Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Allgemein-,
Viszeral- und Transplantationschirurgie

Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. D. Henne-Bruns

Prädiktion von perioperativen Komplikationen der Cholezystektomie. Entwicklung eines Risikoscores.

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

Agnes Sophie Schmidt
München

2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. T. Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. P. Würl

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. P. Radermacher

Tag der Promotion: 25.04.2013

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I

Abkürzungsverzeichnis III

1 Einleitung 1

1.1 Epidemiologie des Gallensteinleidens 1

1.2 Pathogenese, Symptomatik, Diagnostik, Labor 2
1.2.1 Pathogenese von Gallenblasensteinen 2
1.2.2 Symptomatik 3
1.2.3 Diagnostik 3
1.2.4 Labor und Differentialdiagnosen 4

1.3 Die chirurgische Behandlung des Gallensteinleidens 4

1.4 Komplikationen des Gallensteinleidens und seiner Therapie 6
1.4.1 Präoperative Komplikationen 6
1.4.2 Intraoperative Komplikationen 7
1.4.3 Postoperative Komplikationen 8

1.5 Fragestellung 10

2 Patienten und Methodik 12

2.1 Studienklassifikation, Datenschutz und Bias-Minimierung 12

2.2 Patienten 12
2.2.1 Einschlusskriterien 12
2.2.2 Ausschlusskriterien 13

2.3 Indikationen 13

2.4 OP-Vorbereitung 14

2.5 Operationsdurchführung 15
2.5.1 Allgemeine Vorbereitungen 15
2.5.2 Operationstechnik 16

2.6 Datenerfassung und statistische Auswertung 17
2.6.1 Variablen 17
2.6.2 Statistische Auswertung 20
2.6.3 Datenerfassung und Software 22

3 Ergebnisse 23

3.1 Deskriptive Statistik 23
3.1.1 Epidemiologie 23
3.1.2 Präoperative Angaben und Befunde 29
3.1.3 Intraoperative Phase 42
3.1.4 Postoperative Phase 47

3.2 Univariate Auswertung 50

3.2.1 Verweildauer 50
3.2.2 Versterben 65
3.2.3 Konversion 66
3.2.4 Intraoperative Komplikationen 69
3.2.5 Postoperativer Verlauf 70

3.3 Multiple Regression 73
3.3.1 Allgemeines Vorgehen 73
3.3.2 Maximales Modell ohne Wechselwirkung 74
3.3.3 Modell mit Wechselwirkungen 76

3.4 Entwicklung eines Risikoscore 83
3.4.1 Statistisches Vorgehen 83
3.4.2 Auswahl des besten Scores 86
3.4.3 Praktische Anwendung 87

4 Diskussion 90

4.1 Beurteilung der Datenqualität 90

4.2 Vergleichende Charakterisierung des Patientenkollektivs 91
4.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung 91
4.2.2 Verweildauer 91
4.2.3 OP-Zeitpunkt 93
4.2.4 Morbidität 94
4.2.5 Konversionsrate 95
4.2.6 Versterben 96
4.2.7 Intra- und postoperative Komplikationen 97

4.3. Tod im Krankenhaus: Multiple Regression und Score 99
4.3.1 Multiple Regression 99
4.3.2 Score 100

4.4. Ausblick 102

5 Zusammenfassung 103

6 Literaturverzeichnis 104

Danksagung 116

Lebenslauf 117

Abkürzungsverzeichnis

γ-GT	Gamma-Glutamyltransferase
A.	Arteria
AG	Antrumgastritis
AHT	Arterielle Hypertonie
AIC	Akaike Information Criteria
ALT	Alaninaminotransferase
ANV	Akutes Nierenversagen
AP	Alkalische Phosphatase
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartataminotransferase
AUC	area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
BVT	tiefe Beinvenenthrombose
CCE	Cholezystektomie
CCL	Cholezystolithiasis
CDL	Choledocholithiasis
CKK	Cholezystokinin
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomogramm
D.	Ductus
DHC	Ductus hepatocholedochus
DM	Diabetes mellitus
EK	Erythrozytenkonzentrat
ERCP	Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie
FFP	Fresh Frozen Plasma
Hb	Hämoglobin
HDL	high density lipoprotein
HI	Herzinsuffizienz
Hk	Hämatokrit

KG	Korpusgastritis
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAE	Lungenarterienembolie
MI	Myokardinfarkt
MOV	Multiples-Organ-Versagen
MPM	Mortality Probability Models
MV	Missing values
MW	Mittelwert
MWU	Mann – Whitney U-Test
N	Anzahl
NI	Niereninsuffizienz
NOTES	Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PTT	partielle Thromboplastinzeit
R.	Ramus
ROC	receiver operated characteristic
SAPS	Simplified Acute Severity Score
SD	Standardabweichung
TK	Thrombozytenkonzentrat
VHF	Vorhofflimmern
VWD	Verweildauer

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Gallensteinleidens

„Der Körper des Menschen hat in sich Blut und Schleim und gelbe und schwarze Galle, und das ist die Natur seines Körpers, und dadurch hat er Schmerzen und ist gesund“ [47]. In der zitierten Schrift (ca. 400 v.Chr.) wird erstmals die auf Hippokrates zurückgehende antike Lehre von den vier Kardinalsäften (Humoralpathologie) vorgestellt, welche von Galenos im 2. Jahrhundert n.Chr. in ihrer endgültigen Form niedergeschrieben wurde [105]. Obwohl das Bild der anatomischen und physiologischen Beschaffenheit des Menschen inzwischen wissenschaftlich fundierter und deutlich differenzierter ist, kommt der Gallenflüssigkeit nach wie vor eine wesentliche Rolle in der Verdauungs- und Stoffwechselphysiologie zu.

Störungen des Gallestoffwechsels sind häufig und volkswirtschaftlich relevant.

In Deutschland werden jährlich ungefähr 170.000 Cholezystektomien (CCE) durchgeführt [15].

Die Prävalenz von – asymptomatischen oder symptomatischen – Konkrementen der Gallenblase wird in Deutschland mit 10,5 bis 24,5% der Frauen und 4,9 bis 13,1% der Männer angegeben [10], d.h. es ist davon auszugehen, dass mehr als zehn Millionen Bundesbürger Gallensteinträger sind. Für Nordamerika sind Werte von 10-15% beschrieben [85]. In Afrika und Asien treten sie mit 4-10% sehr viel seltener auf [20, 69, 86]. Mit zunehmendem Alter erhöht sich die Prävalenz [4, 117]. Bei unter 30-jährigen Männern und Frauen liegt sie deutlich unter 10% und steigt dann stetig auf Werte von etwa 35% bei 80-jährigen Männern und 60% bei 80-jährigen Frauen [129]. Frauen haben in jeder Altersklasse gegenüber Männern ein etwa doppelt so hohes Risiko [59, 129]. Weitere Risiken für die Bildung von Gallensteinen sind u.a. Übergewicht, Hypertriglyzeridämie, Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom, körperliche Inaktivität und Schwangerschaft. [97, 103, 115, 118, 129]. Weitere Erkrankungen wie Morbus Crohn [6, 70] oder Rückenmarkverletzungen [101, 134] können mit der Bildung von Gallensteinen assoziiert sein. In einigen Studien, u.a. auch Zwillingsstudien, wurde ein Einfluss genetischer Faktoren diskutiert, welche im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren die Bildung von Gallensteinen begünstigen [58, 71, 131]. Dabei werden v.a. single-nucleotid-Polymorphismen von „lithogenen Genen“ diskutiert [117, 130-131].

Es muss zwischen Patienten, die lediglich Träger von Gallensteinen sind, und solchen, die tatsächlich symptomatisch und damit behandlungsbedürftig sind, unterschieden werden. Unter dem Begriff Gallensteinleiden (Cholelithiasis) sind beide Patientengruppen zusammengefasst [72], und dieses kann als Cholezystolithiasis (CCL) die Gallenblase betreffen oder als Choledocholithiasis (CDL) die Gallenwege.

1.2 Pathogenese, Symptomatik, Diagnostik, Labor

1.2.1 Pathogenese von Gallenblasensteinen

Mit einem Anteil von 80% finden sich in der Gallenblase cholesterinreiche Steine (Cholesterinanteil >70%). Schwarze oder braune Pigmentsteine - v.a. Bilirubin und Calcium enthaltend - kommen mit 20% in Europa deutlich seltener vor [53]. Bei Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) über 30 kg/m² enthalten 95% der Gallensteine als Hauptbestandteil Cholesterin [104].
Eine verminderte Gallenblasenmotilität stellt einen weiteren wichtigen Faktor in der Pathogenese der Cholelithiasis dar, da durch eine Stase der Gallenflüssigkeit die Nukleation von Cholesterinkristallen zu Gallensteinen erleichtert wird. Die Gallenblase sammelt und konzentriert die Gallenflüssigkeit in der interdigestiven Phase und gibt sie durch Kontraktionen in das Duodenum ab [85, 88]. Die Kontraktionen werden durch Cholezystokinin (CKK) stimuliert. Die Ausschüttung im Duodenum und Jejunum wird durch Nahrungsbestandteile wie Fette und Aminosäuren getriggert. Der Auslösung einer Signalkaskade folgt die Kontraktion glatter Muskelzellen, zudem die Erschlaffung des Sphincter oddi und damit der Gallefluss [135, 137].

1.2.2 Symptomatik

Es lässt sich bei symptomatischen Patienten ein typisches Beschwerdebild erkennen: Bis zu 70% der Patienten erleben einen starken, kolikartigen Schmerz, der meist nach fettreichen Mahlzeiten epigastrisch oder im rechten oberen Quadranten (häufig mit Ausstrahlung in das rechte Schulterblatt) auftritt [72, 128].
Übelkeit und Erbrechen kommen nicht selten hinzu [128]. Die kolikartigen Schmerzen entstehen durch die kontraktionsbedingte Wandspannung bei gestörter Entleerung [85, 128]. Die Schmerzrezeptoren der Gallenblase befinden sich in der muskulären Wand und werden durch die Kontraktionen aktiviert. Die Schmerzen projezieren sich auf die der Gallenblase zugeordneten Dermatome (Headsche Zonen), vor allem auf der rechten Körperseite. Man unterscheidet gut lokalisierbare, vom Peritoneum ausgehende, parietale Schmerzen, von dumpf und unscharf begrenzten viszeralen Schmerzen [111].

1.2.3 Diagnostik

Die initiale Diagnostik umfasst üblicherweise eine gezielte Anamneseerhebung, eine körperliche Untersuchung, eine Abdomensonographie sowie eine Labordiagnostik. Es ist von besonderem Interesse zu erfragen, seit wann die Beschwerden bestehen und ob es in der Vergangenheit schon einmal ähnliche Episoden (eventuell mit einem Ikterus) gegeben hat.
Die Abdomenuntersuchung zeigt in vielen Fällen einen umschriebenen Druckschmerz epigastrisch oder im rechten oberen Quadranten [53, 128].
Pathognomonisch für eine akute Cholezystitis ist das Murphy-Zeichen.
In der Diagnostik von Oberbauchschmerzen gilt die Sonographie als das Verfahren der Wahl. Eine Verdickung der Gallenblasenwand auf mehr als 3mm und deren Dreischichtung können, ebenso wie perizystische Flüssigkeitsansammlungen, Hinweis für eine Cholezystitis sein. Als wesentliche Befunde werden eventuell vorliegende Gallenblasensteine und der Durchmesser des Hauptgallengangs dokumentiert. Steine in den Gallenwegen können oftmals nicht mehr nachweisbar sein, hier gilt eine Erweiterung des Ductus hepatocholedochus (DHC) auf Werte zwischen 6-10mm als Zeichen eines möglichen stattgehabten Steinabgangs [76]. Eine Erweiterung des DHC

zusammen mit erhöhten Cholestaseparametern und intrahepatisch erweiterten Gallengängen deuten auf eine CDL hin.

1.2.4 Labor und Differentialdiagnosen

Die Labordiagnostik umfasst ein kleines Blutbild, C-reaktives Protein (CRP), Leberenzyme (Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Alkalische Phosphatase (AP), Gammaglutamyltransferase (γ-GT)), direktes und indirektes Bilirubin sowie Serum-Lipasewerte.
Bei chronisch-rezidivierenden Beschwerden sind die Laborwerte häufig unverändert [128]. Bei akuter Cholezystitis ist zusätzlich mit einer Leukozytose und einem erhöhten CRP zu rechnen.
Folgende Differentialdiagnosen sind zu erwähnen: Eine Nephrolithiasis kann sich bei Lage des Steins im oberen Drittel des Ureters ebenfalls durch kolikartige Schmerzen in der Flanke oder im rechten Oberbauch äussern [44]. Bei einer Appendizitis beginnen die Schmerzen typischerweise periumbilikal und wandern erst im Verlauf in den rechten unteren Quadranten [138], bei atypischer Lage der Appendix im rechten Oberbauch können auch dort Schmerzen auftreten. Bei einer Gastritis kann neben einem epigastrischen Schmerz auch eine nahrungsabhängige Übelkeit bzw. Erbrechen auftreten. Ein schmerzloser Ikterus ist das klassische Zeichen eines Pankreaskopf- oder Gallengangskarzinoms.

1.3 Die chirurgische Behandlung des Gallensteinleidens

Die erste Cholezystektomie wurde im Jahre 1882 von dem deutschen Carl Langenbuch durchgeführt [81].
Im September 1985 wurde von Erich Mühe in Böblingen mit der ersten laparoskopischen Cholezystektomie das Zeitalter der minimal-invasiven Bauchchirurgie eingeläutet [82]. Schnell entwickelte sich dieses Vorgehen zum Verfahren der Wahl, begründet in geringerer postoperativer Morbidität, kürzeren Liegezeiten und einem besseren kosmetischen Ergebnis [85, 109]. Die Anzahl der Cholezystektomien hat nach Einführung der Laparoskopie stark zugenommen. Die Gründe dafür liegen unter anderem in einer Erweiterung der Indikationsstellung,

so dass vermehrt unkomplizierte Gallensteinleiden operiert wurden [31]. Eine Konversion zum offenen Verfahren erfolgt entweder, wenn ein weiteres laparoskopisches Vorgehen nicht möglich ist (z.B. bei starken Verwachsungen im Bauchraum oder unklarer Anatomie), oder als Komplikationsfolge, wie etwa bei einer Blutung oder einer Gallengangsverletzung [9, 113]. Die Konversionsrate wird in der Literatur mit Häufigkeiten zwischen 7-20% angegeben [13, 52, 90, 126]. Relative Kontraindikationen für ein laparoskopisches Vorgehen stellen eine portale Hypertension, eine Leberzirrhose oder bekannte Koagulopathien dar [3, 8, 36]. Frühere Kontraindikationen wie etwa abdominelle Voroperationen oder eine akute Cholezystitis gelten heute nicht mehr, können aber die Wahrscheinlichkeit einer Konversion erhöhen [8, 41, 126].

In der neueren Zeit wurden weitere Verfahren entwickelt, u.a. die Durchführung der Laparoskopie mit nur einem einzigen transumbilikalen Schnitt (single-port-access) [73, 91], sowie die Entfernung der Gallenblase durch natürliche Zugangswege wie etwa den Magen (sog. NOTES Verfahren = Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery) [34, 49].

1.4 Komplikationen des Gallensteinleidens und seiner Therapie

1.4.1 Präoperative Komplikationen

Zwei Drittel aller Gallensteinträger sind asymptomatisch, und das Risiko, Beschwerden zu entwickeln, liegt bei 1-4% pro Jahr [8], das Risiko für Komplikationen bei 0,1-0,3% [5, 38]. Nach fünf Jahren beschwerdefreien Intervalls reduziert sich das Risiko einer neuerlichen Schmerzattacke auf das eines asymptomatischen Trägers [72]. Asymptomatische Gallensteine stellen im Allgemeinen keine Indikation zur Operation dar, denn diese ist selbst mit Risiken verbunden [45, 72]. Es gibt wenige Ausnahmen, wie etwa eine Porzellangallenblase oder größenprogrediente bzw. über 1cm messende Gallenblasenpolypen, bei welchen trotz Beschwerdefreiheit die Cholezystektomie notwendig ist [72].

Symptomatische Gallensteine stellen hingegen in der Regel eine Indikation zur Operation dar [72]. Die National Cooperative Gallstone Study zeigte, dass 69% der Patienten, die im Jahr zuvor Episoden von Gallenkoliken hatten, in den 24 Monaten des Beobachtungszeitraums ohne Operation erneut Beschwerden entwickelten [122]. Das jährliche Komplikationsrisiko liegt dabei mit 1-2% sehr viel höher als bei asymptomatischen Patienten [1, 8, 93].

Zu den häufigsten Komplikationen des Gallensteinleidens zählen die Entwicklung einer akuten Cholezystitis (ca.10% der symptomatischen Patienten) [39], einer CDL (liegt bei ca. 10% der Patienten vor) [11], sowie einer akuten Pankreatitis (8-15% der Patienten mit CDL) [1, 12, 22]. Seltener werden ein Mirizzi-Syndrom, eine cholezystocholedochale Fistel, ein Gallensteinileus oder eine Gallenblasenperforation beobachtet [1, 54]. Diese Komplikationen stellen ernste Krankheitsbilder dar, die mit erhöhter Morbidität und Mortalität einhergehen [54, 79, 89].

1.4.2 Intraoperative Komplikationen

Bei Betrachtung der intraoperativen Komplikationen muss zwischen offenen Operationen und Laparoskopien unterschieden werden. Ein Vergleich beider Verfahren in einer Metaanalyse [62] erbringt keinen signifikanten Unterschied bezüglich Mortalität oder Komplikationsrate. Es zeigt sich allerdings eine deutlich kürzere Verweildauer (VWD) sowie eine kürzere Rekonvaleszenz beim laparoskopischen Verfahren [62]. Während sich gerade in der Anfangszeit der laparoskopischen Cholezystektomie eine erhöhte Inzidenz von Gallengangsläsionen zeigte (0,2-0,8% vs. 0,2-0,3%) [75, 100, 109], deuten Daten aus der neueren Zeit darauf hin, dass diese verfahrensunabhängig bei etwa 0,1-0,4% liegt [15, 28, 62, 127]. Allerdings sind Verletzungen beim laparoskopischen Vorgehen häufig schwerwiegender [74, 84, 108], und im Gegensatz zum offenen Verfahren stehen indirekte Traumen wie etwa eine thermische Schädigung oder eine Fehlplatzierung von Ligaturen im Vordergrund [84]. Der typische Verletzungsmechanismus besteht in einer Verwechslung des Ductus (D.) choledochus mit dem D. cysticus und dessen Verschluss und Durchtrennung [27]. Ursächlich hierfür können anatomische Varianten des Verlaufs des DHC und des D. cysticus sein (z.B. Abgang aus dem D. hepaticus dexter). Gefäßverletzungen entstehen zusätzlich häufig im Rahmen von Gallengangsverletzungen [19]. Intraoperative Blutungen stammen häufig aus den epigastrischen Gefäßen, der Arteria (A.) cystica oder dem Leberbett [75]. Die seltene Pfortaderverletzung stellt eine vital bedrohliche Komplikation dar [36]. Die klassische Aufteilung der A. hepatica propria in einen Ramus (R.) dexter und R. sinister findet sich bei etwa 55% der Menschen [17]. Eine von der A. mesenterica superior entspringende rechte A. hepatica, wie sie bei etwa 17% der Menschen akzessorisch und bei 12% als alleinige Versorgung des rechten Leberlappens vorkommt, birgt das Risiko, aufgrund ihres Verlaufs dorsal des DHC durchtrennt zu werden [80]. Die A. cystica liegt in 75% der Fälle einzeln vor, kann aber auch als Doppelanlage auftreten. Normalerweise entspringt sie aus dem R. dexter der A. hepatica propria, kann aber auch aus der A. hepatica propria (1%) selbst, dem R. sinister der A. hepatica propria (5%) oder aus der A. gastroduodenalis (4%) entspringen. Anatomische Variationen können das Risiko für akzidentelle Verletzungen der Gallengänge und Gefäße deutlich erhöhen, wenn sie vom Operateur unerkannt bleiben [17]. Eine

Unkenntnis der anatomischen Varianten, eine unzureichende anatomische Darstellung der Strukturen, z.B. aufgrund von Verwachsungen, sowie ein zu später oder nicht erfolgter Umstieg zum offenen Verfahren stellen Quellen von Komplikationen beim laparoskopischen Verfahren dar [84].

1.4.3 Postoperative Komplikationen

1.4.3.1 Frühe Komplikationen

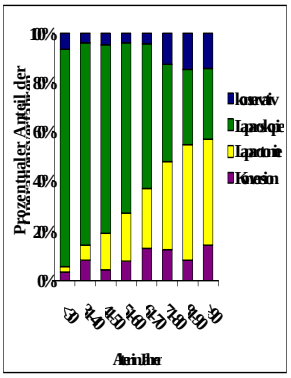
Verletzungen des Gallengangssystems werden - obwohl intraoperativ entstanden - häufig erst postoperativ erkannt. Bei einliegender Drainage kann austretende Gallenflüssigkeit auf eine Cysticusstumpfinsuffizienz, oder eine iatrogene Gallengangs-verletzung hinweisen und eine Reexploration unumgänglich machen [36, 75, 109].

Allgemeine postoperative Folgeerkrankungen, wie etwa eine Pneumonie, eine respiratorische Insuffizienz, ein septischer Schock sowie kardiovaskuläre oder cerebrovaskuläre Komplikationen kommen beim laparoskopischen Verfahren seltener vor als beim offenen Verfahren (2,2% vs. 6,8%) [62]. Wundinfektionen stellen die häufigste Komplikation dar, Chuang et al. [23] haben als signifikante Risikofaktoren u. a. eine Operationsdauer über 120 Minuten, höheres Alter, männliches Geschlecht, eine gestörte Glukosetoleranz, sowie eine akute Cholezystitis identifiziert. Bei der offenen Cholezystektomie zeigte sich im Vergleich zum laparoskopischen Vorgehen eine erhöhte Rate an Wundinfektionen (14,4 vs. 1,4%) [23].

1.4.3.2 Späte Komplikationen

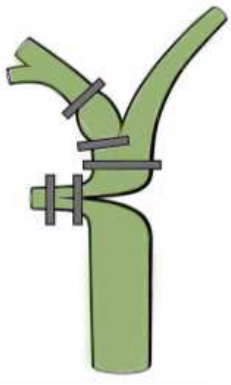
Thermische Schäden können sich erst nach Monaten oder Jahren durch Strikturen bemerkbar machen. Die Therapie muss immer dem individuellen Verletzungsausmaß angepasst sein, hierfür ist eine korrekte Einteilung der Gallengangsverletzungen Vorraussetzung. Neuhaus et al. haben eine Klassifikation der iatrogenen Gallengangsverletzungen entwickelt, die diese in 5 Gruppen (A-E) unterteilt [84]. Diese ist in Abbildung 1 graphisch dargestellt.

Typ A Periphere Galleleckage (mit Verbindung zum Hauptgallengang)



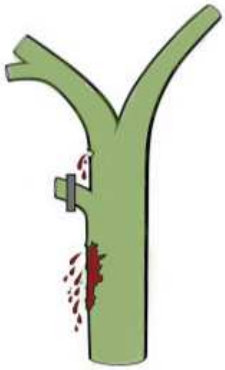
A1: Cysticusleckage
A2: Leckage im Gallenblasenbett

Typ B: Okklusion ohne Verletzung des DHC (z.B. Clip)



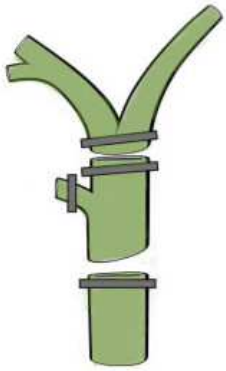
B1: Inkomplett
B2: Komplett

Typ C: Tangentiale Verletzung des DHC (Kontinuität erhalten)



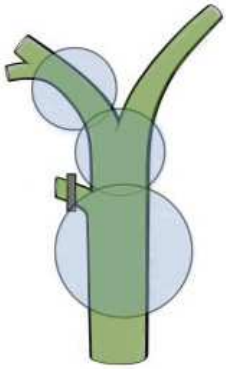
C1: kleine punktförmige Läsion (<5mm)
C2: ausgedehnte Läsion (>5mm)

Typ D: Komplette Durchtrennung des DHC



D1: ohne Defekt
D2: mit Defekt

Typ E: Stenosen des DHC



E1: DHC kurz, ringförmig (<5mm)
E2: DHC langstreckig (>5mm)
E3: Hepaticusgabel
E4: Rechter Haupt-/Segmentgallengang

Abbildung 1: Einteilung iatrogener Gallengangsverletzungen nach Neuhaus et al. [84]

1.5 Fragestellung

Zu den Risiken der CCE und der damit verbundenen Morbidität und Mortalität wurden in der Vergangenheit zahlreiche Studien durchgeführt [62, 64, 75, 108-109]. Obwohl es sich bei der operativen Therapie des Gallensteinleidens insgesamt um ein risikoarmes Verfahren mit einer geringen Mortalität handelt - beim laparoskopischen Verfahren liegt sie unter 1% [25, 75, 119] - gibt es auch komplizierte Verläufe, die eine intensivierte postoperative Therapie nötig machen und im Einzelfall zum Tode des Patienten führen können [25]. Ein erhöhtes Risiko zu versterben beschreiben Dolan et al. in einer retrospektiven Studie für Patienten, welche die Faktoren höheres Alter, männliches Geschlecht, Nierenversagen, Herzversagen oder Erkrankungen der Leber aufweisen [25]. Intra- oder postoperative Komplikationen erhöhen häufig die Morbidität der Patienten (Schmerzen, Wundheilung, Länge des stationären Aufenthaltes, Dauer der Arbeitsunfähigkeit) und führen zu einem Anstieg der Behandlungskosten [92].
Die Einhaltung diagnostischer und therapeutischer Standards wird in Deutschland im Rahmen der Qualitätssicherung für praktisch jede Cholezystektomie systematisch dokumentiert und ausgewertet [15]. Die dabei erfassten Daten sind jedoch nicht ausreichend, um zum Beispiel die Frage zu beantworten, wie der behandelnde Arzt zum frühestmöglichen Zeitpunkt (zum Beispiel bei Aufnahme ins Krankenhaus) anhand der ihm vorliegenden, meist unvollständigen Informationen (Anamnese, klinische Untersuchung, Sonographie, Labordiagnostik) bereits bestimmte individuelle Risiken erkennen und die diagnostischen und therapeutischen Weichen mit dem Ziel der Risikominimierung stellen kann. Oftmals unterscheiden sich Patienten, die ein erhöhtes Risiko für Komplikation aufweisen, bei Aufnahme scheinbar nicht von solchen, bei denen ein absolut komplikationsloser Verlauf folgt. Eine von Kama et al. durchgeführte Studie befasste sich mit der Entwicklung eines Risikoscores für prädiktive Faktoren, die zu einer Konversion führen. Beschrieben wurden Einflussfaktoren wie Geschlecht, Alter, Abwehrspannung, frühere abdominelle Operationen und das Vorhandensein einer akuten Cholezystitis [56]. Jedoch liegt nach unserem Wissen aktuell keine Untersuchung zum Einfluss von Komorbiditäten auf den perioperativen Verlauf vor (Medline Recherche mit den Suchbegriffen „cholecystectomy“, „risk“,

„complication“). Weiterhin ist eine Einschätzung des Risikopotentials basierend auf den Aufnahmebefunden in der Literatur nicht beschrieben.

