterology.* 125:868-81.

Ziegler, A. (2002): Genetische Epidemiologie – Gegenwart und Zukunft. *Deutsches Ärzteblatt* 99. 36: p. A-2342 / B-1996 / C-1878

S. L. Zacks, R. S. Sandler, et al. (2002). A population-based cohort study comparing laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy. *Am J Gastroenterol.* 97:334-40.

***Fragebogen Nr. 2 zur
Schleswig- Holsteinischen Studie
„Gesundheit für Generationen“***

**Genetische Ursachen des Gallensteinleidens
„Folgebefragung“**



Anhang



UNIVERSITÄTSKLINIKUM

Schleswig-Holstein



Nationales
Genomforschungsnetz

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

«Code»

Anhang

Herzlich willkommen! Wir freuen uns darüber, dass Sie auch weiter an unserer Studie teilnehmen. Beantworten Sie bitte zunächst einige allgemeine Fragen zu Ihrer Person:

1)	Heutiges Datum	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		Tag	Monat	Jahr
2)	Geschlecht	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich		
3)	Geburtsdatum	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		Tag	Monat	Jahr
4)	Körpergröße (cm):	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
	Gewicht (kg):	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		

Zur Ergänzung der familiären Angaben aus der ersten Studie haben wir noch einige Fragen.

5)	Ist Ihr Großvater väterlicherseits in Deutschland geboren?
	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
	Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihr Großvater väterlicherseits dann geboren? Land: _____
6)	Ist Ihre Großmutter väterlicherseits in Deutschland geboren?
	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
	Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihre Großmutter väterlicherseits dann geboren? Land: _____

Anhang

7) Ist Ihr **Großvater mütterlicherseits** in Deutschland geboren?

- ja nein ich weiß nicht

Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihr Großvater mütterlicherseits dann geboren? Land: _____

8) Ist Ihre **Großmutter mütterlicherseits** in Deutschland geboren?

- ja nein ich weiß nicht

Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihre Großmutter mütterlicherseits dann geboren? Land: _____

Die folgenden Fragen beziehen sich auf eventuelle Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Ihre körperliche Fitness und eventuelle Schwangerschaften.

9) Leiden Sie unter Diabetes Mellitus?

- ja nein ich weiß nicht

Wenn ja, unter welchem Diabetes Typ leiden Sie?

- Diabetes Typ I
 Diabetes Typ II

Anhang

10) Leiden Sie unter Erkrankungen des Dünndarms?
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
11) Haben Sie erhöhte Blutfettwerte?
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
12) Nehmen Sie Medikamente zur Reduzierung der Blutfettwerte ein?
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
13) Nehmen Sie cholesterinsenkende Medikamente ein?
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
14) Nehmen Sie Kortison ein?
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
15) Verwenden Sie hormonelle Verhütungsmittel?
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
16) Sind oder waren Sie schwanger?
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
17) Haben Sie seit Ihrer Gallenoperation stark Gewicht verloren?
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

Anhang

18) Sind Sie regelmäßig sportlich aktiv?

- ja nein

Wenn ja, welchen Sport betreiben Sie?

- Wandern / Walking
 Joggen
 Schwimmen
 Gymnastik / Aerobic
 Krafttraining
 Ballsportarten
 Reiten
 Sonstiges: _____

Wenn ja, wie häufig sind Sie sportlich aktiv?

- jeden Tag
 mehr als 1-2 mal pro Woche
 1-2 mal pro Woche
 seltener als 1 mal pro Woche

*Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Zeit **vor Ihrer Gallenoperation**.*

19) Hatten Sie vor der Gallenoperation folgende Beschwerden?

Mehrfachnennungen sind möglich.

- Aufstoßen
 Blähungen
 Sodbrennen
 Durchfall
 Übelkeit
 Erbrechen
 keine Beschwerden

20) Hatten Sie vor Ihrer Gallenoperation Bauchschmerzen?

- ja nein

Anhang

Wenn ja, wo traten die Bauchschmerzen auf? Mehrfachnennungen sind möglich.

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Oberbauch rechts | <input type="checkbox"/> Unterbauch rechts |
| <input type="checkbox"/> Oberbauch links | <input type="checkbox"/> Unterbauch links |
| <input type="checkbox"/> Oberbauch überall | <input type="checkbox"/> Unterbauch überall |

21) Waren die Gallenblasen-Steine vor der Operation bekannt?

- ja nein

22) Wurde bei Ihnen vor der Operation eine Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatiokographie (ERCP) durchgeführt?

- ja nein

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre Gallenoperation.

23) Wann wurden Sie an der Gallenblase operiert?

--	--	--	--	--	--	--	--

Tag Monat Jahr

24) In welcher Klinik wurden Sie an der Gallenblase operiert?

