Universitätsklinikum Ulm

Zentrum für Innere Medizin

Klinik für Innere Medizin I

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein

Die Bedeutung des obliquen Gallengangverlaufs bei Choledocholithiasis in klinischem Verlauf und Therapie

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

vorgelegt von
Regina Gruß
aus Weißenhorn

2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Hasan Kulaksiz
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Doris Henne-Bruns
Tag der Promotion: 04.07.2013

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1. Einleitung 1
1.1 Cholelithiasis – ein Überblick 1
1.1.1 Epidemiologie 1
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese 1
1.1.3 Diagnostik und Therapie 3
1.2 Embryogenese, Anatomie und Varianten des Gallensystems 7
1.3 Zielsetzung der Arbeit 9

2. Patienten und Methoden 10
2.1 Patienten 10
2.1.1 Voraussetzung zur Studiendurchführung – Ethikvotum 10
2.1.2 Patientenkollektiv 10
2.2 Durchführung der ERCP 13
2.3 Datenerfassung 13
2.4 Datenauswertung 14

3. Ergebnisse 16
3.1 Vergleich der Kontrollgruppe mit der OGS-Gruppe 16
3.1.1 Patientencharakteristika 16
3.1.2 Cholezystektomie 25
3.1.3 Klinische Befunde 27
3.1.4 Laborparameter im klinischen Verlauf 29
3.2 Vergleich in Bezug auf den Gallenblasenstatus 37
3.2.1 Patientencharakteristika 37
3.2.2 Cholezystektomie 40
3.2.3 Klinische Befunde 42
3.2.4 Laborparameter im klinischen Verlauf 43

4. Diskussion 51
4.1 Patientengut und Daten 51
4.2 Vergleich der Subgruppen 56
4.3 Rezidive und Ausblick 57
4.4 Schwächen der Studie 58
4.5 Schlussfolgerung 59

5. Zusammenfassung 61

6. Literaturverzeichnis 63

7. Anhang 73

7.1 Anschreiben 73

7.2 Fragebogen 74

8. Danksagung 76

9. Lebenslauf 77

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alaninaminotransferase
AP	alkalische Phosphatase
ASA	American Society of Anesthesiologists Score
AST	Aspartataminotransferase
Bili ges.	Bilirubin gesamt
BMI	body mass index
CCL	Cholezystolithiasis
CDL	Choledocholithiasis
CHE	Cholezystektomie
CRP	C-reaktives Protein
EPT	endoskopische Papillotomie
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
et al.	und andere (lat. et alii)
GB	Gallenblase
GGT	γ-Glutamyl-Transferase
klin.	klinisch
lap.	laparoskopisch
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
n	Anzahl
OGS	obliques Gallengangsyndrom
OP	Operation
PTC	perkutane transhepatische Cholangiographie
STA	Standardabweichung
UDC	Ursodeoxycholsäure
vs.	versus
Z. n.	Zustand nach

1. Einleitung

1.1 Cholelithiasis – ein Überblick

1.1.1 Epidemiologie

Gallensteine stellen eine weit verbreitete Erkrankung des Gallensystems in der westlichen Welt und in Asien dar [100]. Der überwiegende Anteil der Steinträger ist und bleibt asymptomatisch und dennoch handelt es sich bei Gallensteinen um die häufigste Einweisungsdiagnose ins Krankenhaus, wenn man die Gruppe der Erkrankungen des Verdauungssystems betrachtet [82]. So wurden in Deutschland 2010 laut dem Statistischen Bundesamt Wiesbaden 215 939 Fälle mit der Hauptdiagnose Cholelithiasis unter den vollstationären Patienten in Krankenhäusern gemeldet [92]. Rund 10 – 25% der Steinträger werden im Laufe ihres Lebens symptomatisch und benötigen entsprechende medizinische Hilfe [59, 82]. In diesem Zusammenhang werden in den USA jährlich 700 000 und in Deutschland mehr als 190 000 Cholezystektomien (CHE) durchgeführt [111]. Die dabei geborgenen Gallensteine werden nach ihrer Beschaffenheit in drei Arten eingeteilt: Cholesterinsteine, braune und schwarze Pigmentsteine. Cholesterinsteine stellen den größten Anteil der Gallensteine in der westlichen Welt dar, während in Asien die Pigmentsteine dominieren [116].
Je nach Lokalisation der Steine kann zwischen Cholezystolithiasis (CCL) und Choledocholithiasis (CDL) differenziert werden. Die Prävalenz der Gallenblasensteine wird mit 10 – 20% beschrieben [68, 82, 86] und ist ebenso wie die CDL bei Frauen zweimal häufiger als bei Männern zu finden [26, 110].

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Mit rund 85% handelt es sich bei CDL meist um sekundäre Gallengangssteine [11, 76, 79, 111]. Diese werden in der Gallenblase gebildet und wandern im Verlauf in den Ductus zysticus und choledochus ein, wo sie noch deutlich an Größe zunehmen können. Entsprechend ihrer Herkunft handelt es sich vorwiegend um Cholesterinsteine [11, 83]. Die selteneren primären Gallengangssteine entstehen innerhalb der Gallenwege und werden meist als braune Pigmentsteine

beschrieben [104]. Bei 10 – 20% der Patienten mit CCL lassen sich allerdings gleichzeitig auch Konkremente in den Gallenwegen nachweisen [32, 34, 100].

Die Entstehung der Cholesterinsteine ist auf eine komplexe Interaktion aus genetischen Faktoren, dem individuellen Lebensstil und noch nicht vollständig erforschten weiteren Einflüssen, wie z. B. postmenopausale Östrogentherapie zurückzuführen [40, 67, 110, 116]. Somit sind sowohl angeborene als auch erworbene Risikofaktoren von Bedeutung.
Zu den angeborenen, nicht beeinflussbaren Risikofaktoren gehören Geschlecht, Alter, familiäre Anlage und ethnische Herkunft [73, 96, 110]. Andere Faktoren, wie z. B. Adipositas, kohlehydrat- und fettreiche Ernährung sowie ein rascher Gewichtsverlust können modifiziert werden. Alle genannten Punkte führen durch unterschiedliche Mechanismen zu einer Übersättigung der Galle mit Cholesterin und somit zu einer Dysbalance zwischen wasserlöslichen und -unlöslichen Substanzen [35, 37, 73, 103]. Folglich kann es zur kristallinen Ausfällung kommen, was die Grundlage der Steinbildung darstellt [40, 59, 110].
Bei primärer CDL handelt es sich in der Regel um braune Pigmentsteine, welche hauptsächlich aus Calciumbilirubinat bestehen und sich meist auf dem Boden eines bakteriellen Infektes der Gallenwege entwickeln [40]. Durch die Enzymaktivität der Bakterien fallen vermehrt Gallensalze wie Calciumbilirubinat an, welche durch Ausfällung zur Steinbildung führen. Im Rahmen eines Aufstaus von Gallensekret, wie z. B. bei Striktur, Papillenstenose, peripapillärem Divertikel, Infektion, sklerosierender Cholangitis oder Caroli-Syndrom wird die Bildung dieser Steine begünstigt [35, 59, 119].

Die Ursachen für rezidivierend auftretende CDL sind noch immer nicht vollständig geklärt. Hier scheinen individuelle patientenbezogene Faktoren, wie z. B. die Zusammensetzung der Galle und die biliäre Anatomie eine Rolle zu spielen. In der Literatur konnten ein stark angulierter und dilatierter Gallengang sowie eine vorausgegangene offene CHE als Risikofaktoren gefunden werden [17, 48]. Daneben besteht die Möglichkeit, dass Steine bei der Gallenblasenentfernung im Gallengang verbleiben, wenn sie beim Eingriff übersehen werden. Diese finden dann im operierten Zystikusstumpf ein Reservoir [93]. Die Rate der zurückgelassenen Steine beträgt ca. 1 – 2% [31]. Auch durch die Behandlung mittels endoskopischer Papillotomie (EPT) können prädisponierende

Veränderungen für die Entstehung einer CDL, wie die reaktive Papillenstenose, auftreten [93, 94]. Bis zu 17% der Patienten entwickeln nach EPT Rezidivsteine [53, 94, 99].

Patienten mit wiederholt auftretender CDL nach initialer EPT scheinen ein besonders hohes Risiko für Rezidive zu haben, auch nach mehrmalig durchgeführter endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP). Die Spätkomplikationsrate bei Re-ERCP verglichen mit denen nach initialer ERCP ist mit 36% innerhalb von 10,9 Jahren verhältnismäßig hoch. Zu den Komplikationen wurden rezidivierendes Auftreten von CDL und akute Cholangitis gezählt, welche durch endoskopisches Vorgehen erfolgreich behandelt werden können [94]. Uchiyama et al. haben in ihrer Arbeit festgestellt, dass Patienten mit rezidivierender CDL beim initialen Ereignis einen stärker dilatierten Gallengang, häufiger peripapilläre Divertikel und mehr primäre Gangsteine aufweisen als Patienten mit einmaliger CDL [106].

1.1.3 Diagnostik und Therapie

Laborchemisch findet man bei CDL häufig hohe Werte der Cholestaseenzyme AP und GGT [3]. In Verbindung mit der Hyperbilirubinämie, den meist nur mäßig erhöhten Transaminasen AST und ALT und einem sonographisch nachgewiesen dilatierten Gallengang hat diese Parameterkonstellation einen hohen prädiktiven Wert [45, 64, 66, 102]. Eine CRP-Erhöhung findet sich bei zusätzlich bestehender Cholangitis [56].

Als radiologische Untersuchungsmethoden stehen die nichtinvasive transkutane Abdomensonographie, die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) und der endoskopische Ultraschall als gängigste Verfahren zur Verfügung. Die MRCP erlaubt eine dreidimensionale Darstellung der extrahepatischen Gallenwege und ist damit gerade bei anatomischen Unklarheiten hilfreich (Abb. 1).

Weitere Methoden sind die komplikationsreichere ERCP und bei widrigen anatomischen Verhältnissen auch die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC). Beide ermöglichen neben der definitiven Diagnosestellung therapeutische Interventionen [79].

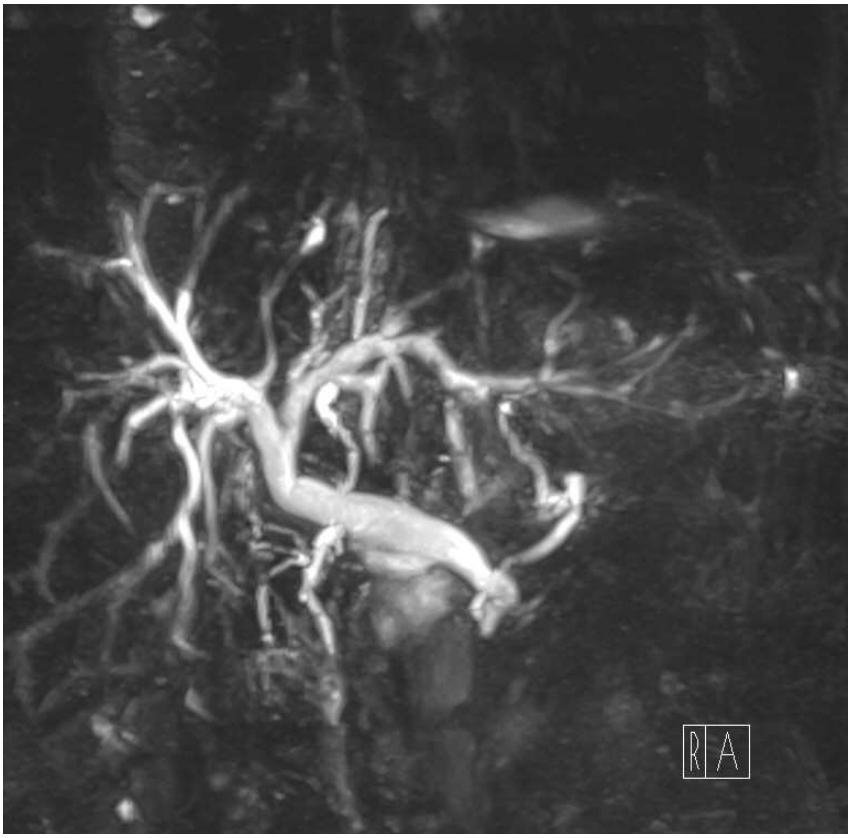


Abb. 1: Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie-Bild eines obliquen Gallenganges mit dreidimensionaler Rekonstruktion

(Abb. 1 wurde freundlicherweise von Prof. Kulaksiz zur Verfügung gestellt)

Interventionelles Vorgehen

Bei hochgradigem Verdacht auf CDL stellt die ERCP, meist in Kombination mit EPT, das therapeutische Mittel der Wahl dar [31, 78]. Die Steinbergung kann sich bei hohem Patientenalter über 65 Jahren, veränderter Anatomie durch stattgehabte Gastrektomie, Duodenaldivertikel oder einem stark gekrümmten distalen Choledochus-Winkel jedoch schwierig gestalten [43, 52]. Pankreatitis, Blutung, Perforation, Cholangitis und Schmerzen zählen zu den früh auftretenden Komplikationen.

Sollte die endoskopische Therapie fehlschlagen, kann alternativ die PTC zum Einsatz kommen [42, 81, 107, 119]. Dieses Verfahren wird jedoch vergleichsweise selten angewandt, da es eine höhere Komplikationsrate als die ERCP mit EPT aufweist und stattdessen häufig ein chirurgisches Verfahren angezeigt ist [31, 58].

Chirurgisches Vorgehen

Die laparoskopische Steinextraktion zeigt hohe Erfolgsraten von bis zu 98% bei niedriger Morbidität und Mortalität [20, 51]. Die Voraussetzung hierfür ist die korrekte Identifizierung der anatomischen Strukturen [74].
Durch die Fortschritte der laparoskopischen Techniken wird die offene Choledochusrevision immer seltener durchgeführt. Dieses invasive Verfahren weist neben hohen Erfolgsraten bezüglich der Gangsanierung auch relativ hohe Morbiditäts- und Mortalitätsraten auf [25, 113]. Als häufigste Komplikationen sind die ödematöse Pankreatitis und die postoperative Galleleckage zu nennen [61, 113].

Kombiniertes Vorgehen

Bei CDL mit simultaner CCL ist außerdem eine CHE empfohlen, da sonst im weiteren Verlauf mit einer erhöhten Komplikationsrate gerechnet werden muss [6, 27, 60, 69]. Die CHE wird in zeitlichem Abstand zur endoskopischen Steinextraktion durchgeführt, was als zweizeitiges therapeutisches Splitting bezeichnet wird. Es besteht allerdings auch die Möglichkeit, eine einzeitige offene oder laparoskopische Operation durchzuführen. Einige Autoren sprechen sich für das sogenannte „Rendezvous-Manöver“ aus [105]. Hierbei wird der operative Zugang für eine intraoperative ERCP mit EPT und Steinextraktion genutzt. Dies erfordert jedoch sowohl die notwendige technische Ausstattung im OP als auch die fachliche Expertise des Chirurgen bzw. die Verfügbarkeit eines Endoskopikers [29, 114].

Sonstige Verfahren

Weitere mögliche Interventionen sind die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie und die mechanische Lithotripsie, wodurch auch große oder eingeklemmte Steine zertrümmert werden und so vermehrt spontan abgehen oder bei Endoskopie leichter geborgen werden können [12, 31, 36].
Bei Cholesterinsteinen besteht ein Versuch zur konservativen Auflösung in der medikamentösen Therapie mit Ursodeoxycholsäure für 6 – 24 Monate. Hierdurch werden die biliäre Synthese, Sekretion und die intestinale Resorption von

Cholesterin gehemmt. Durch die Senkung des Cholesteringehalts kann so eine Auflösung der Cholesterinsteine erreicht werden [77].

Während asymptomatische Gallengangssteine im Verlauf nur selten biliäre Komplikationen verursachen und somit auch nicht behandelt werden müssen, stellen symptomatische Gallengangssteine aufgrund häufig wiederkehrender Komplikationen eine Behandlungsindikation dar [10, 58]. Welches Vorgehen gewählt wird, sollte für jeden Betroffenen unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren, wie z. B. Diagnosezeitpunkt, Allgemeinzustand des Patienten, sowie Anzahl, Größe und anatomische Lokalisation der Steine individuell entschieden werden. In Tab. 1 werden die gängigsten Therapieverfahren aufgelistet [65, 74].
Nach erfolgreicher Steinentfernung ist bei simultaner CCL möglichst innerhalb von 6 Wochen eine CHE empfohlen, um biliäre Komplikationen im Verlauf zu vermeiden [23, 69]. Die funktionsfähige, steinfreie Gallenblase kann jedoch belassen werden [30, 82].

Tab. 1: Übersicht der Therapiemöglichkeiten bei Choledocholithiasis

(CCL: Cholezystolithiasis, CDL: Choledocholithiasis, CHE: Cholezystektomie, ERCP: endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie, PTC: perkutane transheaptische Cholangiographie)

Diagnosezeitpunkt	Diagnose	Mögliche Therapieverfahren
präoperativ	CDL isoliert	- ERCP - PTC - operative Choledochusrevision - adjuvante Lithotripsie
	CDL + CCL	- therapeutisches Splitting (ERCP im zeitlichen Abstand zur CHE) - einzeitiges Vorgehen (laparoskopische oder offene CHE mit simultaner Choledochus-revision, intraoperative ERCP)
intraoperativ	CDL	- simultane, operative Choledochusrevision (laparoskopisch oder offen) - Einsetzen eines endobiliären Stents - intraoperative ERCP - postoperative ERCP
postoperativ	CDL	- ERCP - PTC - bei Scheitern der vorgenannten Punkte: chirurgisches Vorgehen

1.2 Embryogenese, Anatomie und Varianten des Gallensystems

Der Leber- und Gallentrakt entsteht aus der sogenannten Leberknospe, welche sich aus zwei Anteilen zusammensetzt. Während sich aus der kranialen Pars hepatica Großteile der Leber- und die extrahepatischen Gallengänge entwickeln, bildet sich aus der kaudalen Pars cystica die Gallenblase. Aus dem Verbindungsstiel der oberen Knospe zum Darmrohr entsteht der Ductus hepaticus communis. Aus der unteren Verbindung entsteht der Ductuc zysticus. In der weiteren Entwicklung vereinigen sich die intrahepatischen Gänge mit dem extrahepatischen System. Das Ausbleiben oder Abweichungen dieser regulären Fusion resultiert in akzessorischen oder fehlenden Gängen [38, 97]. Die von den Hepatozyten gebildete Galle wird über den Ductus hepaticus communis abgeleitet, welcher im weiteren Verlauf den aus der Gallenblase stammenden Ductus zysticus aufnimmt. Die gemeinsame Endstrecke wird als Ductus choledochus bezeichnet.
Insgesamt betrachtet sind kongenitale Anomalien im biliären Trakt sehr selten. Jedoch existieren viele angeborene oder erworbene Normvarianten, die gerade vor chirurgischen Eingriffen dargestellt werden sollten. Denn fehlende Kenntnisse der individuellen anatomischen Strukturen begünstigen Fehldiagnosen oder iatrogene Schäden und sind somit auch mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden [97, 117].

Erworbene Veränderungen sind v. a. in fortgeschrittenem Alter zu erwarten [21, 38]. Einige Studien beschreiben einen langfristig dilatierten Ductus hepaticus communis nach stattgehabter CHE [14, 19, 21, 41]. Nach der operativen Entfernung der Gallenblase kann eine Dysfunktion des Sphinkter Oddi zur Erweiterung des rudimentären Gallenstumpfes führen. Ursächlich ist eine Vernarbung der Sphinktermuskulatur durch rezidivierende Steinabgänge oder eine gestörte Innervation des Sphinkters denkbar [13, 98]. Auch nach einer ERCP kann es zeitlich verzögert zur Striktur des Sphinkters mit proximal dilatiertem Choledochus kommen. Dies wird unter anderem als Ursache für Gallenstau und dadurch auch für die rezidivierende Steinbildung angesehen [93].
Weitere morphologische, sekundäre Veränderungen der Gallenwege wurden bei Pfortaderhochdruck beobachtet. Das parabiliäre venöse System kann bei verschlossener oder eingeengter Pfortader als Kollaterale dienen und aufgrund

der Lokalisation am Ductus choledochus zu Gallengangsveränderungen führen [84, 88].

Bei der Gallengangatresie handelt es sich um einen Verschluss der extra- bzw. intrahepatischen Gallenwege, welcher durch Aufstau von Galle zu Ikterus und irreversibler Leberschädigung führt. Ursächlich kommen sowohl genetische Faktoren als auch eine überschießende Entzündungsreaktion in Frage [39, 49].

Die angeborene Gallenblasenagenesie macht sich oftmals mit dilatiertem Gallengang oder CDL erst nach dem 40. Lebensjahr bemerkbar. Sie wird in der Regel nebenbefundlich diagnostiziert und ist mit weiteren Fehlbildungen des Gallensystems verbunden [38].

Auch choledochale Zysten können die Gallengangsform verändern und somit zu CDL prädisponieren. Es handelt sich hierbei in der Regel um kongenitale Erweiterungen der Gallenwege, die sich meist schon im Kindesalter manifestieren [91, 117].

Sicher bleiben viele morphologische Varianten symptomlos und daher unerkannt. Nur in manchen Fällen manifestieren sich behandlungsbedürftige Krankheiten als Folge dysregulatorischer Fehlleistungen oder sekundärer mechanischer Obstruktionen. Ob die diagnostizierte CDL Folge einer anatomischen Variante oder aber das Primärleiden ist, kann nur selten abgegrenzt werden [38].

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Der Ductus choledochus entspricht annähernd einer geraden Linie, welche beim Abstieg in Richtung Duodenum regulär nach rechts abweicht [62, 112]. Durch Beobachtungen bei durchgeführten ERCPs fiel eine Formvariante des Gallenganges mit auffallend horizontal verlaufendem und dilatiertem Abschnitt auf (Abb. 2). In der vorliegenden Doktorarbeit sollte untersucht werden, welche Charakteristika und welchen klinischen Verlauf diese neue Entität der Gallengänge, die „Obliques Gallengangsyndrom“ genannt wird, hat, ob das Vorliegen eines OGS zu rezidivierender CDL und Cholangitis prädisponiert, inwiefern es die Durchführbarkeit einer ERCP beeinflusst und welche Konsequenzen es für seine Träger hat. Ziel war es des Weiteren, herauszufinden, bei welchen Patienten und wie diese neue Entität entsteht, und ob es sich um eine angeborene oder erworbene Abweichung handelt.

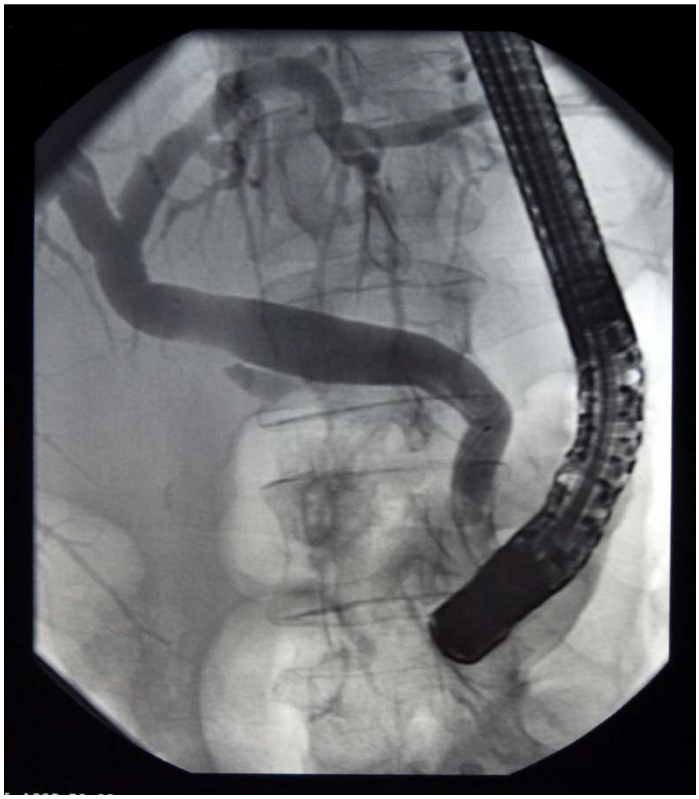


Abb. 2: Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie-Bild eines obliquen Gallenganges

(Abb. 2 wurde freundlicherweise von Prof. Kulaksiz zur Verfügung gestellt)

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Voraussetzung zur Studiendurchführung – Ethikvotum

Für die Kontaktaufnahme zur Erhebung und Auswertung der personenbezogenen Daten in der vorliegenden Studie wurde ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Ulm eingeholt.
(Ethikantrag Nr. 313/09)

2.1.2 Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie wurde als klinisch retrospektive, monozentrische Fallkontrollstudie an insgesamt 207 Patienten mit CDL durchgeführt. Per Computer konnten 4614 ERCPs ermittelt werden, die im Zeitraum 01.01.2002 – 31.12.2009 durch die Gastroenterologen der Abteilung der Inneren Medizin I des Universitätsklinikums Ulm durchgeführt wurden. Sie verteilten sich auf 2459 Patienten.