Die vorliegende Untersuchung wurde deshalb mit dem Ziel durchgeführt, das untersuchte Patientenkollektiv in einer ausführlichen deskriptiven und univariaten Analyse genau zu charakterisieren, um Faktoren für eine verlängerte VWD, intra- und postoperative Komplikationen sowie das Versterben der Patienten zu ermitteln. Hauptziel war die Identifizierung von Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf mit Todesfolge mittels multipler Regression und die Entwicklung eines einfachen Risikoscores zur Quantifizierung des individuellen Risikos. Wir wollten weiterhin feststellen, ob durch frühzeitige Erkennung von Risikopatienten bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme die Weichen für die weitere Therapie (z.B. Zeitpunkt der OP, Art der OP, postoperative Überwachung) gestellt werden können.

2 Patienten und Methodik

2.1 Studienklassifikation, Datenschutz und Bias-Minimierung

Die vorliegende Untersuchung wurde als retrospektive Beobachtungsstudie durch Datenerhebung im Zeitraum vom 1.12.2007 – August 2008 durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum begann am 01.01.2001 und endete am 16.07.2008. Die Erfassung der Patienten aus der Datenbank des Universitätsklinikums Ulm erfolgte nicht namentlich, sondern mittels einer eigens entwickelten Verschlüsselung, so dass in der weiteren Bearbeitung der Datenschutz entsprechend den Richtlinien des Landes Baden-Württemberg stets gewahrt war.
Maßnahmen zur Bias-Minimierung bestanden in der Erfassung zahlreicher Kovariablen (z.B. Komorbiditäten, mehrfache Labordiagnostik), sowie der Ermittlung ihrer Kreuzkorrelationen, des Weiteren in der Festlegung von Schwellenwerten und Intervallen für skalare Daten (z.B. Zeitvariablen) vor der Datenerhebung, sowie in einer umfassenden deskriptiven und univariaten Analyse der erhobenen Daten.
Patienten mit einer Gelegenheits-CCE, also Patienten die eine Cholezystektomie im Rahmen einer anderen Operation erhielten (z.B. i.R. einer explorativen Laparotomie) wurden aufgrund der zahlreichen Einflussfaktoren, die durch den Haupteingriff terminiert waren, aus der statistischen Analyse ausgeschlossen (N=42). In der deskriptiven Analyse sind sie, zur genauen Charakterisierung des Patientenkollektivs, noch vertreten.

2.2 Patienten

2.2.1 Einschlusskriterien

Alle Patienten, die das 18. Lebensjahr vollendet hatten, und im Zeitraum vom 01.01.2001 – 16.07.2008 aufgrund einer Cholezystolithiasis, Choledocholithiasis, Cholezystitis oder eines Gallenblasenkarzinoms (ICD 10 Diagnosen K80-83 und C23) in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm stationär (länger als 24 Stunden) behandelt wurden oder innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme verstarben, wurden in die Datenerhebung eingeschlossen.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten, bei denen eine Cholezystektomie in einem externen Krankenhaus durchgeführt wurde, eine Cholangitis ohne o.g. Diagnosen vorlag, sowie eine Cholezystektomie als Teil einer anderen Operation (z.B. Whipple - OP) erfolgte, wurden aus der weiteren Untersuchung ausgeschlossen.
Patienten, die mehrmals aufgrund derselben Diagnose stationär aufgenommen wurden, sind als Wiederkehrer gekennzeichnet und bei der statistischen Auswertung nur einmal eingeschlossen worden.
Die Daten wurden retrospektiv anhand der Patientendatenbank des Universitätsklinikums Ulm erfasst.

2.3 Indikationen

Indikationen für die elektive Operation waren eine symptomatische CCL, mit oder ohne stattgehabter Cholezystitis, eine Choledocholithiasis, Gallenblasenpolypen wie oben beschrieben oder eine sonografisch ermittelte Porzellangallenblase. Die Patienten wurden standardmäßig am Tag vor der Operation aufgenommen.
Die Indikation für die notfallmäßige CCE wurde individuell gestellt. Zu den Krankheitsbildern, die keinen Aufschub der Operation zulassen, zählen u.a. ein akutes Abdomen infolge einer perforierten Gallenblase, ein Gallenblasenempyem oder Anzeichen einer Sepsis oder Peritonitis.
Eine Notfallaufnahme ohne sofortige OP - Indikation bestand bei Vorliegen einer Cholezystitis oder Cholestase ohne klinische Zeichen eines akuten Abdomens, einer schweren systemischen Entzündung oder einer anderen Komplikation. Bei der Cholezystitis und konservativem Vorgehen bestand die Therapie zunächst in der Gabe von Analgetika, Antibiotika sowie Nahrungskarenz und Infusionstherapie. Bei Verdacht auf eine Choledocholithiasis (Ikterus, erhöhtes Bilirubin, γ-GT und Lipase Werte) wurde eine endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) mit ggf. Steinextraktion, Papillotomie oder Stenteinlage veranlasst.
In beiden Fällen ist eine frühelektive oder elektive Operation indiziert, in einigen Fällen blieben die Patienten allerdings auch ohne Operation beschwerdefrei oder wurden zu einem späteren Zeitpunkt operiert.
In Abbildung 2 ist der Behandlungsalgorithmus dargestellt.

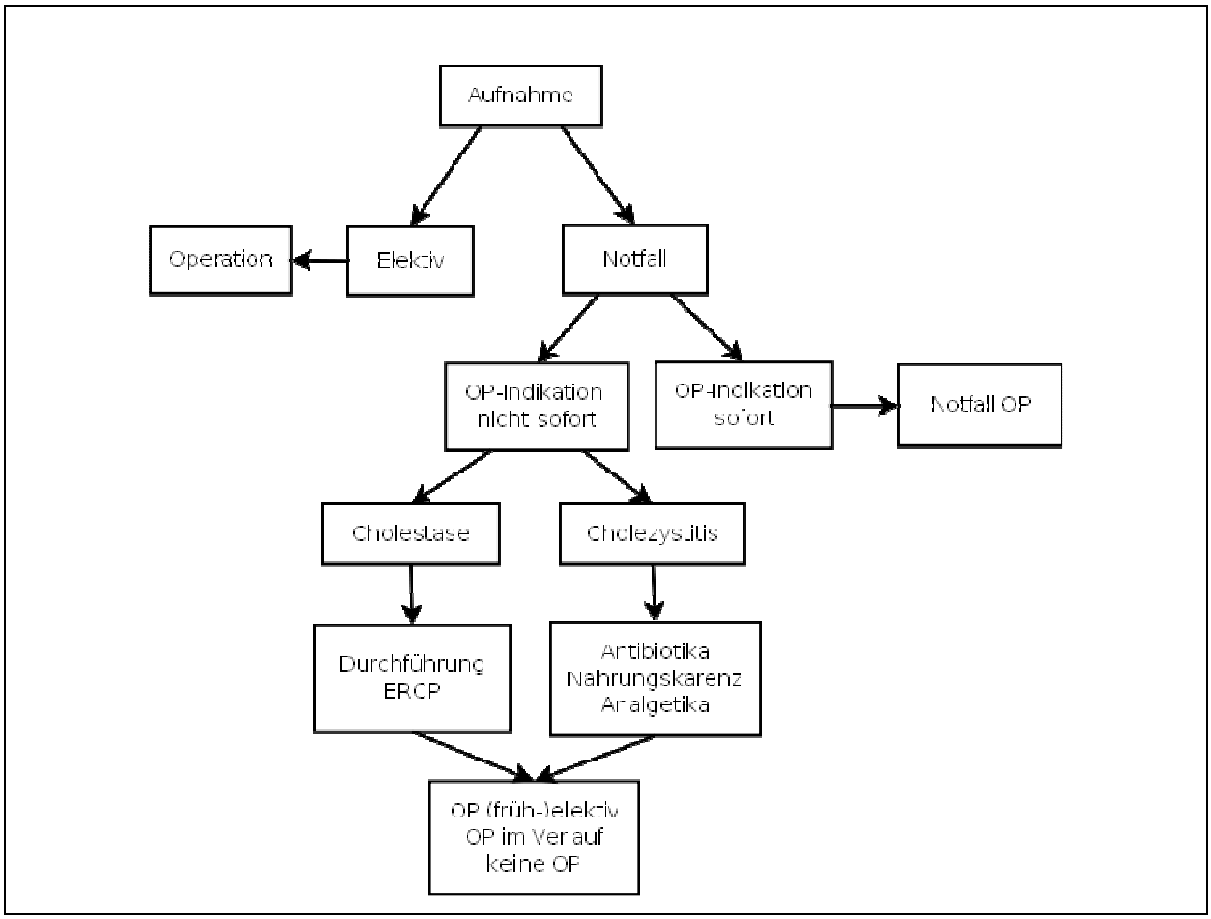


Abbildung 2: Flussdiagramm des Standardalgorithmus nach Aufnahme bei Patienten mit Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholezystitis/Cholelithiasis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm.

2.4 OP-Vorbereitung

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes wurde bei jedem Patienten eine Anamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung durchgeführt (Ganzkörperstatus und symptomatische Untersuchung). Außerdem wurden folgende Laborparameter routinemäßig erfasst: Kleines Blutbild, Elektrolyte, CRP, Gerinnungsparameter, Gesamt-Bilirubin, γ- GT und Alkalische Phosphatase zum Ausschluss einer Cholestase sowie die Lipase zum Ausschluss einer biliären Pankreatitis. Eine Abdomensonographie oder eine Computertomographie (CT) wurde zur Sicherung der Diagnose immer durchgeführt. Eine Gastroskopie erfolgte bei vorliegen einer entsprechenden Indikation vor der Operation im Krankenhaus, oder wurde vom Hausarzt extern veranlasst. Dies ist von großer

Bedeutung, wenn den Beschwerden auch eine andere Ursache zugrunde liegen könnte (z.B. Gastritis, Ulcus ventriculi et duodeni).

2.5 Operationsdurchführung

2.5.1 Allgemeine Vorbereitungen

Vor jedem Eingriff fand eine ausführliche, ärztliche Aufklärung des Patienten über die Notwendigkeit und die Risiken des Eingriffs statt.
Zur OP – Vorbereitung erfolgten ein EKG und eine Röntgen-Thorax-Aufnahme bei allen Patienten, die über 60 Jahre alt waren oder bei denen kardiopulmonale Risikofaktoren bekannt waren. Weitere Untersuchungen wurden vom prämedizierenden Anästhesisten angeordnet. Zudem wurde Blut zur Blutgruppenbestimmung abgenommen und, bei einer geschätzten Wahrscheinlichkeit einer intra- oder postoperativen Transfusionspflicht von größer als 10%, zur Kreuzung und Bereitstellung blutgruppengleicher Erythrozyten-konzentrate (EK) in das Transfusionslabor eingesandt. Über das Transfusionsrisiko wurde der Patient entsprechend den Transfusionsrichtlinien des Landes Baden-Württemberg gesondert aufgeklärt.
Sofern Hinweise für ein akutes entzündliches Geschehen vorlagen (Fieber, sonographischer Befund einer Cholezystitis, erhöhte laborchemische Entzündungsparameter) wurde mit einer kalkulierten Antibiose mittels Piperacillin/Combactam 4,5/1,5g 3x täglich i.v. oder Ceftriaxon 2g einmal täglich i.v. und Metronidazol 500mg 3x täglich i.v. begonnen. Bei anamnestisch bekannten Allergien gegen diese Wirkstoffe kamen alternative Wirkstoffgruppen, z.B. Chinolone, zum Einsatz.
Vor dem Hautschnitt erfolgte in jedem Fall die Gabe einer single-shot Antibiose (standardmäßig Ceftriaxon 2g und Metronidazol 500mg i.v.), vorausgesetzt, es lagen keine Kontraindikationen vor (z.B. Allergien) und der Patient hatte noch kein Antibiose - Regime.
Bei Anhalt für eine Infektion wurde zudem ein Abstrich der Gallenflüssigkeit zur mikrobiologischen Untersuchung eingesandt.

Eine histologische Aufarbeitung der entnommenen Gallenblase fand in allen Fällen statt, die intraoperative Anforderung eines Schnellschnittes nur bei Malignomverdacht.

2.5.2 Operationstechnik

2.5.2.1 Offene Cholezystektomie

Für die ausführliche Beschreibung der Operationstechnik sei an dieser Stelle auf einen OP-Atlas wie z.B. Clavien: „Atlas of Upper Gastrointestinal and Hepato-Pancreato-Biliary Surgery“ [33] verwiesen.
Das antegrade Vorgehen mit initialem Darstellen und proximalen Ligieren von A. cystica und D. cysticus wurde bevorzugt, bei Verwachsungen fand jedoch auch das retrograde Vorgehen mit initialem Herauslösen der Gallenblase und anschließender Ligatur der beiden Strukturen Anwendung. Die Einlage von zwei Easy-Flow-Drainagen in das Wundbett erfolgte standardmäßig. Diese wurden mittels Nähten an der Haut fixiert.

2.5.2.2 Laparoskopische Cholezystektomie

Ebenso sei hier auf einen OP-Atlas verwiesen, beispielsweise Mac Fadyen: „Laparoscopic surgery of the Abdomen“ [87].
Sofern intraoperativ die Gallenblase akzidentell eröffnet worden war, wurden die in die Bauchhöhle entleerten Steine aufgesucht und geborgen, die Gallenflüssigkeit großzügig ausgespült und eine Silikondrainage in das Gallenblasenbett eingelegt und über den rechts lateralen Zugang ausgeleitet.

2.5.2.3 Konversion

Eine Konversion wurde durchgeführt, wenn ein sicheres laparoskopisches Vorgehen nicht möglich war, bzw. wenn intraoperative Komplikationen ein Umsteigen unumgänglich machten. Ersteres war z.B. bei Adhäsionen oder einer nicht eindeutigen Darstellung der Anatomie der Fall, letzteres z.B. bei stärkeren Blutungen oder Gallengangsverletzungen.

2.5.2.4 Choledochusrevisionen

Indikationen für Choledochusrevisionen:

- Unsichere Identifizierung von D. cysticus und DHC, z.B. bei anatomischen Variationen, entzündlichen Verwachsungen, Mirizzi Syndrom u.a.
- Verdacht auf oder Nachweis einer intraoperativen Choledochusverletzung
- V.a. Choledocholithiasis

Diese wurde offen-chirurgisch durchgeführt, gegebenenfalls nach Konversion vom laparoskopischen zum offenen Verfahren.
Eine Cholangiographie erfolgte, sofern möglich, durch die Sondierung des D. cysticus. Ein T-Drain wurde immer eingelegt, und zwar distal des zuvor ligierten D. cysticus. Dieses wurde nach frühestens zehn Tagen postoperativ, nach Durchführung einer Cholangiographie über das T-Drain, entfernt. In diesem Fall wurden die eingelegten Easy-Flow-Drainagen erst nach T-Drain-Zug entfernt, ansonsten am ersten oder zweiten postoperativen Tag.

2.6 Datenerfassung und statistische Auswertung

2.6.1 Variablen

2.6.1.1 Aufnahme

- Aufnahmedatum
- Aufnahmemodus der Patientenverwaltung (Notfall ja/nein)
- Zuweisungsmodus: durch Hausarzt, andere Abteilung, anderes Krankenhaus
- Verweildauer in Tagen (Aufnahme- und Entlasstag zählten als jeweils ein Tag)

2.6.1.2 Patientenbezogene Daten

- Alter (in Jahren)
- Geschlecht

- Schwangerschaft
- BMI (body-mass-index = Gewicht/(Größe in m)²)
- Tod (ja/nein; Tage nach Aufnahme)
- Vorerkrankungen: Diabetes mellitus (DM), Koronare Herzkrankheit (KHK), Lungenarterienembolie (LAE), Leberzirrhose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Myokardinfarkt (MI), Vorhofflimmern (VHF), Tumorerkrankung, Gastritis, Nephrolithiasis, Divertikulitis, Z.n. Cholezystitis, CCL, CDL, biliärer Pankreatitis, ERCP, Voroperationen im Abdomen (Unterteilung in laparoskopisch/offen sowie in Quadranten).
- Medikamente: Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel, Marcumar, Heparin
- Schmerzanamnese: Angaben über Lokalisation, Intensität und Charakter des Schmerzes.
- Vegetative Anamnese: Übelkeit, Erbrechen, Fieber (>38° Celsius), Obstipation, Durchfall
- Körperliche Untersuchung: Lokalisation des Druckschmerzes, Abwehrspannung, Ikterus, Exsikkose, Aszites.
- Intervall von Schmerzbeginn bis zur Aufnahme bzw. Operation

2.6.1.3 Diagnostik

- Sonographie: CCL, CDL, Wandverdickung (>3mm), Dreischichtung, perizystische Flüssigkeit, Gallenblasenhydrops, freie Flüssigkeit im Abdomen.
- Computertomographie: CCL, CDL, Cholezystitis, Wanddicke, freie Flüssigkeit, freie Luft, Pankreatitis, Ileus, Tumor
- Gastroskopie (wenn indiziert): Varizen, Reflux, axiale Hernie, Korpusgastritis (KG), Antrumgastritis (AG), Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi, Helicobacter pylori
- ERCP (wenn indiziert): CCL, CDL, Steinextraktion, Papillotomie, Komplikationen (Blutung, Perforation).
- Labor:

- Blutbild: Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hk)
- Gerinnungsparameter: Quick, partielle Thromboplastinzeit (PTT)

- Elektrolyte: Natrium, Kalium (mmol/l)
- Cholestaseparameter: γ-GT, AP (U/l), Bilirubin gesamt (µmol/l).
- Leberenzyme: AST, ALT (U/l)
- Pankreasenzyme: Lipase
- Entzündungsparameter: Leukozyten, CRP (mg/dl)

2.6.1.4 Operationsbezogene Variablen

- Operation oder konservatives Vorgehen
- Angewandtes OP-Verfahren (laparoskopisch, offen, Konversion)
- Bei Konversion Angabe von Gründen: Adhäsionen, Blutung, Anatomie, DHC Läsion
- OP-Dauer (Minuten)
- Intraoperative Komplikationen: Blutung, Tod, D. cysticus Verletzung, DHC-Verletzung, Leberverletzung, Steinverlust, Gallenblaseneröffnung, Darmverletzung, Gallensteinileus

2.6.1.5 Postoperative Parameter

- Komplikationen:

Blutung, obere gastrointestinale (GI) Blutung, Wundinfektion, Relaparotomie, CDL, Pankreatitis, ERCP, Pneumonie, tiefe Beinvenenthrombose (BVT), LAE, MI, VHF, persitierender Schmerz, Ikterus, Abszess, Biliom, Peritonitis, Gallenfistel, DHC - Obstruktion, akutes Nierenversagen (ANV), Tod, Sepsis.

- Histologie:

Nachweis einer CCL, CDL, Cholezystitis (akut/chronisch), Gallenblasenperforation, Gallenblasenempyem, Karzinom

- EK, Fresh Frozen Plasma (FFP), Thrombozytenkonzentrate (TK) (jeweils Anzahl der verbrauchten Einheiten)
- Kostaufbau in Tagen (1. Tag mit Schonkost: Tee, Suppe, Joghurt, Zwieback)
- Aufenthalt Intensivstation in Tagen (einschließlich Aufnahme- und Verlegungstag)

- Aufenthalt chirurgische Wachstation in Tagen (einschließlich Aufnahme- und Verlegungstag)
- Angewandte Antibiotika und Dauer der Antibiose in Tagen

  (1 Tag = single-shot Antibiose)

2.6.2 Statistische Auswertung

2.6.2.1 Deskriptive Statistik

Zur Beschreibung und Einordnung des Patientenkollektivs wurden für die wesentlichen demographischen, diagnostischen und therapeutischen Parameter die grundlegenden statistischen Kennziffern (Mittelwert, Standardabweichung) für die einzelnen Therapiegruppen (konservativ, primär offen, laparoskopisch, Konversion) berechnet. Je nach Verteilung der Werte wurden auch die in 2.6.2.2 erwähnten Testverfahren (t-Test, MWU-Test, exakter Test nach Fisher und Yates) angewandt. In dieser Analyse waren – wenn nicht anders angegeben – die Gelegenheits–CCE mit eingeschlossen.

2.6.2.2 Univariate Analyse

Mit dem Ziel, wichtige statistische Zusammenhänge zwischen Ausgangsparametern und Zielvariablen festzustellen, wurden in Abhängigkeit des Messniveaus verschiedene statistische Testverfahren angewandt. Um die zentralen Tendenzen von skalaren, nicht normalverteilten Variablen in unterschiedlichen Kategorien (z.B. Mann/Frau) auf signifikante Unterschiede hin zu vergleichen, wurde der Mann-Whithney-U-Test (MWU-Test) durchgeführt, lag eine Normalverteilung vor, der t-Test nach Student. Für den Vergleich kategorialer Variablen fand der Chi-Quadrat-Test (χ^2-Test) bzw. der exakte Test nach Fisher und Yates Anwendung, bei zwei skalaren Variablen die Rangkorrelation nach Spearman. In Tabelle 1 sind die Verfahren in Abhängigkeit des Messniveaus der Variablen nochmals aufgeführt.

Tabelle 1: Angewandte statistische Testverfahren in Abhängigkeit des Messniveaus der Variablen

Variable	**Angewandter Test**
Variable 1: Skalar **Variable 2: Skalar**	Rangkorrelation nach Spearman
Variable 1:Skalar **(nicht normalverteilt)** **Variable 2: Kategorial**	Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test)
Variable 1: Skalar **(normalverteilt)** **Variable 2: Kategorial**	t-Test nach Student
Variable 1: Kategorial **Variable 2: Kategorial**	Kreuztabelle mit χ^2-Test, exakter Test nach Fisher und Yates

2.6.2.3 Multiple Regression auf das Versterben im Krankenhaus

Die Untersuchung des unabhängigen Einflusses von Faktoren auf das Versterben erfolgte mittels multipler logistischer Regressionsanalyse.

Dafür wurden zunächst alle einzelnen Variablen, welche einen univariaten Einfluss auf das Versterben zeigten, gemeinsam in einem (maximalen oder initialen) Regressionsmodell untersucht. Anschließend wurde mit der Methode der Backward-Selection das Modell auf diejenigen Variablen reduziert, die tatsächlich einen unabhängigen Einfluss auf das Versterben haben. Es ließen sich drei verschiedene Modelle entwickeln, die diagnostische Wertigkeit der Modelle wurde wie folgt ermittelt:

Für jedes Modell wurde eine ROC-Kurve (receiver operated characteristics-Kurve) erstellt, und zwar durch Berechnung der Regressionskoeffizienten des jeweiligen Modells an bis zu 100 zufällig generierten Modellkohorten (2/3 der Patienten) und durch Berechnung der erwarteten jeweiligen Sterbewahrscheinlichkeit in den entsprechenden Testkohorten (1/3 der Patienten). Aus den jeweiligen ROC-Kurven jeder Simulation wurden eine mittlere ROC-Kurve und der Mittelwert der AUC berechnet.

2.6.2.4 Score-Entwicklung

Als Grundlage zur Entwicklung des Risikoscores dienten die mittels multipler Regression berechneten Koeffizienten. Aufgrund des Verhältnisses der Koeffizienten zueinander wurden Punktewerte vergeben, mit Hilfe derer der Score berechnet werden kann. Es wurden entsprechend den drei entwickelten Modellen drei verschiedene Scores berechnet. Nach Bildung der ROC-Kurven wurde der Score mit der höchsten AUC für das weitere Vorgehen verwendet. Es erfolgte die Berechnung des Score-Wertes für jeden einzelnen Patienten. Um einen Cut-off-Wert zur Diskriminierung zwischen High-Risk und Low-Risk Patienten bestimmen zu können, wurde bei verschiedenen Punkte Werten die Sensitivität und Spezifität ermittelt. Der Cut-off wurde bei dem Punktewert mit dem höchsten Youden-Index (Summe aus Sensitivität und Spezifität) angesetzt.

2.6.3 Datenerfassung und Software

Die Erfassung der Daten erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel (Microsoft Corporation, USA). Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS für Windows Version 18.0 (SPSS Inc., USA) durchgeführt. Das statistische Programmpaket R [95] mit den Packages „Rcmdr“ [37] und „ROCR“ [112] wurde für folgende Methoden angewandt: Multiple Regressionsanalyse und ROC-Kurven.

Bei allen statistischen Testverfahren wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 vorausgesetzt. Lediglich bei der multiplen Regression wurde ein Signifikanzniveau von 0,2 festgesetzt, um etwaige Haupteffekte nicht zu früh aus dem Modell zu entfernen. Die Datenerfassung erfolgte mittels der Patientendatenbank der Universität Ulm. Die entsprechenden Patienten wurden anhand der dokumentierten ICD-Diagnosen ermittelt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Zur Charakterisierung des Patientenkollektivs wurde eine deskriptive statistische Auswertung der Daten durchgeführt. Insgesamt 1070 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.
Eine laparoskopische CCE fand bei 682 Patienten (63,7%) statt, eine primär offene Operation bei 222 Patienten (20,7%) und bei 94 Patienten (8,8% aller Patienten) erfolgte eine Konversion. 72 Patienten (6,7%) wurden rein konservativ therapiert.

3.1.1 Epidemiologie

3.1.1.1 Alter und Geschlecht der Patienten

In die Studie wurden 401 Männer (37,5% aller Patienten) im Alter von 18 bis 92 Jahren und 669 Frauen (62,5% aller Patienten) im Alter von 18 bis 96 Jahren eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 55 Jahren (Standardabweichung SD 18) und damit unter dem der Männer mit 58 Jahren (SD 15, p~0,003 MWU-Test, keine Normalverteilung bei weiblichem Geschlecht). Die Verteilung der Patientenzahlen über die Altersklassen ist in Abbildung 3 dargestellt.