Klinik: _____

Ort: _____

25) Wie wurde die Operation durchgeführt?

- geplant ungeplant / als Notfall

26) Mit welchem Verfahren wurden Sie operiert?

- Rippenbogenschnitt (offen) Schlüssellochtechnik

27) Falls Sie mit der Schlüssellochtechnik operiert wurden, musste auf ein offenes Verfahren umgestellt werden (Schnitt unter dem rechten Rippenbogen)?

- ja nein

Anhang

28) Gab es Komplikationen?

- ja nein

Wenn ja, welche?

- Wundheilungsstörung
 Narbenbruch
 Narbenschmerzen
 Wundinfektion
 erneute Operation
 Galle-Leck
 Blutung
 Gallengangsverletzung
 Durchfall
 Sonstige _____

29) Wie zufrieden sind Sie mit dem kosmetischen Ergebnis?

- Unzufrieden 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Sehr zufrieden

Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Zeit **nach Ihrer Gallenoperation**:

Anhang

30) Wie lange waren Sie im Krankenhaus (in Tagen)?

<input type="text"/>	<input type="text"/>	Tage
----------------------	----------------------	------

31) Wie lange dauerte es bis zu Ihrer vollständigen Genesung (in Tagen)?

<input type="text"/>	<input type="text"/>	Tage
----------------------	----------------------	------

32) Traten nach der Operation folgende Beschwerden auf bzw. waren auch nach der Operation noch vorhanden? Mehrfachnennungen sind möglich

- | | | | | |
|--------------------------|-------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> | Aufstoßen | Anzahl in der Woche | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | Blähungen | Anzahl in der Woche | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | Sodbrennen | Anzahl in der Woche | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | Durchfall | Anzahl in der Woche | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | Übelkeit | Anzahl in der Woche | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | Erbrechen | Anzahl in der Woche | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | keine Beschwerden | Anzahl in der Woche | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

33) Haben Sie seit der Operation Bauchschmerzen?

- ja nein

Wenn ja, wo treten die Bauchschmerzen auf? Mehrfachnennungen sind möglich.

- | | | | |
|--------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------|
| <input type="checkbox"/> | Oberbauch rechts | <input type="checkbox"/> | Unterbauch rechts |
| <input type="checkbox"/> | Oberbauch links | <input type="checkbox"/> | Unterbauch links |
| <input type="checkbox"/> | Oberbauch überall | <input type="checkbox"/> | Unterbauch überall |

34) Wurden bei Ihnen nach der Operation erneut Gallensteine festgestellt?

- ja nein

35) Wurde bei Beschwerden nach der Operation eine Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatographie (ERCP) durchgeführt?

- ja nein

Anhang

36) Sind bei Ihnen nach der Operation Erkrankungen aufgetreten? (Bitte nennen Sie auch Erkrankungen, die Sie mit der Operation nicht unmittelbar in Verbindung bringen.)

ja, folgende: _____

nein

37) Haben Sie jetzt weniger Beschwerden als vor der Operation?

ja

nein

38) War die Operation in Ihren Augen ein Erfolg?

ja

nein

Herzlichen Dank für Ihre Mitwirkung! Bitte beachten Sie auch die nächste Seite.

Anhang

Wir haben noch eine abschließende Frage an Sie:

Wir können Ihnen leider keine persönlichen Untersuchungsergebnisse mitteilen.

Aufgrund vieler Rückfragen von Studienteilnehmern führen wir jedoch eine separate Adressendatei für die Zusendung **allgemeiner** Informationen zum Fortgang des Projektes.

Möchten Sie weiterhin über die allgemeinen Ergebnisse und Entwicklungen der Studie informiert werden? Wenn ja, werden wir Ihren Namen und Ihre Adresse aufbewahren, um Sie über die neuesten Fortschritte zu informieren. Diese Daten werden selbstverständlich getrennt von Ihren persönlichen Untersuchungsdaten gespeichert.

- ja, ich möchte weiter informiert werden. Folgende Daten werden gespeichert:

«first_name» «last_name»

«street»

«postal_code» «city»

Meine Adresse hat sich geändert:

.....

....

.....

....

.....

....

Anhang

Wünschen Sie die Zusendung per E-Mail, geben Sie bitte Ihre E-Mail-Adresse an:

.....
....

- nein, ich möchte nicht weiter informiert werden

Datenschutzhinweis: Nach Aufnahme der Daten in die Datenbank wird dieses Blatt vernichtet.