Die zu untersuchende Entität wurde aufgrund der charakteristischen Morphologie als „Obliques Gallengangsyndrom“ (OGS) bezeichnet. Charakteristisch ist hierfür ein dilatierter Ductus choledochus, von dem ein Anteil mit dem horizontal verlaufenden Abschnitt einen Winkel ≤ 45° bildet (Abb. 3).
Um die Patienten mit dieser Formvariante des Gallenganges zu identifizieren und eine entsprechende Kontrollgruppe ermitteln zu können, wurden folgende Kriterien definiert:

<u>Kriterien für die Kontrollgruppe:</u>

- ERCP aufgrund von CDL
- Steiler Choledochusverlauf
- Gallengangsabschnitt mit schwacher Krümmung (kleinster Winkel α zwischen horizontaler Ebene und Choledochussteigung > 45°)

Kriterien für die OGS-Gruppe:

- ERCP aufgrund von CDL
- Dilatierter Ductus choledochus
- Flacher Choledochusverlauf
- Gallengangsabschnitt mit starker Krümmung (kleinster Winkel α zwischen horizontaler Ebene und Choledochussteigung ≤ 45°)

Ausschlusskriterien für beide Gruppen:

- Choledochusstenosen, Stenteinlage
- Andere hepatobiliäre Erkrankungen, wie z. B. Primär sklerosierende Cholangitis oder hepatobiliäre Malignome
- Tumorerkrankungen
- Alter < 18 Jahre

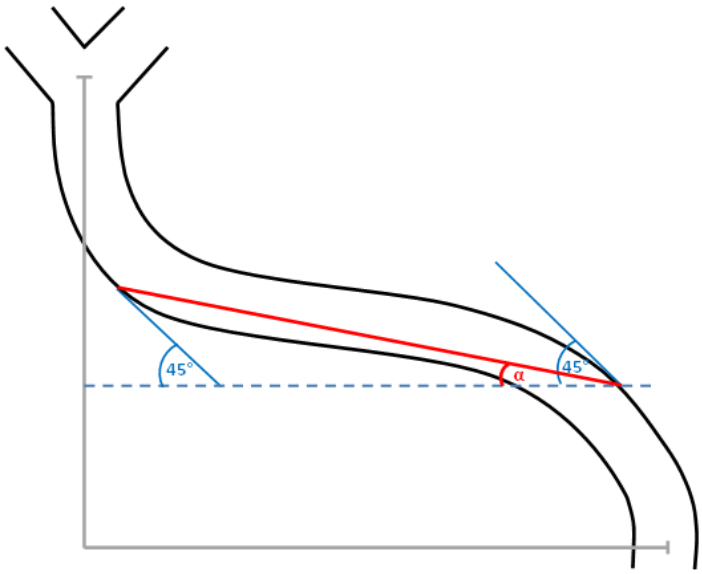


Abb. 3: Schema eines obliquen Gallenganges

Die Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien beziehen sich auf die archivierten ERCP-Bilder und die Befunde, welche bei Durchsicht der Patientenakten vorlagen. Um sicherzustellen, dass die ERCP aufgrund einer CDL notwendig war, wurde darauf geachtet, dass einer der folgenden ICD-10 Schlüsselcodes dokumentiert war (Tab. 2):

Tab. 2: ICD-10 Schlüsselcodes

(ICD: International Classification of Diseases)

ICD-10	Diagnose
K 80.3	Gallengangsstein mit Cholangitis
K 80.30	Gallengangsstein mit Cholangitis ohne Angabe einer Gallenwegsobstruktion
K 80.4	Gallengangsstein mit Cholezystitis
K 80.40	Gallengangsstein mit Cholezystitis ohne Angabe einer Gallenwegsobstruktion
K 80.5	Gallengangsstein ohne Cholangitis oder Cholezystitis
K 80.50	Gallengangsstein ohne Cholangitis oder Cholezystitis ohne Angabe einer Gallenwegsobstruktion
K 80.8	Sonstige Cholelithiasis
K 80.80	Sonstige Cholelithiasis ohne Angabe einer Gallenwegsobstruktion

1152 Patienten wurden aufgrund der beschriebenen Diagnosen oder Nebendiagnosen in der Patientenakte ausgeschlossen. 1307 Patienten wurden genauer bezüglich ihres Gallengangverlaufs und ihrer klinischen Symptomatik beurteilt. Davon konnten 103 Patienten durch Ausmessungen des Gallenganges am ERCP-Bild der OGS-Gruppe zugeordnet werden. Die Kontrollgruppe wurde randomisiert nach dem Zufallsprinzip aus den restlichen Studienobjekten erstellt und besteht aus 104 Patienten, die anhand des durchgesehenen Materials des gleichen Zeitraums der anatomischen Norm entsprechende Gallengänge aufweisen. Ob neben der CDL gleichzeitig auch eine CCL bestand, wurde ebenfalls aus den Dokumenten der Patientenakte entnommen.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Übersichtlichkeit wegen bei Beschriftungen von Tabellen oder Graphiken die Kontrollgruppe mit unauffälligem Gallengang als „Kontrolle“ und die Fallgruppe mit anomalem Gallengang als „OGS“ bezeichnet.

Das Follow-up erfolgte durch eine persönliche Kontaktaufnahme mit den Patienten, im Falle ihres Todes mit einem Angehörigen, und deren Hausärzten. Endpunkte des Nachbeobachtungszeitraums waren der 31.12.2009 oder das Todesdatum des Patienten. Bei der Kontrollgruppe betrug das durchschnittliche Follow-up 3,3 (± 2,4) Jahre und bei der OGS-Gruppe 3,5 (± 2,6) Jahre.

2.2 Durchführung der ERCP

Die ERCP mit endoskopischer Papillotomie wurde am nüchternen Patienten unter intravenöser Sedierung durchgeführt. Bei Bedarf wurde zusätzlich ein Antibiotikum verabreicht. Nach tiefer Kanülierung des Choledochus konnte eine komplette Papillotomie mit einem langnasigen Papillotom (Olympus, Hamburg, Deutschland) angeschlossen werden. Wenn kein tiefes Eindringen in den Choledochus möglich war, wurde eine sogenannte „Precut"-Papillotomie durchgeführt. Durch dieses schrittweise Aufschneiden der Papilla Vateri können auch schwer zugängliche oder tief liegende Papillen sondiert werden [80]. Zur Steinextraktion wurden Dormiakörbchen oder Ballonkatheter verwendet. Bei großen Steinen mit einem Durchmesser von über 1 bis 1,5 cm kam die endoskopische mechanische Lithotripsie (Wilson-Cook, Bloomington, IN) oder die extrakorporale Stoßwellen-lithotripsie zum Einsatz (Lithostar Plus; Siemens, Erlangen, Deutschland). Um die Anwesenheit verbliebener Konkremente in den Gallengängen zu erfassen, wurde abschließend ein Cholangiogramm angefertigt.

2.3 Datenerfassung

Die ermittelten Patienten des Universitätsklinikums Ulm wurden angeschrieben. Das Anschreiben erklärte den Sinn und Zweck der beabsichtigten Studie und beinhaltete einen Fragebogen zur Ansicht (s. „7. Anhang"). Im zeitlichen Abstand von mindestens zwei Wochen wurde die telefonische Befragung anhand eines standardisierten Fragebogens durchgeführt. In diesem Interview wurden die Krankengeschichte, die bisher durchgeführten ERCPs, die Behandlung des Gallensteinleidens und die Familienanamnese erfasst. Insbesondere wurde auch nach wiederkehrenden biliopankreatischen Beschwerden und Interventionen gefragt. Bei verstorbenen Patienten wurden die erreichten Angehörigen zum klinischen Verlauf befragt. Bei 27 Patienten der OGS-Gruppe und 16 Patienten der Kontrollgruppe war keine Kontaktaufnahme möglich, so dass hier keine weiteren Informationen erhoben werden konnten.

Weitere Angaben zu Symptomatik, Diagnose, Dauer des Krankenhaus-aufenthaltes, ERCP-Befunden, Behandlungsstrategien und Laborwerten zum Zeitpunkt des Gallensteinleidens wurden anhand der archivierten Patientenakten

des Universitätsklinikums Ulm erhoben. Um den Behandlungserfolg beurteilen zu können, wurden bei fehlenden Daten die Hausärzte der Patienten angerufen und zu Laborwerten vor und nach der ERCP, sowie nach einer eventuellen medikamentösen Behandlung des Gallensteinleidens befragt. Die Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht zu diesen spezifischen Angaben erfolgte durch die unterschriebene Einverständniserklärung, bei den Todesfällen durch die nächsten Angehörigen. Die Kontaktaufnahme mit den Hausärzten gelang in der Kontrollgruppe bei 58 und in der OGS-Gruppe bei 62 Patienten. In den restlichen Fällen war im klinikeigenen Datensystem kein bzw. nicht der richtige Hausarzt vermerkt. In wenigen Fällen war die angegebene Hausarztpraxis nicht mehr gemeldet.

Bei wiederholt durchgeführten ERCPs an einem Patienten im Studienzeitraum 2002 – 2009 beziehen sich die erhobenen Daten auf die ERCP, bei welcher die auffällige Gangvariante erstmalig festgestellt werden konnte und eine CDL diagnostiziert wurde.
Die Entwicklung symptomatischer Steine länger als einen Monat nach kompletter Entfernung der initialen Steine, wurde als Rezidiv definiert.

2.4 Datenauswertung

Zur statistischen Auswertung dienten Microsoft® Excel (Version 14.0.6112.5000) und WinSTAT® für Microsoft® Excel (Version 2009.1). Die Datenanalysen zum Vergleich der Patientengruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test, dem Exakten Fisher-Test und dem U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt. Diese statistischen Tests sind parameterfrei und als solche zum Testen statistischer Hypothesen geeignet, wenn nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann. Die p-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet. Allerdings ist anzumerken, dass die berechneten p-Werte im Rahmen dieser explorativen Arbeit lediglich Hinweise aufzeigen können.

Mittels des Chi-Quadrat-Tests wurde der statistische Zusammenhang zweier Merkmale geprüft. Dazu werden die empirischen Häufigkeiten der entsprechenden Kreuztabelle beider Merkmale mit den unter dem Modell statistischer Unabhängigkeit erwarteten Häufigkeiten verglichen. Er wurde in der

vorliegenden Arbeit bei Zahlenwerten über 10 angewendet, beispielsweise zum Vergleich der Hauptdiagnosen oder der Symptome.

Der Exakte Fisher-Test ist ein Signifikanztest auf Unabhängigkeit in einer Kontingenztabelle und entspricht in seinem Anwendungsgebiet dem Vierfeldertest bzw. dem Chi-Quadrat-Test. Er wurde bei Zahlenwerten ≤ 10 angewendet.

Der U-Test nach Mann und Whitney basiert auf dem Wilcoxon-Rangsummentest für unabhängige Stichproben. Er dient zum Vergleich zweier Stichproben auf einen signifikanten Unterschied in der Größe der Messwerte, z. B. eines quantitativen Merkmals, wie dem Alter oder den Laborwerten.

Deskriptiv wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, Maxima und Minima, Anzahl und prozentuale Häufigkeiten errechnet. Die Ergebnisse wurden in Tabellen und Diagrammen dargestellt. Soweit nicht anders angegeben, wurde in Tabellen und Graphiken der Mittelwert angegeben.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte in Form von Boxplots und Balkendiagrammen und wurde ebenfalls mit Microsoft® Excel (Version 14.0.6112.5000) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Vergleich der Kontrollgruppe mit der OGS-Gruppe

3.1.1 Patientencharakteristika

Allgemeine Charakterisierung

Aus 1307 Patienten, welche zwischen 2002 – 2009 am Universitätsklinikum Ulm aufgrund von CDL vorstellig und mittels ERCP behandelt wurden, konnten insgesamt 207 Patienten für die Studienteilnahme gewonnen werden. Zunächst erfolgte die Identifizierung der Patienten mit der zu untersuchenden Formvariante des Gallenganges und die Zuordnung zur OGS-Gruppe. Sie umfasst alle 103 Personen, welche anhand der endoskopischen Bilder einen „obliquen“ Gallengang aufwiesen und die Einschlusskriterien erfüllten. Die Kontrollgruppe besteht aus 104 Personen. Sie setzt sich aus 69 weiblichen und 35 männlichen Patienten zusammen. 7 Personen waren zum Zeitpunkt der Befragung bereits verstorben. Die OGS-Gruppe besteht aus 63 weiblichen und 40 männlichen Patienten, wovon zum Befragungszeitpunkt 22 verstorben waren ($p = 0,003$).

Das Durchschnittsalter zum ERCP-Zeitpunkt erschien bei der OGS-Gruppe im Gesamten signifikant älter als bei der Kontrollgruppe ($p = 0,007$). Betrachtet man das Alter in den unterschiedlichen Patientenkollektiven detaillierter, so ergibt sich für die Kontrollgruppe ein Durchschnittsalter von 66,8 Jahren und ein Median von 69,5 Jahren, für die OGS-Gruppe ein Durchschnittsalter von 71,8 Jahren und ein Median von 72 Jahren. Der jüngste Patient war bei Diagnosestellung in der Kontrollgruppe 36, in der OGS-Gruppe 30 Jahre alt. Der älteste Patient war in beiden Gruppen 93 Jahre alt (Abb. 4).

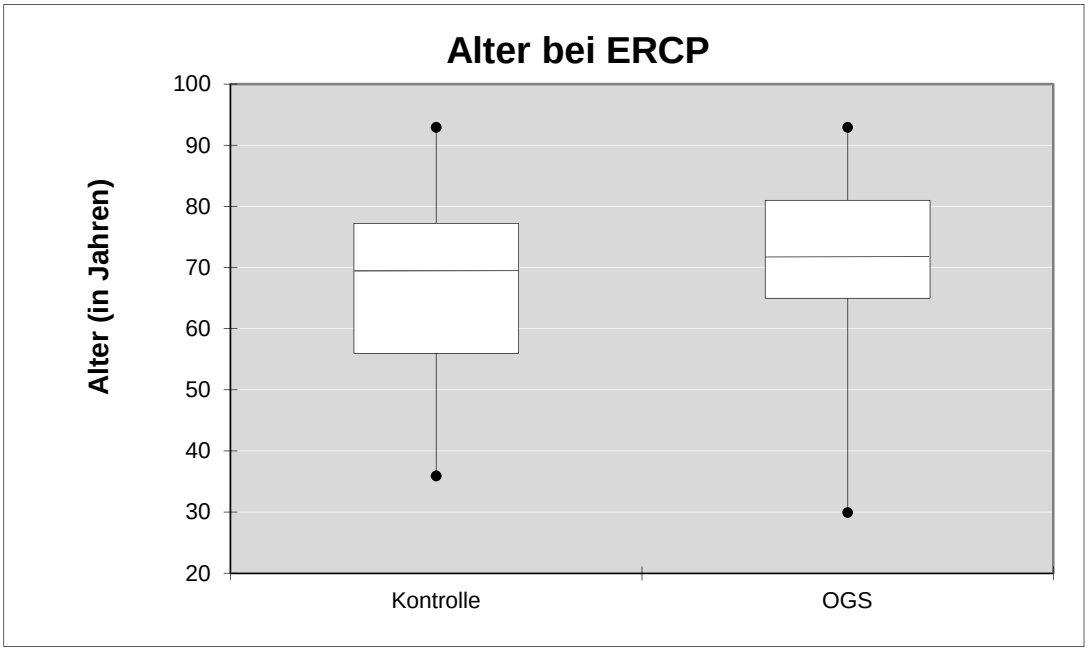


Abb. 4: Vergleich der Altersverteilung beider Studiengruppen zum Zeitpunkt der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 2002 - 2009

(Kontrolle: 104 Patienten mit unauffälligem Gallengang,
OGS: 103 Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom)

Bezüglich des BMI ergab sich mit p = 0,012 ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Kontrollgruppe wies mit 27,94 kg/m^2 den durchschnittlich höheren BMI im Vergleich zur OGS-Gruppe mit 26,24 kg/m^2 auf.

Das mediane Follow-up betrug bei der Kontrolle 3,5 Jahre und bei der OGS-Gruppe 3,3 Jahre (p = 0,012). In Tab. 3 wird die Charakteristik beider Gruppen gegenüber gestellt.

Tab. 3: Charakteristik der Studiengruppen

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

BMI = body mass index, n = Anzahl
(*1) = Chi-Quadrat-Test, (*2) = Fisher-Test, (*3) = U-Test nach Mann und Whitney

	Kontrolle	OGS	p-Wert
n	104	103	
Geschlecht: weiblich	69 (66,4%)	63 (61,2%)	0,438 (*1)
männlich	35 (33,7%)	40 (38,8%)	0,438 (*1)
verstorben	7 (6,7%)	22 (21,4%)	***0,003*** (*2)
Alter bei ERCP (Jahre)	66,75	71,75	***0,007*** (*3)
BMI bei ERCP (kg/m^2)	27,94	26,24	***0,012*** (*3)

Anamnestische Informationen

Bei der Befragung konnten einige Vorerkrankungen erhoben werden, welche in Tab. 4 aufgeführt sind. Die OGS-Gruppe wies vermehrt kardiovaskuläre, urogenitale, muskuloskelettale und neurologische Erkrankungen und somit insgesamt mehr Vorerkrankungen auf. Es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestimmt werden.

Tab. 4: Vorerkrankungen
Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

BMI = body mass index, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, n = Anzahl
(*1) = Chi-Quadrat-Test, (*2) = Fisher-Test

	Kontrolle	OGS	p-Wert
n	104	103	
Metabolisches Syndrom			
- Adipositas (BMI>30kg/m^2)	30 (28,9%)	24 (23,3%)	0,364 (*1)
- arterielle Hypertonie	56 (53,9%)	55 (53,4%)	0,948 (*1)
- Diabetes mellitus	14 (13,5%)	24 (23,3%)	0,067 (*1)
- Hyperlipoproteinämie	12 (11,5%)	17 (16,5%)	0,303 (*1)
Kardiovaskuläres System			
- Herzerkrankungen	32 (30,8%)	37 (35,9%)	0,432 (*1)
- Gefäßkrankheiten	5 (4,8%)	13 (12,6%)	0,052 (*2)
(- Hämatologische Erkrankungen)	2 (1,9%)	7 (6,8%)	0,101 (*2)
Gastrointestinaltrakt			
- Reflux	11 (10,6%)	5 (4,9%)	0,192 (*2)
- Gastritis, Ulcuserkrankung	19 (18,3%)	17 (16,5%)	0,738 (*1)
- Divertikulose	6 (5,8%)	11 (10,7%)	0,217 (*2)
Atemwegsystem			
- COPD, Asthma	8 (7,7%)	7 (6,8%)	1 (*2)
Urogenitales System			
- Nierenerkrankung	9 (8,7%)	15 (14,6%)	0,198 (*2)
Muskuloskelettales System			
- Osteoporose	4 (3,9%)	7 (6,8%)	0,373 (*2)
Neurologische/psychiatrische Erkrankungen			
- Apoplex	2 (1,9%)	6 (5,8%)	0,170 (*2)
- Psychiatrische Erkrankungen	5 (4,8%)	12 (11,7%)	0,082 (*2)

Weiterhin wurde die familiäre Häufung des Gallensteinleidens erfasst. Diese konnte deutlich häufiger in der Kontrollgruppe als in der OGS-Gruppe beobachtet werden (Tab. 5).

Tab. 5: Familiäre Häufung des Gallensteinleidens
Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

n = Anzahl
(*2) = Fisher-Test

	Kontrolle	OGS	p-Wert
n	104	103	
Gallensteinleiden ist bekannt bei			
- Eltern	20 (19%)	6 (6%)	***0,004*** (*2)
- Geschwistern	8 (8%)	1 (1%)	***0,035*** (*2)

Biliäre Medikation

Eine medikamentöse Therapie mit Ursodeoxycholsäure wurde in der Kontrollgruppe bei insgesamt 16 Patienten angegeben. 9 Personen nahmen das verordnete Präparat dauerhaft ein, 7 Personen nur temporär, d. h. unter 6 Monaten. Bei der OGS-Gruppe bestätigten 22 Patienten die Medikamenteneinnahme. 18 Personen gaben eine langfristige und 6 Personen eine vorübergehende Einnahme an (Tab. 6).

Tab. 6: Medikation mit Ursodeoxycholsäure
Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

n = Anzahl
(*1) = Chi-Quadrat-Test
(*2) = Fisher-Test

	Kontrolle	OGS	P-Wert
n	97	92	
Einnahme von UDC	16	22	0,203 (*1)
- davon dauerhafte Einnahme	9	18	***0,043*** (*2)
- davon temporäre Einnahme	7	6	1 (*2)

Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie

Bei Auflistung der insgesamt durchgeführten ERCPs pro Patient bis zum 31.12.2009 wurden alle eruierbaren ERCP-Sitzungen mitgerechnet. Somit sind auch ERCPs, welche in anderen Kliniken und vor 2002 durchgeführt wurden, in den Vergleich eingegangen. Bei der Kontrollgruppe ergaben sich im Mittel 1,7 und in der OGS-Gruppe 2,7 ERCPs pro Kopf. Das Maximum an ERCPs betrug in der Kontrollgruppe 9 und in der OGS-Gruppe 20 Sitzungen. Bei der Kontrollgruppe hatten 57,7% nur eine ERCP in ihrem bisherigen Leben, während dies in der OGS-Gruppe bei 39,8% zutraf. Vier oder mehr ERCPs wurden in der Kontrollgruppe bei 4,8% und in der OGS-Gruppe bei 20,4% durchgeführt. In der Kontrollgruppe wurde mit p = 0,008 signifikant häufiger nur eine ERCP durchgeführt. Die OGS-Gruppe wies dagegen bei vier oder mehr ERCPs mit p = 0,001 die signifikant höhere Anzahl auf (Abb. 5).

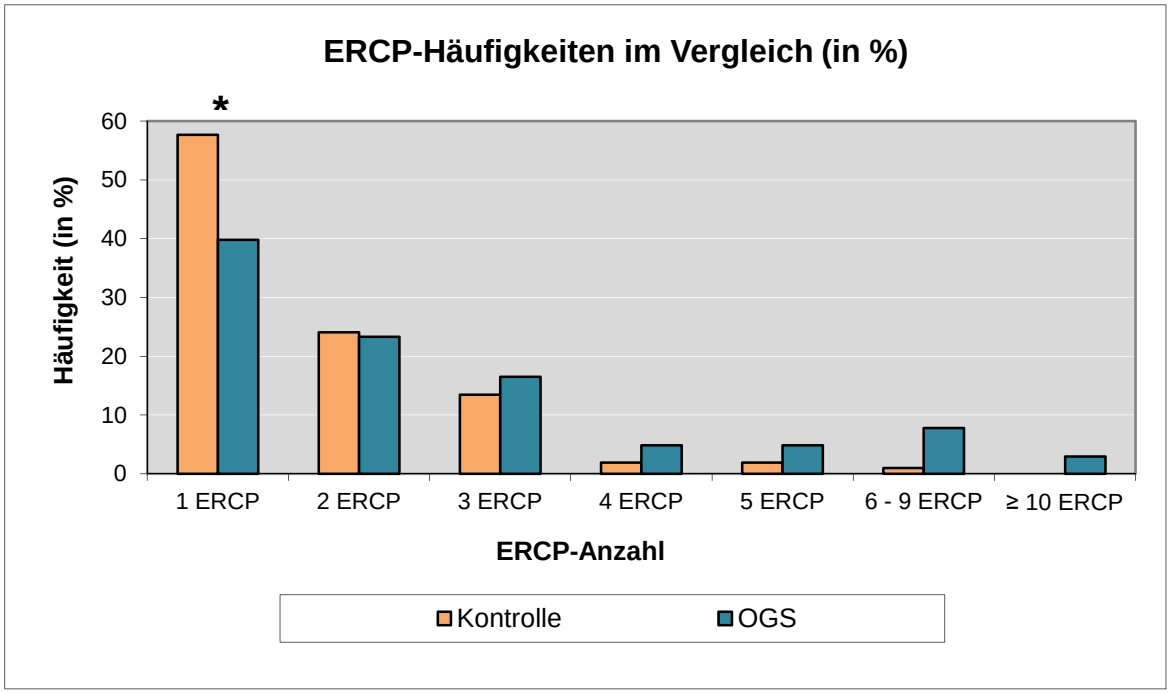


Abb. 5: Gesamtzahl durchgeführter ERCPs beider Studiengruppen im Vergleich (in %)

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009
(Kontrolle: 104 Patienten, OGS: 103 Patienten)
* = signifikanter Wert mit p < 0,05

Zur Verdeutlichung der Differenz der ERCP-Anzahl zwischen beiden Gruppen ab vier ERCPs sind in Abb. 6 die absoluten Zahlen dargestellt. Hier konnten in der OGS-Gruppe jeweils deutlich mehr Patienten als in der Kontrollgruppe beobachtet werden.

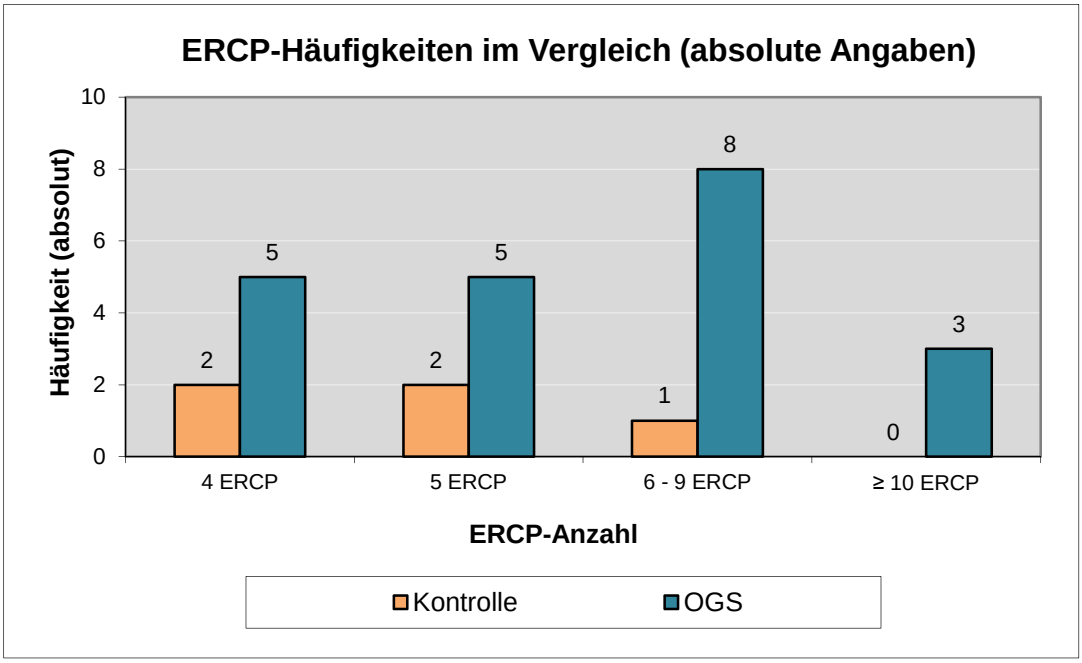


Abb. 6: ERCP-Häufigkeiten beider Studiengruppen im Vergleich (ab 4 ERCPs)

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009 (Kontrolle: 104 Patienten, OGS: 103 Patienten)

Allein während des 8-jährigen Studienzeitraumes konnten in der Kontrollgruppe 11 und in der OGS-Gruppe 19 Patienten mit mehrmaligen Aufenthalten an der Universitätsklinik Ulm aufgrund von CDL beobachtet werden. Die Befragung ergab, dass sich Patienten nach erfolgreicher Behandlung von CDL an der Universitätsklinik Ulm auch bei erneut auftretenden biliären Beschwerden wieder dort vorstellten. Dies entspricht einer Rezidivrate von 10,6% in der Kontrollgruppe und 18,5% in der OGS-Gruppe. Bei der Kontrollgruppe verteilten sich die Nennungen auf zwei- bzw. dreimalige Vorstellung, wohingegen bei der OGS-Gruppe bei einem Patienten ein Maximalwert von 12 zeitlich getrennten Behandlungen gefunden wurde.