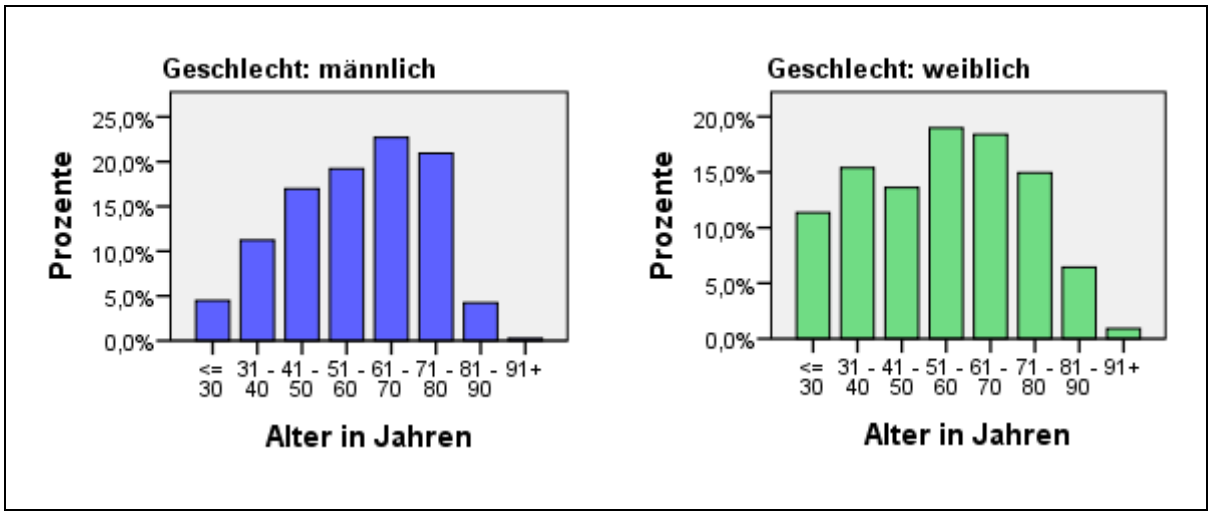


Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten die wegen einer Cholelithiasis/Cholezystitis operativ oder konservativ in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008 behandelt wurden, nach Geschlechtern getrennt.

Es zeigt sich, dass bei beiden Geschlechtern die meisten Patienten in den Altersgruppen von 50 bis 80 Jahren therapiert wurden, in höheren Altergruppen sinkt die Zahl der Patienten deutlich ab. Bei den Männern liegt der Anteil der Patienten in jüngeren Altersgruppen (<30 bis 40 Jahre) deutlich unter dem der Frauen.

3.1.1.2 Verweildauer

Der Mittelwert für die Verweildauer lag bei 10 Tagen (Median 7 Tage, 5% Perzentile 3 Tage, 95% Perzentile 29 Tage. Minimum ein Tag, Maximum 196 Tage).

Die Verteilung über die einzelnen Verfahren zeigt Abbildung 4.

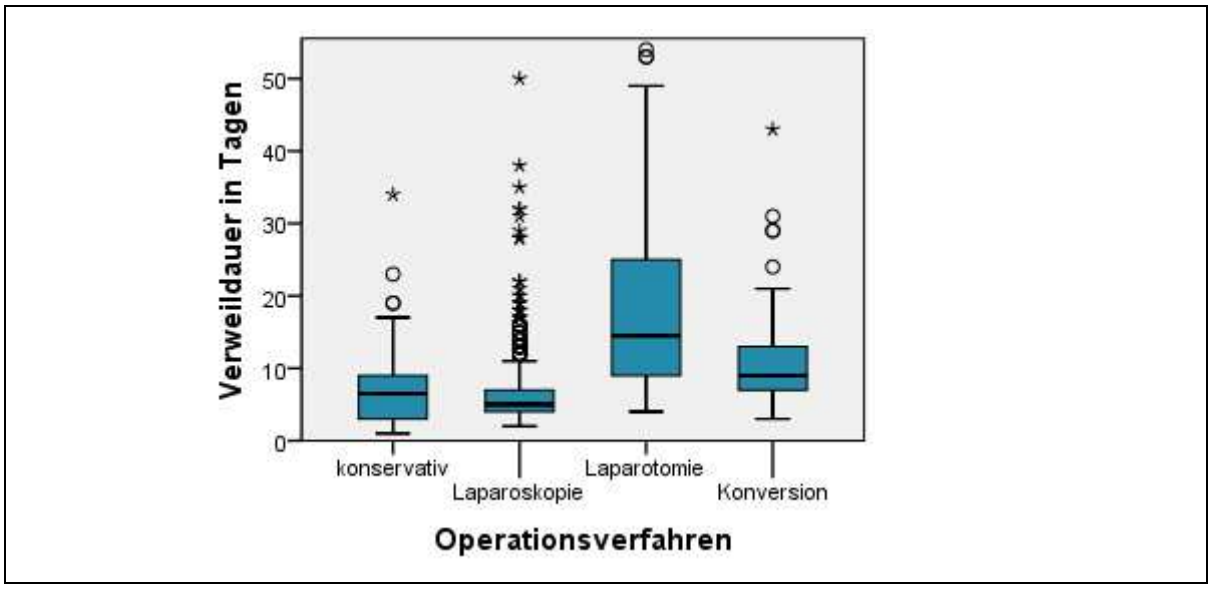


Abbildung 4: Box-Whisker-Plot der Verweildauer in Abhängigkeit vom angewandten Verfahren bei Patienten mit Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

Es zeigt sich eine signifikant längere Verweildauer bei laparotomierten Patienten, sowohl im Vergleich zur Laparoskopie, wie auch zur Konversion (p~0,001, MWU-Test). Die Verweildauer bei der Konversion ist signifikant länger als bei der Laparoskopie (p~0,001, MWU-Test). Aus Gründen der besseren Darstellbarkeit wurde die Verweildauer nur bis 50 Tage graphisch dargestellt, das Maximum lag bei laparotomierten Patienten bei 196 Tagen.

Die VWD bei Laparotomie-Eingriffen ist signifikant länger als bei der Laparoskopie und der Konversion (p~0,001, MWU-Test). Patienten, bei denen ein Umstieg zum offenen Verfahren erfolgen musste, zeigen eine signifikant längere VWD als solche, bei denen die Operation laparoskopisch beendet werden konnte (p~0,001, MWU-Test). Ein Vergleich der Aufenthaltsdauer aller laparoskopisch begonnenen Operationen (laparoskopisch beendet + Konversion) ergibt eine signifikant kürzere Verweildauer im Vergleich mit offen operierten Patienten (p<0,001, MWU-Test, Median 6d, Mittelwert 7d).

Die Verweildauer in Abhängigkeit vom Alter in den einzelnen Verfahren ist in Abbildung 5 dargestellt. Bei Frauen zeigt sich eine signifikante Korrelation in allen Verfahren mit Ausnahme der Laparotomie, bei Männern lediglich bei der Laparoskopie sowie Laparotomie (Rangkorrelation nach Spearman, Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen siehe Abbildung 5). Bei der Laparoskopie ist deutlich zu sehen, dass bei beiden Geschlechtern die durchschnittliche VWD bis ca. 60 Jahre kaum, darüber jedoch deutlich ansteigt.

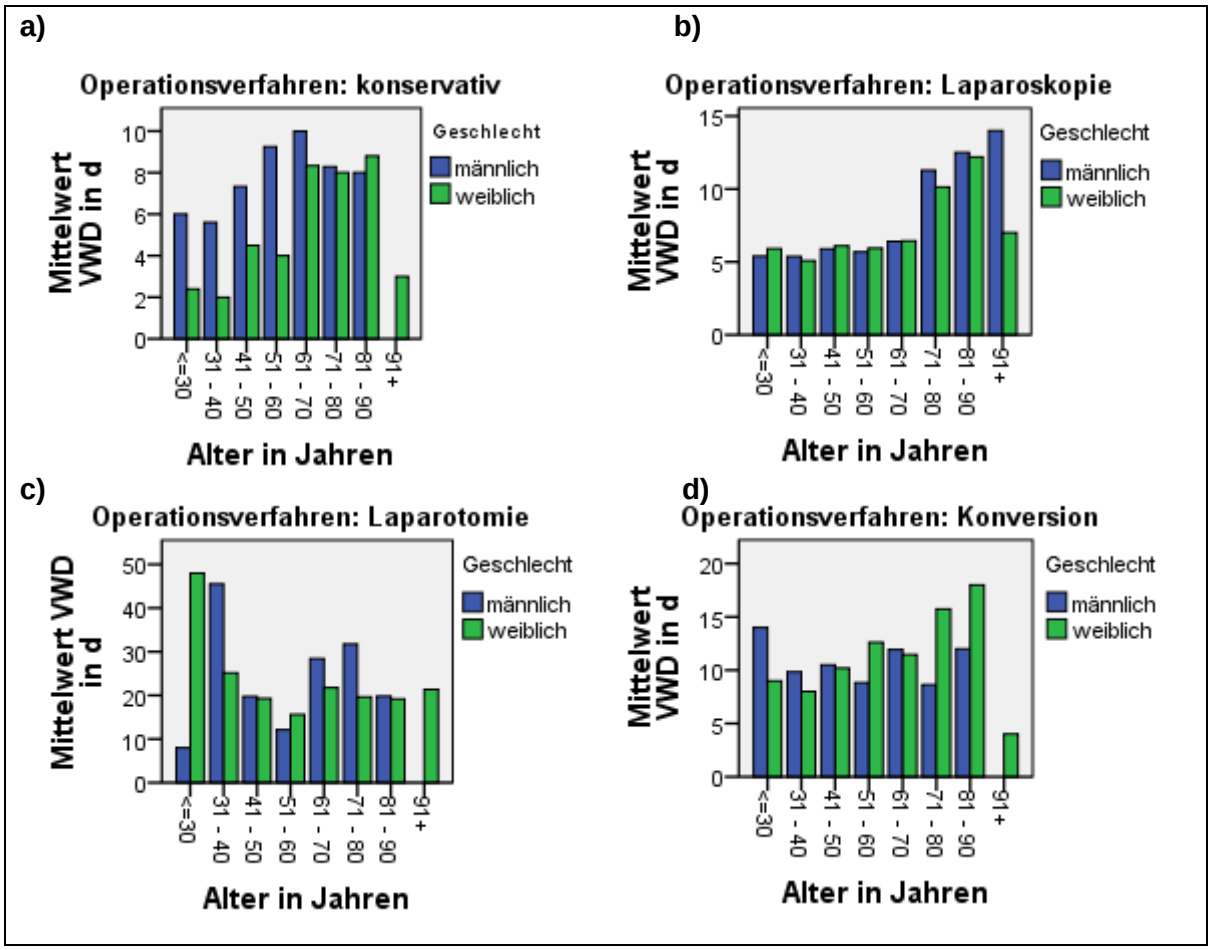


Abbildung 5: **Mittlere Verweildauer (VWD) in Tagen (d) bezogen auf Geschlecht und Altersverteilung bei Patienten mit Cholezystektomie oder konservativer Therapie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.**

a) Es zeigt sich bei konservativ behandelten Frauen bis zur Dekade der 71-80-jährigen eine kürzere VWD, ab 81-Jahren übersteigt sie die der Männer. Korrelationskoeffizient (p-Wert): Frauen: 0,532 (0,002), Männer: 0,085 (0,597)

b) Bei laparoskopisch Operierten ist sowohl das Geschlechterverhältnis als auch die VWD bis zur Altersklasse der 61-70-jährigen nahezu konstant, darüber zeigt sich ein Anstieg der VWD für beide Geschlechter, wobei Männer eine längere Aufenthaltsdauer haben. Erst in der Gruppe der über 90-Jährigen sinkt bei Frauen die mittlere VWD wieder ab. Korrelationskoeffizient (p-Wert): Frauen: 0,306 (<0,001), Männer: 0,321 (<0,001)

c) Die Laparotomiegruppe zeigt bei unter 30-Jährigen Frauen bzw. 31-40 jährigen Männern eine sehr hohe VWD. Zu beachten ist hierbei, dass es insgesamt nur 2 Patienten unter 30 Jahren gab die laparotomiert wurden (1 Mann und 1 Frau). Bei der Gruppe der 31-40 Jährigen lag die VWD bei einem Mann bei 81-Tagen. In den mittleren Dekaden sinkt die mittlere VWD, ab der Altersklasse der 61-70-jährigen steigt sie vor allem bei Männer wieder stark an. Bei 81-90-jährigen verkürzt sich die VWD bei Männern wieder und entspricht in etwa der bei gleichaltrigen Frauen. Korrelationskoeffizient (p-Wert): Frauen: 0,195 (0,055), Männer: 0,318 (0,003)

d) Bei der Konversion steigt die VWD bei Frauen stetig an, lediglich die Gruppe über 90 Jahre weist insgesamt eine kürzere Aufenthaltsdauer auf. Bei den Männern zeigt sich ein Peak in der Altersgruppe unter 30 Jahren. Korrelationskoeffizient (p-Wert): Frauen: 0,392 (0,005), Männer: 0,017 (0,914)

3.1.1.3 Todesfälle

Insgesamt verstarben 15 Patienten (1,4%) während des stationären Aufenthaltes, die klinischen Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Bei zwölf Patienten zeigte sich ein direkter Zusammenhang mit der Erkrankung der Gallenblase, bei drei Patienten (Nr. 1,3 und 5, siehe Tabelle 2) war für den Tod wahrscheinlich eine andere Erkrankung ursächlich. Nach Ausschluss dieser drei Patienten ergibt sich für das laparoskopische Verfahren eine Letalität von 0,1% (N=1), für das offene Verfahren von 3,2% (N=7), für die Konversion zum offenen Verfahren 2,1% (N=2) und für die konservative Behandlung 2,8% (N=2). Diese Unterschiede sind vermutlich nicht auf die Verfahren selbst, sondern auf die Patientenselektion zurückzuführen.

Tabelle 2: Klinische Daten verstorbener Patienten mit Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

DM= Diabetes mellitus, KHK= Koronare Herzkrankheit, VHF= Vorhofflimmern, aHT= arterielle Hypertonie, MOV= Multiorganversagen, ANV= akutes Nierenversagen, MI= Myokardinfarkt, HI= Herzinsuffizienz, NI= Niereninsuffizienz. Legende: VWD = Verweildauer in d, G = Gelegenheitsgallenblasenoperation, N = Notfall, g = Geschlecht, w = weiblich, m = männlich

Nr.	Alter/g	Haupt-diagnose	OP-Verfahren	Ko-morbidität	Komplikation	Todes-ursache	VWD	G	N
1	**81/m**	Perforiertes Bauchaorten-Aneurysma	offen	KHK, VHF	Vorhofflattern, Kammerflimmern	Kammer-flimmern	8	1	1
2	**81/w**	GB Empyem	offen	KHK, HI, terminale NI	Obere GI Blutung post OP, Forrest Ia aus 3 Ulcera duodeni	Hypo-volämer Schock	22	0	1
3	**79/w**	Perforierte Sigmadiverti-kulitis	offen	HI, VHF	Peritonitis, ANV	MOV, Sepsis	25	1	1
4	**63/w**	GB-Perforation, GS - Ileus	offen	DM, VHF, aHt	Blutung, Peritonitis, DHC-Verletzung	Candida-sepsis, MOV	155	0	1
5	**84/m**	Metastasiertes Magen-karzinom, CCE bei Hydrops	offen	VHF	Tumorkachexie Tumoranämie	MOV	27	1	0
6	**93/w**	Akute Cholezystitis	Konversion Wg. Blutung	-	Blutung intraoperativ und postoperativ	Hypovoläm er Schock	4	0	1
7	**72/m**	Gallenblasen-Karzinom	offen	aHt, Z.n. MI	Abszeß	Sepsis, MOV	64	0	1
8	**83/w**	Akute Cholezystitis mit Empyem und Perforation	offen	aHt, DM, VHF	VHF, ANV	Sepsis, MOV	25	0	1
9	**91/w**	CCL	konservativ	k.A.	Akute respiratorische Insuffizienz nach Aspiration bei GI Blutung	Lungen-versagen	3	0	1
10	**80/m**	Gangränöse perforierte Cholezystitis	offen	DM	Blutung, Pneumonie, Pleurafistel, sub-phrenischer Abszess	Sepsis, MOV	17	0	1
11	**75/m**	Biliäre Pankreatitis	konservativ	KHK	k.A.	Sepsis, MOV	1	0	1
12	**58/m**	CCL	Konversion	KHK	MI, ANV	Kardiogen er Schock	3	0	1
13	**77/m**	Nekrotisierende Pankreatitis	offen	VHF	Blutung, Peritonitis	Sepsis, MOV	196	0	1
14	**85/w**	Akute Biliäre Pankreatitis	offen	aHt	Sepsis durch C.perfringens und Candida bei Pankreaskopf-abszeß	Sepsis, MOV	18	0	1
15	**74/w**	CCL, elektiv	Laparos-kopie	KHK, HI, VHF	Ileus und Darmischämie, ANV, offene Dekompression, pulmonale Insuffizienz	Sepsis, MOV	9	0	1

3.1.2 Präoperative Angaben und Befunde

3.1.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

3.1.2.1.1 Art und Lokalisation der Schmerzen

Die Lokalisationsverteilung der Schmerzen ist in Abbildung 6 als Kuchendiagramm dargestellt. Ein Großteil der Patienten (62%) gab einen Schmerz im rechten Oberbauch an, bei 13 % der Patienten wurden Schmerzen im Epigastrium dokumentiert. Eine Ausstrahlung in die rechte Schulter zeigte sich in unserem Patientenkollektiv insgesamt in ca. 2% der Fälle. 7% der Patienten klagten bei ihrer ersten Aufnahme nicht über Schmerzen. Der Schmerzcharakter wurde entsprechend der anamnestischen Angaben der Patienten in „kolikartig“ (58,2%), „ständig“ (25,4%) und „keine Schmerzen“(6,5%) eingeteilt. Bei 106 Patienten (9,9%) lag in den erfassten Anamnesebögen keine Angabe über den Schmerzcharakter vor.

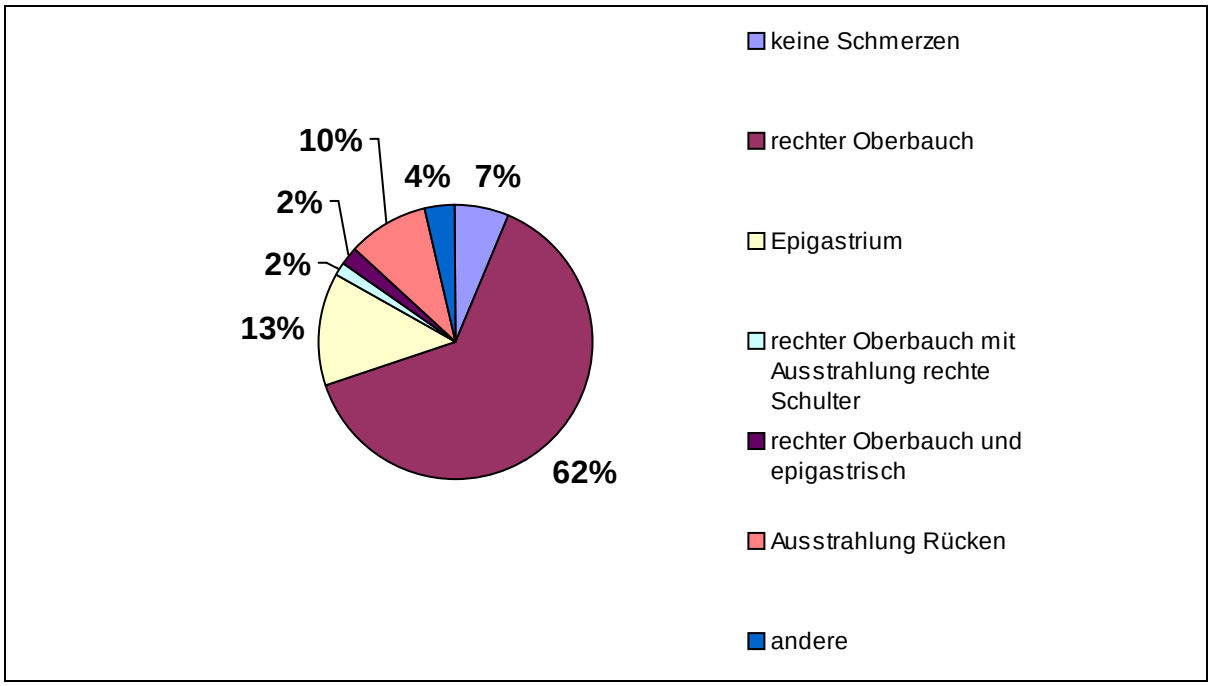


Abbildung 6: Anamnestische Schmerzlokalisation (prozentuale Verteilung) bei Patienten mit Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

62% der Patienten klagten über Schmerzen im Bereich des rechten Oberbauches, Schmerzen im Bereich des Epigastriums waren mit 13% deutlich seltener. Eine Ausstrahlung der Schmerzen in den Rücken wurde bei 10% der Patienten beobachtet. Auffallend ist, dass 7% der Patienten über keinerlei Schmerzsymptomatik berichteten.

3.1.2.1.2 Vegetative Begleiterscheinungen

Bei der Anamnese wurde die Frage nach vegetativen Begleiterscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Obstipation sowie Fieber (>38° Celsius) gestellt. Nur circa ein Viertel der Patienten litt unter Übelkeit und Erbrechen, sehr wenige gaben Obstipation oder Durchfall an (s. Abbildung 7). Diese Zahlen beziehen sich auf das Gesamtkollektiv der aufgenommenen Patienten. Für diese Variablen lag die Zahl fehlender Angaben bei etwa 5% (Übelkeit n=53, 5%, Erbrechen n=52, 4,9%, Durchfall n=51, 4,8%, Obstipation n=52, 4,9%, Fieber n=51, 4,8%). Die Notaufnahme des Hauses, in der die Anamnesebögen auszufüllen waren, stellt eine multidisziplinäre Einheit dar. Vor diesem Hintergrund kann von einer insgesamt guten Dokumentationsqualität ausgegangen werden.

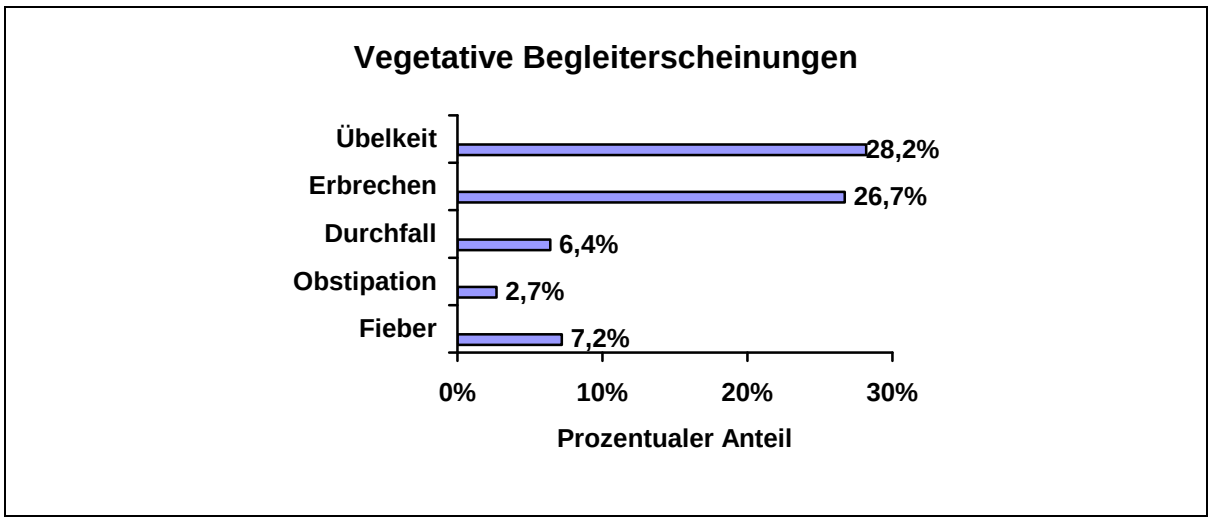


Abbildung 7: Häufigkeit vegetativer Begleiterscheinungen bei Patienten mit Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

Prozentualer Anteil der Häufigkeit am Gesamtkollektiv. Übelkeit und Erbrechen wurde von circa einem Viertel der Patienten angegeben, Durchfall und Obstipation deutlich seltener.

3.1.2.1.3 Komorbiditäten

Zur Erfassung des Einflusses potentieller Risikofaktoren, wie etwa vorhandener Komorbiditäten, wurden deren Häufigkeiten in Tabelle 3 dargestellt und auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „laparoskopisch begonnen“ (Laparoskopie plus Konversion) und primär offen untersucht.

Tabelle 3: Signifikante Unterschiede der Häufigkeiten von Komorbiditäten bei den Therapiegruppen „laparoskopisch begonnen“ und „offen“ bei Patienten mit Cholezystektomie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008. Die Gruppe der primär offen operierten umfasst prozentual mehr Patienten mit Komorbiditäten.

Daten laut Entlassungsbrief und DRG-Kodierung. Differenzen zwischen Gesamt N und Laparoskopisch begonnenen plus offen operierten Patienten ergeben sich daraus, dass die konservativ behandelten Patienten in die Gesamtzahl miteinbezogen sind. N=Anzahl

Komorbidität	Häufigkeit N (%) gesamt	Laparoskopisch begonnen N=776 N (%)	Offen N=222 N(%)	p-Wert Fisher`s exact test
Diabetes mellitus	100 (9,4)	56 (7,2)	37 (16,7)	<0,001
Koronare Herzkrankheit	94 (8,8)	51 (6,6)	35 (15,8)	<0,001
Vorhofflimmern	46 (4,3)	23 (3)	17 (7,7)	0,003
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	32 (3)	24 (3,1)	8 (3,6)	0,414
Z.n. Lungenembolie	8 (0,7)	6 (0,8)	2 (0,9)	0,558
Herzinsuffizienz	44 (4,1)	19 (2,4)	20 (9)	<0,001
Leberzirrhose	11 (1)	3 (0,4)	8 (3,6)	<0,001
Solider Tumor mit Remission	43 (4)	17 (2,2)	25 (11,3)	<0,001
Solider Tumor ohne Remission	17 (1,6)	0	14 (6,3)	<0,001
Hämatologischer Tumor in Remission	4 (0,4)	3 (0,4)	0	0,472
Hämatologischer Tumor ohne Remission	4 (0,4%)	1 (0,1)	3 (1,4)	0,036

778 Patienten (72,8%) litten unter keiner der in Tabelle 3 angegebenen Krankheiten. Bei 206 (19,3%) lag eine Erkrankung vor, bei 63 (5,9%) waren es zwei, 17 Patienten (1,6%) litten unter drei Komorbiditäten und bei vieren (0,4%) lagen vier oder mehr Vorerkrankungen gleichzeitig vor. Das bedeutet, dass nur ein relativ geringer Anteil der Patienten eine Multimorbidität aufwies.