*Haben Sie Fragen, wenden Sie sich bitte an das **popgen**- Studienbüro (Tel.: 0431/597-3710). Gerne können Sie uns auch eine E-mail schicken an: info@popgen.de.*

Nochmals vielen Dank! Und Alles Gute für Sie!


popgen
Ihr Forschungsteam

Anhang

Institut für Klinische Molekularbiologie, UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein,
Campus Kiel, Haus 3, Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel

«first_name» «last_name»

«street»

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein

Campus Kiel Biobank popgen

Wiss. Direktorin: Prof. Dr. Ute Nöthlings

Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie

Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Dr. Dieter Bröring

Studienzentrale:

Tel: +49- 431 / 597- 3710

Fax: +49- 431 / 597- 3730

E-Mail: info@popgen.de

Internet: www.mucsoa.de

Oktober 2009

«Address» «last_name»,

vor einiger Zeit haben wir uns mit der Bitte um Teilnahme an einer Folgebefragung zu unserem Forschungsprojekt „Genetische Ursachen des Gallensteinleidens“ an Sie gewandt. Ziel dieses Projekts ist die Aufklärung der genetischen Ursachen des Gallensteinleidens. In diesem Zusammenhang bitten wir Sie um Ihre Mithilfe. Heute möchten wir Sie noch einmal ansprechen und Ihnen einen ersten Zwischenbericht geben.

Wir freuen uns über die jetzt schon zahlreiche Beteiligung und bedanken uns ganz herzlich bei allen Studienteilnehmern. Mit Hilfe der großen Anzahl von Patienten, die sich an der Studie zu der Gallensteinerkrankung beteiligt haben und neuester Technik im Bereich der Genomforschung konnten wir neue Erkenntnisse über das Gallensteinleiden gewinnen. Um

Anhang

unsere Ergebnisse zu überprüfen und weiter untermauern zu können, benötigen wir einige weitere Informationen.

In dem beiliegenden Fragebogen bitten wir Sie um weitere Angaben zu Ihrem Krankheitsverlauf. Mehrere Fragen beschäftigen sich mit der Lebensqualität und möglichen körperlichen Beschwerden nach einer Operation. Insbesondere interessiert uns, ob wieder Gallensteine aufgetreten sind. Dieses ist uns sehr wichtig, weil wir uns davon versprechen, Sie und andere Patienten in Zukunft besser verstehen und betreuen zu können.

Bitte helfen auch Sie weiter mit, das Gallensteinleiden aufzuklären!

Sollten Sie bis jetzt keine Gelegenheit gehabt haben, Ihren Folgefragebogen auszufüllen und zu versenden, so bitten wir Sie, dies jetzt zu tun. Wünschen Sie vorher noch weitere Informationen, so rufen Sie bitte das Studienbüro am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein an.



Telefon- Infoline

0431- 597- 3710

Das Studienpersonal beantwortet gerne Ihre Fragen.

Selbstverständlich ist Ihre Teilnahme absolut freiwillig!

Anhang

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

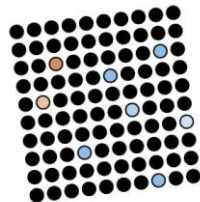
Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. J. Hampe

PD Dr. med. C. Schafmayer

**Fragebogen Nr. 2 zur
Schleswig- Holsteinischen Studie
„Gesundheit für Generationen“**

**Genetische Ursachen des Gallensteinleidens
„Folgeuntersuchung“**



popgen

**ÄRZTLICHER
UNTERSUCHUNGSBOGEN**

Anhang

Name:

Vorname:

Geb.:



Anhang

1. Aufklärungs- und Informationsgespräch Termin: _____

Oberbauchschmerzen: <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Mitte		
Patient erscheint zum Aufklärungs- und Informationsgespräch?		
<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Datum: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		Tag Monat Jahr
Patient wünscht Untersuchung?		
<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Datum: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		Tag Monat Jahr
Ist Patientenaufklärung erfolgt? (Endo)		
<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Datum: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		Tag Monat Jahr
Ist Patientenaufklärung erfolgt? (Gastro)		
<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Datum: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		Tag Monat Jahr
Wurde eine Blutentnahme durchgeführt?		
Anfordern:		
Blutbild + Gerinnung + Profil 24 (mit Bili, GGT, AP, GOT, GPT)		
<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Datum: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		Tag Monat Jahr
Wurde eine Sonographie-Untersuchung durchgeführt?		
<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Datum: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		Tag Monat Jahr

Anhang

Liegt eine Unverträglichkeit mit Nahrungsmitteln vor?

- ja nein

Wenn ja, welche _____

Liegt eine Stuhlfärbung vor?

- ja nein

Ist der Urin verdunkelt?

- ja nein

Anhang

2. Untersuchung: Termin: _____

Ist Patient zur Untersuchung erschienen?

- ja nein

Ist der Patient nüchtern?

- ja nein

Datum der Untersuchung: Datum:
Tag Monat Jahr

Wenn ja, was wurde durchgeführt?