Bei den Patienten, die sich mehrmals einer ERCP unterziehen mussten, wurde die Zeit zwischen zwei ERCPs erhoben. Bei der Kontrollgruppe handelte es sich durchschnittlich um 37,1 Monate, während dies in der OGS-Gruppe lediglich 21,3 Monate waren (Tab. 7).

Tab. 7: ERCP-freie Zeit (in Monaten)
Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

n = Anzahl, STA = Standardabweichung
(*3) = U-Test nach Mann und Whitney

	Kontrolle	OGS	p-Wert
n	15	28	
ERCP-freie Zeit (in Monaten)			
Mittelwert ± STA	37,1 ± 33,0	21,3 ± 29,7	0,279 (*3)
Median	25	7,8	

Hauptdiagnosen und Nebenbefunde bei ERCP

Ein Einschlusskriterium für die Aufnahme in die Studie war die Feststellung einer CDL bei ERCP. Neben dieser Hauptdiagnose konnten teilweise weitere Befunde bei ERCP erhoben werden, die in Abb. 7 dargestellt sind. Signifikant mehr chronische Pankreatitiden und auch Gallengangsfisteln konnten bei der OGS-Gruppe mit p = 0,035 und p = 0,029 beobachtet werden.

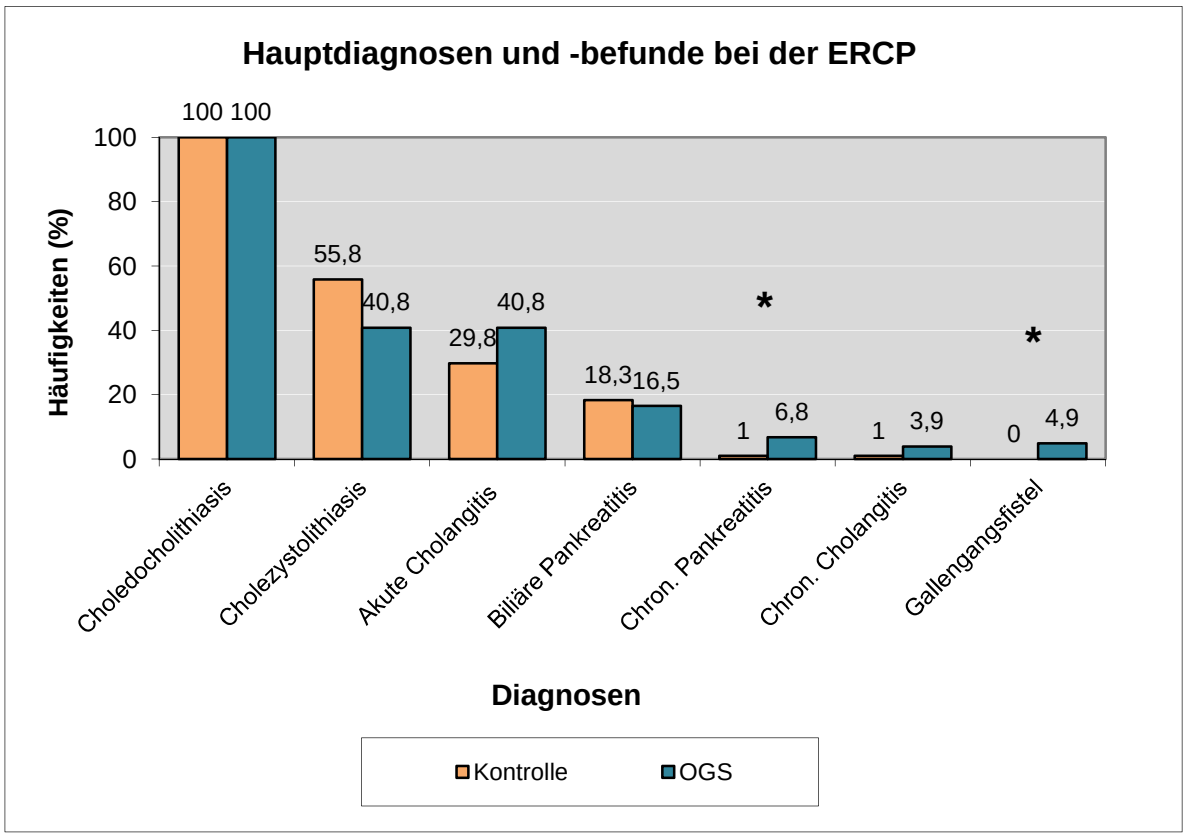


Abb. 7: Hauptdiagnosen zum Zeitpunkt der ERCP

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

(Kontrolle: 104 Patienten, OGS: 103 Patienten)
* = signifikante Werte mit $p < 0,05$

Nebenbefundlich konnten juxtapapilläre Divertikel in der Kontrollgruppe bei 15 und in der OGS-Gruppe bei 16 Patienten ohne signifikanten Unterschied festgestellt werden ($p = 0,823$).

Abdominelle Operationen

Um weitere mögliche Ursachen für die abdominellen Beschwerden zu berücksichtigen, wurden auch die durchgeführten Operationen des Abdomens in den vergangenen 20 Jahren erfragt. Tab. 8 zeigt die durchgeführten Eingriffe beider Gruppen im Vergleich.

Eine operative Choledochusrevision wurde bei der Kontrollgruppe in 2 und bei der OGS-Gruppe in 11 Fällen beschrieben. Chirurgische Eingriffe am Gallengang

waren in der OGS-Gruppe somit signifikant häufiger als bei der Kontrollgruppe zu beobachten (p = 0,003). Eine biliodigestive Anastomose wurde ausschließlich bei insgesamt 4 Patienten der OGS-Gruppe durchgeführt.

Tab. 8: Abdominelle Operationen der letzten 20 Jahre

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

n = Anzahl
(*1) = Chi-Quadrat-Test
(*2) = Fisher-Test

	Kontrolle	OGS	p-Wert
n	104	103	
Choledochusrevision	2 (1,9%)	11 (10,7%)	***0,010*** (*2)
Kolonteilresektion	5 (4,8%)	5 (4,9%)	1 (*2)
Gastrektomie	0	3 (2,9%)	0,121 (*2)
Biliodigestive Anastomose	0	4 (3,8%)	0,060 (*2)
Nephrektomie	1 (1,0%)	1 (1,0%)	1 (*2)
Appendektomie	5 (4,8%)	0	0,060 (*2)
Keine Operation	87 (83,7%)	75 (72,8%)	0,059 (*1)

3.1.2 Cholezystektomie

Zum Zeitpunkt der Befragung waren in der Kontrollgruppe 83 Patienten (n = 100) cholezystektomiert worden. Bei vier Personen war der Gallenblasenstatus unklar, weshalb sie von dieser Analyse ausgeschlossen wurden. Davon wurden 59,0% laparoskopisch und 36,1% konventionell operiert. Bei 50,6% wurde die CHE vor der initialen ERCP durchgeführt, während bei 49,4% die CHE nach der endoskopischen Behandlung erfolgte.

In der OGS-Gruppe war eine CHE bei 74 Patienten (n = 96) durchgeführt worden. Hier war der Gallenblasenstatus bei sieben Patienten unklar, welche somit ebenfalls von diesem Studienteil ausgeschlossen wurden. Davon wurden 35,1% laparoskopisch und 55,4% konventionell operiert. Bei 75,7% wurde nach bereits erfolgter Gallenblasenentfernung eine ERCP notwendig, während bei 24,3% die Operation nach der ERCP veranlasst wurde.

Bei der OGS-Gruppe konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl eine signifikant höhere Anzahl an CHEs im Vorfeld ($p < 0,022$) als auch eine signifikant häufigere offene Operation ($p < 0,013$) verzeichnet werden (Abb. 8).

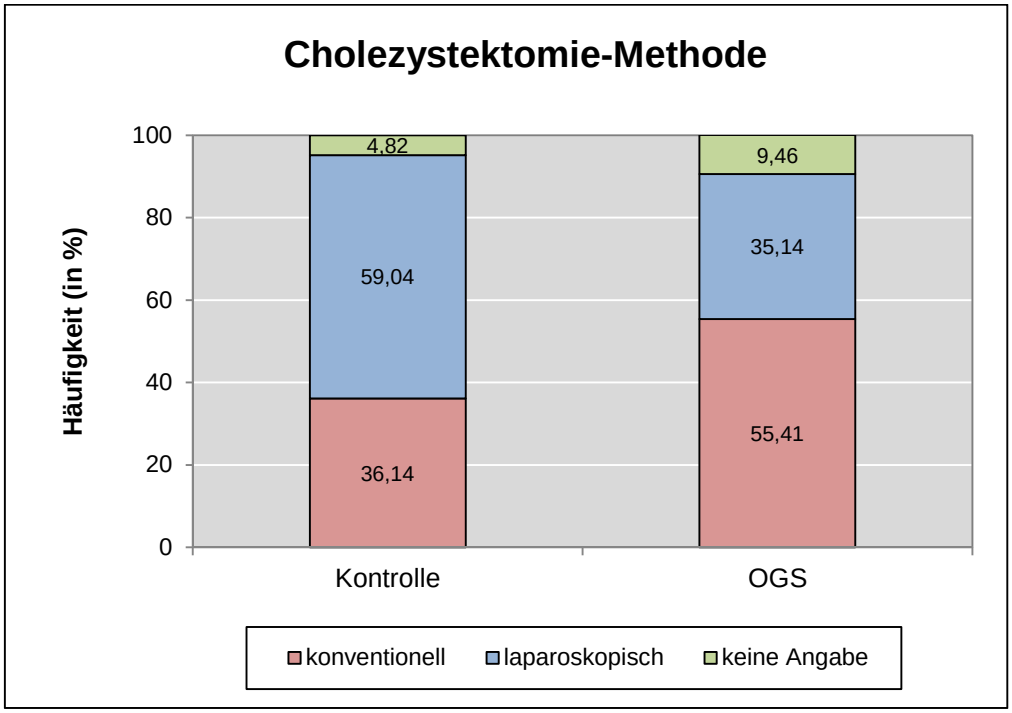


Abb. 8: Cholezystektomie-Methode beider Studiengruppen im Vergleich

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009 unter Ausschluss der Patienten mit unklarem Gallenblasenstatus
(Kontrolle: 100 Patienten, OGS: 96 Patienten)

In der Kontrollgruppe gaben 53,0% an, dass die operative Entfernung der Gallenblase eine langfristige Besserung erbrachte. 47,0% klagten über gelegentlich bestehende Beschwerden, so dass im Verlauf weitere Eingriffe notwendig wurden. Bei der OGS-Gruppe klagten 77,0% über anhaltende Probleme nach CHE, wohingegen 18,9% eine langfristige Besserung bestätigten.

Patienten, die trotz CHE im Verlauf wiederholt biliäre Beschwerden bekamen, begaben sich erneut in stationäre Behandlung. Hierbei konnte die beschwerdefreie Zeit nach der Gallenblasenentfernung bis zur erneuten Vorstellung in der Klinik aufgrund biliärer Symptome bei der Kontrollgruppe im Mittel mit 15,3 Jahren und in der OGS-Gruppe mit 18,2 Jahren ermittelt werden. In der OGS-Gruppe dauerte die Beschwerdefreiheit somit signifikant länger an, als in der Kontrollgruppe (p = 0,009). Tab. 9 fasst die Angaben bezüglich der CHE zusammen.

Tab. 9: Übersicht bezüglich der Cholezystektomie-Angaben

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

CHE = Cholezystektomie, n = Anzahl, STA = Standardabweichung
(*1) = Chi-Quadrat-Test,
(*3) = U-Test nach Mann und Whitney

	Kontrolle	OGS	p-Wert
n	100	96	
Anzahl an Cholezystektomien	83 (83,0%)	74 (77,1%)	0,300 (*1)
- davon laparoskopisch	49 (59,0%)	26 (35,1%)	***0,002*** (*1)
- davon konventionell	30 (36,1%)	41 (55,4%)	0,064 (*1)
CHE vor 1. ERCP	42 (50,6%)	56 (75,7%)	***0,022*** (*1)
CHE nach 1. ERCP	41 (49,4%)	18 (24,3%)	***0,001*** (*1)
- Besserung nach CHE	44 (53,0%)	14 (18,9%)	***<0,001*** (*1)
- persistierende Beschwerden nach CHE	39 (47,0%)	57 (77,0%)	***0,004*** (*1)
n	34	40	
Beschwerdefreie Zeit nach CHE (in Jahren) ± STA	15,3 ± 15,5	18,2 ± 14,9	***0,009*** (*3)

3.1.3 Klinische Befunde

Im Vordergrund des klinischen Beschwerdebilds der CDL standen bei beiden Gruppen die kolikartigen Oberbauchschmerzen mit 96 bzw. 98%. Sie traten häufig in Kombination mit ikterischen Symptomen, welche eine Gelbfärbung von Skleren oder Haut beinhalten, auf. Die Häufigkeit der weiteren Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Schwindel kann aus der Abb. 9 und Tab. 10 entnommen werden.

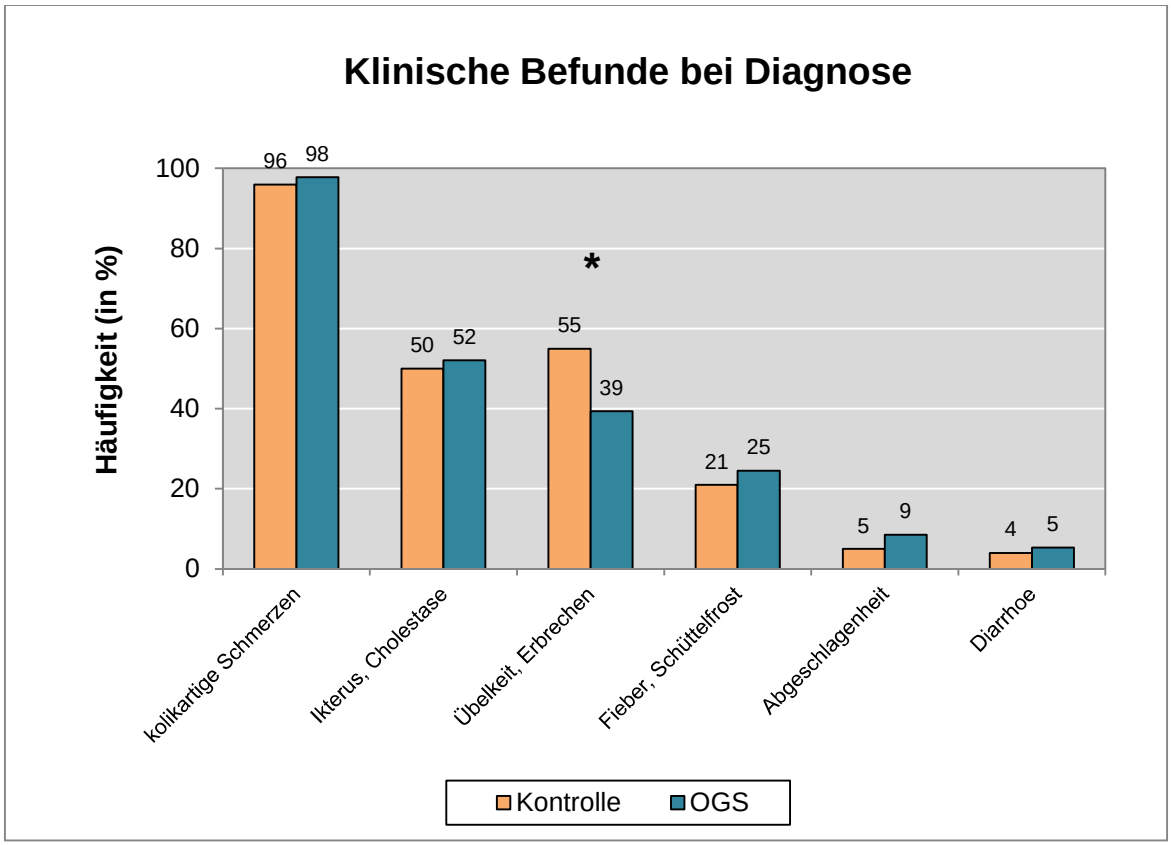


Abb. 9: Klinische Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Mehrfachnennungen möglich)

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009
(Angaben hierzu von 101 Patienten der Kontrolle und 92 Patienten der OGS-Gruppe)
* = signifikanter Wert mit $p < 0,05$

Tab. 10: Klinische Befunde (Mehrfachnennungen möglich)

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

n = Anzahl
(*1) = Chi-Quadrat-Test
(*2) = Fisher-Test

	Kontrolle	OGS	p-Wert
n	101	92	
Kolikartige abdominelle Schmerzen	97 (96%)	90 (98%)	0,475 (*1)
n	100	94	
Ikterus, klin. Cholestasezeichen	50 (50%)	49 (52%)	0,767 (*1)
Übelkeit, Erbrechen	55 (55%)	37 (39%)	***0,029*** (*1)
Schüttelfrost, Fieber, Schweißausbruch	21 (21%)	23 (25%)	0,564 (*1)
Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schwindel	5 (5%)	8 (9%)	0,396 (*2)
Diarrhoe	4 (4%)	5 (5%)	0,742 (*2)

Bei der Befragung ließen sich zwei Entwicklungsverläufe der Erkrankung eruieren. Einige Patienten gaben rückblickend einen schleichenden Beginn mit leichteren bis mäßigen Symptomen an, auf den massive Beschwerden folgten, die letztlich auch zur Vorstellung in der Klinik führten. Andere Patienten gaben eine raschere Entwicklung an.

Die spezifischen Beschwerden einer CDL begannen in der Kontrollgruppe im Durchschnitt bereits 9,2 Wochen vor der Krankenhausbehandlung. Das akute Beschwerdebild zeigte sich 3,4 Tage vor der durchgeführten ERCP. In der OGS-Gruppe wurde der Beschwerdebeginn mit 6,4 Wochen angegeben, während die akute Symptomatik 3,7 Tage vor der durchgeführten ERCP beobachtet werden konnte (Tab.11).

Tab. 11: Beginn der Symptomatik, bezogen auf den ERCP-Zeitpunkt

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

n = Anzahl, STA = Standardabweichung
(*3) = U-Test nach Mann und Whitney

	Kontrolle	OGS	p-Wert
n	66	50	
Beschwerdebeginn (in Wochen) ± STA	9,2 ± 10,3	6,4 ± 8,5	0,122 (*3)
Beginn der akuten Beschwerden (in Tagen) ± STA	3,4 ± 2,3	3,7 ± 2,6	0,622 (*3)

3.1.4 Laborparameter im klinischen Verlauf

Für die Interpretation der Laborparameter wurden folgende Normbereiche der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie des Universitätsklinikums Ulm herangezogen (Tab. 12):

Tab. 12: Normbereiche der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie des Universitätsklinikums Ulm

AP: Alkalische Phosphatase	< 105 U/l
GGT: γ-Glutamyl-Transferase	< 35 U/l
Bili ges.: Gesamtbilirubin	2-21 µmol/l
AST: Aspartataminotransferase	< 33 U/l
ALT: Alaninaminotransferase	< 35 U/l
CRP: C-reaktives Protein	< 5,0 mg/l

Der erfasste Zeitraum wurde in Bezug auf die initial durchgeführte ERCP in mehrere Abschnitte untergliedert. Tab.13 zeigt die Aufteilung des Zeitraums und die Höhe der Laborwerte im Durchschnitt.

Tab. 13: Verlauf der Hauptlaborparameter

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

Der p-Wert wurde bei allen Laborwerten mittels U-Test nach Mann und Whitney berechnet.

		Kontrolle	OGS	p-Wert
AP: Alkalische Phosphatase (U/l)				
vor 1. ERCP	≥ 3 Monate	82	109	***0,008***
	1-12 Wochen	115	205	0,051
	3-7 Tage	183	190	0,438
	1-2 Tage	232	270	0,404
ERCP-Tag		185	305	***0,026***
nach 1. ERCP	1. Tag	188	248	0,084
	2. Tag	132	304	***0,007***
	3. Tag	146	199	0,143
	4-7 Tage	156	239	0,090
	1-12 Wochen	105	137	***0,022***
	≥ 3 Monate	97	103	0,061
GGT: γ-Glutamyl-Transferase (U/l)				
vor 1. ERCP	≥ 3 Monate	28	73	***0,012***
	1-12 Wochen	121	199	***0,048***
	3-7 Tage	327	246	0,188
	1-2 Tage	412	558	0,994
ERCP-Tag		413	391	0,247
nach 1. ERCP	1. Tag	395	349	0,493
	2. Tag	320	374	0,535
	3. Tag	301	387	0,942
	4-7 Tage	305	272	0,328
	1-12 Wochen	126	124	0,757
	≥ 3 Monate	54	73	***0,022***
Gesamtbilirubin (µmol/l)				
vor 1. ERCP	≥ 3 Monate	12,32	18,44	0,497
	1-12 Wochen	12,33	34,53	***0,005***
	3-7 Tage	35,14	28,43	0,632
	1-2 Tage	59,56	50,47	0,715
ERCP-Tag		57,96	65,71	0,332
nach 1. ERCP	1. Tag	44,50	45,82	0,915
	2. Tag	27,09	65,44	***0,006***
	3. Tag	28,58	32,75	0,915
	4-7 Tage	14,68	27,28	0,079
	1-12 Wochen	12,15	14,00	0,946
	≥ 3 Monate	9,77	13,53	0,182

AST: Aspartataminotransferase (U/l)				
vor 1. ERCP	≥ 3 Monate	17	29	0,096
	1-12 Wochen	52	85	***0,007***
	3-7 Tage	117	89	0,255
	1-2 Tage	160	137	0,092
ERCP-Tag		200	140	0,293
nach 1. ERCP	1. Tag	114	110	0,643
	2. Tag	70	90	0,992
	3. Tag	64	45	0,147
	4-7 Tage	42	46	0,357
	1-12 Wochen	32	24	0,488
	≥ 3 Monate	26	31	***0,027***
ALT: Alaninaminotransferase (U/l)				
vor 1. ERCP	≥ 3 Monate	20	31	0,687
	1-12 Wochen	55	100	0,273
	3-7 Tage	180	102	0,060
	1-2 Tage	231	124	***0,003***
ERCP-Tag		279	158	***0,009***
nach 1. ERCP	1. Tag	220	127	***0,021***
	2. Tag	165	115	0,082
	3. Tag	119	55	***0,011***
	4-7 Tage	95	63	***0,012***
	1-12 Wochen	38	26	***0,012***
	≥ 3 Monate	26	25	0,836
CRP: C-reaktives Protein (mg/l)				
vor 1. ERCP	≥ 3 Monate	18,8	15,8	0,472
	1-12 Wochen	64,5	39,8	0,327
	3-7 Tage	67,0	40,3	0,312
	1-2 Tage	53,9	39,0	0,668
ERCP-Tag		70,0	95,6	***0,023***
nach 1. ERCP	1. Tag	94,1	74,2	0,747
	2. Tag	95,7	102,7	0,431
	3. Tag	74,6	59,3	0,390
	4-7 Tage	53,6	50,1	0,903
	1-12 Wochen	28,8	41,7	0,457
	≥ 3 Monate	13,3	28,3	0,488

Die Abbildungen 10 – 15 veranschaulichen den zeitlichen Verlauf der erhobenen Laborparameter über den gesamten, beobachteten Zeitraum in der Übersicht.

Die OGS-Gruppe wies bei **AP** durchweg die höheren Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Signifikante Unterschiede ergaben sich zum Zeitpunkt 3 Monate und mehr vor ERCP, am ERCP-Tag selbst, am 2. Tag und im Zeitraum 1-12 Wochen nach ERCP.

Der Verlauf von **GGT** war in beiden Gruppen über den erfassten Zeitraum annähernd parallel. Auffallend ist, dass die OGS-Gruppe lange vor und nach ERCP signifikant höhere Werte zeigte.

Die durchschnittlich höheren Werte des **Gesamtbilirubins** fand man ebenfalls bei der OGS-Gruppe. Die Spitzenwerte wurden mit 65,71 und 65,44 µmol/l am ERCP-Tag und zwei Tage danach erfasst. Anschließend fielen die Werte wieder ab, um sich bei der OGS-Gruppe auf einem langfristig geringfügig höheren Wert einzupendeln. Signifikante Unterschiede ergaben sich 1 – 12 Wochen vor und am 2. Tag nach ERCP.

Bei **AST** konnte ein ebenfalls annähernd paralleler Verlauf der Werte beider Gruppen festgestellt werden. Die OGS-Gruppe wies die signifikant höheren Werte zum Zeitpunkt 1 – 12 Wochen vor und 3 Monate und mehr nach ERCP auf.

Die Darstellung von **ALT** im Verlauf hebt sich von den anderen Graphiken ab, da hier sowohl die signifikant höheren Werte als auch die Spitzenwerte überwiegend bei der Kontrollgruppe zu finden waren. Der höchste Wert wurde mit 279 U/l am ERCP-Tag erreicht.

Beim Vergleich beider Gruppen bezüglich des **CRP** konnte ein signifikanter Unterschied nur am ERCP-Tag mit höherem Wert bei der OGS-Gruppe festgestellt werden. Der höchste Wert im gesamten Verlauf wurde in beiden Gruppen jeweils am 2. Tag nach ERCP beobachtet.

Am ERCP-Tag waren die Werte für GGT, AST und ALT in der Kontrollgruppe höher als in der OGS-Gruppe. Die OGS-Gruppe wies zu diesem Zeitpunkt dagegen bei AP, Gesamtbilirubin und CRP die höheren Werte auf.