3.1.2.1.4 Abdominelle Vorerkrankungen

Tabelle 4 zeigt die Häufigkeit abdomineller Vorerkrankungen an. Diese sind aufgrund möglicher funktioneller oder anatomischer Veränderungen als zusätzliche Kofaktoren zu werten.

Tabelle 4: Häufigkeit abdomineller Vorerkrankungen bei Patienten mit Cholezystektomie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008. Für die Therapiewahl spielten diese keine relevante Rolle.

Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen laparoskopisch begonnenen Operationen und primär offen durchgeführten Operationen. N=Anzahl, CCL=Cholezystolithiasis, CDL= Choledocholithiasis, ERCP= Endoskopisch-retrograde-Cholangiopankreatikographie, BMI=Body-mass-index, SD=Standardabweichung, MWU= Mann-Whithney-U-Test, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

Erkrankung	Häufigkeit gesamt N (%)	Laparoskopisch begonnen N (%)	Offen N (%)	p-Wert Fisher`s exact test
Z.n. Cholezystitis	186 (17,4)	149 (19,2)	32 (14,5)	0,055
CCL bei Patient bereits bekannt	618 (57,9)	503 (64,8)	99(45)	<0,001
Z.n. CDL	85 (8,0)	63 (8,1)	19 (8,6)	0,47
Z.n. biliärer Pankreatitis	67 (6,3)	49 (6,3)	15 (6,8)	0,47
Z.n. ERCP	167 (15,7)	121 (15,6)	41 (18,6)	0,2
Gastritis	117 (10,9)	99 (12,8)	15 (6,8)	0,007
Divertikulitis	29 (2,7)	14 (1,8)	13 (5,9)	0,002
Nephrolithiasis	17 (1,6)	10 (1,3)	5 (2,3)	0,22
BMI >25kg/m² Männer MW (SD) Frauen MW (SD)	615 (57,5) 27 (4,1) 27,5 (5,8)	477 (61,8) 27,3 (4,1) 27,8 (5,9)	113 (52,6) 26,6 (3,8) 25,9 (4,4)	0,830 (MWU) 0,225 (MWU) 0,008 (MWU)

Der Vergleich der laparoskopisch begonnenen Operationen mit den primär offen operierten Patienten zeigt, dass bei ersteren signifikant häufiger eine CCL sowie Gastritis in der Vorgeschichte bekannt war. Eine Selektion der Patienten aufgrund der bei Aufnahme bekannten abdominellen Vorerkrankungen kann anhand dieser Daten nicht nachgewiesen werden.

3.1.2.1.5 Abdominelle Voroperationen

Intraabdominelle Verwachsungen können ein laparoskopisches Vorgehen erheblich erschweren oder unmöglich machen. Aus diesem Grund wurden die anamnestisch bekannten intraabdominellen Voroperationen erfaßt.
Insgesamt 401 Patienten (37,5%) hatten sich in ihrer Vorgeschichte schon einmal einer abdominellen Operation unterziehen müssen, davon 97 (24,2% der Voroperierten) einem laparoskopischen Eingriff, 243 (60,6%) wurden mittels Laparotomie im Unterbauch, 42 Patienten (10,5%) im Oberbauch operiert und 19 Patienten (4,7%) wurden in Ober- und Unterbauch operiert. Der Vergleich zwischen laparoskopisch beendeten Operationen und Konversion erbringt keinen signifikanten Unterschied (p~0,223, Fisher`s exact test).

3.1.2.1.6 Klinische Untersuchungsbefunde

627 Patienten (62,3%) verspürten bei Palpation einen Druckschmerz im rechten Oberbauch, 216 (21,4%) Patienten einen Druckschmerz anderer Lokalisation. Bei 482 der 627 Patienten (76,9%) lag ein isolierter Druckschmerz im rechten Oberbauch vor, 145 Patienten (23,1%) klagten zusätzlich über einen Schmerz anderer Lokalisation. Bei 63 Patienten (5,9%) fehlte jede Angabe über einen Druckschmerz. Ein Haut-/Sklerenikterus lag bei 97 Patienten (9,4%) vor, eine Abwehrspannung bei 66 (6,2%).

3.1.2.2 Diagnostik

3.1.2.2.1 Sonographie und CT-Untersuchung

Zur Sicherung der Diagnose wurde bei insgesamt 980 Patienten (91,6%) eine Abdomensonographie durchgeführt.
In Tabelle 5 sind die Hauptbefunde der Sonographie und CT-Untersuchung aufgeführt. Die letzte Spalte zeigt die Übereinstimmung der positiven Befunde in der Sonographie und CT-Untersuchung an.

Tabelle 5: Übereinstimmung von Sonographie- und CT-Befunden bei Patienten mit Cholezystektomie, konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008. Es finden sich erhebliche Befundabweichungen, wenn Patienten beiden Methoden unterzogen wurden.

Für die Auswertung der Übereinstimmung wurde das CT als Referenzmethode betrachtet. N=Anzahl, CCL= Cholezystolithiasis, CDL=Choledocholithiasis, Sono=Sonographie, GB=Gallenblase, CT=Computertomographie

Befunde	Sonographie N (%)	Computertomographie N (%)	Sono positive Übereinstimmung mit CT
Häufigkeit der Untersuchungen	980 (91,6% von Gesamt)	170 (15,9% von Gesamt)	136 erhielten Sono und CT (80% v. CT)
CCL	875 (89,5% von Sono)	106 (62,4% von CT)	81 (95,3% von CCL im CT)
CDL (gesamt)	65 (6,6% von Sono)	16 (9,4% von CT)	7 (58,3% von CDL im CT)
Wandverdickung (>3mm)	280 (29,5% von Sono)	39 (22,9% von CT)	20 (64,5% von Wandverdickung im CT)
Dreischichtung	110 (11,3% von Sono)	-	-
Perizystische Flüssigkeit	52 (5,3% von Sono)	35 (20,6% von CT)	5 (18,5% von freier Flüssigkeit im CT)
GB Hydrops Längsausdehnung >12cm	94 (8,8% von Sono)	Nicht dokumentiert	Berechnung nicht möglich

In 89,5% (N=875) der durchgeführten Sonographien bestätigte sich die Diagnose einer Cholezystolithiasis. Die Detektion von Gallensteinen mittels Computertomographie ist nicht immer zuverlässig, da nicht alle Steine röntgendicht sind. So lässt sich erklären, dass sich nur in 62,4% (N=106) der durchgeführten CT-Untersuchungen eine CCL detektieren ließ. Ähnliches gilt für die Choledocholithiasis. In der Sonographie nicht nachweisbare Steine sind dadurch zu erklären, dass eingeschränkte Schallbedingungen (Darmluftüberlagerung, postprandial kontrahierte Gallenblase) die Detektion verhindert haben können, die Steine zu klein waren oder bereits den D.cysticus bzw. die ableitenden Gallengänge durchwandert hatten. In diesen Fällen wurde die Diagnose anhand der Anamnese, Klinik und Labordiagnostik gestellt.

3.1.2.2.2 Ösophagogastroduodenoskopie

Eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) wurde durchgeführt, wenn die Symptome nicht eindeutig waren und auch andere Erkrankungen (Gastritis, Ulcus duodeni et ventriculi) für das Beschwerdebild ursächlich sein konnten. Die häufigsten Befunde der ÖGD sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Pathologische Befunde in der Ösophagogastroduodenoskopie bei Patienten mit Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008. Axiale Hernien und Antrumgastritiden wurden in 37,3% bzw. 67,6% der durchgeführten Untersuchungen gefunden und lagen damit insgesamt häufig vor. Andere Erkrankungen wie etwa das Vorliegen eines Ulcus duodeni et ventriculi (ca. 2%) waren deutlich seltener nachweisbar.

Die Prozentzahlen in Klammern beziehen sich - wenn nicht anders angegeben - auf die Zahl der durchgeführten Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD).

Anzahl durchgeführte ÖGD	633 (59,2% aller Patienten)
Ösophagusvarizen	10 (1,6%)
Axiale Hernie	236 (37,3%)
Refluxösophagitis	118 (18,6%)
Ulcus duodeni	14 (2,2%)
Ulcus ventriculi	10 (1,6%)
Antrumgastritis (AG)	428 (67,6%)
Korpusgastritis (KG)	140 (22,1%)
Pangastritis	135 (95,7% von KG, 31,4% von AG)
Helicobacter pylori Infektion	95 (15%)
Andere Pathologie	35 (5,5%)

Pathologische Befunde wurden bei einer Anzahl der Patienten gefunden. Am häufigsten lag eine Antrumgastritis (mehr als zwei Drittel der Patienten), sowie eine axiale Hiatushernie vor.

3.1.2.2.3 ERCP

Indikationen für eine präoperativ durchgeführte ERCP sind ein mechanischer Ikterus sowie eine sonographisch oder CT-graphisch festgestellte CDL. In Tabelle 7 sind die Häufigkeiten pathologischer Befunde in den durchgeführten ERCP-Untersuchungen aufgeführt.

Tabelle 7: Häufigkeiten pathologischer ERCP - Befunde bei Patienten mit Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.
Die Methode diente in erster Linie der präoperativen Behebung des mechanischen Ikterus, so dass der diagnostische Wert im Hintergrund stand. Dies erklärt auch das fast regelhafte Vorliegen einer CCL (72,6%) bzw. einer CDL (63,1%).
Die Prozentangaben beziehen sich – wenn nicht anders angegeben – auf die Anzahl der durchgeführten ERCP. CCL=Cholezystolithiasis, CDL=Choledocholithiasis, ERCP= Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie

Befund	Häufigkeiten
Anzahl präoperativ durchgeführter ERCP	252 (23,6% aller Patienten)
CCL	183 (72,6%)
CDL	159 (63,1%)
Papillotomie	222 (88,1%)
Steinextraktion (vollständig oder nicht)	147 (58,3%)
Stenteinlage	35 (13,8%)
Komplikationen	Insgesamt 16 (6,4%), davon 15 Blutungen, 1 Duodenalperforation

Die Tatsache, dass mehr Papillotomien erfolgten, als CDL nachgewiesen wurden, ergibt sich daraus, dass diese häufig auch ohne direkten Steinnachweis durchgeführt wurde. Grund hierfür ist, dass nicht nur Steine von einer nachweisbaren Größe, sondern auch sogenannter „Sludge“, also kleinste Konkremente in eingedickter Galle, zu einem Verschluss des Galleabflusses führen kann. Durch eine Papillotomie soll ein Abfließen erleichtert werden. Durch Sludge oder eine stattgehabte Steinpassage erklärt sich auch die Tatsache, dass lediglich bei 63% der Patienten eine CDL nachweisbar war.

3.1.2.2.4 Laborwerte

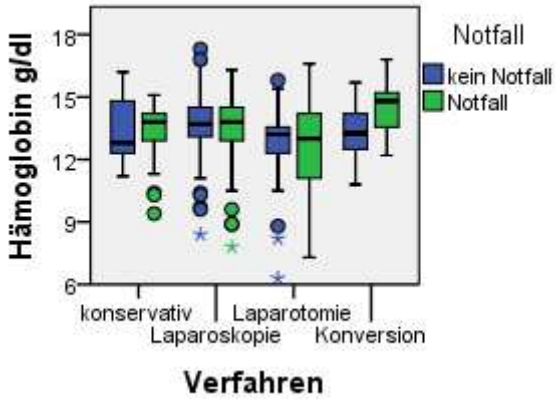
Eine Blutuntersuchung war für alle Patienten bei Aufnahme bzw. präoperativ obligat. Dies erfolgte zum einen, um die Diagnose zu stellen und zu sichern (z.B. erhöhte Entzündungsparameter bei Cholezystitis; erhöhtes Bilirubin, Alkalische Phosphatase und γ-GT bei Cholestase; erhöhte Lipase bei biliärer Pankreatitis etc.), zum anderen, um das individuelle Operationsrisiko (Gerinnungsparameter, Elektrolytverschiebungen) zu erfassen. Im Zeitraum der Datendokumentation

wurde das Analyseverfahren für die Messung der Lipase geändert, so dass dieser Laborwert hier nicht in die Auswertung eingeht, da die erfassten Werte nicht vergleichbar sind.

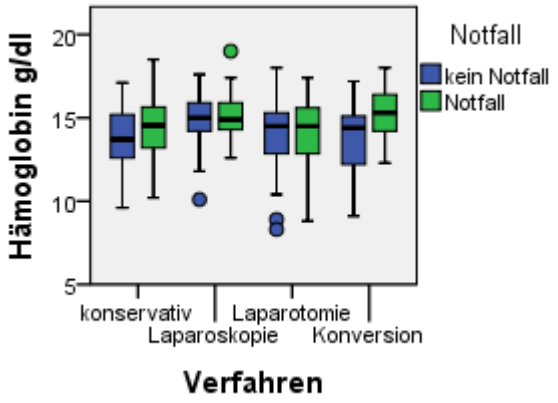
Die Abbildungen 8-9 zeigen den Vergleich der Laborwerte bei Aufnahme für die verschiedenen Therapieverfahren. Die Untersuchung auf signifikante Unterschiede erfolgte mit dem MWU – Test. Es zeigt sich, dass sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern der Hämoglobin Wert bei Laparotomien im Vergleich zur Laparoskopie signifikant vermindert ist. Die Leukozytenzahlen bei Aufnahme sind für Notfallpatienten bei einer Laparotomie-Indikation signifikant höher als bei der Laparoskopie oder Konversion. Bei Nicht-Notfallpatienten zeigen konservativ behandelte Patienten die signifikant höchsten Leukozytenwerte.
Eine signifikant erhöhte γ-GT ergibt sich bei Laparotomien im Vergleich mit Konversionen oder Laparoskopien, eine erhöhte AP nur gegenüber Laparoskopien. Das Bilirubin ist bei offener Operation sowie bei Konversion signifikant höher als bei Laparoskopien. Das Aufnahme-CRP der Laparotomie-Patienten ist signifikant höher als das CRP bei Patienten mit erfolgter Konversion. Letztere haben wiederum ein signifikant höheres CRP gegenüber Laparoskopie-Patienten. Dies ist insofern von Bedeutung, als beide Gruppen laparoskopisch begonnen werden und sich durch diesen Wert im Vorfeld voneinander unterscheiden.

.

a) Hämoglobin (Frauen)



b) Hämoglobin (Männer)



c) Leukozyten

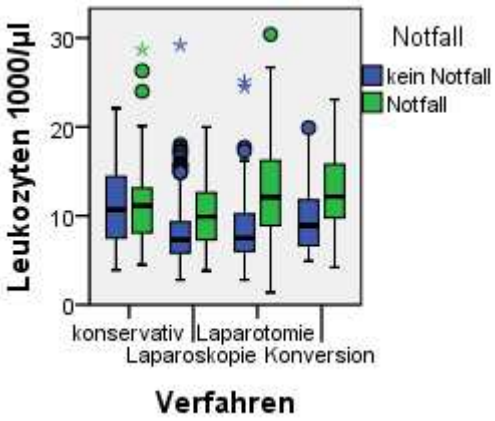


Abbildung 8: Vergleich von Leukozyten und Hämoglobin bei verschiedenen (Operations-) Verfahren (Box-Whisker-Plots) bei Patienten mit Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008. Laborwerte bei Aufnahme, Aufteilung in Notfall- und Nicht-Notfall-Aufnahmen.

a) Hämoglobin der Frauen:

Kein Notfall: Signifikant niedrigere Hb-Werte bei der Laparotomie im Vergleich zur Laparoskopie (p<0,001)

Notfall: Signifikant niedrigere Hb-Werte beim konservativen Vorgehen verglichen mit der Konversion (p~0,013), bei der Laparoskopie verglichen mit der Konversion (p~0,008) und der Laparotomie (p~0,009), signifikant niedrigere Hb-Werte bei der Laparotomie verglichen mit der Konversion (p~0,001)

b) Hämoglobin der Männer:

Kein Notfall: konservativ Behandelte zeigen einen signifikant niedrigeren Hb-Wert als laparoskopisch operierte (p~0,007), beim Vergleich mit der Laparoskopie zeigen sowohl Laparotomie-Patienten, wie auch Patienten mit Konversion signifikant niedrigere Werte (p~0,002 bzw. 0,011). Notfall: Signifikant höhere Hb-Werte bei den Laparoskopien verglichen mit der Laparotomie (p~0,028)

c) Bei den Leukozyten zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen Notfall und Nicht-Notfall Patienten. Bei Notfallpatienten zeigen sich bei der Laparotomie signifikant höhere Leukozytenwerte als bei der Laparoskopie (p~0,003), ebenso verhält es sich beim Vergleich mit den Konversionen (p~0,004). Konservativ behandelte Patienten zeigen in der Nicht - Notfall Gruppe signifikant höhere Leukozyten Werte, sowohl im Vergleich mit den Laparoskopien (p~0,002), wie auch mit den offen operierten (p~0,026).

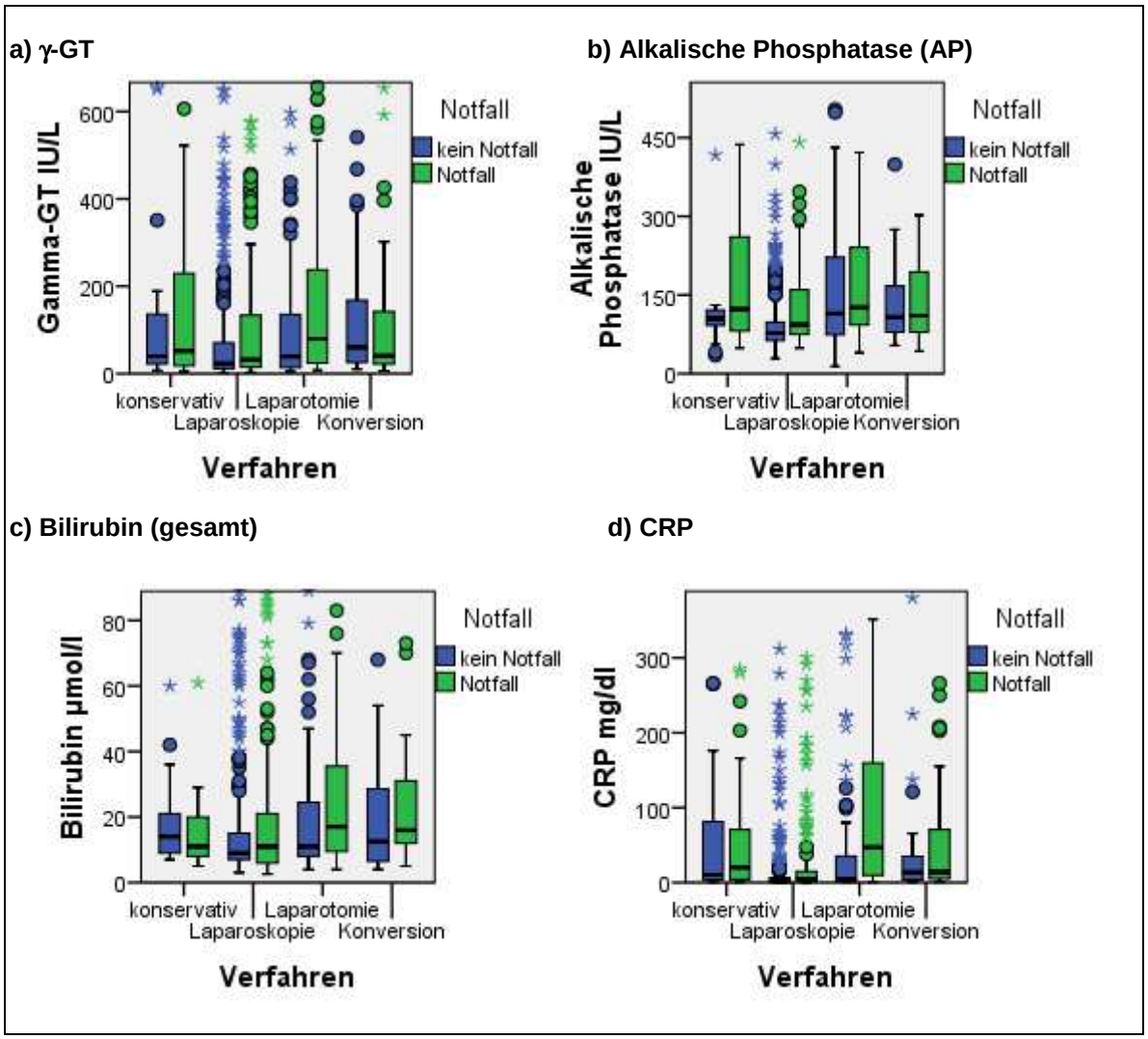


Abbildung 9: Vergleich von γ-GT, CRP, AP und Bilirubin bei verschiedenen (Operations-) Verfahren (Box-Whisker-Plots) bei Patienten mit Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008

Laborwerte bei Aufnahme. Aufteilung in Patienten, die notfallmäßig aufgenommen wurden und die nicht notfallmäßigen Aufnahmen. CRP=C-reaktives-Protein, AP=Alkalische Phosphatase, γ-GT=Gammaglutamyltransferase

a) Die γ-GT ist signifikant höher bei laparotomierten Notfall-Patienten im Vergleich mit den Konversionen (p~0,017) und in beiden Kategorien beim Vergleich mit den laparoskopisch operierten Patienten (Notfall p~0,025, kein Notfall p~0,005).

b) Signifikant höhere AP-Werte bei offen operierten gegenüber laparoskopisch operierten Patienten, sowohl bei Notfall Patienten (p~0,005) wie auch Nicht-Notfall-Patienten (p~0,001).

c) Signifikant höhere Bilirubin Werte zeigen sich bei offen operierten Notfall Patienten (p<0,001) und bei Notfall Patienten mit Konversion (p~0,005) gegenüber Laparoskopien.

d) Bei offen operierten Notfall-Patienten zeigen sich signifikant höhere CRP-Werte im Vergleich mit Konversionen (p~0,027), in beiden Kategorien signifikant höhere Werte gegenüber Laparoskopien (p<0,001). Signifikant höhere Werte bei der Konversion versus Laparoskopie in beiden Kategorien (Notfall p~0,012, kein Notfall p<0,001). Beim Vergleich laparoskopisch operiert gegenüber konservativ signifikant niedrigere Werte in erst genannter Gruppe (Notfall p<0,001, kein Notfall p~0,005).

3.1.2.2.5 Histologie

Von den 998 operierten Patienten ist bei 994 (99,6%) eine histologische Untersuchung der entnommenen Gallenblase dokumentiert. In Tabelle 8 sind die erhobenen Befunde beschrieben. Um den Anteil der Patienten ohne Cholezystitis nicht zu verfälschen, sind hierbei die Patienten mit Gelegenheits-CCE – d.h. Patienten, bei denen eine CCE im Rahmen einer anderen Operation erfolgte (N=42) herausgefiltert.

Tabelle 8: Ergebnisse der histologischen Aufarbeitung der Gallenblase bei Patienten mit einer Cholezystektomie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008. Bei 70,5% der Patienten lag eine Chronische Cholezystitis vor und war damit deutlich häufiger als die akute Cholezystitis. Bei 14% der Patienten war keinerlei Entzündung nachweisbar.

Ergebnisse ohne Gelegenheits-CCE, Mehrfachnennungen möglich. N=Anzahl

Befund	**Häufigkeit N=952 N (% aller Patienten)**	**Laparoskopisch N=679 N (%von laparoskopisch)**	**Offen N=179 N (% von offen)**	**Konversion N=94 N (% von Konversion)**
Chronische Cholezystitis	671 (70,5)	510 (75,2)	97 (54)	64 (68)
Akute Cholezystits	197 (20,7)	88 (13)	70 (39,1)	39 (41,4)
Keine Cholezystitis	135 (14)	105 (15,5)	28(15,6)	2 (2,1)
Empyem	51 (5,4)	10 (1,5)	26 (14,5)	15 (16)
Gangränös	41 (4,3)	11(1,6)	23(12,8)	7(3,9)
Perforiert	28 (2,9)	2 (0,3)	21(11,7)	5(2,8)
Karzinom	13(1,4)	0 (0)	13 (7,3)	0 (0)

Eine chronische Cholezystitis lag insgesamt häufiger vor. Auffällig ist, dass bei 14% der Patienten keinerlei Entzündung nachweisbar war. Mögliche Ursachen für eine CCE ohne Cholezystitis-Nachweis können u.a. symptomatische Gallensteine ohne Entzündung oder Polypen sein. Es besteht ebenfalls die Möglichkeit, dass die Gallenblase nicht ursächlich für das Beschwerdebild der Patienten war.
Scheinbar wurde ein Gallenblasenempyem häufiger bei Patienten mit Konversion als bei primär laparotomierten Patienten nachgewiesen (16% vs. 14,5%). Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant (p~0,441 Fisher`s exact test)

3.1.2.2.6 Intervall

Zwei Intervalle wurden mit den in den Abbildungen 10 und 11 dargestellten Kategorien erfasst: Intervall von Schmerzbeginn bis zur Aufnahme sowie Intervall von Schmerzbeginn bis zur Operation. Eine Aufnahme der Patienten erfolgte vor allem im Zeit-Intervall nach mehr als 72 Stunden, sowie erst drei Monate nach Beginn der Beschwerden. Die Operation wurde ebenfalls erst nach mehr als 72 Stunden bis zu mehreren Monaten nach Schmerzbeginn durchgeführt. In den ersten Stunden wurden nur sehr wenige Patienten operiert.