- Gastroskopie Gastro m. Duodenalbiopsie Endosonographie ERCP

Gastroskopie:

Ausschluss Sprue /Whipple:

- ja nein

Liegt eine Entzündung d. Magens / Duodenums vor?

- ja nein

Endosonographie:

- | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Steine vorhanden | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| <input type="checkbox"/> Gallengang erweitert | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| <input type="checkbox"/> Pankreas darstellbar | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| <input type="checkbox"/> Pankreasgang erw. | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| <input type="checkbox"/> Lymphknoten vorh. | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| <input type="checkbox"/> Anzeichen Aszitis vorh. | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |

Konnte eine Choledocholithiasis festgestellt werden?

- ja nein

Anhang

Andere Befunde:

- Magenulcus
- Ösophagitis
- Gastritis
- Duodenitis
- Pankreatitis

Weitere / andere Erkrankungen / : _____

Name untersuchender Arzt

Curriculum vitae

ANGABEN ZUR PERSON

NAME: Maren Wölk geb. Lemke
GEBURTSDATEN: 12.05.1978 in Kiel
STAATSANGEHÖRIGKEIT: deutsch
ADRESSE: Saarlandstr. 23
22303 Hamburg, Deutschland
TELEFON: 040 - 77 18 99 19
0176 - 61 90 16 53
E-MAIL: maren.woelk@gmx.de

SCHULLAUFBAHN

1985-1998 Freie Waldorfschule, Eckernförde
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

AUSBILDUNG

1998-2001 Johann Hermann Lubinus Schule, Kiel
Schule für Physiotherapie, Examen 10/ 2001

BERUF

2001-2004 Praxis für Physiotherapie, Barbara Lass; Schwentinetal
2004-2005 Physiotherapeutin im RIU Calypso, Fuerteventura
2005-2006 Reha-Med, Praxis für Physiotherapie, Kiel
seit 2006 Teilzeitbeschäftigung, Reha-Med, Kiel

Curriculum vitae

STUDIUM

seit 2006	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität, Kiel
09/2008	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08-12/2011	1. Tertial Praktisches Jahr Innere Medizin Universidad Católica Santiago de Chile, Chile
01-04/2012	2. Tertial Praktisches Jahr Dermatologie Christian-Albrechts-Universität Kiel
04-07/2012	3. Tertial Praktisches Jahr Chirurgie Friedrich-Ebert-Krankenhaus Neumünster
10/2012	Abschluss des Medizinstudiums

PROMOTION

06/2009	Beginn der Dissertation mit dem Thema: <i>„Langzeit Follow up und Identifikation von Prädiktoren für die Rekurrenz von Gallensteinleiden nach Cholecystektomie“</i>
---------	---

FAMULATUREN

03/2009	Allgemein-/ Unfallchirurgie, Kreiskrankenhaus Eckernförde
07/2009	Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Eckernförde
08/2009	Chirurgische Ambulanz, Kreiskrankenhaus Eckernförde
10/2009	Dermatologische Praxis, Rosenheim
03/2010	Dermatologische Universitätsklinik Kiel
04/2010	Abteilung für Anästhesie, Park-Klinik Kiel

Danksagung

Die vorliegende Arbeit konnte ich nur mit Hilfe vieler Menschen erstellen, bei denen ich mich sehr herzlich bedanken möchte.

Mein besonderer Dank gilt:

- Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. C. Schafmayer für die Vergabe des Themas der Dissertation und seine großartige Betreuung in allen Phasen dieser Arbeit. Ich konnte mich stets mit allen Fragen an ihn wenden und erhielt zügig Rückmeldung und Antworten. Für all die Unterstützung, die Förderung und auch die Motivation ganz herzlichen Dank.
- Herrn PD. Dr. med. J. Hampe für die Unterstützung und Betreuung dieser Arbeit zu jedem Zeitpunkt.
- Ferner möchte ich mich bei dem gesamten PopGen Team für die Hilfe, Geduld und die Motivation auch in schwierigen Phasen dieser Arbeit bedanken. Mit Ihnen war es möglich die hier erstellte Studienkohorte in sehr herzlichem Arbeitsklima zu rekrutieren.
- Herrn Prof. Dr. rer. nat. M. Krawczak, Leiter des Instituts für Medizinische Informatik und Statistik, für die Hilfe bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Von ganzem Herzen danke ich meinem Mann Dr. Guido Wölk und meinem Vater Jobst Lemke für die Unterstützung, das große Vertrauen und den ständigen Rückhalt.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei meiner Freundin Dr. Nikola Klein für das häufige Korrekturlesen, die konstruktive Kritik und die große Geduld bei allen kleinen und großen Schwierigkeiten.