Kurz vor und nach der ERCP konnten bei der OGS-Gruppe im Durchschnitt die niedrigeren Werte für ALT und CRP festgestellt werden. Eine Woche nach ERCP wies die OGS-Gruppe im Mittel höhere Werte für die Cholestaseparameter AP, GGT und Bilirubin auf. Bei AP, GGT, Gesamtbilirubin und AST konnten die höheren Werte zu den beiden Zeitpunkten, die am weitesten vom ERCP-Tag entfernt liegen, jeweils bei der OGS-Gruppe festgestellt werden.

Nach durchgeführter ERCP konnte in beiden Gruppen eine langsame Normalisierung der Laborwerte beobachtet werden, wobei sich die Werte der OGS-Gruppe tendenziell auf ein höheres Niveau einpendelten als die der Kontrollgruppe. Eine Ausnahme stellte lediglich die Transaminase ALT dar.

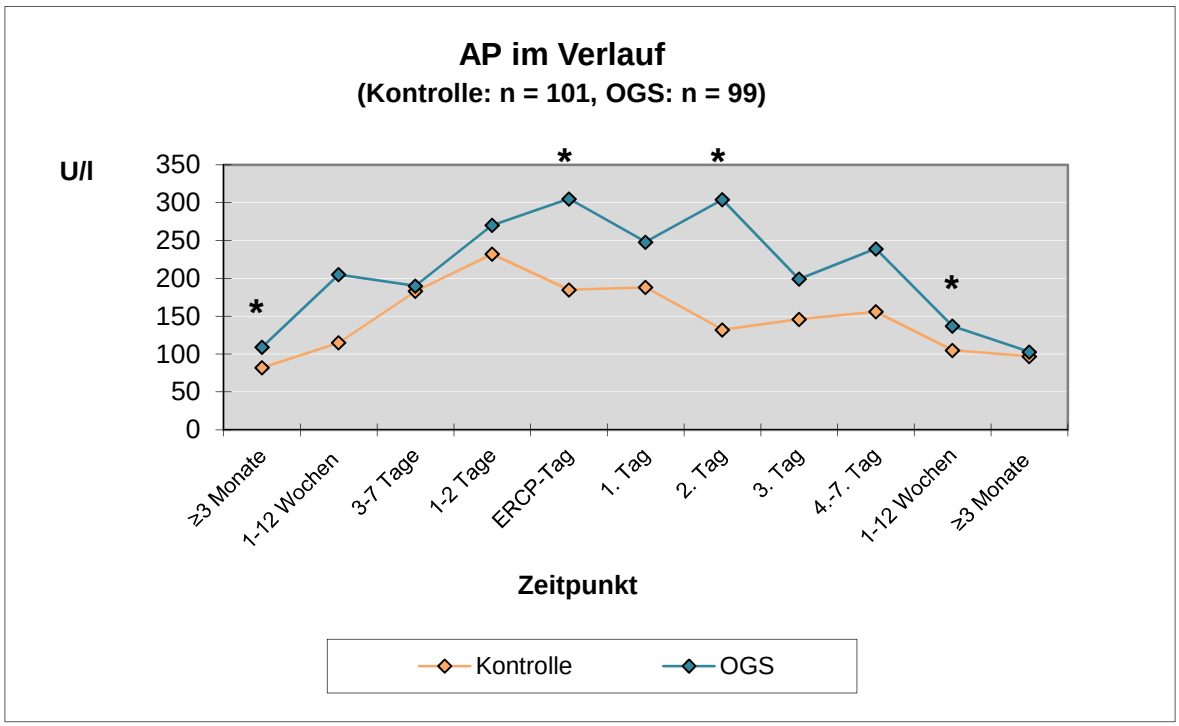


Abb. 10: Laborparameter Alkalische Phosphatase (AP in U/l) im Krankheitsverlauf

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009
* = signifikante Werte mit $p < 0,05$, n = Anzahl

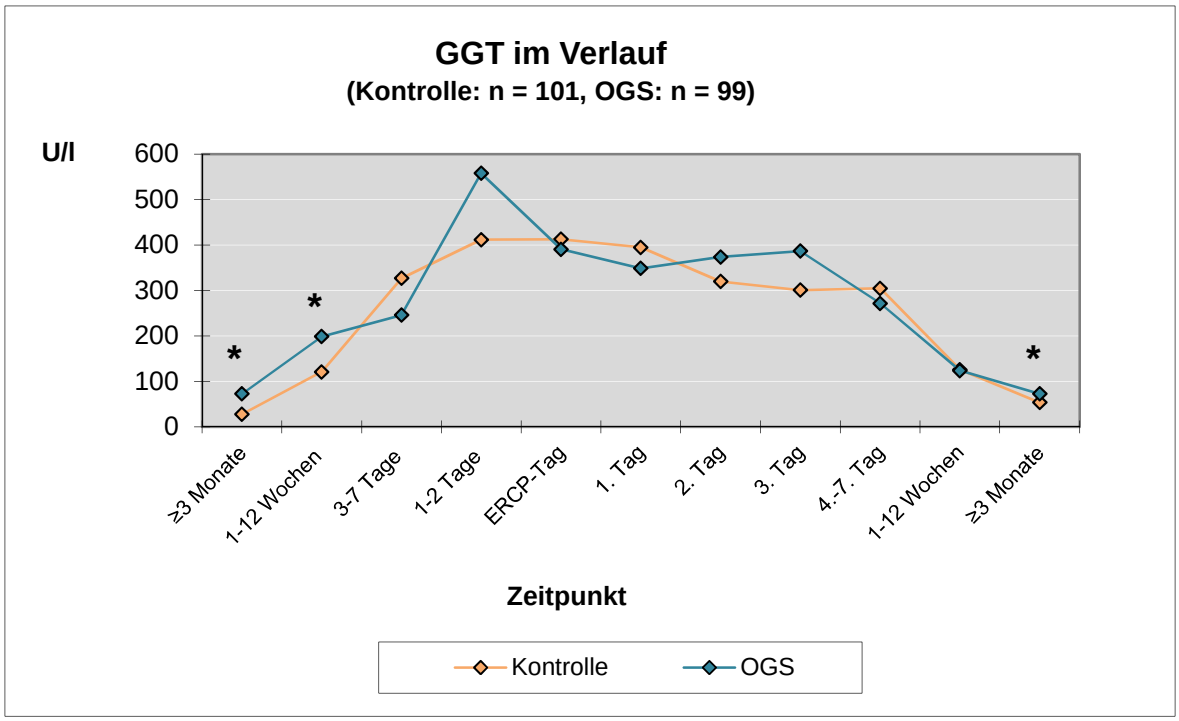


Abb. 11: Laborparameter γ-Glutamyl-Transferase (GGT in U/l) im Krankheitsverlauf

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009
* = signifikante Werte mit $p < 0,05$, n = Anzahl

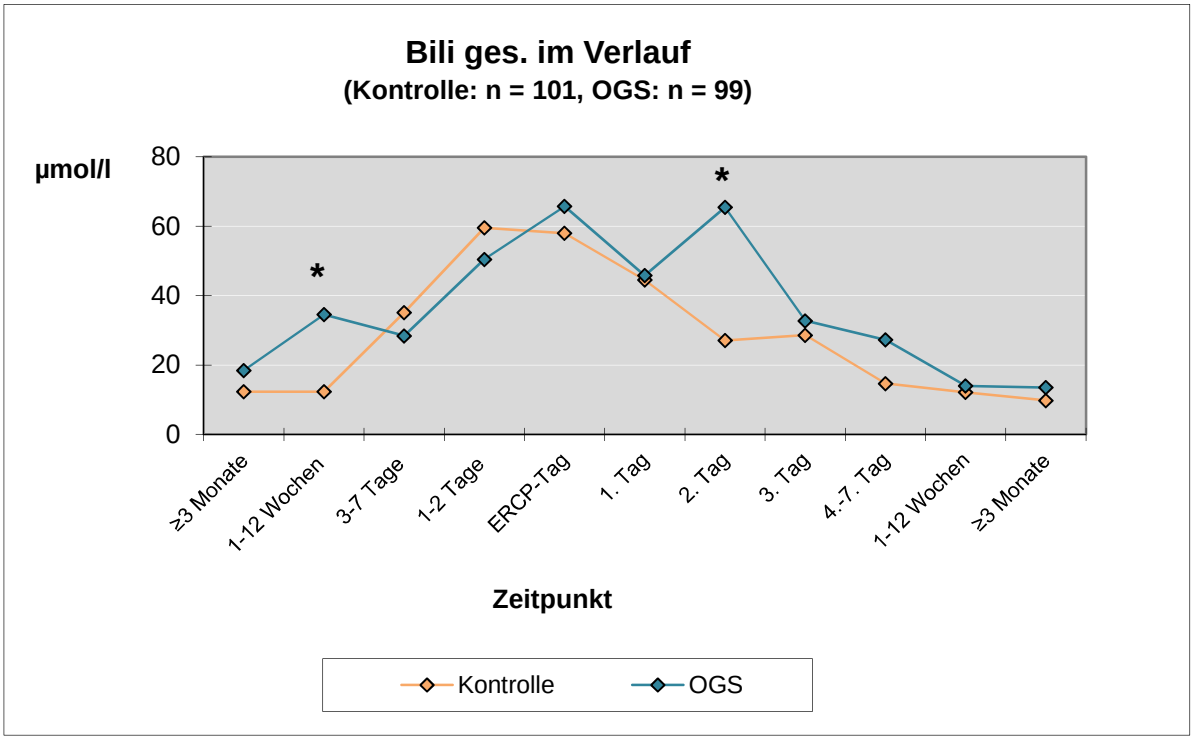


Abb. 12: Laborparameter Gesamtbilirubin (Bili ges. in µmol/l) im Krankheitsverlauf

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009
* = signifikante Werte mit $p < 0,05$, n = Anzahl

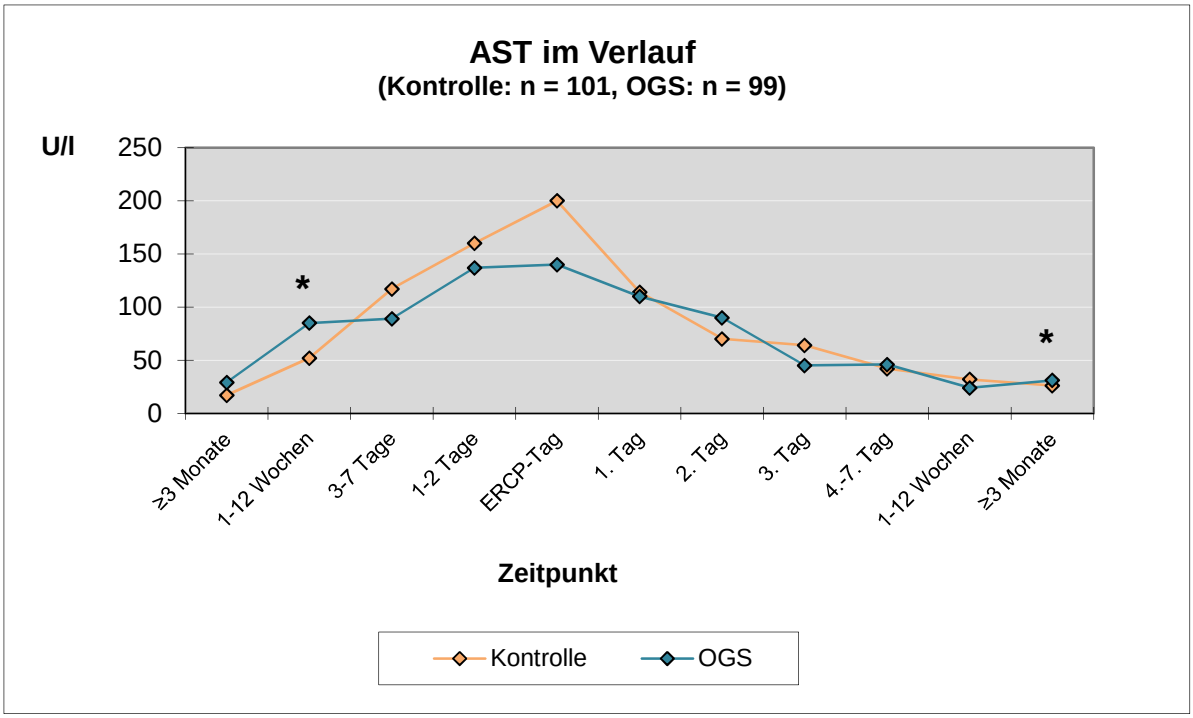


Abb. 13: Laborparameter Aspartataminotransferase (AST in U/l) im Krankheitsverlauf

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009
* = signifikante Werte mit $p < 0,05$, n = Anzahl

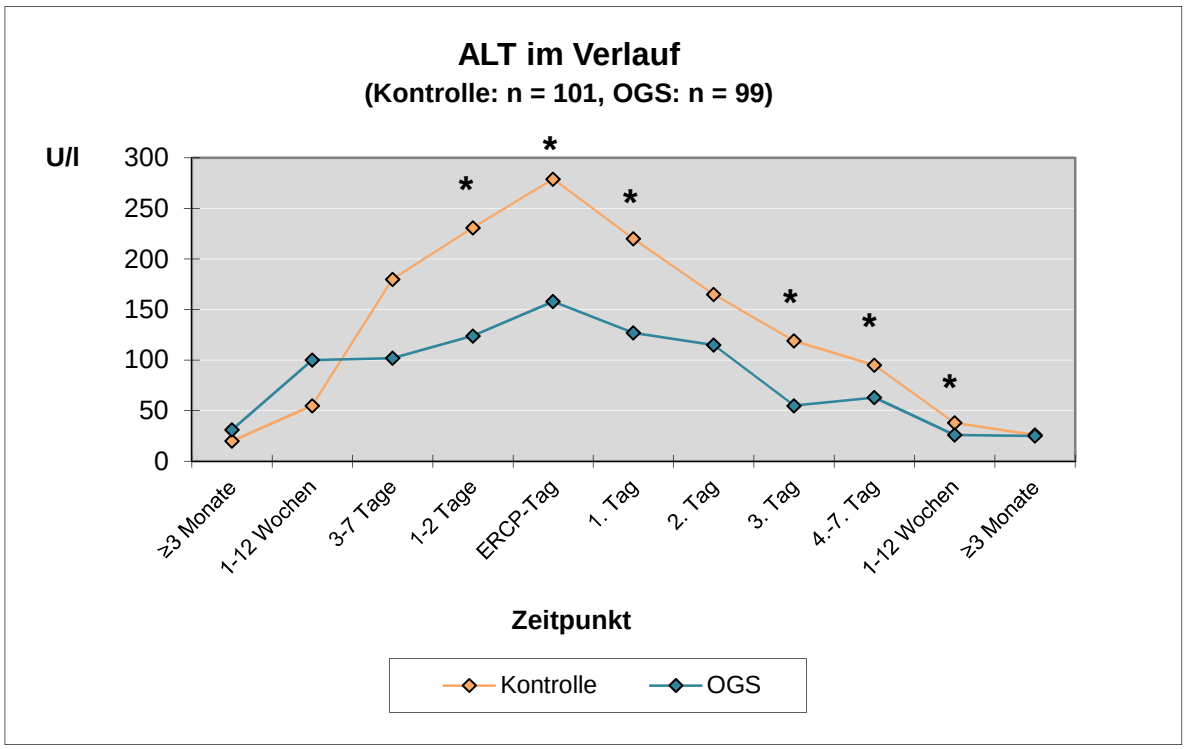


Abb. 14: Laborparameter Alaninaminotransferase (ALT in U/l) im Krankheitsverlauf

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009
* = signifikante Werte mit $p < 0,05$, n = Anzahl

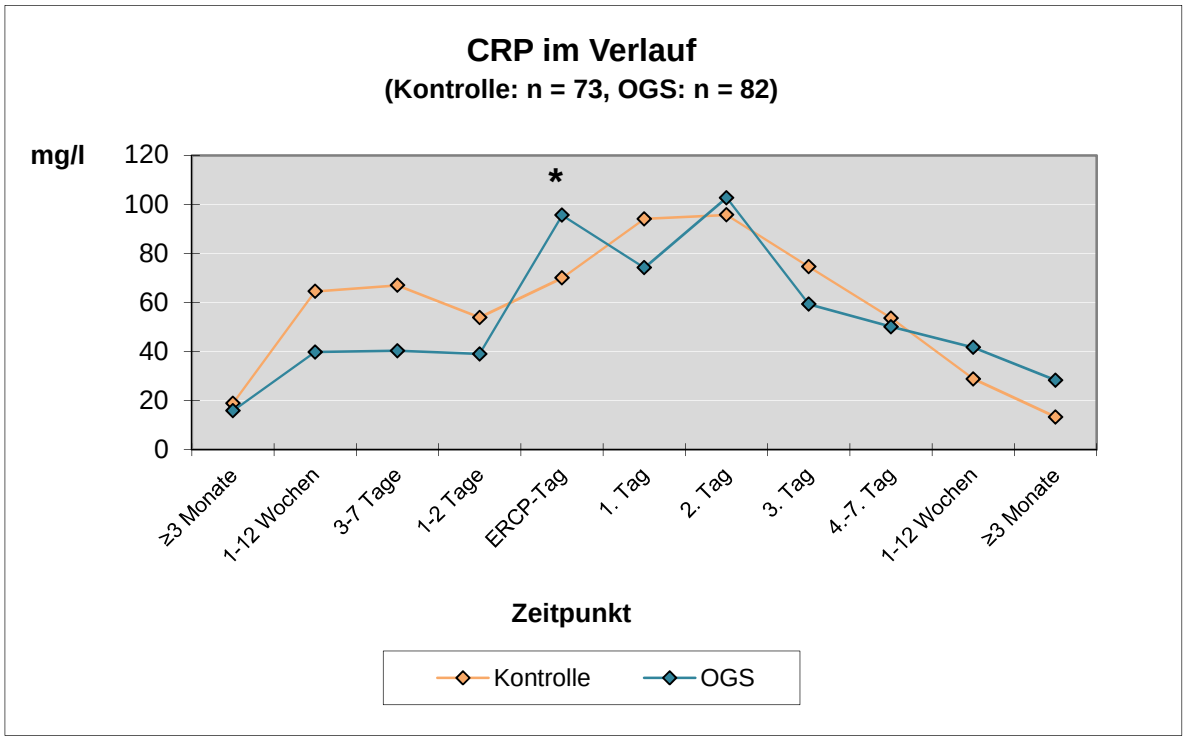


Abb. 15: Laborparameter C-reaktives Protein (CRP in mg/l) im Krankheitsverlauf

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009
* = signifikanter Wert mit $p < 0,05$, n = Anzahl

In beiden Gruppen war GGT am häufigsten erhöht. Die Werte für die Transaminase ALT waren in der Kontrollgruppe signifikant häufiger angestiegen als in der OGS-Gruppe (p = 0,011). Das Gesamtbilirubin war im Vergleich mit den anderen erhobenen Parametern seltener erhöht. Oft fand sich in beiden Gruppen begleitend eine CRP-Steigerung (Abb. 16).

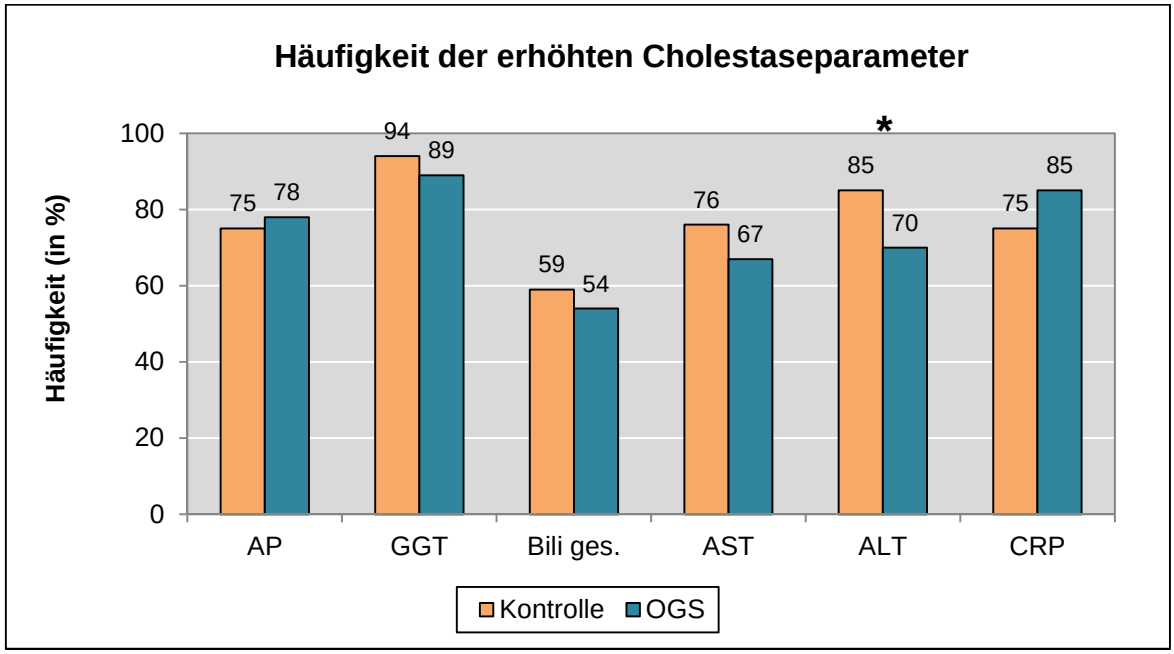


Abb. 16: Häufigkeit der erhöhten Cholestaseparameter zum ERCP-Zeitpunkt

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe (Kontrolle) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom (OGS) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009
* = signifikanter Wert mit p < 0,05

(AP: Alkalische Phosphatase, GGT: γ-Glutamyl-Transferase, Bili ges.: Gesamtbilirubin, AST: Aspartataminotransferase, ALT: Alaninaminotransferase, CRP: C-reaktives Protein)

Zusammengefasst beinhaltet die OGS-Gruppe die insgesamt älteren und multimorbideren Patienten als die Kontrollgruppe. Hier waren auch mehr ERCPs im zeitlichen Verlauf erforderlich gewesen, während Personen der Kontrollgruppe überwiegend mit einer ERCP allein behandelt werden konnten. Die Diagnosen chronische Pankreatitis und Gallengangsfistel wurden signifikant häufiger in der Gruppe mit obliquem Gallengang gestellt. Ebenso fand man in dieser Gruppe auch mehr Choledochusrevisionen und vermehrt eine dauerhafte Medikation mit UDC. Bei der Kontrollgruppe konnte ein stärkeres familiäres Aufkommen des Gallensteinleidens und die häufigere Nennung von Übelkeit bzw. Erbrechen bei den Beschwerden beobachtet werden.

Es wurden signifikant mehr laparoskopische CHEs in der Kontrollgruppe als in der OGS-Gruppe durchgeführt. In der OGS-Gruppe war der Großteil der Patienten schon vor der initialen ERCP cholezystektomiert und bekam im weiteren Verlauf trotzdem erneute biliäre Beschwerden.
Bei Analyse der Laborwerte konnten einige wesentliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die signifikant höheren Werte bezüglich AP, GGT, Gesamtbilirubin, AST und CRP konnten der OGS-Gruppe zugeordnet werden. Nur bei ALT fand man die signifikant höheren Werte bei der Kontrollgruppe.

3.2 Vergleich in Bezug auf den Gallenblasenstatus

3.2.1 Patientencharakteristika

Allgemeine Charakterisierung

Im zweiten Teil der Arbeit wurden die Kontroll- und die OGS-Gruppe jeweils nach dem Gallenblasenstatus zum Zeitpunkt der initial durchgeführten ERCP aufgeteilt und die Subgruppen miteinander verglichen. Bei den Subgruppen ohne GB kann angenommen werden, dass es sich bei den Konkrementen im Ductus choledochus vorrangig um primäre Gallengangssteine handelt. Außerdem kann eine stattgehabte CHE die Gallenwege verändern und führt in der Regel zur generellen Erweiterung des Ductus choledochus, was wiederum die Entstehung von CDL selbst begünstigen kann. Um den Einfluss des Gallenblasenstatus in Hinblick auf CDL zu untersuchen, wurde diese weitere Unterteilung vorgenommen. Hierbei fielen bei jeder Studienpopulation die Patienten weg, von denen keine Angaben bezüglich der CHE eruiert werden konnten und die aus diesem Grund nicht sicher zu einer Subgruppe zuzuordnen waren.

Somit wurde das Patientengut der Kontrollgruppe in „Kontrolle ohne GB“ und in „Kontrolle mit GB“ aufgeteilt. Ebenso wurde auch bei der OGS-Gruppe verfahren. Die Charakteristik der Subgruppen ist in Tab. 14 zusammengefasst.

Tab. 14: Charakteristik der Subgruppen bezogen auf den Gallenblasenstatus zum ERCP-Zeitpunkt

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe ohne Gallenblase (Kontrolle ohne GB) mit den Patienten der Gruppe mit Obliquem Gallengangsyndrom ohne Gallenblase (OGS ohne GB), sowie Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe mit Gallenblase (Kontrolle mit GB) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom mit Gallenblase (OGS mit GB) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

BMI = body mass index, n = Anzahl, STA = Standardabweichung
(*1) = Chi-Quadrat-Test, (*2) = Fisher-Test, (*3) = U-Test nach Mann und Whitney

	Kontrolle ohne GB	OGS ohne GB	p-Wert	Kontrolle mit GB	OGS mit GB	p-Wert
n	42	56		58	40	
Geschlecht:						
weiblich	30 (71,4%)	35 (62,5%)	0,355 (*1)	37 (63,8%)	22 (55,0%)	0,382 (*1)
männlich	12 (28,6%)	21 (37,5%)	0,355 (*1)	21 (36,2%)	18 (45,0%)	0,382 (*1)
verstorben	0	6 (10,7%)	***0,036*** (*2)	6 (10,3%)	14 (35,0%)	***0,005*** (*2)
Alter bei ERCP (Jahre)	65,55	69,98	0,232 (*3)	67,3	74,0	***0,001*** (*3)
BMI bei ERCP (kg/m^2)	27,55	26,72	0,317 (*3)	28,02	25,36	0,180 (*3)
ERCP-Anzahl ± STA	2,2 ± 1,5	3,3 ± 3,2	0,103 (*3)	1,5 ± 0,8	2,2 ± 1,6	***0,005*** (*3)

Hervorzuheben ist, dass in der OGS-Gruppe ohne GB signifikant mehr Todesfälle zu verzeichnen waren als in der Kontrolle ohne GB (p = 0,036). Auch im Vergleich der Subgruppen mit GB konnte bei OGS die signifikant häufigeren Todesfälle gegenüber der Kontrolle festgestellt werden (p = 0,005). Der Altersdurchschnitt zeigt das signifikant ältere Patientengut in OGS mit GB im Vergleich zur Kontrolle mit GB (p = 0,001). Beim Vergleich der ERCP-Anzahl bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen mit GB. Patienten der OGS-Gruppe mit GB benötigten im Verlauf signifkant mehr ERCPs als die Kontrolle mit GB (p = 0,005).