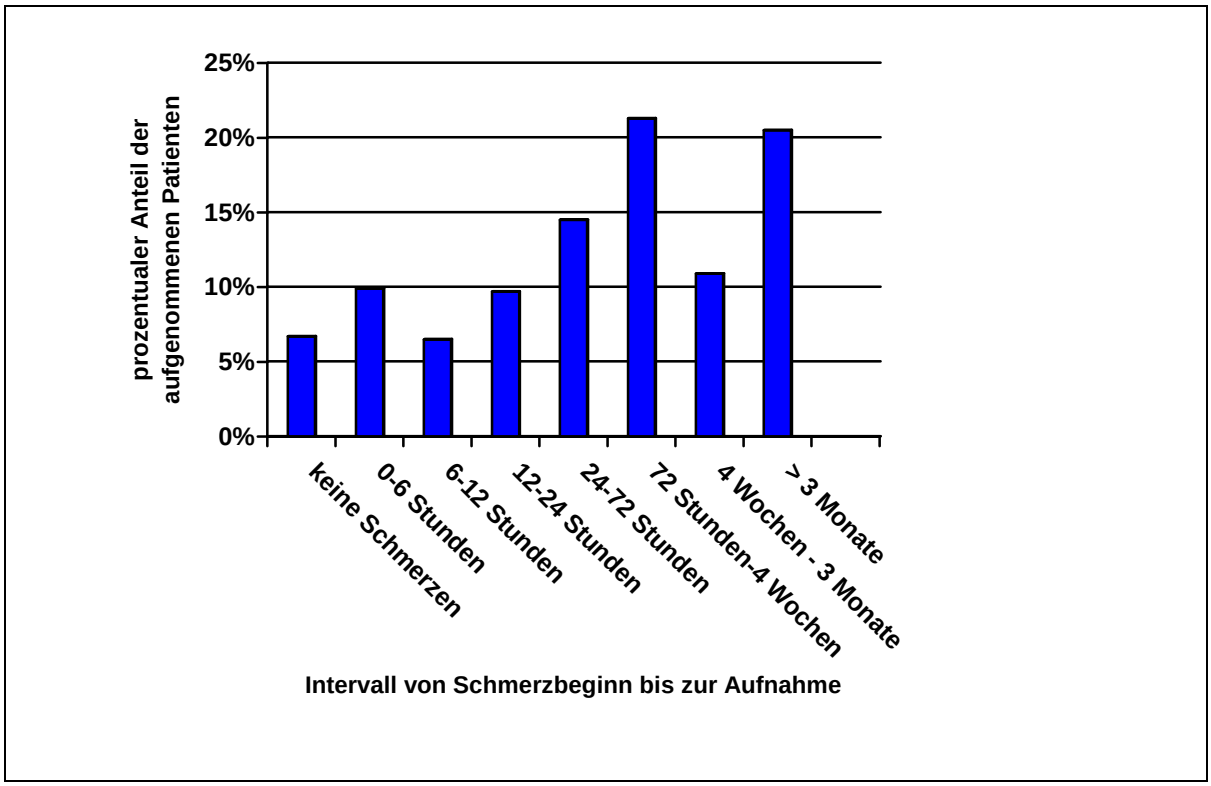


Abbildung 10: Intervall zwischen Schmerzbeginn und Krankenhausaufnahme bei Patienten mit Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008. Histogramm mit prozentualem Anteil der zum jeweiligen Zeitpunkt nach Schmerzbeginn aufgenommenen Patienten.

Es zeigen sich nach einer Aufnahme innerhalb des Zeitfensters von 0-6 Stunden nach Schmerzbeginn zunächst ein Abfall der aufgenommenen Patienten und bis zum Zeitraum 72 Stunden bis 4 Wochen ein kontinuierlicher Anstieg. 4 Wochen bis 3 Monate nach Schmerzbeginn wurden wieder weniger Patienten aufgenommen, nach 3 Monaten zeigt sich wieder ein Anstieg. 6% hatten keinerlei Schmerzen. Damit zeigt sich dass Patienten die nicht initial innerhalb der ersten Stunden das Krankenhaus aufsuchen erst im deutlich verzögerten Intervall aufgenommen werden.

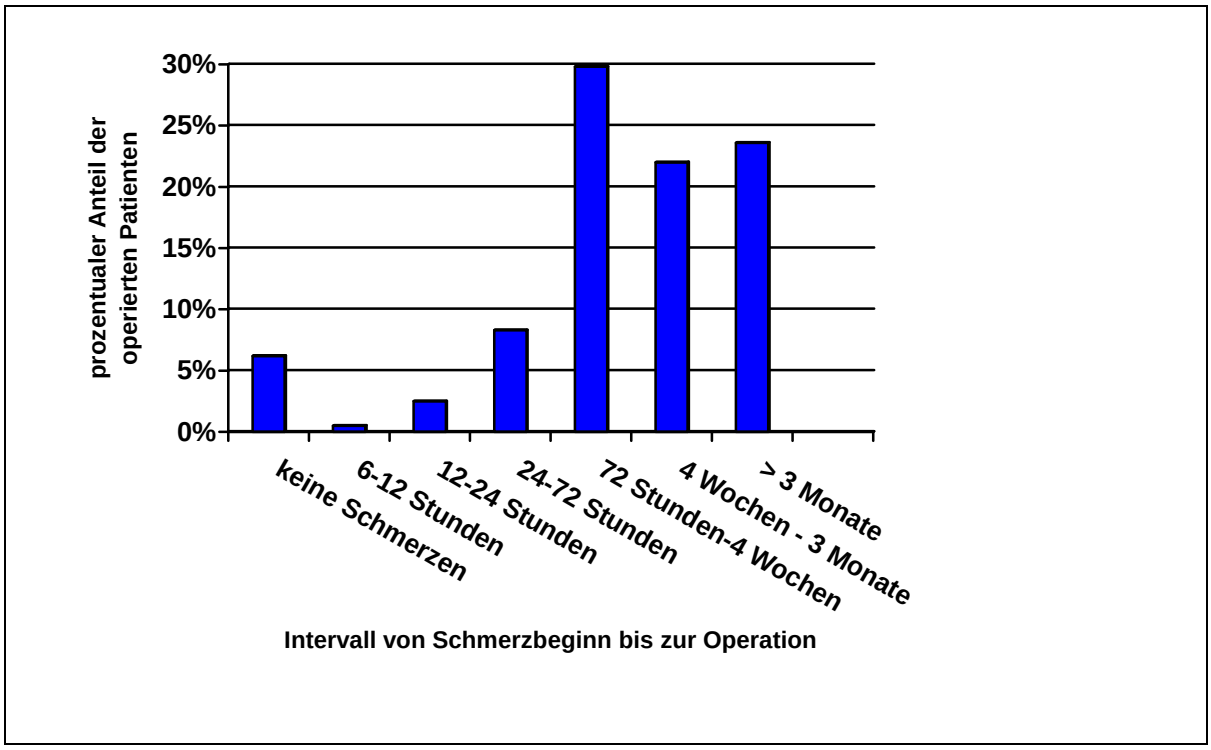


Abbildung 11: Intervall zwischen Schmerzbeginn und Operation der Patienten mit einer Cholezystektomie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008. Histogramm mit der prozentualen Angabe der aufgenommenen Patienten.

Es zeigt sich, dass nur sehr wenige Patienten innerhalb von 12 Stunden nach Schmerzbeginn operiert wurden. Ein Peak tritt im Zeitfenster von 72h bis 4 Wochen auf, danach zeigt sich wieder ein leichter Abfall. Die Abbildung macht deutlich, dass die meisten Patienten im Intervall ab 72 Stunden nach Beginn der Beschwerdesymptomatik operiert wurden.

3.1.3 Intraoperative Phase

3.1.3.1 Angewandtes Operationsverfahren

998 (93,3%) Patienten wurden operiert. Davon waren 257 (25,8%) wiederkehrende Patienten, d.h. Patienten, die nach zunächst konservativer Behandlung im entzündungsfreien Intervall elektiv operiert wurden. Bei 72 Patienten (6,7%) fand eine rein konservative Behandlung statt. Diese Patienten hatten sich bis zum Ende der Datenerhebung keiner Cholezystektomie am Universitätsklinikum Ulm unterzogen.

682 der 998 operierten Patienten (68,3%) wurden laparoskopisch operiert, 222 Patienten (22,2%) primär offen und bei 94 Patienten (9,4% aller operierten Patienten) musste nach laparoskopischem Beginn auf ein offenes Vorgehen umgestiegen werden. Das entspricht einer Konversionsrate von 12,1% bezogen

auf alle 775 laparoskopisch begonnenen Operationen. Bei Männern war die Konversionsrate höher (13% vs. 8,1% bei Frauen, p~0,011). Bei 42 Patienten (4,2%) erfolgte eine Gelegenheits - Cholezystektomie im Rahmen einer anderen OP. Dies war bis auf eine Ausnahme immer bei offenen Operationen der Fall.
Abbildung 12 zeigt Verteilung der Häufigkeiten der Verfahren in verschiedenen Altersklassen. Das laparoskopische Vorgehen ist bis in die Altersklasse von etwa 70 Jahren das am häufigsten angewandte Verfahren. Der Anteil der primär offen operierten und konservativ behandelten Patienten nimmt mit dem Alter zu. Bei der Konversion ist kein klarer Trend zu erkennen.

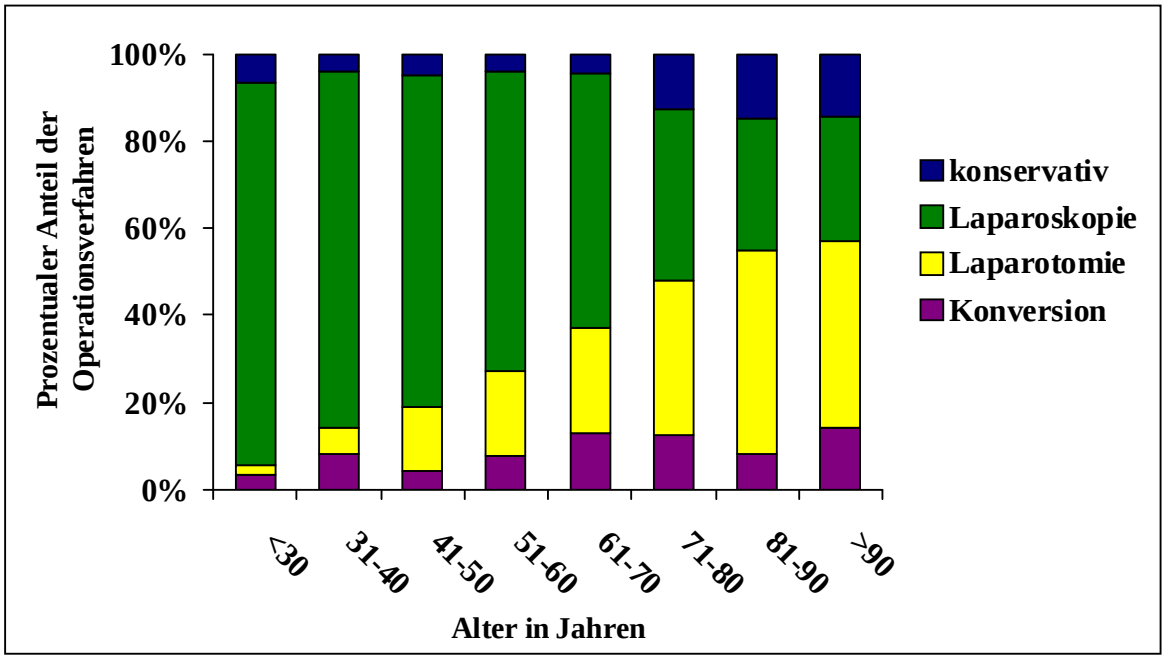


Abbildung 12: Verteilung der Operationsverfahren über die Altersklassen der Patienten mit Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008

In der Altersgruppe der <30-Jährigen liegt der Anteil der laparoskopisch beendeten Operationen bei 88,2%, primär offene Operationen wurden nur in 2,2% der Fälle durchgeführt. Mit steigendem Alter ändert sich dieses Verhältnis stetig. In den mittleren Altergruppen (51-60 Jahre) beträgt der Anteil der laparoskopisch beendeten Operationen nur noch 69,1%, wohingegen primär offene Operationen in 19,1% der Fälle erfolgten. Die rein konservative Therapie nimmt mit steigendem Alter ebenfalls stetig zu (4-5% in jungen bis mittleren Altersklassen von 30-60 Jahren bis auf ca. 15% in hohen Altersgruppen über 80 Jahren). Bei den Konversionen lässt sich kein klarer Trend erkennen.

3.1.3.2 Indikationen

Eine Konversion erfolgte in 17 von insgesamt 94 Fällen (18,1%) aufgrund von Blutungen, wobei hierunter auch solche zählen, die in der weiteren Auswertung nicht als Komplikation gewertet wurden (kein EK-Verbrauch intraoperativ), jedoch ein Umsteigen unumgänglich machten.
Eine unklare anatomische Situation - also eine nicht eindeutige Identifikation von D. cysticus, DHC und A. cystica - kann nicht nur durch Normvarianten entstehen, sondern auch durch entzündlich bedingte Briden, Gewebsödem etc. Dies war in 18 Fällen (19,1%) Grund für die Konversion.
Hauptgrund waren in 59 Fällen (62,8%) Adhäsionen im Bauchraum, die ein sicheres laparoskopisches Präparieren unmöglich machten. Adhäsionen sowie unklare anatomische Verhältnisse können durch abdominelle Voroperationen verursacht sein. Von den 59 Patienten, bei denen ein Umstieg aufgrund von Adhäsionen nötig war, hatten 22 Patienten (37,3%) mindestens eine abdominelle Voroperation und von den 18 Patienten mit unklarer Anatomie waren es sieben (38,9%). Ein Vergleich zwischen laparoskopisch beendeten Operationen und Konversionen zeigt jedoch, dass kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit abdomineller Voroperationen besteht (p~0,226, Fisher`s exact test).

3.1.3.3 Operationsdauer

Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 101 Minuten (SD 45,8, Median 90 Minuten), wobei hier Gelegenheits - Cholezystektomien, die im Rahmen anderer Operationen durchgeführt wurden, nicht mit einbezogen sind.
Für die einzelnen Verfahren ergeben sich folgende Werte (Tabelle 9).

Tabelle 9: Durchschnittliche Operationsdauer bei den einzelnen OP-Verfahren bei Patienten mit einer Cholezystektomie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008 . Die laparoskopische Cholezystektomie war mit einem Median von 85 Minuten deutlich kürzer als primär offenen Operationen bzw. Konversionen. (Konversionen sind gesondert aufgeführt, betrachtet wurden bei der Laparoskopie nur laparoskopisch beendete Operationen).

Verfahren	Median (Minuten)	Mittelwert (Minuten)	Signifikanz (MWU-Test)
Laparoskopisch	85	88,6	Vergleich mit Offen: p<0,001 Vergleich mit Konversion: p <0,001
Offen	110	136	Vergleich mit Laparoskopisch p <0,001 Vergleich mit Konversion: p <0,001
Konversion	145	150	Vergleich mit Laparoskopisch: p<0,001 Vergleich mit Offen: p<0,001
Laparoskopisch begonnen	90	96	Vergleich mit offen: p<0,001

Der Vergleich der OP-Zeiten zeigt hochsignifikante Ergebnisse, d.h. die laparoskopischen Operationen waren signifikant kürzer als offene Operationen bzw. eine Konversion. Die Gründe dafür, dass eine Konversion signifikant länger dauert als eine primär offene Operation, liegen darin, dass die Zeit für die Vorbereitung eines laparoskopischen Vorgehens (Anlage der Trokare, Pneumoperitoneum) sowie die Zeit für den Wechsel auf ein offenes Verfahren hinzukommen.

3.1.3.4 Komplikationen

Es kam in insgesamt 77 Fällen (7,7% aller Operierten) zu intraoperativen Komplikationen, wobei Blutungen bei 38 (3,8% aller Operierten) Patienten aufgetreten sind. Blutungen wurden bei einem intraoperativen Bedarf von Erythrozytenkonzentraten als Komplikation gewertet, sowie, wenn der Blutverlust mit mehr als 1000ml angegeben wurde.

Zu einer akzidentellen Gallenblaseneröffnung kam es in insgesamt 216 Fällen (21,6% aller Operationen), wobei dies bei alleinigem Auftreten (n=192) nicht als Komplikation gewertet wurde. Ein Steinverlust wurde als solcher erfasst, wenn im Operationsbericht nicht explizit dokumentiert wurde, dass alle Steine wieder geborgen werden konnten (N=17; 1,7%).

In elf Fällen (1,1%) kam es zu einer Verletzung der Leber.

Verletzungen des Darms, wie sie auch beim Einbringen des Trokars oder bei einer Adhäsiolyse verursacht werden können, wurden gesondert aufgeführt und traten in sieben Fällen (0,7%) auf. Abbildung 13 zeigt in Kuchendiagrammen die Häufigkeit intraoperativer Komplikationen in den einzelnen Verfahren.

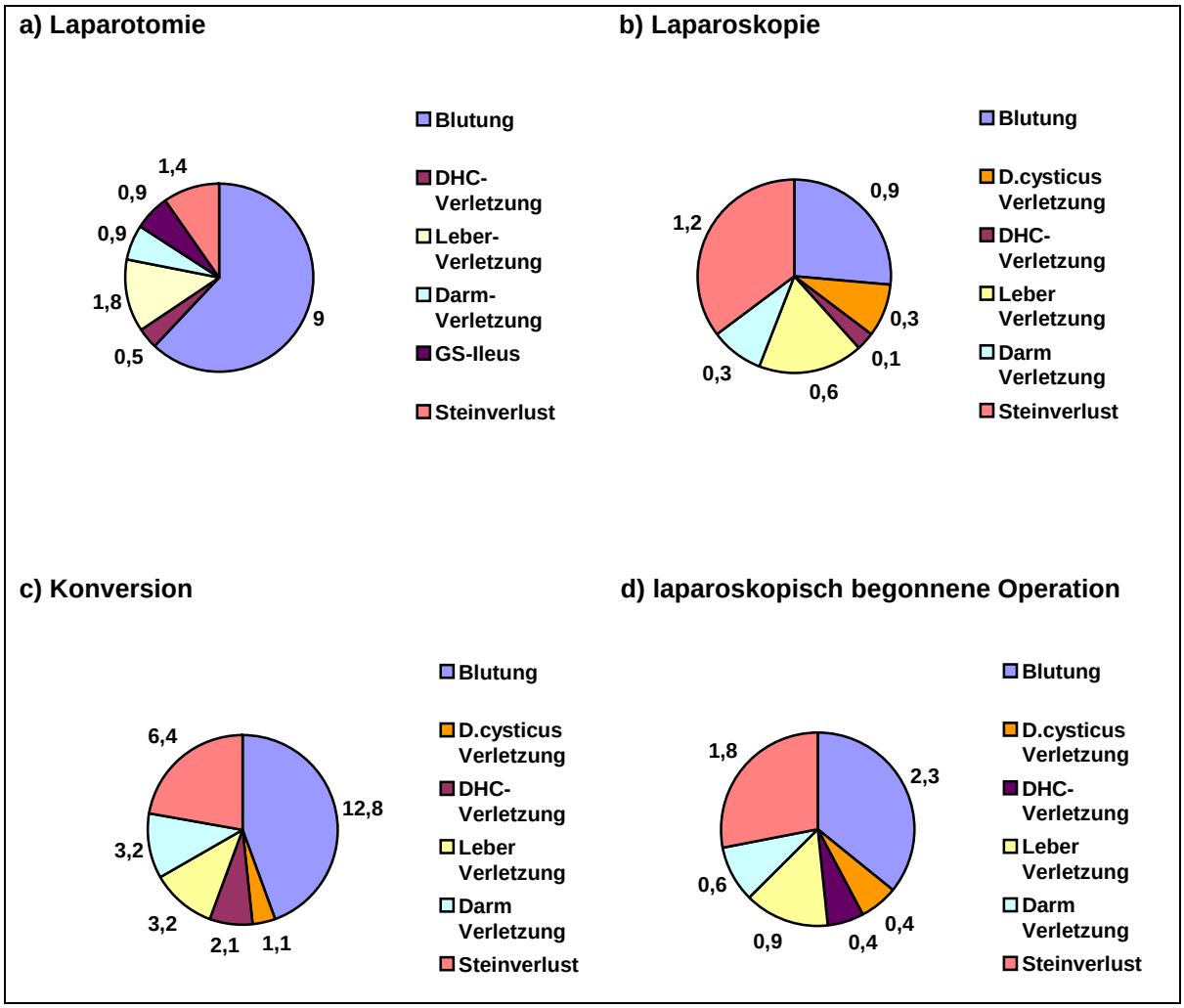


Abbildung 13: Verteilung von intraoperativen Komplikation bei den verschiedenen Op-Verfahren in Prozent bei Patienten mit einer Cholezystektomie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

Die Zahlen beschreiben die prozentuale Häufigkeit des Auftretens der entsprechenden Komplikation in den einzelnen Verfahren. Es zeigen sich deutlich mehr Blutungen bei der Laparotomie (9%) sowie bei der Konversion (12,8%), dagegen bei der Laparoskopie vermehrt D. cysticus Verletzungen (0,3%). Insgesamt zeigt das laparoskopische Vorgehen aber die geringste Rate an Komplikationen. DHC= Ductus hepatocholedochus, D.= Ductus, GS=Gallenstein

Blutungen stellen bei der Laparotomie sowie der Konversion die häufigste Komplikation dar, ein signifikanter Unterschied zwischen diesen Verfahren lässt sich allerdings nicht feststellen (p~0,2). Bei laparoskopisch begonnenen Operationen traten Blutungen signifikant seltener auf als bei primär offenen Operationen (p<0,001).

3.1.4 Postoperative Phase

3.1.4.1 Aufenthalt auf der Intensiv- und Wachstation

Bei Patienten, die ein erhöhtes perioperatives Risiko haben (Multimorbidität, Schlafapnoe), oder bei denen es zu intraoperativen oder postoperativen Komplikationen gekommen war, bestand die Indikation für einen postoperativen Aufenthalt auf der Intensiv- oder Wachstation. Zur Bias-Minimierung sind hier alle Patienten, die eine Gelegenheits-CCE, also eine CCE im Rahmen einer anderen Operation und Indikation erhielten, nicht einbezogen.

Tabelle 10: Aufenthalt auf der Intensivstation bei Patienten mit einer Cholezystektomie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008. Aufteilung nach OP-Verfahren.

Es zeigt sich, dass offen operierte Patienten deutlich öfter und länger auf der Intensivstation behandelt werden mussten. N=Anzahl, SD=Standardabweichung

Aufenthalt auf der Intensivstation in Tagen	**Gesamt N=956**	**Laparoskopisch N=681**	**Offen N=181**	**Konversion N=94**
N (%)	32 (3,1%)	3 (0,4%)	26 (14,4%)	3 (3,2%)
Mittelwert (in d)	14	2	16	11
Median	3	3	4,5	3
SD	28,9	1,1	31,5	15,6
Minimum/Maximum	1/147	1/3	1/147	1/29

Tabelle 11: Aufenthalt chirurgische Wachstation bei Patienten mit einer Cholezystektomie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008. Aufteilung in verschiedene OP-Verfahren.

Auch hier zeigt sich, dass offen operierte Patienten häufiger auf der chirurgischen Wachstation betreut werden mussten. Allerdings trifft dies auch für eine relativ hohe Anzahl der Konversionen zu. N=Anzahl, SD=Standardabweichung

Aufenthalt auf der Wachstation in Tagen	Gesamt N=956	Laparoskopisch N=681	Offen N=181	Konversion N=94
N (%)	157(16,4%)	34 (5%)	102 (56,4%)	21 (22,3%)
Mittelwert (in d)	4	2	4	3
Median	2	1	3	2
SD	4,9	0,9	5,6	4
Min/Max	1/39	1/5	1/39	1/20

Tabelle 10 zeigt, dass laparotomierte Patienten häufiger postoperativ auf der Intensivstation betreut wurden als laparoskopisch operierte. Bei Patienten mit Konversion ergab sich deutlich seltener die Indikation für eine postoperative Betreuung auf der Intensivstation als bei offen operierten Patienten, jedoch wurden 22% von ihnen postoperativ auf der Wachstation beobachtet (Tabelle 11).

3.1.4.2 Kostaufbau

Der Median der Zeitspanne zwischen der Operation und der Aufnahme von Schonkost lag bei laparoskopisch operierten Patienten bei einem Tag (5% Perzentile 1d, 95% Perzentile 3d), bei offen operierten bei vier Tagen (5% Perzentile 1d, 95% Perzentile 12,5 Tage) und bei Konversionen ebenfalls bei vier Tagen (5% Perzentile 2d, 95% Perzentile 8d).

3.1.4.3 Postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikationen traten gehäuft bei Patienten auf, die primär offen operiert worden sind (Tabelle 12 - 13). Die Einteilung erfolgte in spezifische (z.B. postoperative CDL) und allgemeine (z.B. Pneumonie) Komplikationen. Insgesamt traten eine oder mehrere spezifische Komplikationen bei 9,1% der Patienten auf, allgemeine Komplikationen bei 2,8%. Auch hier wurden zur Bias-Minimierung die Gelegenheits-CCE ausgeschlossen.

Tabelle 12: Häufigkeit spezifischer postoperativer Komplikationen bei Patienten mit einer Cholezystektomie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

Retrospektiv sind einige ernsthafte Komplikationen lediglich anhand der ergriffenen therapeutischen Maßnahmen nachzuvollziehen (z.B. Transfusionsnotwendigkeit, Notwendigkeit der Relaparotomie), diese Stellen demzufolge die Gegenmaßnahme und nicht die Komplikation selbst dar. Das offene Verfahren ist aufgrund der Indikationsstellung häufiger von spezifischen Komplikationen betroffen gewesen. N=Anzahl, CDL=Choledocholithiasis, DHC= Ductus hepatocholedochus

Angaben unter Ausschluss der Gelegenheits-CCE

Komplikation	Gesamt (%) N= 956	Laparoskopisch (% von lap.) N=681	Primär offen (% von offen) N=181	Konversion (% von Konversion) N=94	Laparos-kopisch begonnen N=775
Transfusions-Notwendigkeit	21 (2,2)	5 (0,7)	11 (6,1)	5 (5,3)	10 (1,3%)
Wundinfektion	30 (3,1)	7 (1)	19 (10,5)	4 (4,3)	11 (1,4)
Notwendigkeit der Relaparatomie	24 (2,5)	6 (0,9)	15 (8,3)	3 (3,2)	9 (1,2)
CDL	19 (2)	7 (1)	11 (6,1)	1 (1,1)	8 (1)
Pankreatitis	6 (0,6)	2 (0,3)	3 (1,7)	1 (1,1)	3 (0,4)
ERCP post OP	29 (3)	10 (1,5)	16 (8,8)	3 (3,2)	13 (1,7)
Ikterus	16 (1,7)	4 (0,6)	11 (6,1)	1 (1,1)	5 (0,6)
Abszeß	11 (1,2)	0 (0)	10 (5,5)	1 (1,1)	1 (0,1)
Peritonitis	4 (0,4)	0 (0)	3 (1,7)	1 (1,1)	1 (0,1)
Gallefistel	3 (0,3)	0 (0)	3 (1,7)	0 (0)	0 (0)
DHC Obstruktion	11 (1,2)	3 (0,4)	7 (3,9)	1(1,1)	4 (0,5)

Tabelle 13: Häufigkeit allgemeiner postoperativer Komplikationen bei verschiedenen OP-Verfahren bei Patienten mit einer Cholezystektomie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

Angaben unter Ausschluss der Gelegenheits-CCE, N=Anzahl, GI=Gastrointestinal, ANV= akutes Nierenversagen, MI = Myokardinfarkt, VHF = Vorhofflimmern

Komplikation	Gesamt (%) N= 956	Laparoskopisch (% von lap.) N=681	Primär offen (% von offen) N=181	Konversion (% von Konversion) N=94	Laparoskopisch begonnen N=775
Obere GI Blutung	7 (0,7)	2 (0,3)	5 (2,8)	0 (0)	2 (0,3)
ANV	10 (1)	2 (0,3)	7 (3,9)	1 (1,1)	3 (0,4)
Pneumonie	10 (1)	3 (0,4)	7 (3,9)	0 (0)	3 (0,4)
MI	2 (0,2)	0 (0)	1 (0,6)	1 (1,1)	1 (0,1)
VHF	6 (0,6)	0 (0)	6 (3,3)	0 (0)	0

3.2 Univariate Auswertung

Die univariate Analyse ermittelte den statistischen Zusammenhang zwischen Ausgangs- und Zielvariablen. Ausgangsvariablen waren in unserer Untersuchung jene Größen, die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme als anamnestische Informationen zur Verfügung standen oder im Rahmen der Aufnahmediagnostik erhoben werden konnten. Dies sind Variablen, wie z.B. das Alter der Patienten, Geschlecht, Aufnahmelabor oder Komorbiditäten. Ausgehend von diesen Variablen soll im Folgenden deren Einfluss auf die Zielvariablen Verweildauer, Konversionsrate, intra- und postoperative Komplikationen sowie Versterben untersucht werden. Zur Bias-Minimierung wurden Patienten mit Gelegenheits-CCE ausgeschlossen (N=42).