Biliäre Medikation

In den Subgruppen mit noch vorhandender GB wurde die Einnahme von Ursodeoxycholsäure nur selten durchgeführt (Tab. 15). Die Patienten der Subgruppen ohne GB nahmen UDC-Präparate zahlreicher ein. Der Vergleich beider Gruppen ergab keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 15: Medikation der Subgruppen mit Ursodeoxycholsäure (UDC)

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe ohne Gallenblase (Kontrolle ohne GB) mit den Patienten der Gruppe mit Obliquem Gallengangsyndrom ohne Gallenblase (OGS ohne GB), sowie Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe mit Gallenblase (Kontrolle mit GB) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom mit Gallenblase (OGS mit GB) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

n = Anzahl
(*1) = Chi-Quadrat-Test, (*2) = Fisher-Test

	Kontrolle ohne GB	OGS ohne GB	p-Wert	Kontrolle mit GB	OGS mit GB	p-Wert
n	42	56		58	40	
Einnahme von UDC	14	18	0,901 (*1)	2	3	0,396 (*2)
- dauerhaft (>6 Monate)	9	15	0,638 (*2)	0	2	0,164 (*2)
- temporär (<6 Monate)	5	3	0,282 (*2)	2	1	1 (*2)

Hauptdiagnosen und Nebenbefunde bei ERCP

Neben der CDL konnte in den Subgruppen mit GB in situ in weit über der Hälfte der Fälle eine zusätzlich bestehende CCL erhoben werden (Tab. 16, Abb. 17). Diese war in der Kontrollgruppe mit GB signifikant häufiger als in der OGS-Gruppe mit GB zu finden (p = 0,041).

Tab. 16: Hauptdiagnosen der Subgruppen im Vergleich

Vergleich Patienten der Kontrollgruppe ohne Gallenblase (Kontrolle ohne GB) mit den Patienten der Gruppe mit Obliquem Gallengangsyndrom ohne Gallenblase (OGS ohne GB), sowie Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe mit Gallenblase (Kontrolle mit GB) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom mit Gallenblase (OGS mit GB) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

n = Anzahl
(*1) = Chi-Quadrat-Test, (*2) = Fisher-Test

	Kontrolle ohne GB	OGS ohne GB	p-Wert	Kontrolle mit GB	OGS mit GB	p-Wert
n	42	56		58	40	
Choledocholithiasis	42 (100%)	56 (100%)		58 (100%)	40 (100%)	
Cholezystolithiasis				47 (81%)	25 (63%)	***0,041*** (*1)
akute Cholangitis	15 (36%)	25 (45%)	0,374 (*1)	16 (28%)	15 (38%)	0,3 (*1)
Biliäre Pankreatitis	4 (10%)	6 (11%)	1 (*2)	15 (26%)	10 (25%)	1 (*2)
Chron. Pankreatitis	1 (2%)	4 (7%)	0,388 (*2)	0	2 (5%)	0,164 (*2)
Gallengangsfistel	0	4 (7%)	0,133 (*2)	0	1 (3%)	0,408 (*2)

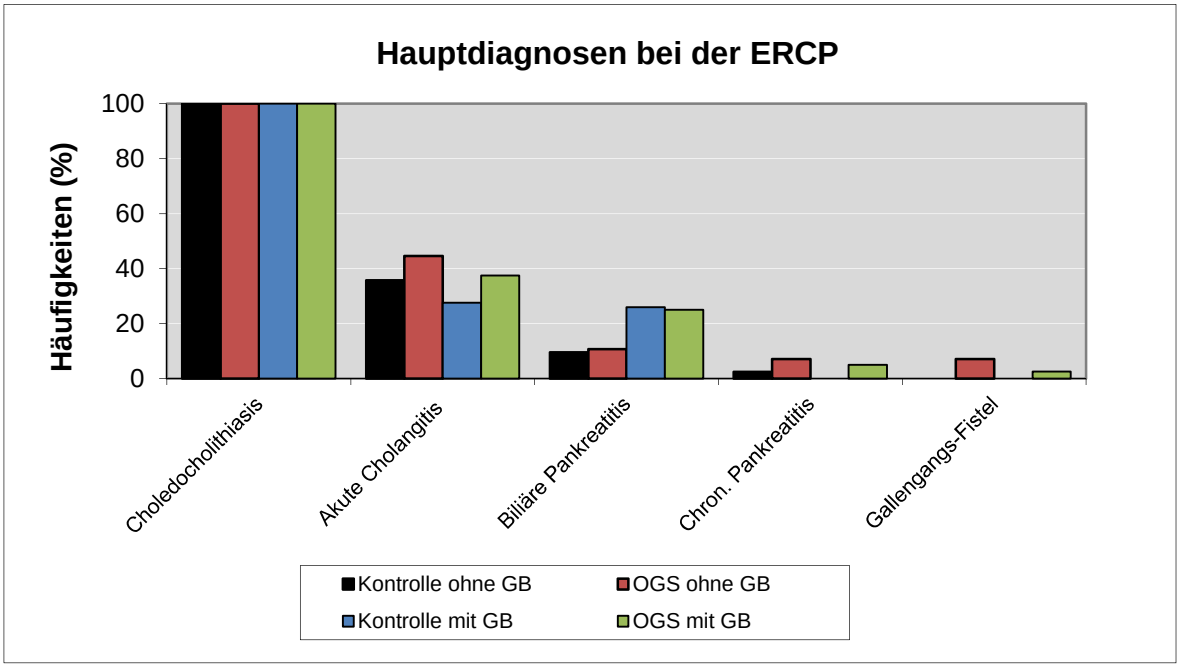


Abb. 17: Hauptdiagnosen, die bei ERCP gestellt wurden

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe ohne Gallenblase (Kontrolle ohne GB) mit den Patienten der Gruppe mit Obliquem Gallengangsyndrom ohne Gallenblase (OGS ohne GB), sowie Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe mit Gallenblase (Kontrolle mit GB) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom mit Gallenblase (OGS mit GB) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

3.2.2 Cholezystektomie

Soweit bekannt, wurden die Patienten, die nach der endoskopischen Behandlung cholezystektomiert wurden, überwiegend laparoskopisch operiert. Bei bereits im Vorfeld durchgeführter CHE wurde häufiger auf die konventionelle Methode zurückgegriffen. Die Kontrolle ohne GB wurde signifikant häufiger laparoskopisch operiert als OGS ohne GB ($p = 0{,}011$). Dementsprechend fiel bei der OGS-Subgruppe ohne GB ein signifikant höherer Prozentsatz an offenen Operationsmethoden im Vergleich mit der Kontrolle ohne GB mit $p = 0{,}047$ auf (Abb. 18).

Deutliche Differenzen bestanden auch beim Vergleich der Angaben bezüglich Besserung der Beschwerden nach durchgeführter CHE. Bei den Patienten, die nach der ERCP cholezystektomiert wurden, zeigte die Kontrolle gegenüber der OGS-Subgruppe mit $p < 0{,}001$ die signifikant höhere Anzahl an Beschwerdebesserung (Tab. 17).

Tab. 17: Cholezystektomie-Angaben der Subgruppen

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe ohne Gallenblase (Kontrolle ohne GB) mit den Patienten der Gruppe mit Obliquem Gallengangsyndrom ohne Gallenblase (OGS ohne GB), sowie Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe mit Gallenblase (Kontrolle mit GB) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom mit Gallenblase (OGS mit GB) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

CHE = Cholezystektomie, n = Anzahl
(*1) = Chi-Quadrat-Test, (*2) = Fisher-Test

	Kontrolle ohne GB	OGS ohne GB	p-Wert	Kontrolle mit GB	OGS mit GB	p-Wert
n	42	56		58	40	
CHE-Methode						
- laparoskopisch	21 (50%)	14 (25%)	***0,011*** (*1)	28 (48,3%)	12 (30%)	0,07 (*1)
- konventionell	17 (40,5%)	34 (60,7%)	***0,047*** (*1)	13 (22,4%)	6 (15%)	0,441 (*2)
- keine Angaben	4 (9,5%)	8 (14,3%)		17 (29,3%)	22 (55%)	
- Besserung nach CHE	3 (7,1%)	1 (1,8%)	0,311 (*2)	41 (70,7%)	13 (32,5%)	***<0,001*** (*1)
- persistierende Beschwerden	39 (92,9%)	55 (98,2%)	0,185 (*1)	0	3 (7,5%)	0,065 (*2)

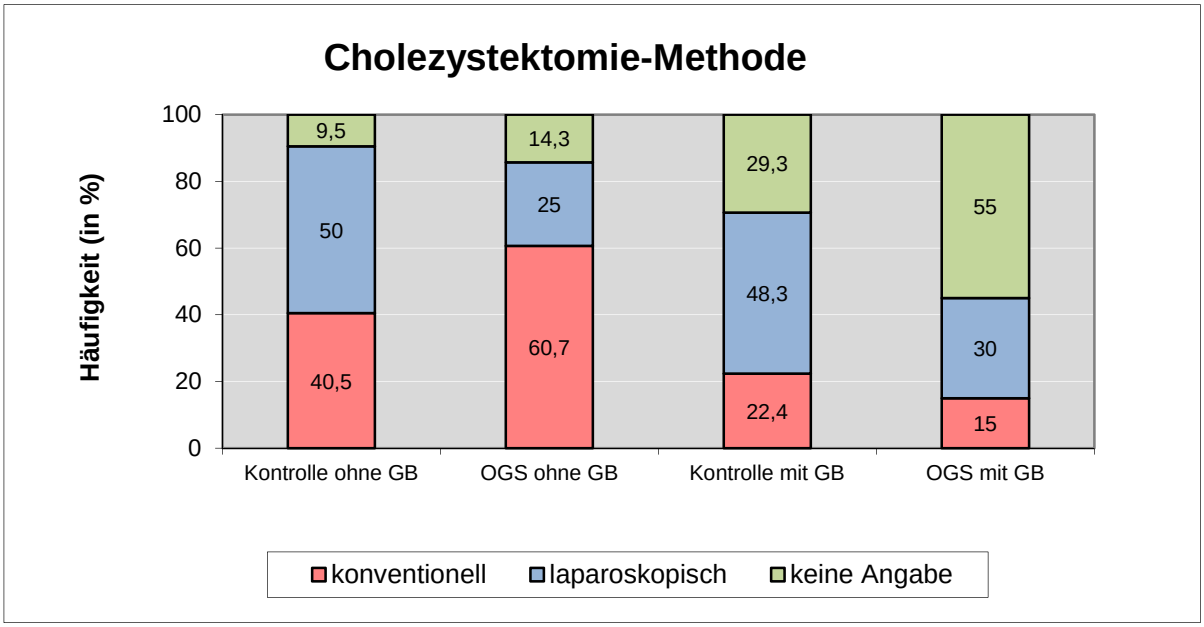


Abb. 18: Cholezystektomie-Methode der Subgruppen

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe ohne Gallenblase (Kontrolle ohne GB) mit den Patienten der Gruppe mit Obliquem Gallengangsyndrom ohne Gallenblase (OGS ohne GB), sowie Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe mit Gallenblase (Kontrolle mit GB) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom mit Gallenblase (OGS mit GB) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

3.2.3 Klinische Befunde

Die kolikartigen Schmerzen stellten bei allen Subgruppen die im Vordergrund stehenden Beschwerden dar. Die Kontrolle mit GB wies die signifikant höhere Anzahl bzgl. Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zur OGS mit GB auf (p = 0,022). Die weiteren Symptome können Tab. 18 und Abb. 19 entnommen werden.

Tab. 18: Klinische Befunde der Subgruppen (Mehrfachnennung möglich)

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe ohne Gallenblase (Kontrolle ohne GB) mit den Patienten der Gruppe mit Obliquem Gallengangsyndrom ohne Gallenblase (OGS ohne GB), sowie Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe mit Gallenblase (Kontrolle mit GB) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom mit Gallenblase (OGS mit GB) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

n = Anzahl
(*1) = Chi-Quadrat-Test
(*2) = Fisher-Test

	Kontrolle ohne GB	OGS ohne GB	p-Wert	Kontrolle mit GB	OGS mit GB	p-Wert
n	42	56		58	40	
Kolikartige, abdominelle Schmerzen	40 (95%)	51 (91%)	0,428 (*1)	53 (91%)	34 (85%)	0,325 (*1)
Ikterus, Cholestase	19 (45%)	25 (45%)	0,953 (*1)	29 (50%)	20 (50%)	1 (*1)
Übelkeit, Erbrechen	20 (48%)	21 (38%)	0,315 (*1)	34 (59%)	14 (35%)	***0,022*** (*1)
Schüttelfrost, Fieber	11 (26%)	16 (29%)	0,794 (*1)	9 (16%)	7 (18%)	0,789 (*2)
Müdigkeit, Abgeschlagenheit	2 (5%)	3 (5%)	1 (*2)	2 (4%)	3 (8%)	0,396 (*2)
Diarrhoe	2 (5%)	1 (2%)	0,575 (*2)	2 (4%)	3 (8%)	0,396 (*2)

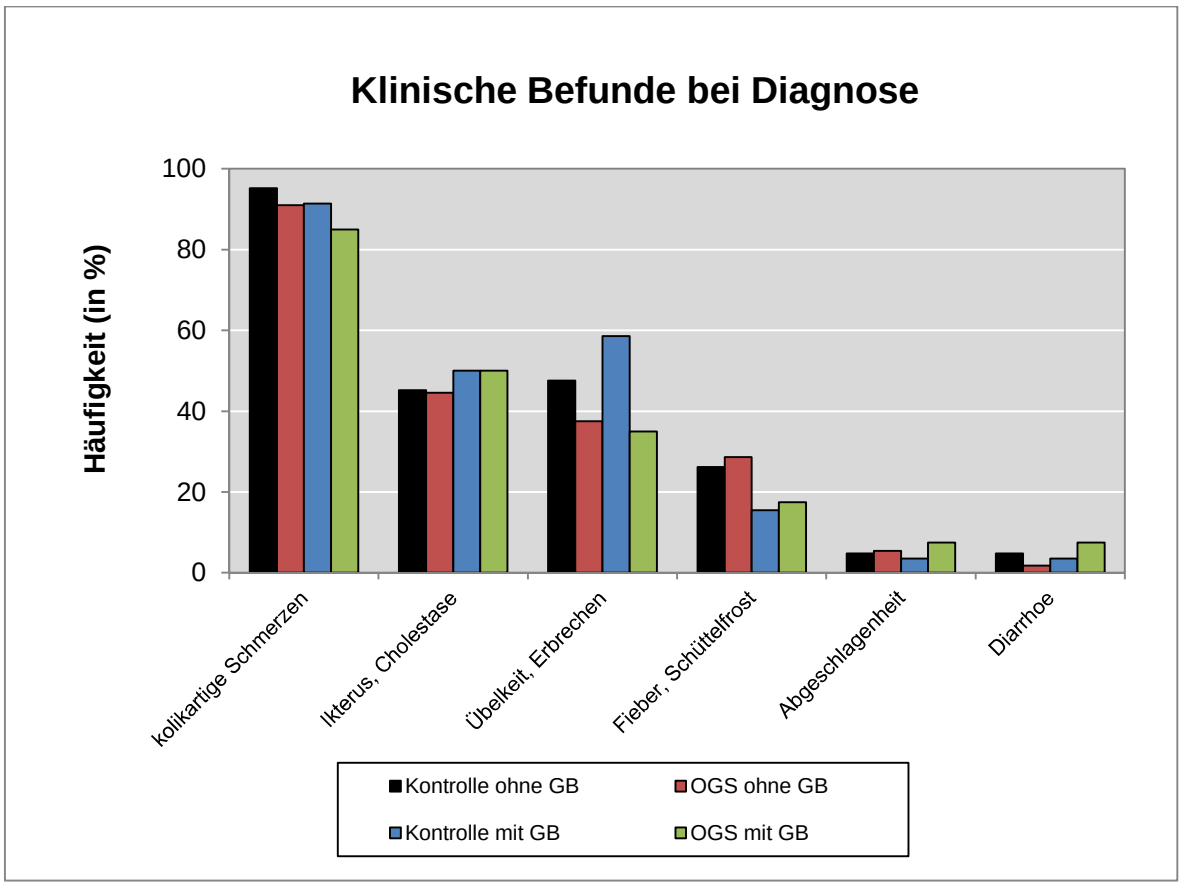


Abb. 19: Klinische Befunde der Subgruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Mehrfachnennungen möglich)

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe ohne Gallenblase (Kontrolle ohne GB) mit den Patienten der Gruppe mit Obliquem Gallengangsyndrom ohne Gallenblase (OGS ohne GB), sowie Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe mit Gallenblase (Kontrolle mit GB) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom mit Gallenblase (OGS mit GB) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

3.2.4 Laborparameter im klinischen Verlauf

Vergleich der Subgruppen ohne GB

Die Subgruppe OGS ohne GB zeigte im Vergleich zur Kontrolle ohne GB bei **AP** im Zeitraum ≥ 3 Monate vor ERCP einen signifikant höheren Wert (p = 0,002). Beim **Gesamtbilirubin** wies ebenfalls die OGS-Subgruppe 1 – 12 Wochen vor ERCP mit p = 0,041 den deutlich höheren Wert auf (p = 0,041). Bei **AST** fand sich 1 – 12 Wochen vor ERCP ein signifikant höherer Wert bei der Kontrolle (p = 0,031). Am ERCP-Tag und am 3. Tag nach ERCP konnten die Signifikanzen wiederum der OGS-Gruppe zugeordnet werden (p = 0,045 und p = 0,006). Bei **ALT** fiel auf, dass alle drei signifikanten Werte der Kontrolle zugeordnet werden

konnten. Man fand sie am ERCP-Tag (p = 0,022), am 3. Tag (p = 0,002) und in der Woche nach ERCP (p = 0,023). Sowohl bei **GGT** als auch bei **CRP** konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden.

Vergleich der Subgruppen mit GB

Beim Vergleich der Subgruppen mit GB wies die OGS-Subgruppe am ERCP-Tag (p = 0,003), am 2. Tag (p = 0,003) und 1 – 12 Wochen nach ERCP (p = 0,009) signifikant höhere Werte für **AP** als die Kontrolle auf. Bei **GGT** konnten zwei der drei signifikanten Erhöhungen ebenfalls der OGS-Subgruppe zugeordnet werden. Es handelte sich hierbei um die beiden Zeiträume ≥ 3 Monate vor ERCP (p =0,028) und ≥ 3 Monate nach ERCP (p = 0,044), die also am längsten von der initialen ERCP entfernt sind. Beim **Gesamtbilirubin** zeigten sich 1 – 12 Wochen vor ERCP (p = 0,064), am 2. Tag (p = 0,004), in der Woche (p = 0,043) und ≥ 3 Monate nach ERCP (p = 0,036) signifikante Unterschiede, deren höherer Wert jeweils bei der OGS-Subgruppe zu finden war. Auch bei **AST** konnten die beiden signifikant höheren Werte in der Woche (p = 0,037) und ≥ 3 Monate nach ERCP (p = 0,029) der OGS-Gruppe zugeordnet werden. Bei **ALT** wies die Kontrolle den einzigen signifikanten Wert 1 – 2 Tage vor ERCP mit p = 0,009 auf. Der **CRP**-Wert erreichte bei den Subgruppen ähnlich hohe Werte, so dass sich hier keine Signifikanzen ergaben.
Die genauen Laborwerte und berechneten Signifikanzen können Tab. 19 entnommen werden. Der graphische Verlauf wird in Abb. 20 – 25 dargestellt.

Tab. 19: Verlauf der Hauptlaborparameter der Subgruppen

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe ohne Gallenblase (Kontrolle ohne GB) mit den Patienten der Gruppe mit Obliquem Gallengangsyndrom ohne Gallenblase (OGS ohne GB), sowie Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe mit Gallenblase (Kontrolle mit GB) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom mit Gallenblase (OGS mit GB) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

n = Anzahl
Der p-Wert wurde bei allen Laborwerten mittels U-Test nach Mann und Whitney berechnet.

		Kontrolle ohne GB	OGS ohne GB	p-Wert	Kontrolle mit GB	OGS mit GB	p-Wert
n		**42**	**56**		**58**	**40**	
AP: Alkalische Phosphatase (U/l)							
vor 1. ERCP	≥ 3 Monate	74	111	***0,002***	88	93	0,661
	1-12 Wochen	123	202	0,074	90	233	0,624
	3-7 Tage	107	162	0,092	245	249	0,884
	1-2 Tage	187	278	0,273	274	245	0,754
ERCP-Tag		165	214	0,855	202	404	***0,003***
nach 1. ERCP	1. Tag	195	222	0,854	187	275	0,018
	2. Tag	154	233	0,378	110	336	***0,003***
	3. Tag	191	200	0,847	120	188	0,068
	4-7 Tage	180	251	0,344	145	156	0,559
	1-12 Wochen	115	133	0,521	89	144	***0,009***
	≥ 3 Monate	89	99	0,367	74	111	0,126
GGT: γ-Glutamyl-Transferase (U/l)							
vor 1. ERCP	≥ 3 Monate	30	67	0,201	25	43	***0,028***
	1-12 Wochen	164	231	0,159	60	147	0,194
	3-7 Tage	231	246	0,874	415	248	***0,045***
	1-2 Tage	399	359	0,663	438	313	0,862
ERCP-Tag		424	292	0,080	427	433	0,892
nach 1. ERCP	1. Tag	382	354	0,694	408	365	0,910
	2. Tag	313	429	0,322	326	384	0,505
	3. Tag	342	317	0,479	282	358	0,610
	4-7 Tage	327	330	0,715	145	246	0,434
	1-12 Wochen	126	112	0,884	89	141	0,259
	≥ 3 Monate	65	70	0,413	74	76	***0,044***
Gesamtbilirubin (µmol/l)							
vor 1. ERCP	≥ 3 Monate	12,29	17,29	0,325	12,38	16,69	0,428
	1-12 Wochen	13,3	24,58	***0,041***	7,5	62	***0,064***
	3-7 Tage	26,14	24,87	0,658	42	37,27	0,505
	1-2 Tage	47,05	53,16	0,758	67,66	26,5	0,237
ERCP-Tag		46,04	51,96	0,936	65,69	74,41	0,293
nach 1. ERCP	1. Tag	43,58	43,88	0,912	43,97	47,07	0,930
	2. Tag	29,79	54	0,670	25,11	76	***0,004***
	3. Tag	32,18	27,42	0,460	26,53	43,57	0,450
	4-7 Tage	13,69	21	0,628	14,88	29,53	***0,043***
	1-12 Wochen	10,71	17,14	0,926	12,23	11,5	0,935
	≥ 3 Monate	8,83	14,06	0,495	8,94	12,36	***0,036***

AST: Aspartataminotransferase (U/l)							
vor 1. ERCP	≥ 3 Monate	17	35	0,532	16	19	0,248
	1-12 Wochen	31	54	***0,031***	84	158	0,167
	3-7 Tage	115	74	0,88	126	131	0,521
	1-2 Tage	137	122	0,144	151	143	0,586
ERCP-Tag		278	142	***0,045***	155	135	0,757
nach 1. ERCP	1. Tag	103	95	0,458	121	123	0,966
	2. Tag	75	94	0,342	66	79	0,882
	3. Tag	100	40	***0,006***	42	53	0,345
	4-7 Tage	52	51	0,72	37	43	***0,037***
	1-12 Wochen	31	23	0,163	25	27	0,449
	≥ 3 Monate	31	34	0,566	20	27	***0,029***
ALT: Alaninaminotransferase (U/l)							
vor 1. ERCP	≥ 3 Monate	23	38	0,911	16	21	0,652
	1-12 Wochen	41	53	0,468	75	238	0,66
	3-7 Tage	120	78	0,672	241	168	0,26
	1-2 Tage	226	110	0,057	218	124	***0,009***
ERCP-Tag		365	158	***0,022***	255	147	0,192
nach 1. ERCP	1. Tag	205	129	0,285	230	124	0,068
	2. Tag	174	161	0,368	154	96	0,187
	3. Tag	169	45	***0,002***	83	79	0,785
	4-7 Tage	119	80	***0,023***	84	63	0,922
	1-12 Wochen	35	27	0,073	32	28	0,356
	≥ 3 Monate	36	30	0,379	19	18	0,476
CRP: C-reaktives Protein (mg/l)							
vor 1. ERCP	≥ 3 Monate	22,7	7,8	0,224	17,4	18,7	0,817
	1-12 Wochen	93,1	46,8	1	7	30,9	0,165
	3-7 Tage	63,8	16,1	0,76	74,4	63,6	0,657
	1-2 Tage	37,2	33,5	0,444	67,1	53,9	0,946
ERCP-Tag		58,2	79,1	0,469	78,3	113,9	0,136
nach 1. ERCP	1. Tag	109,8	64	0,389	86,2	79,7	0,737
	2. Tag	75,2	82,3	0,396	110,4	110,8	0,861
	3. Tag	45,5	51,2	0,884	97,3	66,6	0,271
	4-7 Tage	49,2	51,4	0,926	55,8	64,3	0,364
	1-12 Wochen	22,8	31,1	0,594	32,2	54,3	0,536
	≥ 3 Monate	8,3	15,5	0,389	15,1	49,2	0,277