3.2.1 Verweildauer

In den folgenden Abbildungen sind zur besseren Veranschaulichung nicht alle Maximalwerte (Ausreißer) graphisch dargestellt. So ist beispielsweise die VWD nur bis maximal 50 Tage aufgetragen.

3.2.1.1. Alter

Das Alter hat bei allen Verfahren mit Ausnahme der Konversion einen signifikanten Einfluss auf die Verweildauer der Patienten. In Abbildung 14 sind die Zusammenhänge graphisch dargestellt. Die rote Anpassungslinie beschreibt in dieser Abbildung, sowie in den darauf Folgenden, den Trend bzw. den Zusammenhang der Variablen. Eine ansteigende Linie steht für einen gleichsinnigen Zusammenhang der Werte, eine absteigende für einen gegensinnigen.
Die Verweildauer zeigt bei allen Verfahren einen gleichsinnigen Zusammenhang mit dem Alter, dieser ist mit Ausnahme der Konversion signifikant.

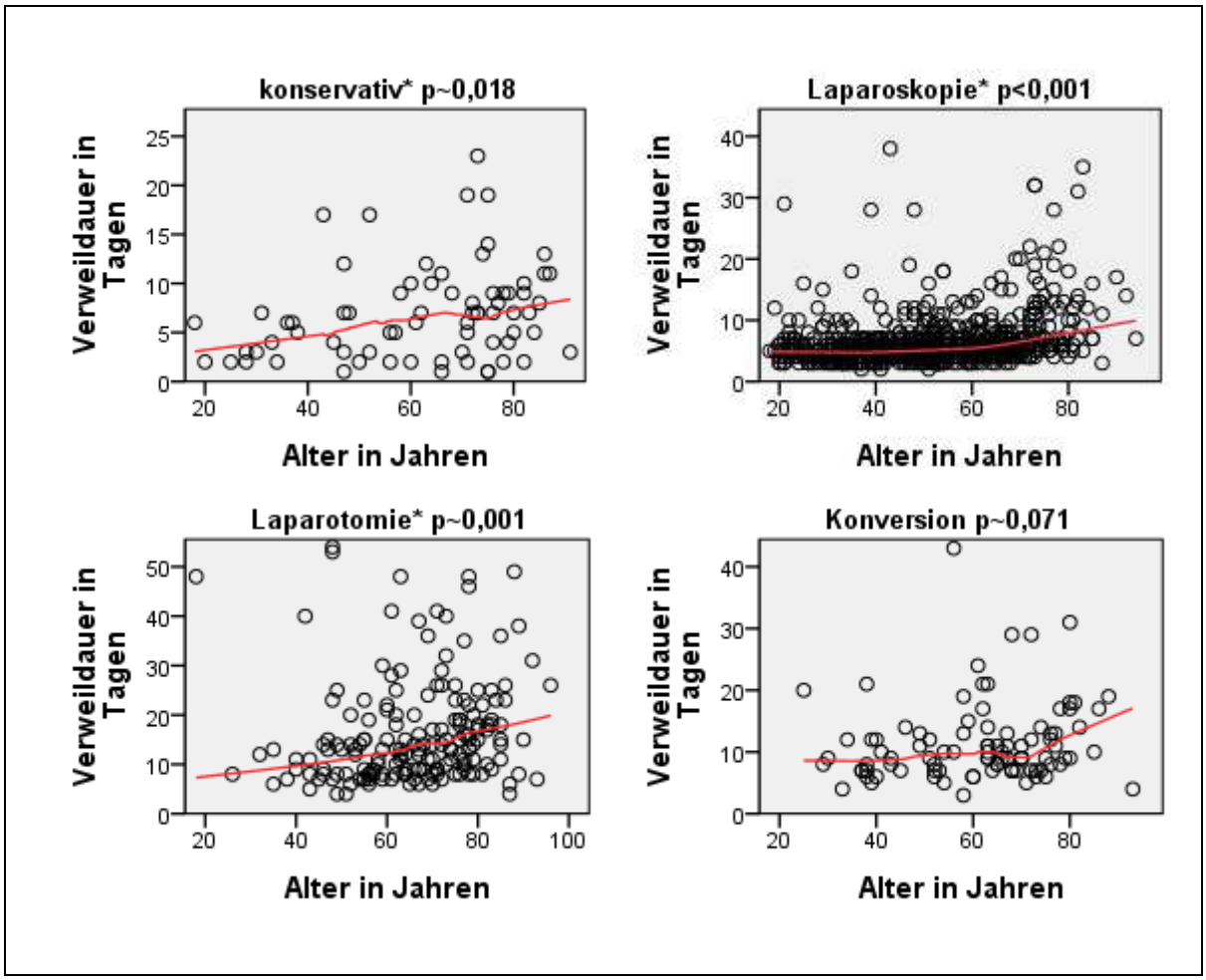


Abbildung 14: Univariater Zusammenhang zwischen dem Alter und der Verweildauer bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

Es ergibt sich mit Ausnahme der Konversion ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Verweildauer im Krankenhaus (Rangkorrelation nach Spearman). Die Verweildauer wurde zur besseren graphischen Darstellung bei maximal 50 Tagen angesetzt. Die signifikanten Zusammenhänge sind mit einem * markiert.

3.2.1.2 Marcumar

Den Zusammenhang zwischen einer vorbestehenden Marcumarisierung und der Aufenthaltsdauer zeigt Abbildung 15. Es erfolgte eine Einteilung in Notfall/kein Notfall sowie in die verschiedenen Therapieverfahren. Eine verlängerte Aufenthaltsdauer unter Marcumar zeigte sich bei laparoskopisch operierten Patienten (Notfall p~0,007, kein Notfall p~0,001) sowie bei Patienten, bei denen ohne Notfall eine Konversion erfolgte (kein Notfall p~0,024, Notfall 0,432, jeweils MWU-Test). Außer der präoperativen Stabilisierung der Gerinnung und der

postoperativen schrittweisen Remarcumarisierung sind hier mögliche Vorerkrankungen als Kofaktoren zu vermuten.

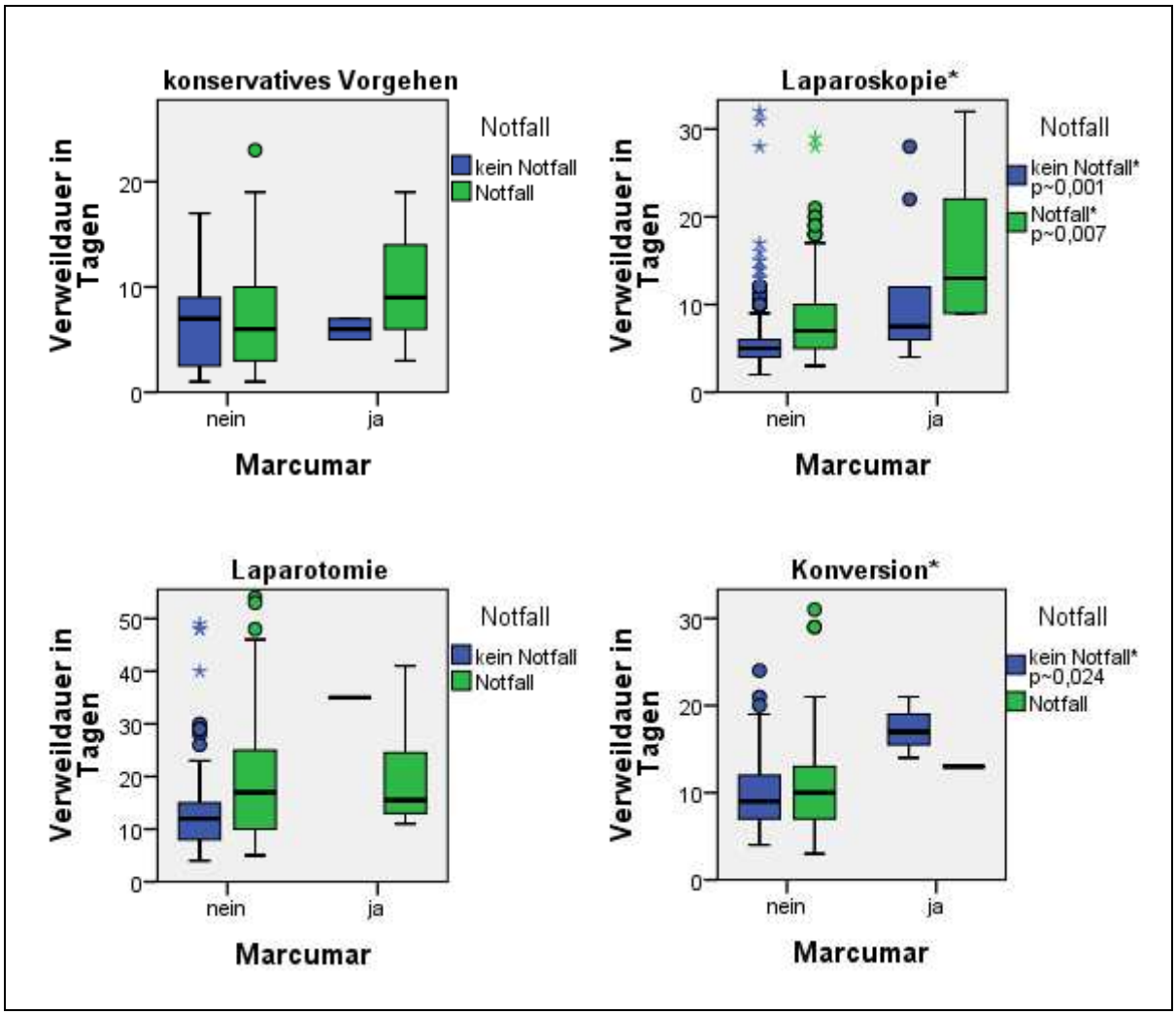


Abbildung 15: Einfluss einer Marcumar-Einnahme auf die Aufenthaltsdauer bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008. Box-Whisker-Plots.

Vor allem bei der Laparoskopie zeigt sich in beiden Notfallkategorien, dass die Verweildauer bei Einnahme von Marcumar signifikant verlängert ist (Notfall p~0,007, kein Notfall p~0,001). Bei der Konversion zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang nur in der Kategorie „kein Notfall“ (p~0,024). Die Berechnung erfolgte mittels MWU-Test. Zur besseren Veranschaulichung ist die Verweildauer bis maximal 50 Tage aufgetragen. Die signifikanten Zusammenhänge sind mit einem * markiert.

3.2.1.3 Diabetes mellitus

Ein vorbestehender Diabetes mellitus zeigt vor allem in den Notfall – Kategorien bei offenem Vorgehen oder Umsteigen auf offenes Vorgehen einen signifikanten Einfluss auf die VWD (Laparotomie p~0,002, Konversion p~0,037). Lediglich bei der Laparoskopie zeigen sich in der Nicht-Notfall Gruppe signifikante Ergebnisse (p~0,004, jeweils MWU-Test). Abbildung 16 veranschaulicht diese Zusammenhänge.

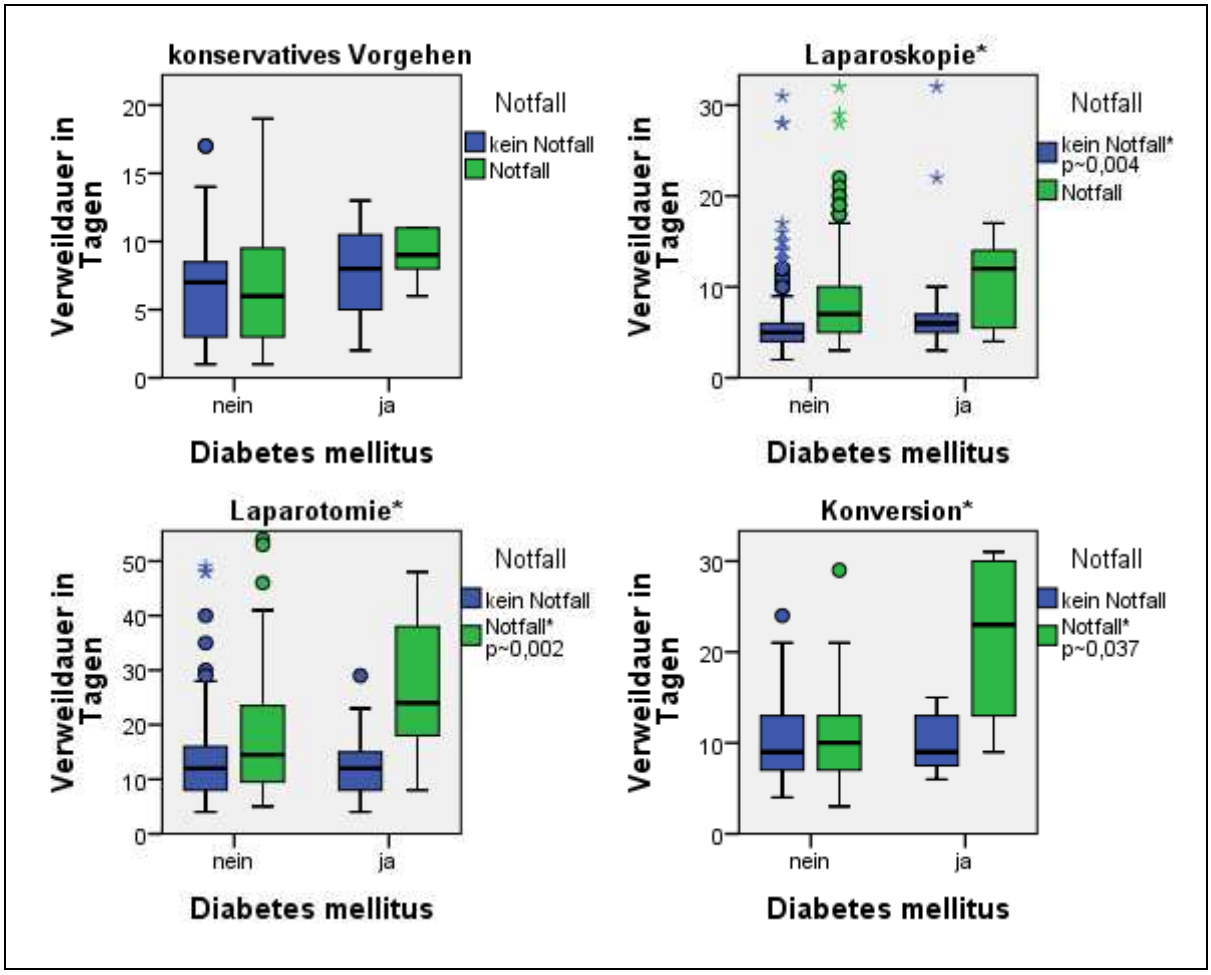


Abbildung 16: Einfluss eines Diabetes mellitus auf die Verweildauer bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008. Box-Whisker-Plots.

Bei einem bestehenden Diabetes mellitus zeigt sich ein signifikanter Einfluss auf die Verweildauer bei Notfallaufnahmen der laparotomierten Patienten (p~0,002) sowie Konversionen (p~0,037). Bei Nicht-Notfall Patienten zeigt sich dieser Einfluss lediglich bei der Laparoskopie (p~0,004). Das Sternchen markiert jeweils die signifikanten Unterschiede (Berechnung mittels MWU-Test). Zur besseren Veranschaulichung ist die Verweildauer nur bis maximal 50 Tage aufgetragen.

3.2.1.4 Koronare Herzkrankheit

Eine bestehende KHK zeigt nur in der Gruppe der Laparoskopie einen signifikanten Einfluss auf die VWD (p~0,021, MWU-Test) und dies nur unter Verzicht einer Einteilung in Notfall-Kategorien.

3.2.1.5 Abwehrspannung

Bei Notfallpatienten mit erfolgter Konversion zeigt die VWD eine univariate Abhängigkeit vom Vorliegen einer Abwehrspannung (p~0,031). Bei den anderen Verfahren zeigt sich keine Signifikanz (Abbildung 17).

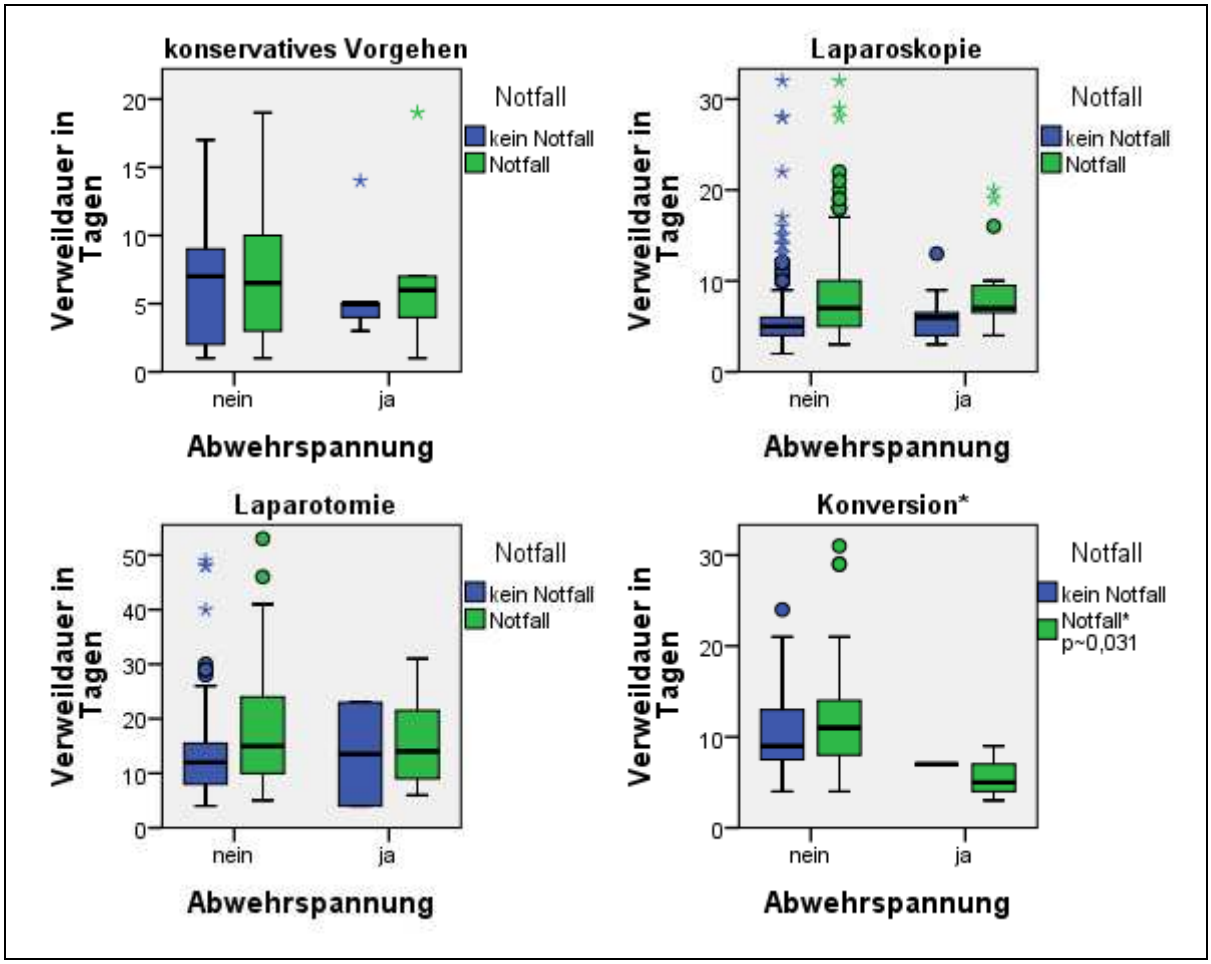


Abbildung 17: Einfluss einer Abwehrspannung auf die Verweildauer bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008. Box-Whisker-Plots.

Es zeigt sich lediglich in der Gruppe der Konversion ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Abwehrspannung und einer verlängerten Verweildauer. Dies gilt nur für die Gruppe der Notfallpatienten (p~0,031, MWU-Test). Die signifikanten Zusammenhänge sind mit einem * markiert.

3.2.1.6 Sonographisch nachgewiesene Choledocholithiasis

Eine signifikant längere VWD zeigt sich bei Patienten mit einer in der Sonographie festgestellten Choledocholithiasis bei Laparoskopien (p~0,029) und Laparotomien (p~0,046, jeweils MWU-Test). Eine Aufteilung in Notfall Gruppen erfolgte hierbei nicht. Die Unterschiede sind in Abbildung 18 dargestellt.

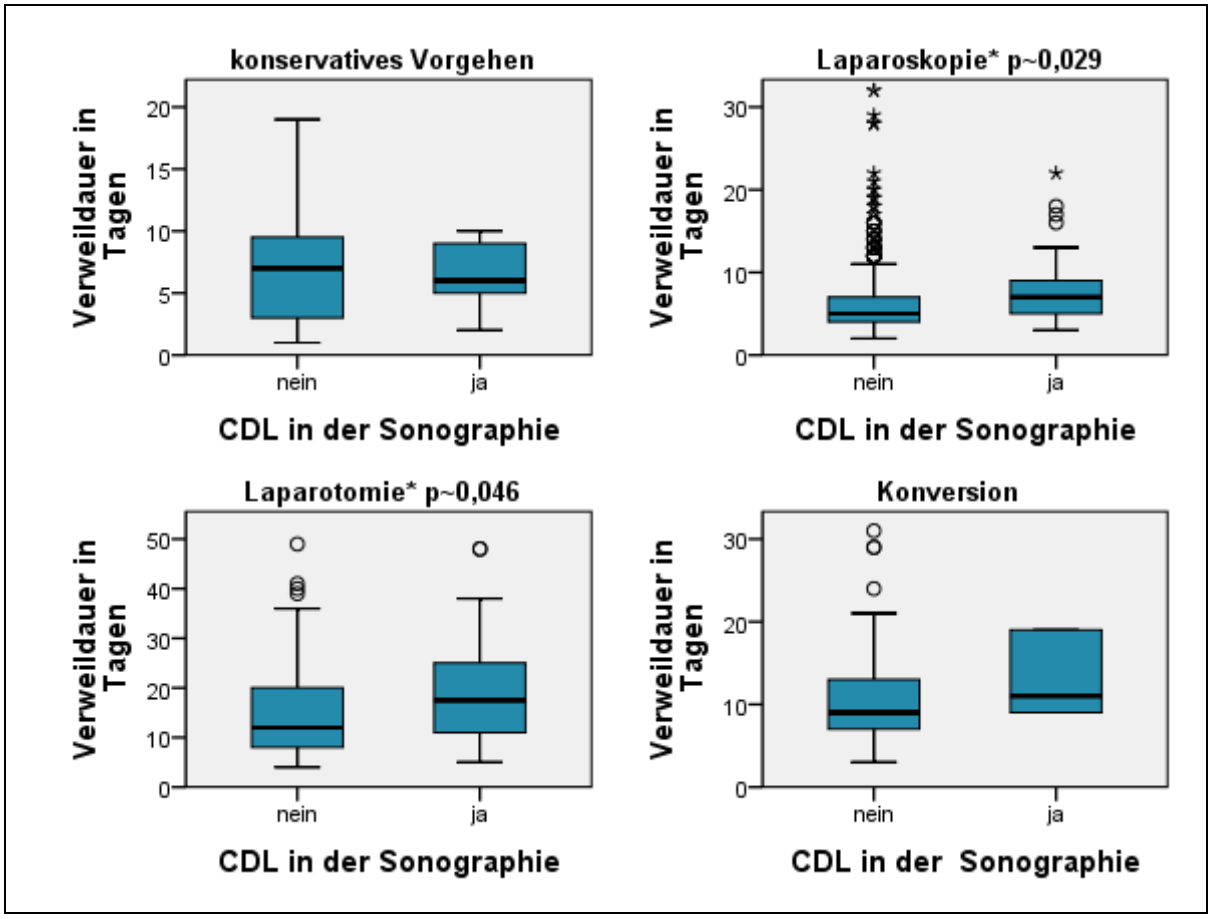


Abbildung 18: Einfluss einer Choledocholithiasis (CDL) auf die Verweildauer bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

Im Ultraschall diagnostizierte Choledocholithiasis. Es zeigt sich bei Laparoskopien (p~0,029) sowie Laparotomien (p~0,046, MWU-Test) eine signifikant längere Verweildauer bei Patienten mit CDL. Eine Einteilung in die Notfallgruppen erfolgte hierbei nicht. Zur besseren Veranschaulichung ist die Verweildauer nur bis maximal 50 Tage aufgetragen. Die signifikanten Zusammenhänge sind mit einem * markiert.