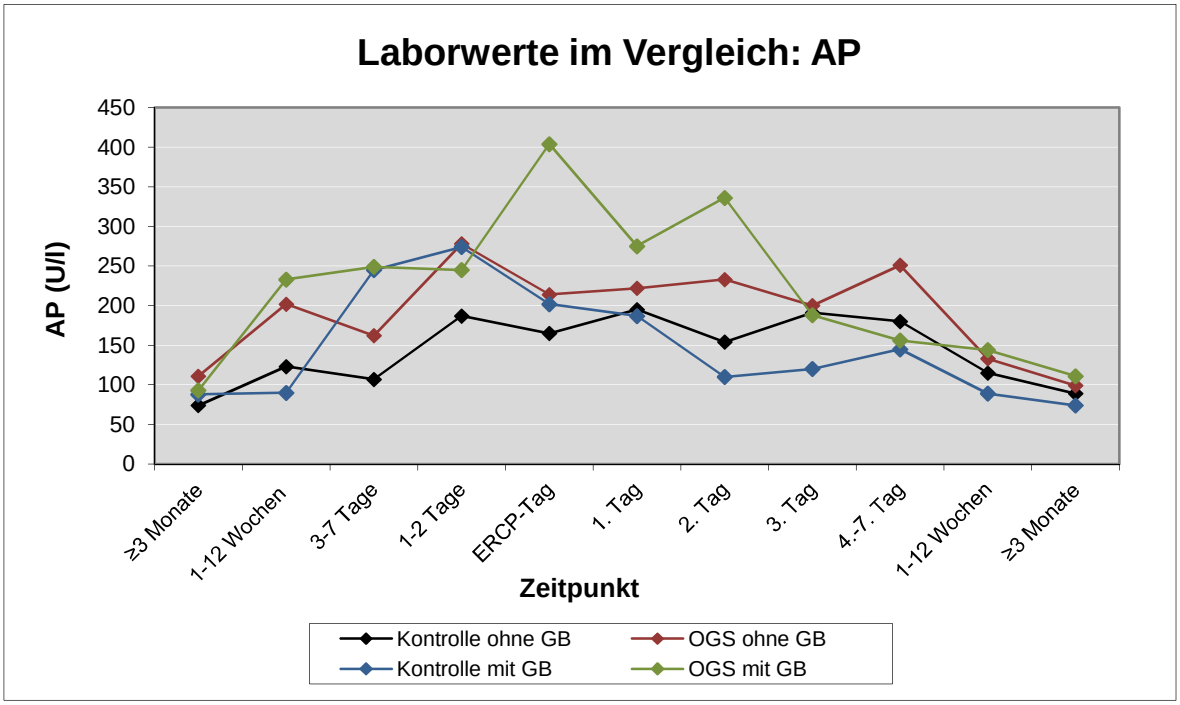


Abb. 20: Subgruppenvergleich – Alkalische Phosphatase (AP in U/l) im Krankheitsverlauf

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe ohne Gallenblase (Kontrolle ohne GB) mit den Patienten der Gruppe mit Obliquem Gallengangsyndrom ohne Gallenblase (OGS ohne GB), sowie Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe mit Gallenblase (Kontrolle mit GB) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom mit Gallenblase (OGS mit GB) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

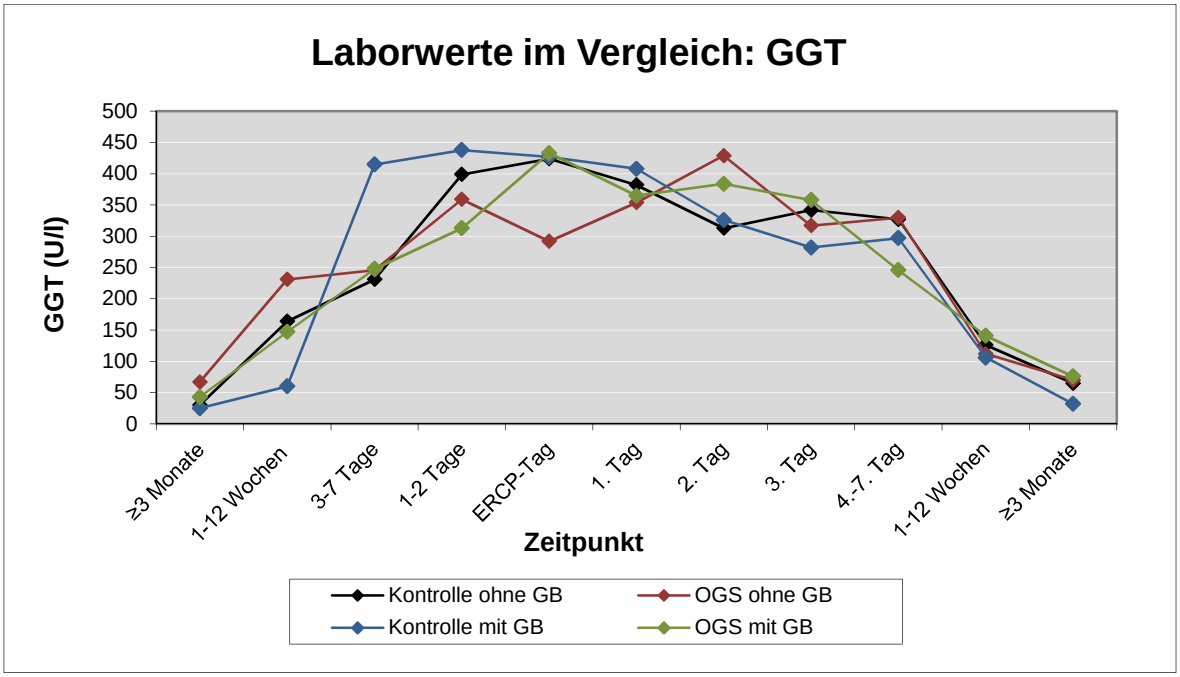


Abb. 21: Subgruppenvergleich – γ-Glutamyl-Transferase (GGT in U/l) im Krankheitsverlauf

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe ohne Gallenblase (Kontrolle ohne GB) mit den Patienten der Gruppe mit Obliquem Gallengangsyndrom ohne Gallenblase (OGS ohne GB), sowie Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe mit Gallenblase (Kontrolle mit GB) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom mit Gallenblase (OGS mit GB) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

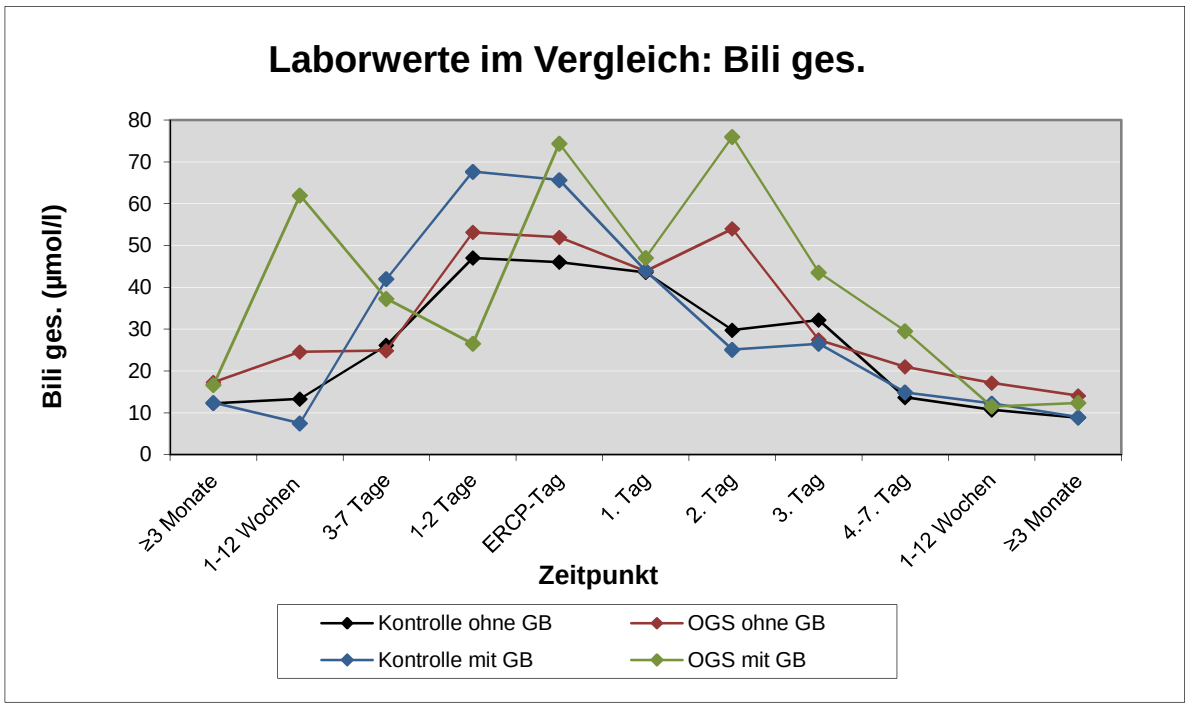


Abb. 22: Subgruppenvergleich – Gesamtbilirubin (Bili ges. in µmol/l) im Krankheitsverlauf

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe ohne Gallenblase (Kontrolle ohne GB) mit den Patienten der Gruppe mit Obliquem Gallengangsyndrom ohne Gallenblase (OGS ohne GB), sowie Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe mit Gallenblase (Kontrolle mit GB) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom mit Gallenblase (OGS mit GB) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

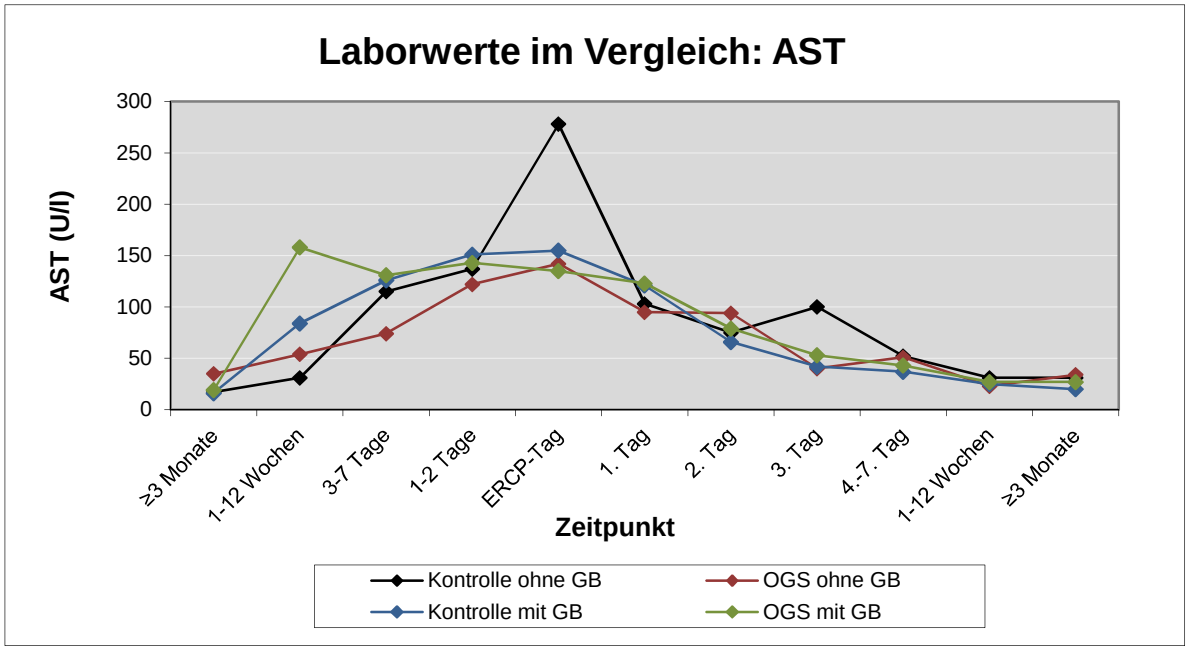


Abb. 23: Subgruppenvergleich – Aspartataminotransferase (AST in U/l) im Krankheitsverlauf

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe ohne Gallenblase (Kontrolle ohne GB) mit den Patienten der Gruppe mit Obliquem Gallengangsyndrom ohne Gallenblase (OGS ohne GB), sowie Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe mit Gallenblase (Kontrolle mit GB) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom mit Gallenblase (OGS mit GB) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

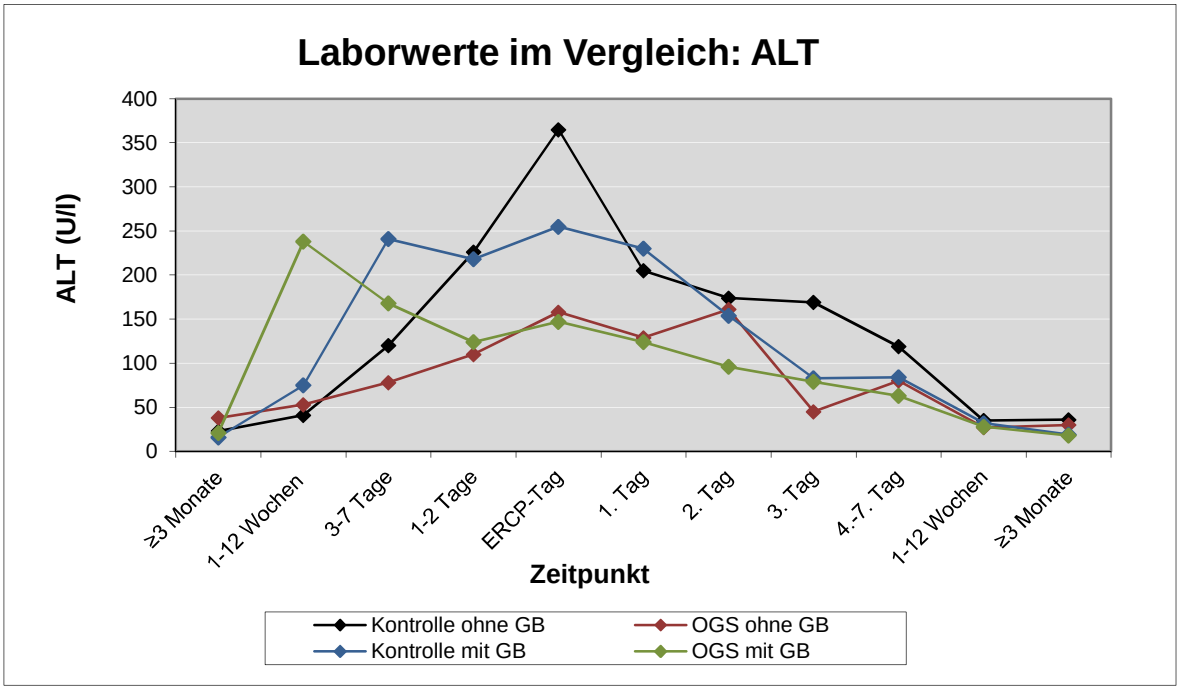


Abb. 24: Subgruppenvergleich – Alaninaminotransferase (ALT in U/l) im Krankheitsverlauf

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe ohne Gallenblase (Kontrolle ohne GB) mit den Patienten der Gruppe mit Obliquem Gallengangsyndrom ohne Gallenblase (OGS ohne GB), sowie Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe mit Gallenblase (Kontrolle mit GB) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom mit Gallenblase (OGS mit GB) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

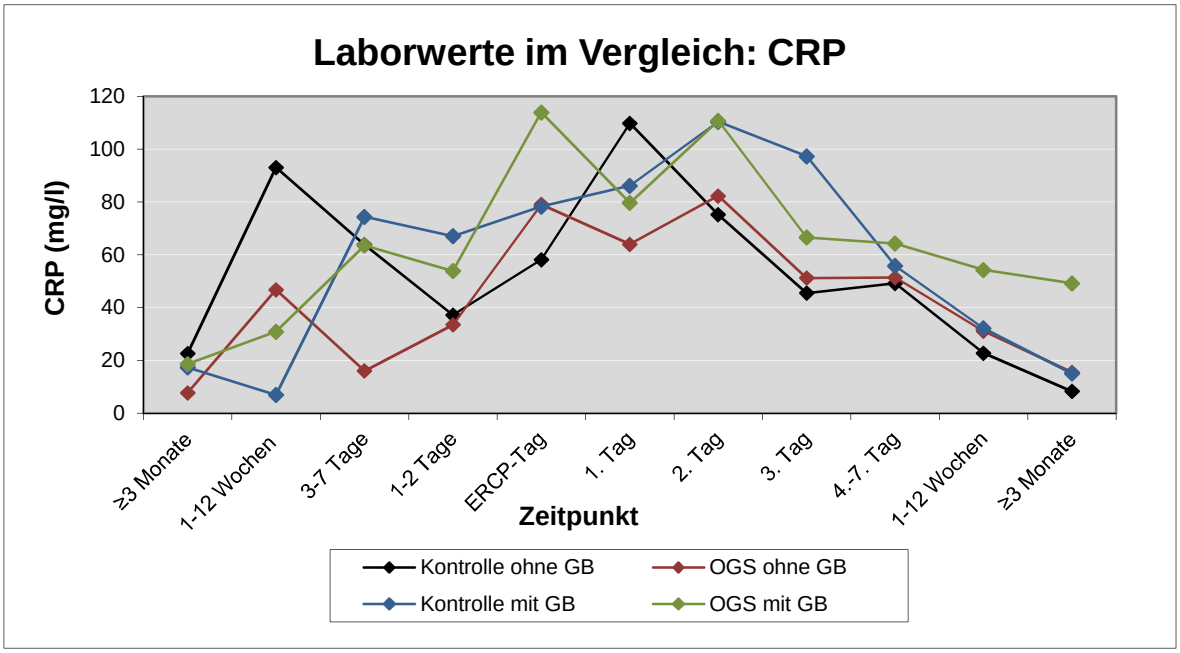


Abb. 25: Subgruppenvergleich – C-reaktives Protein (CRP in mg/l) im Krankheitsverlauf

Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe ohne Gallenblase (Kontrolle ohne GB) mit den Patienten der Gruppe mit Obliquem Gallengangsyndrom ohne Gallenblase (OGS ohne GB), sowie Vergleich der Patienten der Kontrollgruppe mit Gallenblase (Kontrolle mit GB) mit den Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom mit Gallenblase (OGS mit GB) des Universitätsklinikums Ulm mit endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) im Zeitraum von 2002 – 2009

Die Ergebnisse des Subgruppen-Vergleichs zeigten insgesamt kaum signifikante Unterschiede. Bei Gegenüberstellung der Subgruppen ohne GB fanden sich die häufigeren laparoskopischen CHEs bei der Kontrolle ohne GB, während die OGS ohne GB wesentlich mehr konventionelle CHEs aufwies. Vereinzelt ergaben sich bei den Laborwerten, v. a. bei AST und ALT signifikante Unterschiede. Beim Vergleich der Subgruppen mit GB konnten etwas mehr Signifikanzen festgestellt werden. Die wesentlich älteren Patienten befanden sich in der OGS-Gruppe, welche auch mehr ERCPs benötigten. Die Kontrolle mit GB litt signifikant häufiger unter einer simultan zur CDL bestehenden CCL und unter Übelkeit bzw. Erbrechen als die OGS-Subgruppe mit GB. Nach durchgeführter CHE waren die Patienten der Kontrolle mit GB im Gegensatz zur OGS-Subgruppe mit GB zum Großteil beschwerdefrei. Bei Betrachtung der Laborwerte ließen sich ebenfalls nur vereinzelt signifikante Unterschiede, v. a. bei AP, GGT und Gesamtbilirubin erkennen.

4. Diskussion

4.1 Patientengut und Daten

Allgemeine Patientencharakterisierung

Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 207 Patienten in die Studie aufgenommen, darunter 103 Patienten mit auffällig dilatiertem und horizontalem Gallengangsabschnitt in die OGS-Gruppe und 104 Patienten mit regelrechtem Gangsystem in die Kontrollgruppe.
Die Geschlechtsverteilung beider Studiengruppen lag mit 1,6 - 2fach häufigerem Auftreten bei Frauen als bei Männern im Bereich dessen, was auch in der Literatur entsprechend angegeben wird [26, 110]. Das Durchschnittsalter der OGS-Gruppe lag genau 4 Jahre über dem der Kontrollgruppe. Aufgrund des relativ hohen Alters bei Diagnose des obliquen Gallengangverlaufs in der OGS-Gruppe scheint es sich bei der anatomischen Auffälligkeit um ein erworbenes Merkmal zu handeln. Woher kommt diese starke Winkelbildung mit nachfolgend horizontalem Abschnitt und Dilatation des Gallenganges? Ursächlich ist ein Abflusshindernis mit Rückstau des Gallesekrets, wie dies bei CDL [7, 41], periampullären Divertikeln [28, 95], Papillenstenose oder einer Sphinkter Oddi-Dysfunktion [17, 98] der Fall ist, denkbar. Auch eine CHE kann zur Veränderung des Gallenganges führen. Hier sind sowohl Dilatationen als auch Strikturen beschrieben [14, 41, 89, 109]. Die Dilatation und Deformierung des Choledochus können als Zeichen der Anpassung auf eine veränderte mechanische Funktion durch Aufstau hervorgerufen werden. Nach erfolgreicher Behandlung der Ursache kann sich dies bei extremer Beanspruchung möglicherweise nicht vollständig zurückbilden. Mit zunehmendem Alter lässt das Bindegewebe, aus welchem auch der Gallengang besteht, an Festigkeit nach [54, 55]. Dies kann erklären, weshalb die ältere Population häufiger von der obliquen Gangveränderung betroffen ist. In einer neueren Studie konnte bei Messungen des Gallengangwinkels ein signifikant stärker gekrümmter Winkel bei den Patienten mit rezidiverender CDL im Vergleich zu den Patienten mit einmaliger Episode festgestellt werden [85]. Ebenso besteht auch ein deutlicher Winkelunterschied zwischen Patienten mit alleiniger CCL und Patienten mit begleitender CDL [112]. Wie die genauen Mechanismen für die Entstehung

des OGS sind und welche Ursachen von Bedeutung sind, sollte in weiteren Studien erforscht werden.

In der OGS-Gruppe konnten mehr Todesfälle als in der Kontrollgruppe festgestellt werden. Dies lässt sich durch das ältere Patientengut der OGS-Gruppe erklären, bei welchem nachweislich häufiger mit Komplikationen gerechnet werden muss [26]. Anamnestisch konnten einige Vorerkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie oder arterielle Verschlusskrankheit erhoben werden, von denen Patienten der OGS-Gruppe häufiger betroffen waren als Patienten der Kontrollgruppe. Eine mögliche Ursache hierfür könnte wiederum die insgesamt ältere Patientenklientel der OGS-Gruppe sein.
Interessant ist auch die Aufzählung der familiären Häufung von Gallensteinleiden. Dass genetische Faktoren die Entstehung von Cholesterinsteinen beeinflussen, ist hinreichend bekannt [40, 57, 116]. Da in der Kontrollgruppe signifikant mehr Häufungen als in der OGS-Gruppe verzeichnet werden konnten, liegt bei den Patienten mit anatomisch unauffälligen Gallengangsverläufen vermutlich eine stärkere erbliche Komponente vor als bei Patienten mit obliquem Gallengang. Die Entwicklung des obliquen Gallengangverlaufs scheint daher kein angeborenes Merkmal, sondern erworben zu sein.

Bei den Häufigkeiten bezüglich der notwendigen ERCPs pro Patient fiel auf, dass die Zahlen der OGS-Gruppe das 1,5fache der Kontrollgruppe erreichen. Hier waren einerseits wesentlich mehr Interventionen erforderlich, um die Steinfreiheit zu bewirken und andererseits wurden häufiger Rezidive angegeben. Als Grund für die erhöhte ERCP-Anzahl pro Fall wird in der Literatur die unklare Konfiguration und das erschwerte Sondieren der Papille aufgrund von anatomischen Besonderheiten wie z. B. Duodenaldivertikel, starke Abwinkelungen, Strikturen, Z. n. Billroth II-Operationen oder nach biliodigestiver Anastomose genannt [2, 16, 46, 119]. Zu den weiteren Ursachen für fehlgeschlagene ERCPs bei CDL zählen eingeklemmte Steine, das Mirizzi-Syndrom und wiederholte Post-ERCP Pankreatitis. Bezogen auf diese möglichen Ursachen können lediglich die starke Abwinkelung des Gallenganges und der Z. n. biliodigestiver Anastomose als Gründe für die häufigeren ERCPs bei der OGS-Gruppe ausgemacht werden.

Um herauszufinden, wie die anatomischen Gegebenheiten der OGS-Gruppe die Konkrementbildung im Detail fördert, werden weitere Studien benötigt. Durch die starke Krümmung des Ductus choledochus könnte z. B. der Abfluss des Gallensekrets behindert, ein Aufstau begünstigt und somit der Grundstein für die Entwicklung primärer Gallengangssteine gelegt sein [48].

Hauptdiagnosen, Nebenbefunde und Voroperationen

Zusätzlich zur diagnostizierten CDL konnten bei einigen Patienten weitere Befunde bei ERCP erhoben werden. Auffallend war die chronische Pankreatitis, welche in der OGS-Gruppe signifikant häufger als in der Kontrollgruppe vertreten war. Eine mögliche Ursache hierfür ist die Abflussbehinderung, welche auch den Pankreasgang betrifft. Bei 71% der betroffenen Patienten der OGS-Gruppe kamen ursächlich entweder rezidivierende spontane Steinabgänge in Frage, wie dies auch bei biliärer Pankreatitis der Fall ist, oder die chronische Cholestase als Folge eines behinderten Galleabflusses [9, 15, 101].
Bei Patienten mit obliquem Choledochus konnte auch vermehrt das Vorliegen biliärer Fisteln festgestellt werden. Diese künstliche Verbindung zwischen Gallengang und Duodenum kann durch die häufigeren Operationen der OGS-Gruppe im Bereich des Gallensystems erklärt werden.

Cholezystektomie

Insgesamt waren von den Patienten der Kontrollgruppe 83,0% und von denen der OGS-Gruppe 77,1% zum Befragungstermin bereits cholezystektomiert. Mögliche Auswirkungen des Gallenblasenstatus werden bei der Analyse der Subgruppen im Diskussionsteil „4.2 Vergleich der Subgruppen“ erörtert. Im folgenden Abschnitt wird vor allem auf die OP-Art eingegangen.

Die laparoskopische CHE hat sich gegenüber der konventionellen Operation bei gleicher Komplikationsrate, rascherer Genesung, besserem kosmetischem Ergebnis und geringeren Kosten als Standardverfahren etabliert [50, 58, 87]. Die offene CHE ist komplexeren Fällen und Notfallsituationen vorbehalten [44, 47]. In der OGS-Gruppe konnten signifikant mehr primär konventionelle Operationen verzeichnet werden als in der Kontrollgruppe. Es ist denkbar, dass Patienten mit anatomisch auffälligem biliären Gangsystem möglicherweise schon präoperativ als

solche mit schwierigeren Verhältnissen eingestuft wurden, so dass sich die Chirurgen frühzeitig für den sichereren, offenen Zugang entschieden haben. Dies könnte auch zur Erklärung beitragen, weshalb die OGS-Gruppe trotz höherem Patientenalter keine Konversion aufweist. In der Literatur findet man Konversionsraten zwischen 4 – 14% [7, 8, 24, 26, 70, 87, 90, 118], worunter auch die Rate der Kontrollgruppe mit 9,6% fällt. Dass die OGS-Gruppe trotz höherem Patientenalter keine Konversion aufwies, ist daher ungewöhnlich. Sicherlich spielten hier auch Befragungsmängel und lückenhafte Patienten-angaben eine Rolle. Nicht zuletzt lag der CHE-Zeitpunkt bei Patienten der OGS-Gruppe durchschnittlich länger in der Vergangenheit als bei Patienten der Kontrolle. Da sich das laparoskopische Verfahren erst ab seiner Einführung im Jahr 1989 verbreitet hat, galt somit die offene Gallenblasenentfernung lange Zeit als Standard [31].

Klinische Befunde

Die Befragung erbrachte annähernd gleiche Angaben beider Gruppen in Bezug auf das Beschwerdebild. Wie auch in der Literatur beschrieben, konnte der rechtsseitige Oberbauchschmerz als führendes Symptom gefunden werden [35, 72]. Ein signifikanter Unterschied ergab sich lediglich beim Punkt Übelkeit bzw. Erbrechen. Hierunter litten die Personen der Kontrollgruppe wesentlich mehr als die der OGS-Gruppe. Interessant ist auch der unterschiedliche zeitliche Verlauf bis zum Akutwerden der Erkrankung. Die Kontrollgruppe wies mit rund drei Wochen Abstand zur OGS-Gruppe den wesentlich früheren Beschwerdebeginn vor ERCP auf. Möglicherweise haben sich Patienten aus der OGS-Gruppe gewissermaßen an das rezidivierende Auftreten von CDL gewöhnt und reagieren daher einerseits seltener mit Übelkeit bzw. Erbrechen und andererseits erst später mit Schmerzen bzw. deren Wahrnehmung auf die Vorgänge im Körper. Es wäre auch denkbar, dass sich die Erkrankung bei Patienten der OGS-Gruppe schneller entwickelt als bei der Kontrollgruppe, was den kürzeren Abstand vom Auftreten der Symptome bis zur Durchführung der ERCP erklären kann. Dies sollte jedoch in weiteren Studien erforscht werden.

Laborparameter im Verlauf

Um herauszufinden, ob die anatomische Besonderheit des Gallengangs der OGS-Gruppe auch einen Einfluss auf die Höhe der Laborwerte hat, wurden die Verlaufswerte beider Gruppen miteinander verglichen. Während persistierend erhöhte Werte für AP, GGT, Gesamtbilirubin und die Transaminasen mit CDL assoziiert sind [31, 108, 115], scheint ihre Bedeutung beim OGS geringfügig zu sein.
Beim Gesamtbilirubin konnte ein signifikanter Anstieg 2 Tage nach ERCP in der OGS-Gruppe festgestellt werden. Ursächlich ist eine verstärkte Manipulation an den Gallenwegen bei erschwerten anatomischen Bedingungen während der ERCP denkbar. Zorger et al. beschreibt eine Abnahme des Bilirubinspiegels nach erfolgreicher Intervention bei CDL um 77% vom Ausgangswert vor der Behandlung [119]. Sowohl bei der Kontrolle als auch bei der OGS-Gruppe konnte der Rückgang des Bilirubinwertes in dieser Höhe bestätigt werden.
Bei der Transaminase ALT fanden sich sämtliche höhere Werte während des erfassten Zeitraumes, mit Ausnahme der beiden frühesten Daten, bei der Kontrollgruppe. Die Gründe hierfür sind jedoch weitgehend unklar.
Der Entzündungsparameter CRP zeigte lediglich am ERCP-Tag selbst einen signifikant höheren Wert bei der OGS-Gruppe und muss als insgesamt sehr unspezifischer Marker betrachtet werden.

Auffallend ist, dass die jeweils höheren Werte der Cholestaseparameter AP, GGT, Gesamtbilirubin und AST zum zeitlich größten Abstand zur ERCP und damit zur eigentlichen Erkrankung bei der OGS-Gruppe zu finden waren. Tendenziell stellten sich die Werte der OGS-Gruppe also auch im „gesunden“ Zustand auf einem höheren Level ein als dies bei der Kontrollgruppe der Fall war. Möglicherweise sind Patienten der OGS-Gruppe aufgrund der anatomischen Gegebenheiten anfälliger für biliäre Stase, welche eine chronische Cholestase begünstigt [48, 85]. Der horizontale Anteil des Gallengangs und die zusätzliche Dilatation begünstigen den dauerhaften Aufstau von Gallensekret und damit die Entwicklung von rezidivierender CDL [48]. Weitere denkbare Ursachen für chronische Stase sind eine Sphinkter Oddii Dysfunktion durch muskuläre Spasmen [13, 101] und die offen durchgeführte CHE. Warum es nach konventioneller CHE häufiger als bei laparoskopischer CHE zu biliärer Stase

kommt, ist nicht ganz klar. Messungen der Krümmungswinkel haben vergleichbare Ergebnisse zwischen beiden Patientengruppen ergeben. Bei der offenen Methode könnte die verstärkte Manipulation am biliären System und die damit verursachten lokalen Adhäsionen eine Rolle spielen [48].

4.2 Vergleich der Subgruppen

Um herauszufinden, welchen Einfluss die CHE auf die Krankheitsentwicklung und den –verlauf bei CDL hat, wurden die beiden Studiengruppen jeweils nach ihrem Gallenblasenstatus zum Zeitpunkt der initialen ERCP in Subgruppen aufgeteilt und die entscheidenden Ergebnisse miteinander verglichen.

Eine vor der ERCP durchgeführte CHE kann die Morphologie der Gallenwege prinzipiell verändern und die effiziente Gallenentleerung behindern. So kann die stattgehabte CHE Ursache einer langfristigen Gallengangserweiterung sein und die Entstehung von CDL selbst begünstigen [14, 18, 19, 21]. Bei den cholezystektomierten Patienten, die sich bereits vor der initialen ERCP einer CHE unterzogen, ist aufgrund der fehlenden Gallenblase davon auszugehen, dass sich die Steine primär im Gangsystem gebildet haben. Der steinfreien Gallenblase wird zugeschrieben, dass sie durch die Gallensekretion und dessen Fluss durch die Gallengänge eine neue Steinbildung verhindert oder zu spontaner Steinpassage führt [33].

Beim Vergleich der chirurgischen CHE-Verfahren in den Subgruppen ohne GB konnte gezeigt werden, dass häufiger die konventionelle Methode als in den Subgruppen mit GB durchgeführt wurde. Die Subgruppe OGS ohne GB wies die höchste Zahl an offenen Gallenblasenentfernungen auf. Dies liegt mitunter daran, dass die CHE der Patienten der Subgruppen ohne GB schon länger her war, als die der Patienten der Subgruppen mit GB. Wie bereits erwähnt, war noch vor rund 23 Jahren die offene CHE der Standard, während heute überwiegend laparoskopisch oder auch endoskopisch gearbeitet wird [47]. Dennoch konnten gerade in der genannten Subgruppe die meisten weiterhin bestehenden Beschwerden festgestellt werden. Obwohl allgemein anerkannt, scheint die CHE keine ausreichende Therapieform bei obliquem Gallengang und CDL zu sein. In einer Studie wurden sogar mehr rezidivierende Gallengangssteine in der

Population mit stattgehabter CHE gefunden als in der Gruppe mit intakter Gallenblase in situ [1]. Ursächlich kommt die verringerte Motilität des Gallensystems nach CHE in Frage, welche die Steinbildung begünstigt [5, 13]. Am meisten von der CHE profitiert haben Patienten der Subgruppe Kontrolle mit GB.

Zusammenfassend muss bei den Ergebnissen des Subgruppen-Vergleichs bezüglich des Gallenblasenstatus festgestellt werden, dass kaum signifikante Unterschiede bestehen. Möglicherweise hat der Gallenblasenstatus bei der Entwicklung eines OGS wie auch bei rezidivierenden biliären Komplikationen nach behandelter CDL keinen bedeutenden Einfluss [1, 17]. Dies sollte jedoch in einer Follow-up-Studie mit größeren Patientenzahlen überprüft werden.

4.3 Rezidive und Ausblick

Dass es bei CDL häufig zu Rezidiven kommt, konnte in dieser Arbeit eindrücklich beobachtet werden. Vor allem in der OGS-Gruppe hat sich während des 8-jährigen Studienzeitraums eine hohe Rezidivzahl bestimmen lassen. Die unterschiedliche Höhe dieser Rate und Häufung der endoskopischen Eingriffe zwischen beiden Gruppen unterstützt die These, dass die anatomische Variante mit horizontalem und aufgeweitetem Gallengangsabschnitt häufiger zu wiederkehrender CDL neigt [48, 85]. In der Literatur werden unterschiedliche Rezidivraten bei duktalen Steinen von 3,6 - 9,2% [8, 17, 75] angegeben, die jedoch unter den Raten dieser Studie liegen. Dies kann damit begründet werden, dass in der vorliegenden Arbeit ausschließlich Patienten eingeschlossen sind, die an der Universitätsklinik Ulm vorstellig wurden. Dabei handelt es sich oftmals um schwierigere Fälle mit Patienten, die ggf. auch mehr Rezidive aufweisen.

Wenn die Personengruppe mit obliquem Gallengang und somit hoher Rezidivwahrscheinlichkeit für CDL früh, beispielsweise bei der ersten ERCP, identifiziert werden könnte, würde eine entsprechende Nachsorge empfohlen und durchgeführt werden, um das Risiko für mit CDL assoziierten, schwerwiegenden Komplikationen zu minimieren [4, 15].
Als Risikofaktoren konnten ein dilatierter Ductus choledochus mit horizontalem Abschnitt, hohes Patientenalter und chronische Cholestase identifiziert werden.

Der horizontale Gallengangsverlauf und die Dilatation führen zu einer vermehrten biliären Stase und begünstigen daher die Steinbildung [48, 85].

Die hohe Rezidivrate der Patienten mit anatomisch auffallendem Gallengang in Bezug auf CDL macht deutlich, dass die bisherige Behandlung nicht in allen Fällen ausreicht. Nach wie vor ist jedoch unklar, welche Therapieform bei Patienten mit obliquem Gallengangverlauf und rezidivierender CDL die beste Wahl ist. Eine prophylaktische Routine CHE erscheint selbst bei jungen und im Wesentlichen gesunden Patienten nicht sinnvoll, da sich dies u. a. nachteilig auf die Gallenblasenmotilität auswirkt [1, 30, 82]. Dagegen stellt die EPT eine für sämtliche Altersgruppen vernünftige alternative Behandlungsmethode zur Chirurgie bei vorliegender CDL dar [93].
Als weitere Option zur Therapie des OGS kommt die Anlage einer biliodigestiven Anastomose in Frage, welche bei benignen Ursachen wie Gallengangsstrikturen oder konservativ nicht beherrschbarer CDL Anwendung findet [22, 63, 71]. In der OGS-Gruppe konnten 5 Patienten mit bereits durchgeführter ERCP identifiziert werden, welche eine solche biliodigestive Anastomose mit Y-Roux-Rekonstruktion erhielten. Diese Patienten gaben zum Befragungszeitpunkt keine weiteren biliären Beschwerden oder Probleme an. Die Befragung erfolgte hier im Abstand von mindestens einem Jahr nach der operativen Versorgung. Leider lässt die geringe Fallzahl und teilweise kurze Zeit zwischen OP und Interview keine verlässliche Aussage zu. Ob die biliodigestive Anastomose eine effektive Therapie mit langfristiger Besserung bzw. Heilung bei obliquem Gallengang und rezidiverender CDL darstellt, sollte daher in weiteren Studien untersucht werden.

4.4 Schwächen der Studie

In diese retrospektive Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, welche an der Universitätsklinik Ulm behandelt wurden. Diese Einschränkung der Patientenklientel kann die Häufigkeit des OGS beeinflussen und ist somit nicht auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar. Da die Studie unizentrisch durchgeführt wurde, handelt es sich um eine relativ kleine Studienpopulation. Möglicherweise können dadurch etwas weniger signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen festgestellt werden als bei größerer Population.

Auch der retrospektive Studiencharakter stellt eine potentielle Fehlerquelle dar. Der Beschwerdezeitpunkt kann einige Jahre zurückliegen und die Erinnerung an einzelne Aspekte der Erkrankung mangelhaft sein. Auch im Falle der Befragung von Angehörigen können fehlerhafte Angaben getroffen worden sein.
Für den Verlauf der Laborwerte wurden die einzelnen Werte über die entsprechenden Hausärzte eingefordert. Durch unterschiedliche Referenzbereiche der verschiedenen auswertenden Labore können gewisse Unregelmäßigkeiten aufgetreten sein.

4.5 Schlussfolgerung

In dieser Arbeit sind Patienten mit einem dilatierten, obliquen und stark angulierten Gallengang und rezidivierend auftretender CDL einer Kontrollgruppe mit unauffälligem Gangsystem und mit mindestens einer CDL-Episode gegenüber gestellt worden. Dabei konnte gezeigt werden, dass der oblique Gallengangverlauf als Risikofaktor für rezidivierende Gallengangssteine angesehen werden muss. Das höhere Patientenalter der OGS-Gruppe lässt vermuten, dass es sich bei dieser anatomischen Normvariante um ein erworbenes Merkmal handelt. Es konnten insgesamt mehr Nebendiagnosen und operative Eingriffe im Bereich des biliären Traktes bei der OGS-Gruppe nachgewiesen werden. Weiterhin scheint die starke Krümmung und der auffallend horizontale Abschnitt des Gallenganges durch mangelhaften Abfluss des Gallesekrets eine chronische Cholestase zu begünstigen. Beim Vergleich der beiden Gruppen konnte der Eindruck gewonnen werden, dass Patienten mit anatomisch auffälligem Choledochusverlauf eines anderen Therapieregimes bedürfen als die Patienten mit unauffälligem Gang. Hier könnte die biliodigestive Anastomose als permanente Verbesserung des Galleabflusses eine mögliche Therapieform darstellen. Die Effektivität dieses operativen Eingriffs in Bezug auf die CDL sollte jedoch mit längerer Nachbeobachtungszeit in weiteren Studien untersucht werden.

Im Nachhinein können insgesamt vier Kriterien definiert werden, die zur Identifizierung der betroffenen Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom verwendet werden können. Allen gemeinsam ist der annähernd horizontale Abschnitt und ein meist zusätzlich dilatierten Ductus choledochus. Hinzu kommt das vergleichsweise hohe Patientenalter als auch das Vorliegen einer chronischen

Cholestasekonstellation bei Betrachtung der Laborwerte. Der Gallenblasenstatus scheint bei der untersuchten neuen Entität OGS eine untergeordnete Rolle zu spielen.

5. Zusammenfassung

Gallengangskonkremente können in der Gallenblase oder direkt im Gallengang entstehen. Man geht davon aus, dass bis zu 50% der Gallengangssteine asymptomatisch bleiben. Die restlichen Steine verursachen Schmerzen oder führen zu biliären Komplikationen. Eine von der Norm abweichende Anatomie des Gallenganges kann die primäre Steinbildung im Ductus choledochus durch mangelnden Sekretabfluss und damit assoziierter Infektion begünstigen. Bei Durchführung von endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographien (ERCP) an der Universitätsklinik Ulm fiel eine spezielle Variante des Ductus choledochus mit auffallend horizontal verlaufendem Abschnitt auf, welche als „Obliques Gallengangsyndrom“ (OGS) definiert und in der vorliegenden Arbeit analysiert wurde. Ziel war es herauszufinden, was die Charakteristika der Patienten mit Obliquem Gallengangsyndrom ist, wie es zur Entstehung dieser Entität kommt, wie sich der klinische Verlauf darstellt und welche Bedeutung ihr bezüglich Folgeerscheinungen oder Therapieoptionen zukommt.

Von 2002 – 2009 wurden 1307 Patienten aufgrund einer Choledocholithiasis an der Universitätsklinik Ulm mittels ERCP behandelt. Durch Ausmessung des Gallenganges wurden die Patienten mit obliquem Gallengang identifiziert und aus den verbleibenden Patienten eine Kontrollgruppe erstellt. Das ausgesuchte Kollektiv wurde bezüglich krankheitsspezifischer Symptome, Diagnosen, Operationen, Laborwerte und weiterer Therapieansätze analysiert.

Bei 103 Patienten konnte das Oblique Gallengangsyndrom festgestellt werden. Die Kontrollgruppe besteht aus 104 Patienten. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe wiesen Patienten der OGS-Gruppe das signifikant höhere Alter (71,8 vs. 66,8 Jahre, $p = 0,007$), mehr Cholezystektomien vor der initialen ERCP (75,7 vs. 50,6%, $p = 0,022$) und Choledochusrevisionen (10,7 vs. 1,9%, $p = 0,010$) auf. Die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis konnte häufiger festgestellt werden (6,8 vs. 1%, $p = 0,035$) wie auch das Auftreten einer Gallengangsfistel (4,9 vs. 0%, $p = 0,029$). Patienten der OGS-Gruppe benötigten im Verlauf signifikant häufiger vier oder mehr ERCPs ($p = 0,001$), während die Kontrollgruppe öfters mit einer ERCP allein ausreichend behandelt werden konnte ($p = 0,008$). Weiterhin zeigten

Patienten der OGS-Gruppe vor und nach ERCP im zeitlich größten Abstand zu dieser Intervention signifikant höhere Laborparameter für AP, GGT und AST auf.
Um den Einfluss des Gallenblasenstatus auf die Entstehung des OGS untersuchen zu können, wurden die Studiengruppen in Subgruppen mit und ohne Gallenblase eingeteilt. Hier konnten jedoch kaum signifikante Unterschiede bestimmt werden.

Das höhere Alter der Patienten aus der OGS-Gruppe bei Diagnose des anatomisch auffälligen Choledochusverlaufs lässt darauf schließen, dass es sich beim Obliquen Gallengangsyndrom um eine erworbene Eigenschaft handelt. Der horizontale Verlauf und die Dilatation des Ganges sind vermutlich das Resultat eines Abflusshindernisses mit nachfolgendem Rückstau. Dies wiederum begünstigt die Stase und biliäre Infektion durch aufsteigende Bakterien und fördert so die Entstehung primärer Gallengangssteine. Die identifizierte oblique und dilatierte Gallengangsmorphologie der OGS-Gruppe scheint mit dem Auftreten von chronischer Cholestase, chronischer Pankreatitis, schwerer akuter Cholangitis, schwierigerer Gallensteinentfernung und rezidivierender Choledocholithiasis assoziiert zu sein. Bei biliärer Stase und merklicher Dilatation des Gallenganges kann eine permanente Entlastung mittels biliodigestiver Anastomose sinnvoll sein.

Als hilfreiche Kriterien zur Eingruppierung der Patienten mit vermutlich Obliquem Gallengangsyndrom konnten der horizontale Choledochusverlauf mit starker Dilatation, hohes Patientenalter und die chronisch bestehende Cholestase definiert werden. Mit Hilfe weiterer Forschungen und dieser vier Kriterien für das Vorliegen eines obliquen Gallenganges könnten Patienten als „Risikogallen-gangspatienten“ identifiziert und gezielt nachbetreut oder behandelt werden. Die Tendenzen und Hinweise der vorliegenden Arbeit sollten in weiteren Studien untersucht werden, damit die Krankheitsentstehung besser verstanden und alternative Behandlungsmöglichkeiten erarbeitet werden können.

6. Literaturverzeichnis

1. Adamek H E, Kudis V, Jakobs R, Buttmann A, Adamek M U, Riemann J F: Impact of gallbladder status on the outcome in patients with retained bile duct stones treated with extracorporeal shockwave lithotripsy. Endoscopy, 34: 624-627(2002)

2. Affronti J: Distal common bile duct angulation and common bile duct stones: who cares?. Gastrointest Endosc, 66: 1161-1163(2007)

3. Anciaux M L, Pelletier G, Attali P, Meduri B, Liguory C, Etienne J P: Prospective study of clinical and biochemical features of symptomatic choledocholithiasis. Dig Dis Sci, 31: 449-453(1986)

4. Ando T, Tsuyuguchi T, Okugawa T, Saito M, Ishihara T, Yamaguchi T, Saisho H: Risk factors for recurrent bile duct stones after endoscopic papillotomy. Gut, 52: 116-121(2003)

5. Baillie J: Sphincter of Oddi dysfunction. Curr Gastroenterol Rep, 12: 130-134(2010)

6. Boerma D, Rauws E A, Keulemans Y C, Janssen I M, Bolwerk C J, Timmer R, Boerma E J, Obertop H, Huibregtse K, Gouma D J: Wait-and-see policy or laparoscopic cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones: a randomised trial. Lancet, 360: 761-765(2002)

7. Bostanci E B, Ercan M, Ozer I, Teke Z, Parlak E, Akoglu M: Timing of elective laparoscopic cholecystectomy after endoscopic retrograde cholangiopancreaticography with sphincterotomy: a prospective observational study of 308 patients. Langenbecks Arch Surg, 395: 661-666(2010)

8. Bove A, Bongarzoni G, Palone G, Di Renzo R M, Calisesi E M, Corradetti L, Di Nicola M, Corbellini L: Why is there recurrence after transcystic laparoscopic bile duct clearance? Risk factor analysis. Surg Endosc, 23: 1470-1475(2009)

9. Braganza J M, Lee S H, McCloy R F, McMahon M J: Chronic pancreatitis. Lancet, 377: 1184-1197(2011)

10. Caddy G R, Kirby J, Kirk S J, Allen M J, Moorehead R J, Tham T C: Natural history of asymptomatic bile duct stones at time of cholecystectomy. Ulster Med J, 74: 108-112(2005)

11. Cetta F, Dhamo A, Malagnino G, Cisternino F, Azzara A: Fewer infectious manifestations are induced by bacteria entrapped in cholesterol stones than by bacteria in brown pigment gallstone. J Gastrointest Surg, 12: 988-990(2008)

12. Chang W H, Chu C H, Wang T E, Chen M J, Lin C C: Outcome of simple use of mechanical lithotripsy of difficult common bile duct stones. World J of Gastroenterol, 11: 593-596(2005)

13. Chathadi K V, Elta G H: Motility and dysmotility of the biliary tract. Semin Gastrointest Dis, 14: 199-207(2003)

14. Chawla S, Trick W E, Gilkey S, Attar B M: Does cholecystectomy status influence the common bile duct diameter? A matched-pair analysis. Dig Dis Sci, 55: 1155-1160(2010)

15. Cheon Y K, Lehman G A: Identification of risk factors for stone recurrence after endoscopic treatment of bile duct stones. Eur J Gastroenterol Hepatol, 18: 461-464(2006)

16. Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E, O'Sullivan G C: A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: natural history of choledocholithiasis revisited. Ann Surg, 239: 28-33(2004)

17. Costamagna G, Tringali A, Shah S K, Mutignani M, Zuccala G, Perri V: Long-term follow-up of patients after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis, and risk factors for recurrence. Endoscopy, 34: 273-279(2002)

18. Csendes A, Csendes P, Burdiles P: [Long-term follow-up of non-operated patients with symptomatic and asymptomatic cholelithiasis]. Rev Med Chil, 124: 1219-1224(1996)

19. Csendes A, Csendes P, Burdiles P, Diaz J C, Maluenda F, Burgos A M: Behavior of the common bile duct diameter before and 12 years after choledochostomy for cholecystolithiasis and choledocholithiasis. A prospective study. J Gastrointest Surg, 11: 1294-1297(2007)

20. Cuschieri A, Lezoche E, Morino M, Croce E, Lacy A, Toouli J, Faggioni A, Ribeiro V M, Jakimowicz J, Visa J, Hanna G B: E.A.E.S. multicenter prospective randomized trial comparing two-stage vs single-stage management of patients with gallstone disease and ductal calculi. Surg Endosc, 13: 952-957(1999)

21. Daradkeh S, Tarawneh E, Al-Hadidy A: Factors affecting common bile duct diameter. Hepatogastroenterology, 52: 1659-1661(2005)

22. De la Cuadra R, Csendes A, Braghetto I, Diaz J C, Burdiles P, Schutte H, Yarmuch J, Chiong H, Maluenda F: Indications and results of choledochoduodenostomy in benign biliary tract diseases. Hepatogastroenterology, 36: 147-150(1989)

23. de Vries A, Donkervoort S C, van Geloven A A, Pierik E G: Conversion rate of laparoscopic cholecystectomy after endoscopic retrograde cholangiography in the treatment of choledocholithiasis: does the time interval matter?. Surg Endosc, 19: 996-1001(2005)

24. Debru E, Dawson A, Leibman S, Richardson M, Glen L, Hollinshead J, Falk G L: Does routine intraoperative cholangiography prevent bile duct transection?. Surg Endosc, 19: 589-593(2005)

25. Dolan J P, Diggs B S, Sheppard B C, Hunter J G: The national mortality burden and significant factors associated with open and laparoscopic cholecystectomy: 1997-2006. J Gastrointest Surg, 13: 2292-2301(2009)

26. Donkervoort S C, van Ruler O, Dijksman L M, van Geloven A A, Pierik E G: Identification of risk factors for an unfavorable laparoscopic cholecystectomy course after endoscopic retrograde cholangiography in the treatment of choledocholithiasis. Surg Endosc, 24: 798-804(2010)

27. Drake B B, Arguedas M R, Kilgore M L, Hawn M T, Wilcox C M: Economical and clinical outcomes of alternative treatment strategies in the management of common bile duct stones in the elderly: wait and see or surgery?. Am J Gastroenterol, 101: 746-752(2006)