3.2.1.7 Laborparameter

Die Betrachtung der Zusammenhänge zwischen Laborparametern und der VWD erbringt die in Tabelle 14 dargestellten Ergebnisse (Rangkorrelation nach Spearman). In den Abbildungen 19-24 sind diese graphisch dargestellt. Eine erhöhte γ-GT steht bei der Laparoskopie sowie bei der Laparotomie in einem Zusammenhang mit einer verlängerten VWD, ein erhöhtes CRP bei allen Verfahren, mit Ausnahme der Konversion. Eine Leukozytose korreliert signifikant mit einer verlängerten VWD bei der Laparoskopie sowie dem konservativen Vorgehen, ein erniedrigter Hb bei der Laparotomie sowie dem konservativen Vorgehen. Ein Zusammenhang mit einem erniedrigten Quick-Wert zeigt sich bei der Laparoskopie sowie der Laparotomie. Zusammengefasst zeigt dies, dass erhöhte Entzündungsparameter (Leukozyten, CRP) sowohl operativ wie auch konservativ, bei Aufnahme erhöhte Cholestaseparameter (γ-GT und Bilirubin) bei operativem Vorgehen im Zusammenhang mit einem prolongierten Aufenthalt der Patienten stehen können. Bei laparotomierten Patienten ist vor allem ein erniedrigter Hb bzw. Quick-Wert als Faktor zu nennen. Auffällig ist, dass sich bei der Konversion kein signifikanter Zusammenhang zwischen Laborwerten und der VWD zeigt.

Tabelle 14: Korrelation der Verweildauer mit den Laborwerten bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

Aufteilung in OP-Verfahren. Angabe der durch Rangkorrelation nach Spearman berechneten Signifikanzen. CRP= C-reaktives Protein, Hb= Hämoglobin. Die Sternchen markieren die signifikanten Zusammenhänge.

Verfahren	γ-GT	Bilirubin	CRP	Hb	Leukozyten	Quick
konservativ	0,279	0,273	**<0,001***	**0,04***	**0,008***	0,218
Laparoskopie	**<0,001***	**<0,001***	**<0,001***	0,205	**0,003***	**0,002***
Laparotomie	**0,001***	**0,001***	**<0,001***	**0,002***	0,166	**<0,001***
Konversion	0,321	0,441	0,473	0,991	0,774	0,188

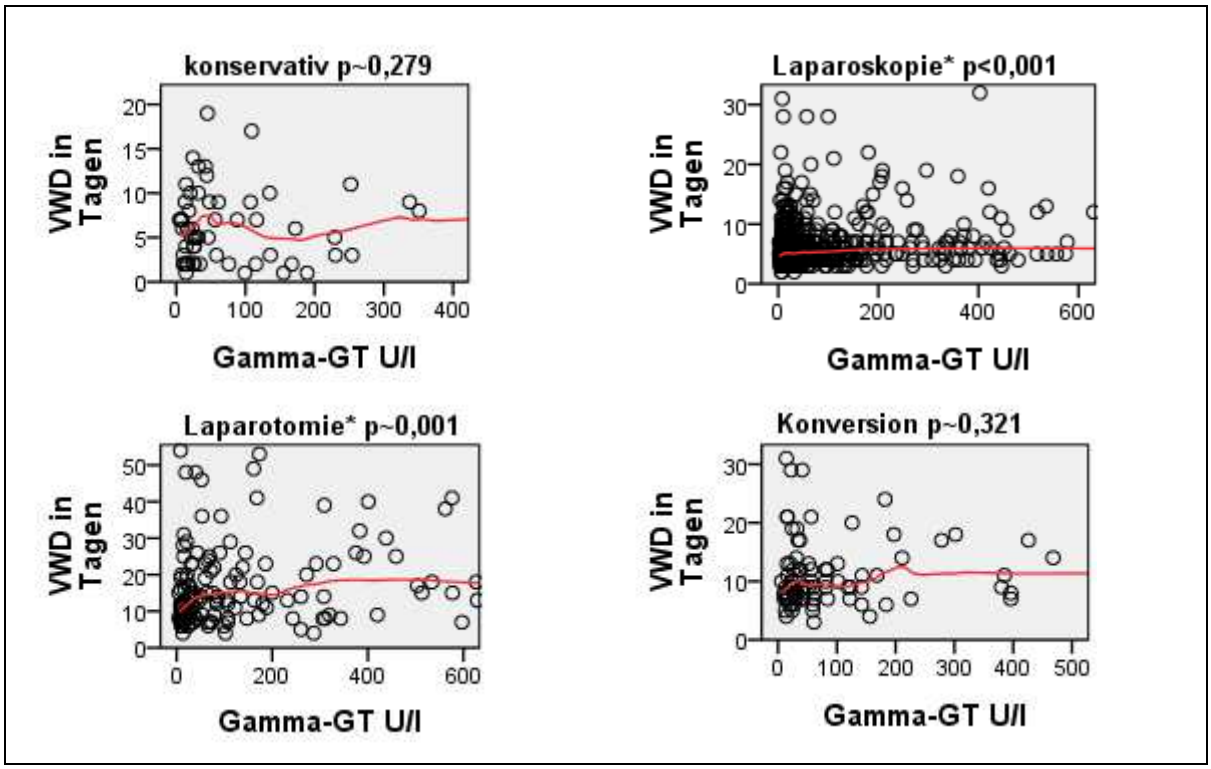


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen γ-GT und Verweildauer (VWD) bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

Signifikanter Zusammenhang zwischen der γ-GT und der VWD der Patienten bei der Laparoskopie (p<0,001) sowie Laparotomie (p~0,001, Rangkorrelation nach Spearman). Die Sternchen markieren jeweils die signifikanten Zusammenhänge. Zur besseren Veranschaulichung ist die VWD nur bis maximal 50 Tage aufgetragen, die γ-GT nur bis maximal 600 U/l. γ-GT=Gammaglutamyltransferase.

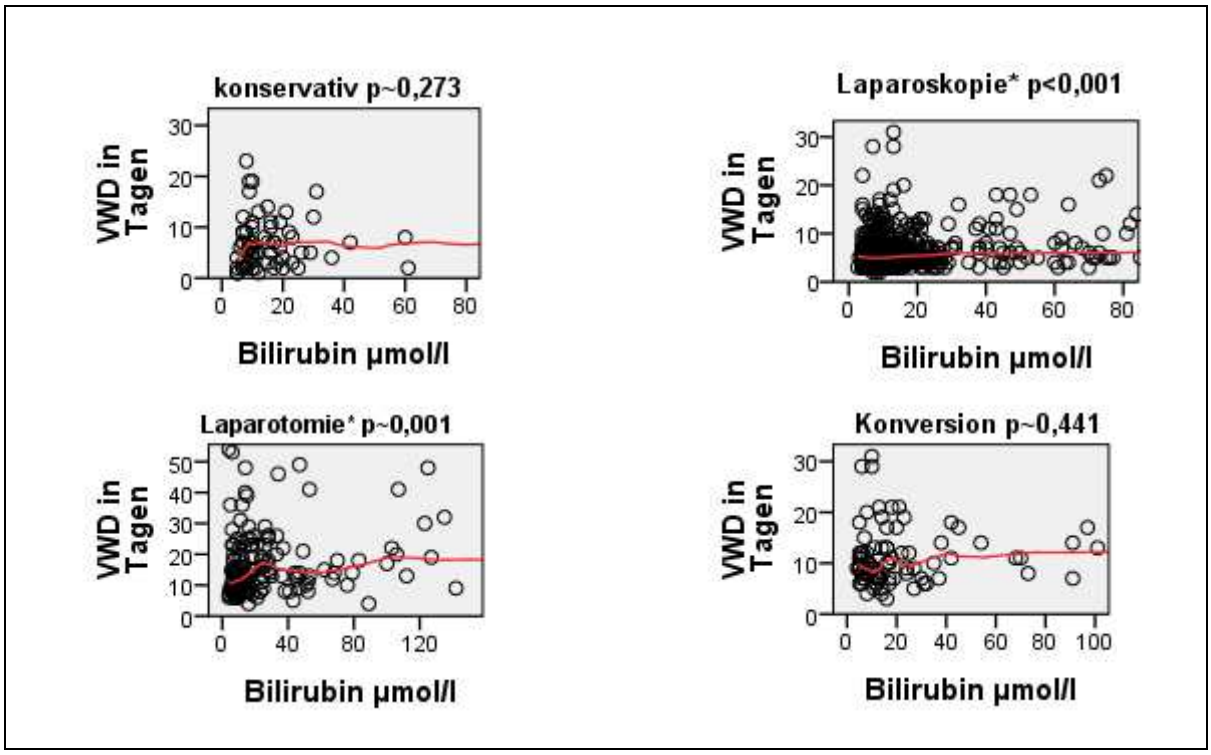


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen Bilirubin und Verweildauer (VWD) bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

Ein signifikanter Zusammenhang zeigt sich bei der Laparoskopie (p<0,001) sowie Laparotomie (p~0,001, Rangkorrelation nach Spearman), wobei bei letzterer hohe Ausreißerwerte vorkommen. Die Sternchen markieren jeweils die signifikanten Zusammenhänge. Zur besseren Veranschaulichung ist die VWD nur bis maximal 50 Tage aufgetragen, das Bilirubin bis maximal 150µmol/l.

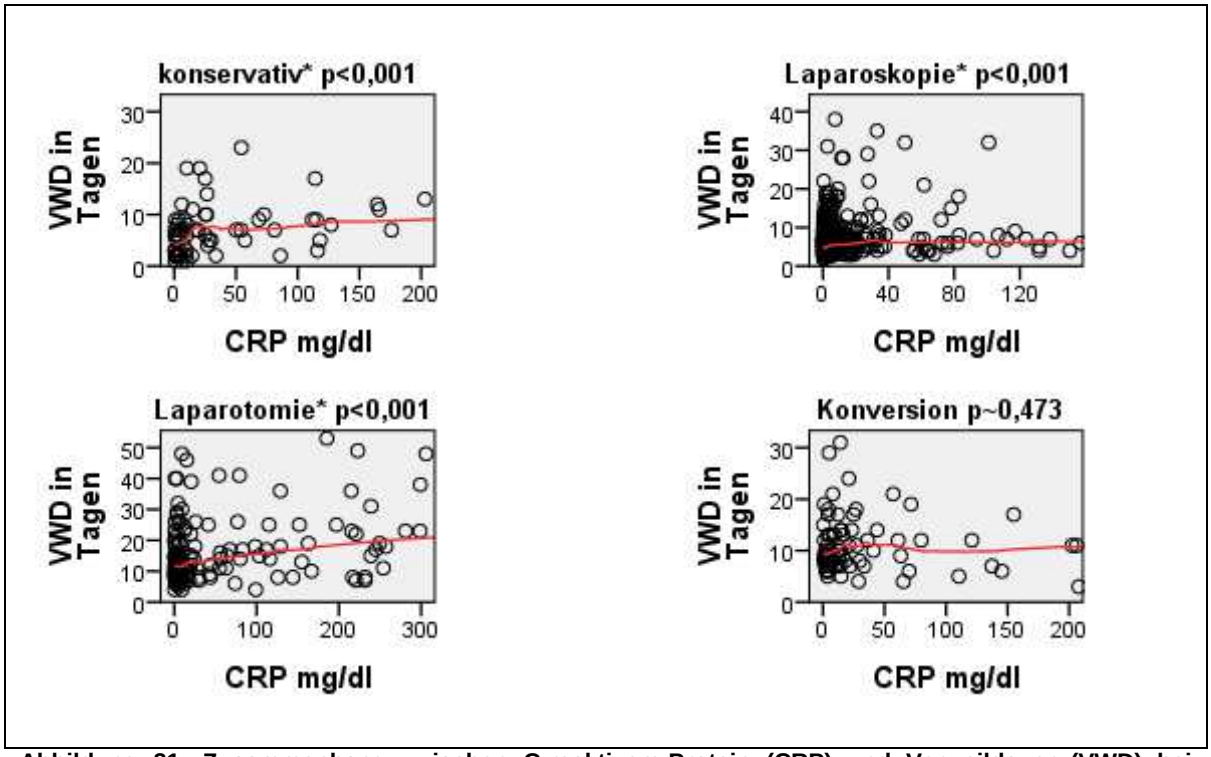


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen C-reaktivem-Protein (CRP) und Verweildauer (VWD) bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

Bei allen Verfahren mit Ausnahme der Konversion zeigt sich eine univariate Abhängigkeit der Verweildauer vom CRP. Es lässt sich mittels Rangkorrelation bei den übrigen Verfahren jeweils eine Irrtumswahrscheinlichkeit p<0,001 berechnen. Zur besseren Veranschaulichung ist die VWD nur bis maximal 50 Tage aufgetragen, das CRP bis maximal 300mg/dl. Die signifikanten Zusammenhänge sind mit einem * markiert.

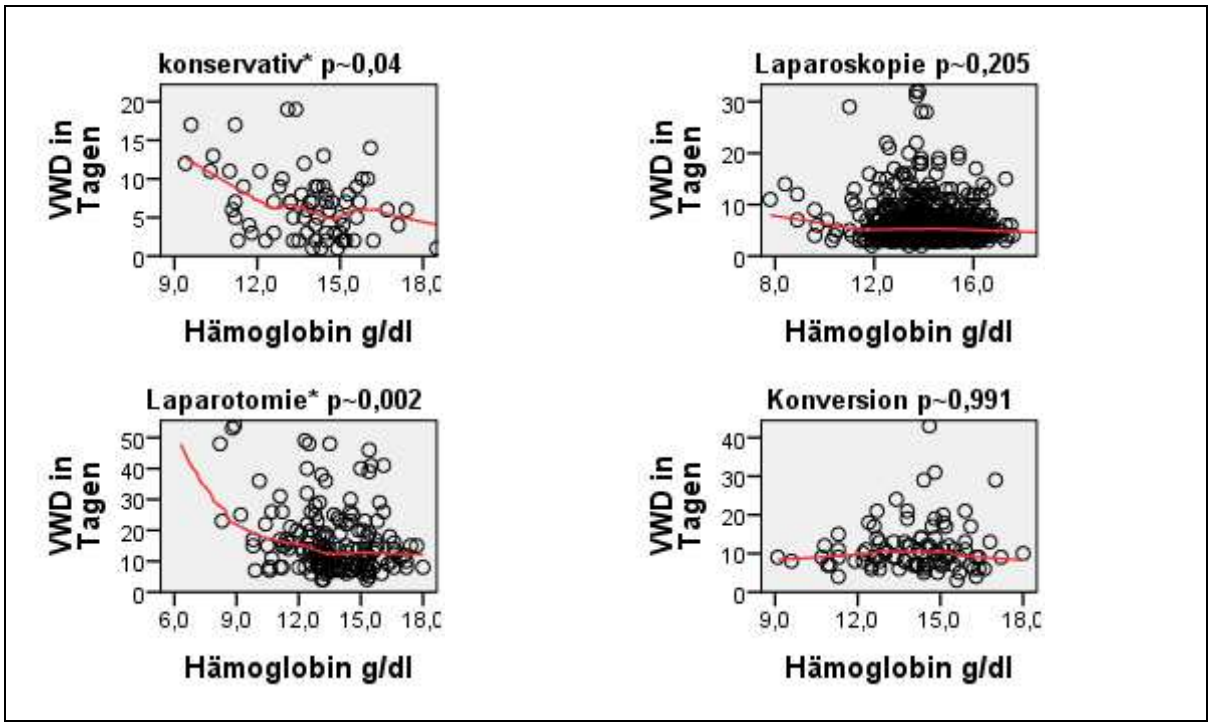


Abbildung 22: Zusammenhang zwischen Hämoglobin und Verweildauer (VWD) bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

Es zeigt sich bei allen Verfahren ein gegenläufiger Zusammenhang, dies ist auf den einzelnen Abbildungen gut zu erkennen. Signifikante Zusammenhänge ergeben sich bei nicht operierten Patienten (p~0,04) sowie Laparotomien (p~0,002). Die Sternchen markieren jeweils die signifikanten Zusammenhänge, Berechnung mittels Rangkorrelation nach Spearman. Zur besseren Veranschaulichung ist die VWD nur bis maximal 50 Tage aufgetragen.

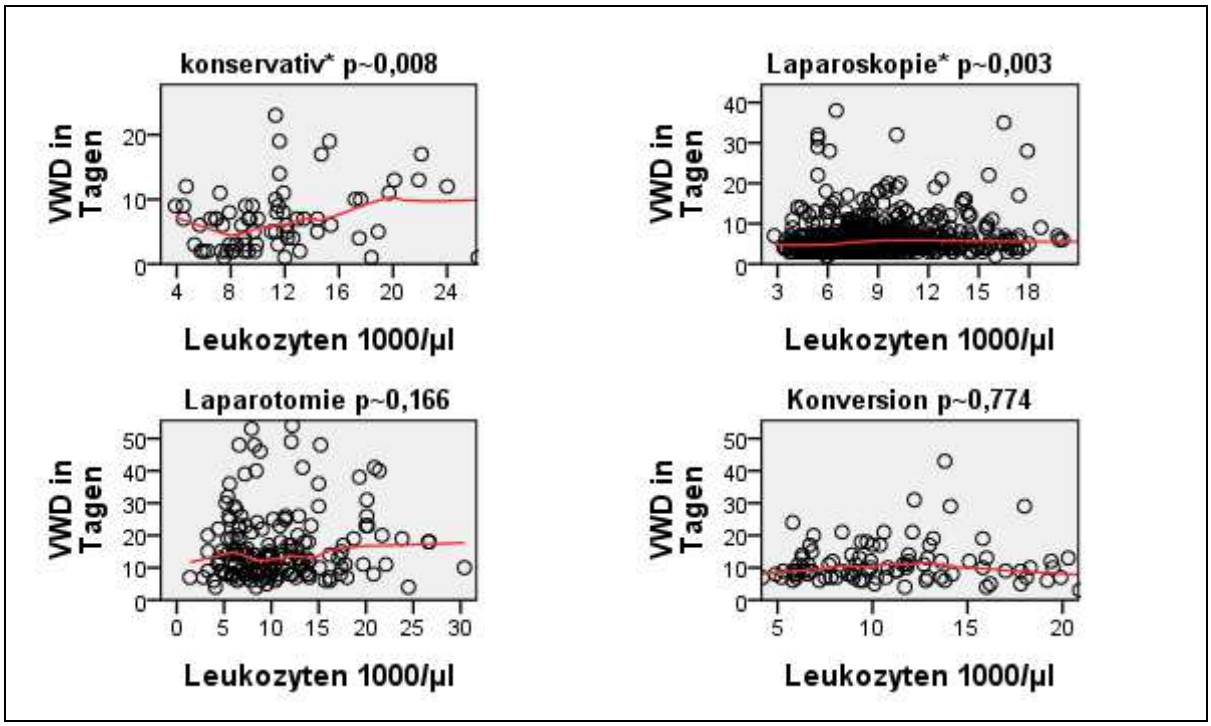


Abbildung 23: Zusammenhang zwischen Leukozyten und Verweildauer (VWD) bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

Signifikante Ergebnisse erbringt die Korrelation bei konservativ behandelten Patienten (p~0,008) sowie bei Laparoskopien (p~0,003). Berechnung mittels Rangkorrelation nach Spearman. Zur besseren Veranschaulichung ist die VWD nur bis maximal 50 Tage aufgetragen. Die signifikanten Zusammenhänge sind mit einem * markiert.

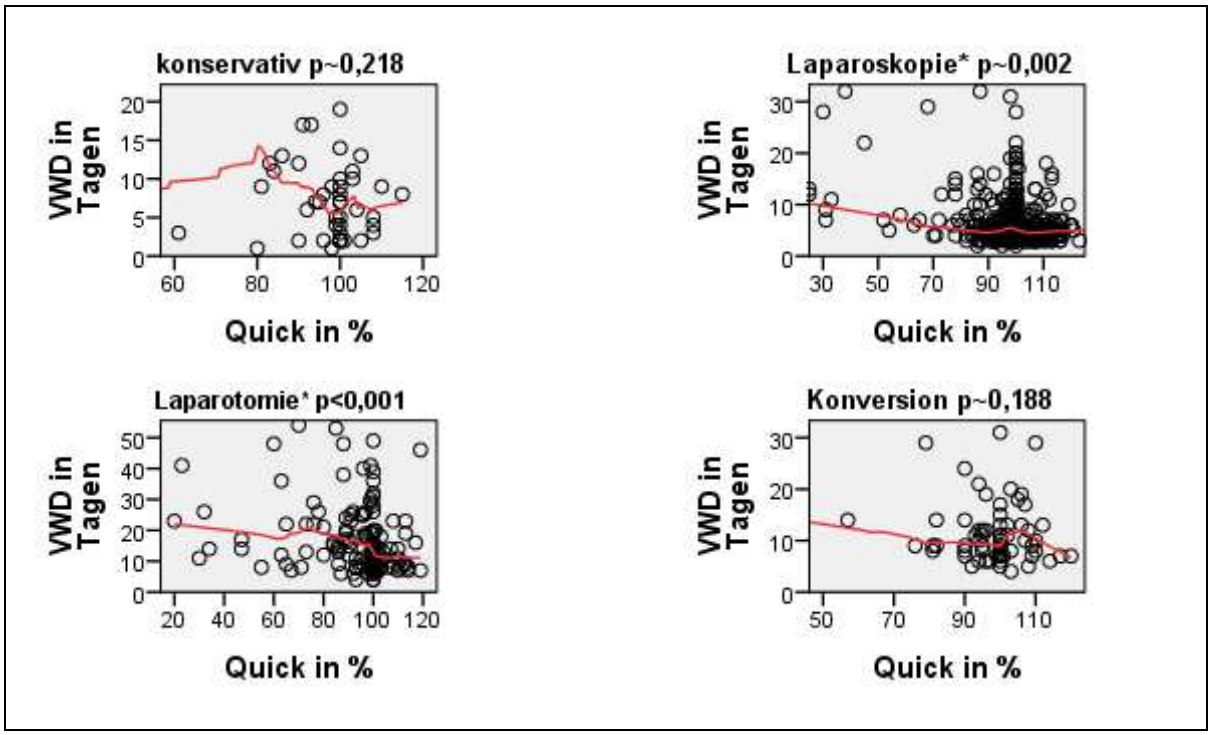


Abbildung 24: Zusammenhang zwischen Quick-Wert und Verweildauer (VWD) bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

Es ergibt sich bei allen Verfahren ein negativer Korrelationskoeffizient. Signifikant sind die Zusammenhänge bei dem laparoskopischen Vorgehen (p~0,002) sowie bei den Laparotomien (p<0,001). Berechnung mittels Rangkorrelation nach Spearman. Zur besseren Veranschaulichung ist die VWD nur bis maximal 50 Tage aufgetragen. Die signifikanten Zusammenhänge sind mit einem * markiert.

3.2.1.8 Intervall zwischen Schmerzbeginn und Operation

Eine Abhängigkeit der Verweildauer vom Intervall ab Beginn der Schmerzsymptomatik bis zur Operation zeigt sich mittels Kruskal-Wallis-Test bei der Laparoskopie ($p<0,001$) sowie bei der Laparotomie ($p\sim0,030$). Ein paarweiser Vergleich anhand des MWU-Test lässt sich folgendermaßen zusammenfassen: Am kürzesten war die Verweildauer bei asymptomatischen (bei der Laparoskopie) und elektiv operierten Patienten (Intervall länger als 4 Wochen). Demgegenüber verlängerte sich der Aufenthalt bei Patienten, die nach 24 bis 72 Stunden operiert wurden, also meist in einem akuten Entzündungsstadium. Die längsten Verweildauern wiesen Patienten auf, die 72 Stunden bis 4 Wochen nach Schmerzbeginn operiert wurden. Dieser Zeitraum gilt allgemein als die schwierigste Phase für eine Operation, da erfahrungsgemäß Gefäßinjektion und floride Entzündung ihr Maximum erreichen. Diese Ergebnisse scheinen das zu bestätigen, in Abbildung 25 sind sie in graphischer Form dargestellt.

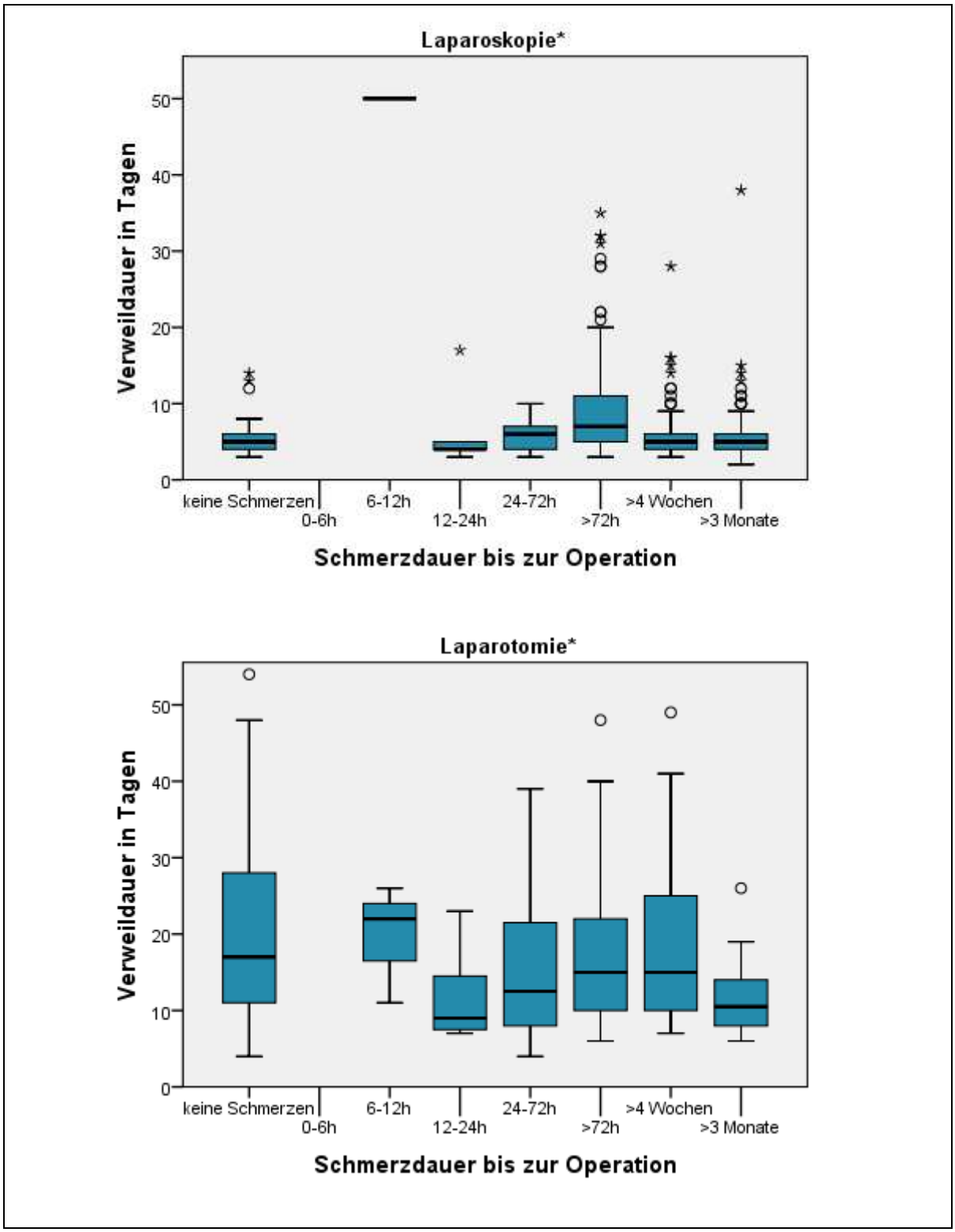


Abbildung 25: Abhängigkeit der Verweildauer vom Intervall bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

Intervall von Schmerzbeginn bis zur Operation. Bei beiden Verfahren zeigt sich, dass die Verweildauer im Intervall zwischen 72 Stunden-4 Wochen verlängert ist und nach einem Zeitraum von 3 Monaten absinkt. Bei der Laparotomie zeigt sich bei asymptomatischen Patienten eine längere Verweildauer. Die Sternchen markieren signifikante Unterschiede.