28. Egawa N, Anjiki H, Takuma K, Kamisawa T: Juxtapapillary duodenal diverticula and pancreatobiliary disease. Dig Surg, 27: 105-109(2010)

29. Enochsson L, Lindberg B, Swahn F, Arnelo U: Intraoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) to remove common bile duct stones during routine laparoscopic cholecystectomy does not prolong hospitalization: a 2-year experience. Surg Endosc, 18: 367-371(2004)

30. European Association of Endoscopic Surgery (E.A.E.S.): Diagnosis and treatment of common bile duct stones (CBDS). Results of a consensus development conference. Surg Endosc, 12: 856-864(1998)

31. Forster S, Klar E: [Common bile duct stones. Diagnostic and therapeutic management]. Chirurg, 79: 881-892(2008)

32. Freitas M L, Bell R L, Duffy A J: Choledocholithiasis: evolving standards for diagnosis and management. World J Gastroenterol, 12: 3162-3167(2006)

33. Frossard J L, Hadengue A, Amouyal G, Choury A, Marty O, Giostra E, Sivignon F, Sosa L, Amouyal P: Choledocholithiasis: a prospective study of spontaneous common bile duct stone migration. Gastrointest Endosc, 51: 175-179(2000)

34. Frossard J L, Morel P M: Detection and management of bile duct stones. Gastrointest Endosc, 72: 808-816(2010)

35. Gaby A R: Nutritional approaches to prevention and treatment of gallstones. Altern Med Rev, 14: 258-267(2009)

36. Garg P K, Tandon R K, Ahuja V, Makharia G K, Batra Y: Predictors of unsuccessful mechanical lithotripsy and endoscopic clearance of large bile duct stones. Gastrointest Endosc, 59: 601-605(2004)

37. Gustafsson U, Benthin L, Granstrom L, Groen A K, Sahlin S, Einarsson C: Changes in gallbladder bile composition and crystal detection time in morbidly obese subjects after bariatric surgery. Hepatology, 41: 1322-1328(2005)

38. Haag W: [Anomalies of the biliary tract. Review and report about two distal intrapancreatic common bile ducts (author's transl)]. Langenbecks Arch Chir, 344: 115-122(1977)

39. Hartley J L, Davenport M, Kelly D A: Biliary atresia. Lancet, 374: 1704-1713(2009)

40. Hoblinger A, Lammert F: Genetics of biliary tract diseases: new insights into gallstone disease and biliary tract cancers. Curr Opin Gastroenterol, 24: 363-371(2008)

41. Holm A N, Gerke H: What should be done with a dilated bile duct? Curr Gastroenterol Rep, 12: 150-156(2010)

42. Ilgit E T, Gurel K, Onal B: Percutaneous management of bile duct stones. Eur J Radiol, 43: 237-245(2002)

43. Itoi T, Wang H P: Endoscopic management of bile duct stones. Dig Endosc, 22: S69-75(2010)

44. Jenkins P J, Paterson H M, Parks R W, Garden O J: Open cholecystectomy in the laparoscopic era. Br J Surg, 94: 1382-1385(2007)

45. Kama N A, Atli M, Doganay M, Kologlu M, Reis E, Dolapci M: Practical recommendations for the prediction and management of common bile duct stones in patients with gallstones. Surg Endosc, 15: 942-945(2001)

46. Karaliotas C, Sgourakis G, Goumas C, Papaioannou N, Lilis C, Leandros E: Laparoscopic common bile duct exploration after failed endoscopic stone extraction. Surg Endosc, 22: 1826-1831(2008)

47. Karvonen J, Salminen P, Gronroos J M: Bile duct injuries during open and laparoscopic cholecystectomy in the laparoscopic era: alarming trends. Surg Endosc, 25: 2906-2910(2011)

48. Keizman D, Shalom M I, Konikoff F M: An angulated common bile duct predisposes to recurrent symptomatic bile duct stones after endoscopic stone extraction. Surg Endosc, 20: 1594-1599(2006)

49. Kelly D A, Davenport M: Current management of biliary atresia. Arch Dis Child, 92: 1132-1135(2007)

50. Keus F, de Jong J A, Gooszen H G, van Laarhoven C J: Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. Cochrane Database Syst Rev, 006231(2006)

51. Kharbutli B, Velanovich V: Management of preoperatively suspected choledocholithiasis: a decision analysis. J Gastrointest Surg, 12: 1973-1980(2008)

52. Kim H J, Choi H S, Park J H, Park D I, Cho Y K, Sohn C I, Jeon W K, Kim B I, Choi S H: Factors influencing the technical difficulty of endoscopic clearance of bile duct stones. Gastrointest Endosc, 66: 1154-1160(2007)

53. Kojima Y, Nakagawa H, Miyata A, Hirai T, Ohyama I, Okada A, Hiramatsu T, Ohhara Y, Kuwahara T: Long-term prognosis of bile duct stones: endoscopic papillary balloon dilatation versus endoscopic sphincterotomy. Dig Endosc, 22: 21-24(2010)

54. Komosinska-Vassev K, Olczyk P, Winsz-Szczotka K, Kuznik-Trocha K, Klimek K, Olczyk K: Age- and gender-dependent changes in connective tissue remodeling: physiological differences in circulating MMP-3, MMP-10, TIMP-1 and TIMP-2 level. Gerontology, 57: 44-52(2011)

55. Labat-Robert J: Age-dependent remodeling of connective tissue: role of fibronectin and laminin. Pathol Biol, 51: 563-568(2003)

56. Lakatos L, Mester G, Reti G, Nagy A, Lakatos P L: Selection criteria for preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography before laparoscopic cholecystectomy and endoscopic treatment of bile duct stones: results of a retrospective, single center study between 1996-2002. World J Gastroenterol, 10: 3495-3499(2004)

57. Lammert F, Miquel J F: Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy. J Hepatol, 48: S124-35(2008)

58. Lammert F, Neubrand M W, Bittner R, Feussner H, Greiner L, Hagenmuller F, Kiehne K H, Ludwig K, Neuhaus H, Paumgartner G, Riemann J F, Sauerbruch T, Deutschen Gesellschaft fur Verdauungs- und,Stoffwechselkrankheiten, Deutschen Gesellschaft fur Viszeralchirurgie zur Diagnostik und Behandlung von,Gallensteinen: [S3-guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract]. Z Gastroenterol, 45: 971-1001(2007)

59. Lammert F, Sauerbruch T: Mechanisms of disease: the genetic epidemiology of gallbladder stones. Nat Clin Pract Gastroenterol & Hepatol, 2: 423-433(2005)

60. Lau J Y, Leow C K, Fung T M, Suen B Y, Yu L M, Lai P B, Lam Y H, Ng E K, Lau W Y, Chung S S, Sung J J: Cholecystectomy or gallbladder in situ after endoscopic sphincterotomy and bile duct stone removal in Chinese patients. Gastroenterology, 130: 96-103(2006)

61. Lauschke H, Kaminski M, Verfurth B, Rudolph J, Hirner A: [Choledochus revision in the age of endoscopic papillotomy. Indications and outcome]. Zentralbl Chir, 126: 364-368(2001)

62. Lee S H, Burhenne H J: Extrahepatic bile duct angulation by T-tube: the elbow sign. Gastrointest Radiol, 16: 157-158(1991)

63. Li Z F, Chen X P: Recurrent lithiasis after surgical treatment of elderly patients with choledocholithiasis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 6: 67-71(2007)

64. Liu T H, Consorti E T, Kawashima A, Tamm E P, Kwong K L, Gill B S, Sellin J H, Peden E K, Mercer D W: Patient evaluation and management with selective use of magnetic resonance cholangiography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography before laparoscopic cholecystectomy. Ann Surg, 234: 33-40(2001)

65. Ludwig K, Kockerling F, Hohenberger W, Lorenz D: [Surgical therapy in cholecysto-/choledocholithiasis. Results of a Germany-wide questionnaire sent to 859 clinics with 123,090 cases of cholecystectomy]. Chirurg, 72: 1171-1178(2001)

66. Luman W, Chan E S: Mathematical model for predicting biliary therapeutic endoscopic retrograde pancreatography (ERCP). Dig Liver Dis, 35: 486-492(2003)

67. Marschall H U, Einarsson C: Gallstone disease. J Intern Med, 261: 529-542(2007)

68. Martin D J, Vernon D R, Toouli J: Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. Cochrane Database Syst Rev, 003327(2006)

69. McAlister V C, Davenport E, Renouf E: Cholecystectomy deferral in patients with endoscopic sphincterotomy. Cochrane Database Syst Rev, 006233(2007)

70. Nachnani J, Supe A: Pre-operative prediction of difficult laparoscopic cholecystectomy using clinical and ultrasonographic parameters. Indian J Gastroenterol, 24: 16-18(2005)

71. Natalini E, Cesarini C: [Indications for and comparisons between transduodenal papillostomy and choledochoduodenostomy]. Ann Ital Chir, 60: 93-98(1989)

72. Notash A Y, Salimi J, Golfam F, Habibi G, Alizadeh K: Preoperative clinical and paraclinical predictors of choledocholithiasis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 7: 304-307(2008)

73. Novacek G: Gender and gallstone disease. Wien Med Wochenschr, 156: 527-533(2006)

74. Overby D W, Apelgren K N, Richardson W, Fanelli R, Society of American Gastrointestinal and Endoscopic,Surgeons: SAGES guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery. Surg Endosc, 24: 2368-2386(2010)

75. Paganini A M, Guerrieri M, Sarnari J, De Sanctis A, D'Ambrosio G, Lezoche G, Lezoche E: Long-term results after laparoscopic transverse choledochotomy for common bile duct stones. Surg Endosc, 19: 705-709(2005)

76. Phillips E H, Toouli J, Pitt H A, Soper N J: Treatment of common bile duct stones discovered during cholecystectomy. J Gastrointest Surg, 12: 624-628(2008)

77. Portincasa P, Di Ciaula A, Wang H H, Moschetta A, Wang D Q: Medicinal treatments of cholesterol gallstones: old, current and new perspectives. Curr Med Chem, 16: 1531-1542(2009)

78. Poulose B K, Speroff T, Holzman M D: Optimizing choledocholithiasis management: a cost-effectiveness analysis. Arch Surg, 142: 43-48(2007)

79. Puspok A: [Influence of technical advancements on the management of biliary tract diseases]. Wien Med Wochensch, 156: 386-390(2006)

80. Rabenstein T, Ruppert T, Schneider H T, Hahn E G, Ell C: Benefits and risks of needle-knife papillotomy. Gastrointest Endosc, 46: 207-211(1997)

81. Ray A A, Davies E T, Duvdevani M, Razvi H, Denstedt J D: The management of treatment-resistant biliary calculi using percutaneous endourologic techniques. Can J Surg, 52: 407-412(2009)

82. Sakorafas G H, Milingos D, Peros G: Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. Dig Dis Sci, 52: 1313-1325(2007)

83. Sandstad O, Osnes T, Urdal P, Skar V, Osnes M: Brown pigment stones in the common bile duct: reduced bilirubinate diconjugate in bile. Scand J Gastroenterol, 35: 198-203(2000)

84. Schaible R, Textor J, Schepke M, Wolff M, Schild H, Kreft B: [MRI in cavernous transformation of the portal vein: secondary biliary abnormalities and portoportal collaterals]. Rofo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin, 174: 1408-1414(2002)

85. Seo D B, Bang B W, Jeong S, Lee D H, Park S G, Jeon Y S, Lee J I, Lee J W: Does the bile duct angulation affect recurrence of choledocholithiasis?. World J Gastroenterol, 17: 4118-4123(2011)

86. Shaffer E A: Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 20: 981-996(2006)

87. Shamiyeh A, Wayand W: Current status of laparoscopic therapy of cholecystolithiasis and common bile duct stones. Dig Dis, 23: 119-126(2005)

88. Shin S M, Kim S, Lee J W, Kim C W, Lee T H, Lee S H, Kim G H: Biliary abnormalities associated with portal biliopathy: evaluation on MR cholangiography. AJR Am J Roentgenol, 188: W341-7(2007)

89. Sikora S S, Pottakkat B, Srikanth G, Kumar A, Saxena R, Kapoor V K: Postcholecystectomy benign biliary strictures - long-term results. Dig Surg, 23: 304-312(2006)

90. Simopoulos C, Botaitis S, Polychronidis A, Tripsianis G, Karayiannakis A J: Risk factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy to open cholecystectomy. Surg Endosc, 19: 905-909(2005)

91. Singham J, Yoshida E M, Scudamore C H: Choledochal cysts: part 2 of 3: Diagnosis. Can J Surg, 52: 506-511(2009)

92. Statistisches Bundesamt Wiesbaden: Gesundheit - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle). Fachserie 12, Reihe 6.2.1: (2011)

93. Sugiyama M, Atomi Y: Risk factors predictive of late complications after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones: long-term (more than 10 years) follow-up study. Am J Gastroenterol, 97: 2763-2767(2002)

94. Sugiyama M, Suzuki Y, Abe N, Masaki T, Mori T, Atomi Y: Endoscopic retreatment of recurrent choledocholithiasis after sphincterotomy. Gut, 53: 1856-1859(2004)

95. Sultan S, Baillie J: Recurrent bile duct stones after endoscopic sphincterotomy. Gut, 53: 1725-1727(2004)

96. Sun H, Tang H, Jiang S, Zeng L, Chen E Q, Zhou T Y, Wang Y J: Gender and metabolic differences of gallstone diseases. World J Gastroenterol, 15: 1886-1891(2009)

97. Talpur K A, Laghari A A, Yousfani S A, Malik A M, Memon A I, Khan S A: Anatomical variations and congenital anomalies of extra hepatic biliary system encountered during laparoscopic cholecystectomy. JPMA - J Pak Med Assoc, 60: 89-93(2010)

98. Tanaka M: Function and dysfunction of the sphincter of Oddi. Dig Surg, 27: 94-99(2010)

99. Tanaka S, Sawayama T, Yoshioka T: Endoscopic papillary balloon dilation and endoscopic sphincterotomy for bile duct stones: long-term outcomes in a prospective randomized controlled trial. Gastrointest Endosc, 59: 614-618(2004)

100. Tazuma S: Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). Best Pract Res Clin Gastroenterol, 20: 1075-1083(2006)

101. Toouli J: Sphincter of Oddi: Function, dysfunction, and its management. J Gastroenterol Hepatol, 24: S57-62(2009)

102. Trondsen E, Edwin B, Reiertsen O, Faerden A E, Fagertun H, Rosseland A R: Prediction of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a prospective validation of a discriminant analysis function. Arch Surg, 133: 162-166(1998)

103. Tsai C J, Leitzmann M F, Willett W C, Giovannucci E L: Weight cycling and risk of gallstone disease in men. Arch Intern Med, 166: 2369-2374(2006)

104. Tsai W L, Lai K H, Lin C K, Chan H H, Lo C C, Hsu P I, Chen W C, Cheng J S, Lo G H: Composition of common bile duct stones in Chinese patients during and after endoscopic sphincterotomy. World J Gastroenterol, 11: 4246-4249(2005)

105. Tzovaras G, Baloyiannis I, Zachari E, Symeonidis D, Zacharoulis D, Kapsoritakis A, Paroutoglou G, Potamianos S: Laparoendoscopic rendezvous versus preoperative ERCP and laparoscopic cholecystectomy for the management of cholecysto-choledocholithiasis: interim analysis of a controlled randomized trial. Ann Surg, 255: 435-439(2012)

106. Uchiyama K, Onishi H, Tani M, Kinoshita H, Kawai M, Ueno M, Yamaue H: Long-term prognosis after treatment of patients with choledocholithiasis. Ann Surg, 238: 97-102(2003)

107. van der Velden J J, Berger M Y, Bonjer H J, Brakel K, Lameris J S: Percutaneous treatment of bile duct stones in patients treated unsuccessfully with endoscopic retrograde procedures. Gastrointest Endosc, 51: 418-422(2000)

108. van Santvoort H C, Bakker O J, Besselink M G, Bollen T L, Fischer K, Nieuwenhuijs V B, Gooszen H G, Erpecum K J, Dutch Pancreatitis Study G: Prediction of common bile duct stones in the earliest stages of acute biliary pancreatitis. Endoscopy, 43: 8-13(2011)

109. Vitale G C, Tran T C, Davis B R, Vitale M, Vitale D, Larson G: Endoscopic management of postcholecystectomy bile duct strictures. J Am Coll Surg, 206: 918-923(2008)

110. Volzke H, Baumeister S E, Alte D, Hoffmann W, Schwahn C, Simon P, John U, Lerch M M: Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence. Digestion, 71: 97-105(2005)

111. Wang D Q, Cohen D E, Carey M C: Biliary lipids and cholesterol gallstone disease. J Lipid Res, 50: S406-11(2009)

112. Warren B L: Association between cholangiographic angulation of the common bile duct and choledocholithiasis. S Afr J Surg, 25: 13-15(1987)

113. Williams E J, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M, British Society of G: Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). Gut, 57: 1004-1021(2008)

114. Wright B E, Freeman M L, Cumming J K, Quickel R R, Mandal A K: Current management of common bile duct stones: is there a role for laparoscopic cholecystectomy and intraoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography as a single-stage procedure?. Surgery, 132: 729-735(2002)

115. Yang M H, Chen T H, Wang S E, Tsai Y F, Su C H, Wu C W, Lui W Y, Shyr Y M: Biochemical predictors for absence of common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc, 22: 1620-1624(2008)

116. Yoo E H, Lee S Y: The prevalence and risk factors for gallstone disease. Clin Chem Lab Med, 47: 795-807(2009)

117. Yu J, Turner M A, Fulcher A S, Halvorsen R A: Congenital anomalies and normal variants of the pancreaticobiliary tract and the pancreas in adults: part 1, Biliary tract. AJR Am J Roentgenol, 187: 1536-1543(2006)

118. Zhang W J, Li J M, Wu G Z, Luo K L, Dong Z T: Risk factors affecting conversion in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. ANZ J Surg, 78: 973-976(2008)

119. Zorger N, Manke C, Lenhart M, Volk M, Link J, Feuerbach S: [Percutaneous transpapillary extraction of biliary calculi for symptomatic choledocholithiasisafter unsuccessful endoscopic treatment]. Rofo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin, 173: 92-96(2001)

7. Anhang

7.1 Anschreiben

Universitätsklinikum Ulm

Zentrum für Innere Medizin

Klinik für Innere Medizin I
Gastroenterologie, Endokrinologie
Stoffwechsel, Ernährungswissenschaften
Nephrologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. G. Adler

Anschrift

Albert-Einstein-Allee 23, D-89081 Ulm

Aktuelles Datum

Bitte um Mitarbeit bei Gallengangstudie

Sehr geehrte/r *Anrede,*

das Gallensteinleiden ist eine weit verbreitete Erkrankung. Die Entfernung solcher Steine ist oftmals schwierig und nicht überall durchführbar. Viele Patienten der Umgebung kommen deswegen an die Uniklinik Ulm und unterziehen sich einer sogenannten ERCP (Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatographie). Dies bezeichnet die Methode zur Darstellung der Gallenwege und der Bauchspeicheldrüse mittels eines Schlauchsystems, welches über den Mund eingeführt wird. Gleichzeitig besteht hierdurch die Möglichkeit der Steinentfernung.

Bei der Durchführung dieser ERCP's sind einige Patienten mit besonders stark gekrümmten Gallgengängen aufgefallen. Wir möchten nun gerne überprüfen, ob Patienten mit solchen Gallengangskrümmungen häufiger unter Gallensteinen leiden als Patienten mit unauffälligem Gang und ob es einen Unterschied bezüglich der Beschwerden beider Gruppen gibt.

Da Sie in den letzten Jahren wegen eines Gallensteinleidens an der Uniklinik Ulm waren, würden wir Sie gerne anrufen und zu der beschriebenen Problematik befragen. Wenn Sie damit einverstanden sind, bitten wir Sie um das **Rücksenden** des beigefügten Fragebogens im frankierten Rückumschlag. Bitte geben Sie auf dem Kopf des Fragebogens dann auch eine **Telefonnummer** an, unter der wir Sie erreichen können. Von Ihrem Hausarzt benötigen wir spezifische Laborwerte, weshalb wir Sie auch um das **Unterschreiben der Erklärung** auf der Rückseite des Fragebogens bitten. Dadurch entbinden Sie Ihren Hausarzt von der ärztlichen Schweigepflicht. Die restlichen Angaben werden von uns ausgefüllt.

Wir versichern Ihnen, dass die erhobenen Daten anonymisiert ausgewertet und nicht an Dritte weitergegeben werden. Vielen Dank für Ihr Verständnis!

Mit freundlichen Grüßen,

7.2 Fragebogen

Name: *von uns ausgefüllt*	**Hausarzt:**
Geburtsdatum: *von uns ausgefüllt*	
Telefonnummer:	

1. Aufenthalt an der Uniklinik Ulm

- Erste ERCP an der Uniklinik Ulm? _____
- Hauptdiagnosen:
- Welche Beschwerden führten Sie zum Arzt/zur Klinik?
- Wann haben die Beschwerden begonnen? (Stunden/Tage/Wochen/Monate/Jahre zuvor?)

2. Frühere ERCP's

- Wurde früher schon einmal eine ERCP an einer anderen Klinik durchgeführt?
- Was war der Grund hierfür?

3. Folge ERCP's nach dem Uni-Aufenthalt?

- Wurden nach dem Aufenthalt an der Uniklink Ulm weitere ERCP's durchgeführt?
- Was war der Grund hierfür?

4. Therapie/Behandlung des Gallensteinleidens

☐ Ursodeoxycholsäure ➢ seit _____

➢ Dosis: _____

☐ Gallenblasenentfernung ➢ am _____

☐ Sonstiges: _____

5. Haben Sie anhaltende Beschwerden?

Haben Sie weitere Schritte in Bezug auf die Gallenproblematik geplant?

6. Spezifische Anamnese

- Ist ein Tumorleiden bekannt? ☐ Nein ☐ Ja, _____
- Weitere Gallen-/Lebererkrankung bekannt? ☐ Nein ☐ Ja, _____
- Familiäre Gallen-/Lebererkrankung bekannt? ☐ Nein ☐ Ja, _____
- Wurden Bauch-Operationen durchgeführt? ☐ Nein ☐ Ja, _____

Körpergewicht: _____kg Körpergröße: _____cm BMI: _____

7. Laborwerte (über den Hausarzt)

Datum	**AP** U/l	**γ-GT** U/l	**Bilirubin ges**. µmol/l	**GOT/AST** U/l	**GPT/ALT** U/l	**CRP** mg/l
vor den ersten Beschwerden:						
Während Uni-Aufenthalt (ERCP):						
nach den Beschwerden:						

8. Sonstiges

Einverständniserklärung

Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, dass meine Hausärztin/mein Hausarzt die genannten Laborwerte (AP, GGT, Bilirubin gesamt und direkt, GOT/AST, GPT/ALT und CRP) im Rahmen der Gallengangstudie an die Uniklinik Ulm weitergeben und Auskunft über eine eventuelle medikamentöse Behandlung des Gallensteinleidens geben darf.

Ort, Datum

Unterschrift

8. Danksagung

Ich danke Herrn **Prof. Dr. med. Hasan Kulaksiz** für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die Möglichkeit der Promotion an der Universitätsklinik Ulm. Ich bin ihm für die intensive fachliche Betreuung während meiner Promotionstätigkeit sehr dankbar. Trotz seines Wechsels als Chefarzt in die Medizinische Klinik 2 des Spitals Waldshut in Waldshut-Tiengen hat er die Begleitung meiner Dissertation fortgeführt.

Herrn **PD Dr. med. Pavel Strnad** danke ich für die engagierte Betreuung und die inhaltlichen Anregungen, die zur Vollendung der Arbeit notwendig waren. Er stand bei Fragen und Problemen stets zur Verfügung und seine Begeisterung für die Forschung motivierte mich in frustranen Phasen immer wieder neu.

An dieser Stelle möchte ich mich auch nochmals bei den **Studienteilnehmern** für ihre Kooperation bedanken, die mir die Datenerhebung überhaupt gestatteten.

Die Durchsicht und Korrektur des Manuskripts durch meine Schwester **Barbara** und der kompetente Rat bei Formatierungsproblemen sowie die stete Motivation durch meinen Freund **Helmut** waren mir eine große Hilfe. Nicht zuletzt möchte ich **meinen Eltern** danken, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben. Sie haben mich auch in schwierigen Phasen stets geduldig und verständnisvoll unterstützt und begleitet.

9. Lebenslauf

Name	Regina Gruß
Geburtsdatum	01.01.1982
Geburtsort	Weißenhorn
Staatsangehörigkeit	deutsch
Konfession	evangelisch
Familienstand	ledig
Eltern	Georg Gruß, Landwirtschaftsmeister
	Gisela Gruß, Hauswirtschafterin

Schulische Ausbildung

1994 – 1998	Staatliche Realschule Pfuhl, Abschluss: Mittlere Reife
1998 – 2001	Valckenburgschule Ulm, Abschluss: Abitur

Praktika und Berufliche Ausbildung

2001 – 2002	Freiwilliges Soziales Jahr bei der Lebenshilfe Neu-Ulm
2002 – 2003	Krankenpflegepraktikum in der Stiftungsklinik Weißenhorn
2003 – 2006	Berufsfachschule für Krankenpflege, Illertissen Abschluss: Gesundheits- und Krankenpflegerin

Hochschulausbildung

WS 2006/07 – SS 2008	Vorklinischer Abschnitt des Medizinstudiums an der Universität Ulm 15.09.2008 Ärztliche Vorprüfung
WS 2008/09 – SS 2011	Klinischer Abschnitt des Medizinstudiums an der Universität Ulm
Juli 2011 – Juli 2012	Praktisches Jahr am Stauferklinikum Schwäbisch Gmünd
Herbst 2012	2. Ärztliche Prüfung

In Zusammenhang mit dieser Dissertation entstand folgende Veröffentlichung:

Strnad P, von Figura G, Gruss R, Jareis KM, Stiehl A, Kulaksiz H: Oblique bile duct predisposes to the recurrence of bile duct stones. PLoS One. 2013; 8 (1):e54601. doi: 10.1371/journal.pone.0054601. Epub 2013 Jan 24.