3.2.2 Versterben

In Tabelle 15 sind diejenigen Variablen aufgeführt, die einen signifikanten Zusammenhang mit dem Versterben aufweisen.

Tabelle 15: Variablen mit univariatem Einfluss auf die Sterberate bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

Variable	p-Wert
Alter	<0,001
Koronare Herzkrankheit	0,001
Abwehrspannung	<0,001
Sonographie:	
Wandverdickung	0,028
Perizystische Flüssigkeit	0,005
Pathologische Laborwerte:	
Leukozyten	0,022
γ-GT	0,006
CRP	0,001
Quick	0,010
Bilirubin	0,044

Diese Parameter werden im Abschnitt 3.3 Multiple Regression genauer auf ihren unabhängigen Einfluss auf das Versterben untersucht. In Kapitel 3.4 wird aus den ermittelten Faktoren ein Risikoscore erstellt. An dieser Stelle sollen die univariaten Einflussfaktoren lediglich tabellarisch dargestellt werden.

3.2.3 Konversion

Bei Betrachtung des Konversionsrisikos wurden lediglich die laparoskopisch begonnenen Operationen betrachtet (N=775), wovon in 94 Fällen (12,1%) die Konversion erfolgte.

Tabelle 16 zeigt die Konversionsraten in Abhängigkeit von den Ausgangsvariablen an. Bei skalaren Variablen (Alter, Laborwerte) wurde keine Konversionsrate berechnet, sondern lediglich der statistische Zusammenhang dargestellt (T-Test bzw. MWU-Test). Diese Variablen sind in Abbildung 26 graphisch aufgearbeitet.

Tabelle 16: Variablen und deren univariater Einfluss auf die Konversionsrate bei Patienten mit einer Cholezystektomie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

COPD=Chronisch obstruktive Lungenkrankheit, CDL= Choledocholithiasis, ERCP= Endoskopisch-retrograde-Cholangio-Pankreatikographie, CRP= C-reaktives-Protein

Variable	**Konversionsrate**		p-Wert
Alter	Vergleich der Mittelwerte bei Konversionen vs. keine Konversion (T-Test)		<0,001
Geschlecht	Männer: 17,8%	Frauen: 9,7%	0,001
	Komorbiditäten (Fisher`s exact test)		
	vorhanden	Nicht vorhanden	
Diabetes mellitus	21,4%	11,6%	0,032
Koronare Herzkrankheit	25,5%	11,4%	0,006
COPD	33,3%	11,6%	0,005
Z.n. Cholezystitis	20,5%	10,3%	0,001
Z.n. ERCP	17,9%	11,3%	0,033
Z.n. CDL	26,6%	11%	0,001
Wiederkehrer	19,3%	9,6%	<0,001
	Anamnese und Untersuchung (Fisher`s exact test)		
Fieber	30,2%	11,2%	0,001
Druckschmerz rechter Oberbauch	14,5%	8,5%	0,009
Ikterus	24,6%	11,2 %	0,005
	Diagnostik (Fisher`s exact test)		
	Sonographie		
Wandverdickung	18,7%	11%	0,006
Hydrops	31,7%	10,9%	<0,001
	CT		
Cholezystitis	40,9%	14%	0,018
Wandverdickung	53,3%	14%	0,004
Pankreatitis	50%	17%	0,024
	ERCP		
CDL	22,9%	5,6%	0,003
	Labor (MWU-Test)		
Leukozyten			<0,001
Bilirubin			<0,001
γ-GT			<0,001
CRP			<0,001
Alkalische Phosphatase			<0,001

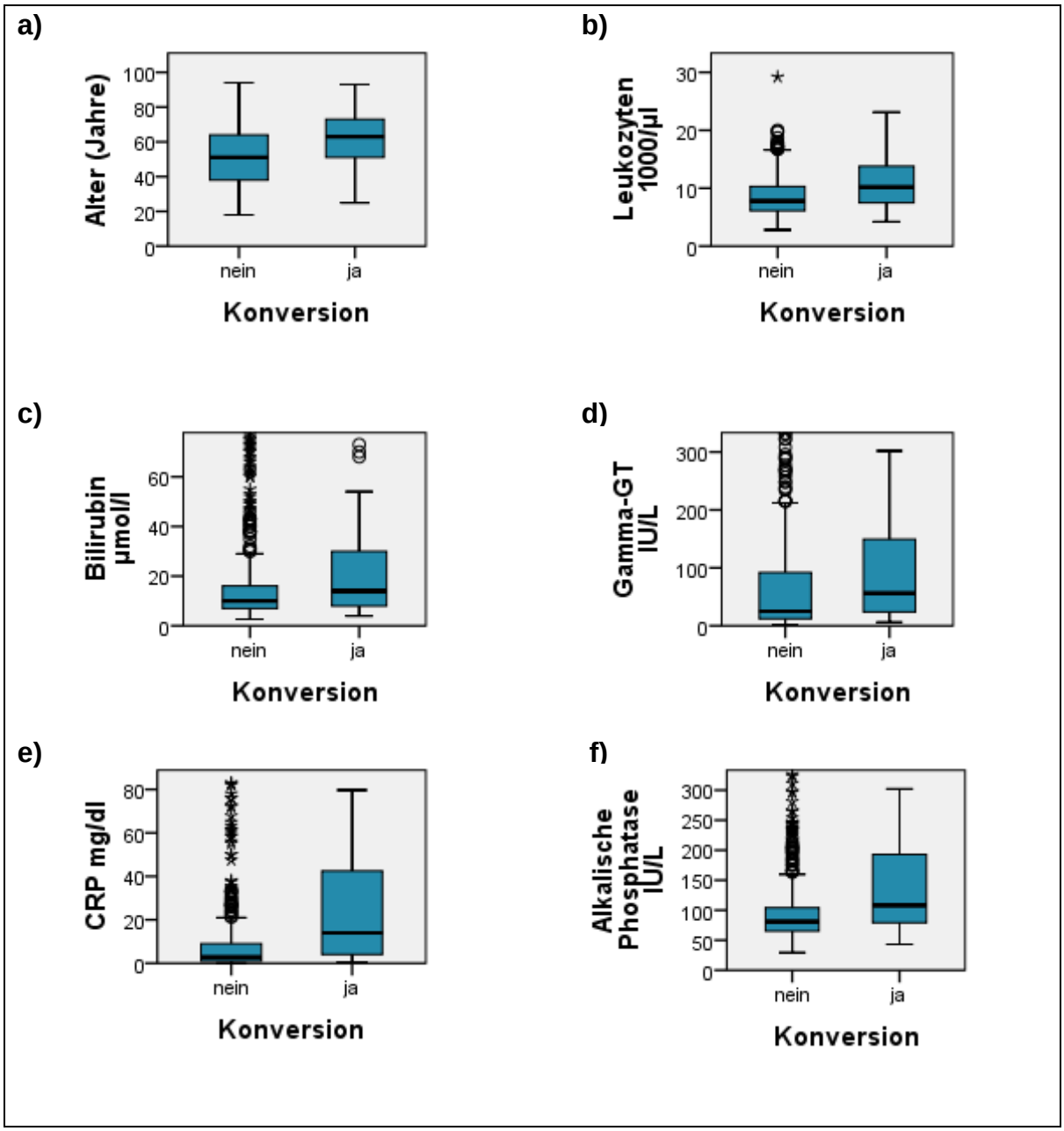


Abbildung 26: Abhängigkeit der Konversion von Alter und Laborwerten bei Patienten mit einer Konversion zur offenen Cholezystektomie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

a) Patienten mit Konversion sind signifikant älter als Patienten mit vollständig laparoskopischem Vorgehen (p<0,001, MWU-Test)

b)-f) Es zeigten sich deutlich höhere Cholestase- (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, Gamma-GT) und Entzündungsparameter (CRP und Leukozyten) bei Patienten mit Konversion (jeweils p<0,001, MWU-Test).

Abbildung 27 zeigt die Konversionsraten in Abhängigkeit vom Zeitintervall, welches von Beginn der Schmerzen bis zur Operation vergangen ist.

Es ergeben sich lediglich zwischen dem Zeitintervall nach 72 Stunden – 4 Wochen (Konversionsrate 14,3%) und einer Operation nach 3 Monaten (Konversionsrate 8,4%) signifikante Unterschiede (p~0,033), dennoch fällt in der Abbildung auf,

dass nach Verstreichen eines 72-Stunden-Intervalls die Konversionsrate zunächst ansteigt, und erst nach vier Wochen auf niedrigere Werte sinkt. Der Unterschied zwischen den Konversionsraten nach 24-72 Stunden und nach mehr als 72 Stunden ist allerdings nicht signifikant (p~0,382, Fisher`s exact test).

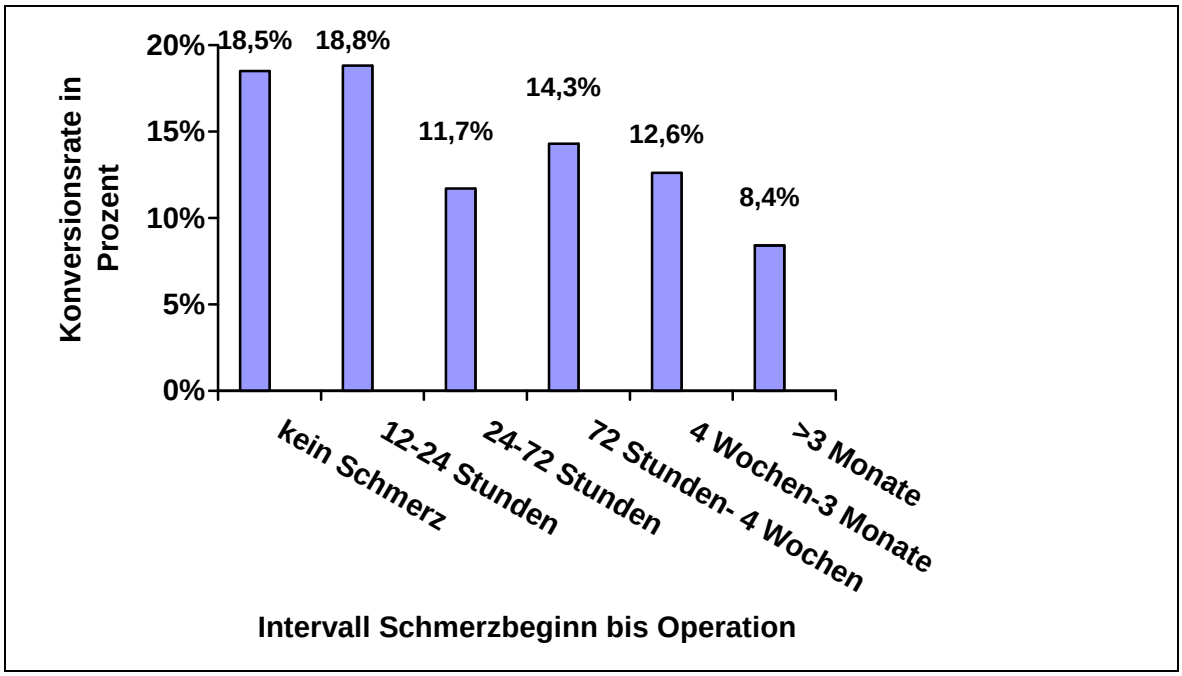


Abbildung 27: Konversionsraten in Abhängigkeit vom Intervall zwischen Beginn der Schmerzen und Operation bei Patienten mit einer laparoskopisch begonnenen Cholezystektomie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

Hohe Konversionsraten (18,5 bzw. 18,8%) zeigten sich bei Patienten ohne Schmerzsymptomatik und bei Patienten die im Intervall nach 12-24 Stunden operiert wurden. Die geringste Konversionsrate zeigt sich bei Patienten die nach >3 Monaten operiert wurden. Signifikante Unterschiede lassen sich nicht nachweisen.

3.2.4 Intraoperative Komplikationen

Die Rate von intraoperativen Komplikationen, v.a. das Auftreten von intraoperativen Blutungen zeigt einen univariaten Zusammenhang mit verschiedenen Ausgangsvariablen (Tabelle 17).

Tabelle 17: Univariate Einflussfaktoren auf die Häufigkeit intraoperativer Komplikationen bei Patienten mit einer Cholezystektomie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

Die Komplikation trat jeweils signifikant häufiger bei der in der mittleren Spalte aufgeführten Ausgangsvariable auf, bzw. zeigte bei skalaren Variablen einen signifikanten Zusammenhang. DHC= Ductus hepatocholedochus

Komplikation	Ausgangsvariablen	p-Wert
Blutung	**Alter:**	<0,001
	Mittelwert bei Patienten mit Blutung: 66 Jahre	
	Mittelwert bei Patienten ohne Blutung: 55 Jahre	
	(t-Test)	
	Geschlecht: männlich	0,017
	Komorbiditäten	
	Diabetes mellitus	<0,001
	Koronare Herzkrankheit	0,018
	Leberzirrhose	0,044
	Herzinsuffizienz	0,001
	Fieber	0,001
	Ösophagogastroduodenoskopie	
	Ösophagusvarizen	0,011
	Labor pathologisch für:	
	Hämoglobin	0,006
	Quick	<0,001
	Leukozyten	0,005
	CRP	<0,001
	Alkalische Phosphatase	0,020
Darmverletzung	**Komorbiditäten**	
	Herzinsuffizienz	0,017
	Marcumar-Einnahme	0,012
Leberverletzung	**Alter:** Mittelwert bei Leberverletzung 66 Jahre,	0,038
	ohne Leberverletzung 55 Jahre	
	Komorbiditäten	
	Marcumar-Einnahme	0,039
	Labor	
	CRP	0,003
DHC-Verletzung	**Labor**	
	Leukozyten	0,005
	Bilirubin	0,028
	γ-GT	0,032

Intervall

Es zeigt sich keinerlei Zusammenhang zwischen dem Auftreten intraoperativer Komplikationen und dem Intervall zwischen Schmerzbeginn und Operation bzw. Schmerzbeginn und initialer Aufnahme.

3.2.5 Postoperativer Verlauf

3.2.5.1 Univariate Abhängigkeit vom Alter

Die Häufigkeit des Auftretens postoperativer Komplikationen zeigt einen univariaten Zusammenhang mit dem Alter, in Tabelle 18 sind die signifikanten postoperativen Komplikationen aufgelistet.

Tabelle 18: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit vom Alter bei Patienten mit einer Cholezystektomie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008. Berechnung mittels T-Test.

Postoperative Komplikation	p-Wert T-Test
Nachblutung	<0,001
Wundinfektion	0,045
Relaparotomie	0,006
Ikterus postoperativ	0,031
Abszeß	0,012
DHC-Obstruktion	0,014
Akutes Nierenversagen	0,002

3.2.5.2 Univariate Abhängigkeit vom Geschlecht

Eine univariate Abhängigkeit für das Vorkommen postoperativer Komplikationen vom Geschlecht zeigt sich lediglich für das häufigere Vorkommen einer Pneumonie bei Männern (p~0,027, Fisher`s exact test)

3.2.5.3 Univariate Abhängigkeit von Komorbiditäten

Tabelle 19 gibt einen Überblick über Komorbiditäten die einen univariaten Zusammenhang mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen aufwiesen.

Tabelle 19: Abhängigkeit postoperativer Komplikationen von bestehenden Komorbiditäten bei Patienten mit einer Cholezystektomie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

p-Werte ermittelt durch Fisher`s exact test, CDL = Choledocholithiasis, DHC= Ductus hepatocholedochus, ERCP= Endoskopisch-retrograde-Cholangiopankreatikographie

Postoperative Komplikation	Mit Komplikationen assoziierte Komorbiditäten	p-Wert
Blutung	Marcumar-Einnahme Diabetes mellitus	0,021 0,008
Wundinfektion	Diabetes mellitus Herzinsuffizienz	0,004 0,03
Relaparotomie	Koronare Herzkrankheit	0,019
CDL post OP	Z.n. ERCP Z.n. CDL	0,028 0,004
Pankreatitis	Marcumar-Einnahme Z.n. Lungenarterienembolie	0,011 0,049
ERCP post OP	Marcumar-Einnahme Z.n. Lungenarterienembolie Z.n. CCL	0,049 0,022 0,024
Myokardinfarkt	Koronare Herzkrankheit Leberzirrhose	0,007 0,021
Vorhofflimmern	Diabetes mellitus	0,012
Ikterus post OP	Z.n. CDL	0,042
Abszeß	Koronare Herzkrankheit	0,010
DHC-Obstruktion	Marcumar-Einnahme Z.n. Lungenarterienembolie	0,003 0,003
Akutes Nierenversagen	Diabetes mellitus	0,009

3.2.5.4 Univariate Abhängigkeit vom Aufnahme - Labor

In Tabelle 20 sind die mit postoperativen Komplikation assoziierten Laborbefunde aufgeführt. Dabei handelt es sich um die Laborbefunde bei Aufnahme der Patienten.

Tabelle 20: Mit postoperativen Komplikationen assoziierte präoperative Laborbefunde bei Patienten mit einer Cholezystektomie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

CRP= C-reaktives-Protein

Postoperative Komplikation	Laborwert	p-Wert, MWU-Test
Blutung	Hämoglobin Leukozyten Quick CRP	0,018 0,019 0,007 0,001
Wundinfektion	Quick CRP	0,010 0,015
Relaparotomie	CRP	0,033
Postoperative Choledocholithiasis	Bilirubin γ-GT	0,003 0,029
Postoperative Pneumonie	Leukozyten CRP	0,027 0,048
Postoperativer Ikterus	Bilirubin γ-GT CRP	<0,001 0,025 0,031
Akutes Nierenversagen	Quick Leukozyten CRP	0,037 0,009 0,002

3.3 Multiple Regression

3.3.1 Allgemeines Vorgehen

Die in Abschnitt 3.2. dargestellten univariaten Einflussfaktoren erlauben noch keine individuelle Risikoabschätzung, da von erheblichen Kreuzkorrelationen auszugehen ist. Aus diesem Grund erfolgte eine multiple logistische Regressionsanalyse. Hierfür wurden zunächst die Variablen mit signifikantem univariaten Einfluss auf die Zielvariable „Tod im Krankenhaus“ einbezogen und das Modell schrittweise durch Elimination der in der multiplen Regression nicht signifikanten Variablen ohne Einbeziehung von Wechselwirkungen zwischen den Variablen in der umgekehrten Reihenfolge ihrer Signifikanz reduziert. Das Signifikanzniveau wurde hierbei auf 0,2 gesetzt, um etwaige Haupteffekte nicht zu früh aus dem Modell auszuschließen [46]. Im nächsten Schritt wurden alle möglichen Wechselwirkungen höherer Ordnung der im Modell verbliebenen Haupteffekte miteinbezogen und das Modell mittels stepwise-backward-Algorithmus schrittweise eliminiert. Die Haupteffekte wurden dabei unabhängig von ihrer Signifikanz im Modell belassen. Nach mehreren Reduktionsschritten, die in den folgenden Abschnitten detailliert beschrieben werden, lagen alle Wechselwirkungstermini im Modell unter der Signifikanzschranke von 0,2, allerdings war das damit erzeugte Modell für den klinischen Einsatz deutlich zu komplex, außerdem zeigten sich die Haupteffekte nicht signifikant. Die weitere Modellreduktion mit Elimination jeweils eines Haupteffektes und aller dazugehörigen Wechselwirkungstermini ergab letztlich drei verschiedene Modelle. Die diagnostische Wertigkeit jedes dieser Modelle wurde folgendermaßen ermittelt:

Für jedes Modell wurde eine ROC-Kurve erstellt, und zwar durch Berechnung der Regressionskoeffizienten des jeweiligen Modells an zufällig generierten Modellkohorten (2/3 der Patienten, N=688) und durch Berechnung der erwarteten jeweiligen Sterbewahrscheinlichkeit in den entsprechenden Testkohorten (1/3 der Patienten, N=340). Bei der Berechnung der Regressionskoeffizienten wurden also für jede dieser Simulationen dieselben Termini verwendet, unabhängig davon, ob diese für die jeweilige Modellkohorte das Signifikanzniveau überschritten. Es werden keine neuen Modelle eingeführt. Aus den jeweiligen ROC-Kurven jeder

Simulation wurden eine mittlere ROC-Kurve und der (vertikale) Mittelwert der AUC berechnet.

3.3.2 Maximales Modell ohne Wechselwirkung

Die Abschätzung des individuellen Risikos, im Rahmen einer Gallenblasenoperation zu versterben, war eines der Hauptziele der Untersuchung, da im klinischen Alltag alle Anstrengungen auf die Verhinderung eines solchen Ereignisses gerichtet sind.

Da die Berechnung von Einflussfaktoren auf das Versterben der Patienten Grundlage für den im Abschnitt 3.4 vorgestellten Score zur Vorhersage des Versterberisikos ist, wird im Folgenden genauer auf die Berechnung der signifikanten Einflussfaktoren eingegangen.

Im ersten Schritt der Berechnung wurden Variablen mit einem univariaten Einfluss auf das Versterben identifiziert, welche bei Aufnahme bereits bekannt sind. Diese sind bereits in Tabelle 15 (S.65) aufgeführt, sollen an dieser Stellen jedoch nochmals dargestellt werden.

Tabelle 21: Variablen mit einem univariaten Einfluss auf das Versterben bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008.

Variable	p-Wert
Alter	<0,001
Koronare Herzkrankheit	0,001
Abwehrspannung	<0,001
Sonographie:	
Wandverdickung	0,028
Perizystische Flüssigkeit	0,005
Pathologische Laborwerte:	
Leukozyten	0,022
γ-GT	0,006
C-reaktives-Protein	0,001
Quick	0,010
Bilirubin	0,044

Diese Variablen wurden in die im Folgenden durchgeführte logistische Regression unter Annahme eines maximalen Modells ohne Wechselwirkung eingeschlossen. In Tabelle 22 sind die Ergebnisse dieser Selektion mit Angabe der p-Werte dargestellt. Die erste Spalte enthält alle einbezogenen Termini, die weiteren

Spalten entsprechen jeweils einem Reduktionsschritt (Elimination des Terminus mit dem höchsten p-Wert bis zur Signifikanzgrenze p<0,2). Im 6. Schritt wurde ein Modell erzielt, das diesen Bedingungen entspricht.

Als Vergleichswert mit anderen Modellen dient die sogenannte AIC (Akaike Information Criteria). Sie ist als Parameter der Anpassungsgüte zu verstehen (je geringer, desto besser).

Der stepwise-backward-Algorithmus sowie der stepwise-forward-Algorithmus waren in diesem Fall nur bis zum 2.Schritt anwendbar, da die AIC aufgrund von Missing values (MV) nicht mehr korrekt berechnet werden konnte und weil die einbezogene Gesamtfallzahl aufgrund mehrerer Variablen mit relevantem Anteil an MV zwischen den Schritten stark schwankte (die MV wurden nach dem Algorithmus fallweise eliminiert). Das mit dem weiteren schrittweisen Vorgehen (wie oben beschrieben) determinierte Modell ist aufgrund der nicht signifikanten Termini nicht stabil, so dass die Einbeziehung von Wechselwirkungen unumgänglich war.

Tabelle 22: Ergebnis der multiplen Regression ohne Wechselwirkungen unter Einschluss aller in der univariaten Analyse signifikanten Variablen im ersten Schritt (bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008).

Die weiteren Spalten (Schritt 2-6) entsprechen jeweils einem Reduktionsschritt. In jedem Schritt wurde eine Variable in der umgekehrten Reihenfolge des p-Wertes eliminiert. Der p-Wert der zu eliminierenden Variable ist jeweils in Blau dargestellt. Es ergeben sich fünf signifikante Variablen (p<0,2). AIC=Akaike Information Criteria

Variable	1.Schritt	2.Schritt	3.Schritt	4.Schritt	5.Schritt	6.Schritt
Intercept	0,02113	0,01739	0,4276	0,4925	0,41141	0,92717
Alter	0,05102	0,05091	0,0231	0,0203	0,00832	0,00363
KHK	0,07420	0,08319	0,0142	0,0195	0,00623	0,02831
Abwehrspannung	0,00755	0,00648	0,0127	0,0128	0,03393	0,07963
Leukozyten	0,51777	0,56104	0,4665	0,4756	0,14138	0,16413
Quick	0,56189	0,59616	0,7432	0,6603	0,56150	0,08339
Bilirubin	0,18530	0,21652	0,4051	0,3442	0,60890	-
CRP	0,58318	0,59249	0,7985	0,7059	-	-
Gamma-GT	0,47922	0,44011	0,8667	-	-	-
Perizystische Flüssigkeit	0,67357	0,71108	-	-	-	-
Wandverdickung	0,80875	-	-	-	-	-
AIC	45,445	44,392	-1183,1	-1250,4	-1319,2	-1337,1

3.3.3 Modell mit Wechselwirkungen

Wie in Tabelle 22 dargestellt, ergaben sich fünf Variablen, welche die Signifikanzgrenze p<0,2 erreichten. Im nächsten Schritt erfolgte die Berechnung eines Modells mit allen möglichen Wechselwirkungstermini. Da dieses Modell sehr viele Termini enthält, ist es nicht ausführlich dargestellt. Mittels stepwise-backward-Algorithmus wurde das Modell zunächst reduziert. Beim Versuch der weiteren Reduktion des Modells stieg nun die AIC sprunghaft an, so dass der Algorithmus hier stoppte. Aus diesem Grund erfolgte die weitere Vereinfachung des Modells wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben durch schrittweise Elimination nicht-signifikanter Wechselwirkungstermini (in absteigender Ordnung der Termini und umgekehrter Reihenfolge des p-Wertes). Es ergab sich das in Tabelle 23 dargestellte Modell. Alle Wechselwirkungstermini wiesen darin eine Signifikanz p<0,2 auf, allerdings waren Quick, KHK und Abwehrspannung als Haupteffekte in diesem Modell nur wenig signifikant.

Aus diesem Grund wurde nacheinander einer der drei Termini mit allen Wechselwirkungstermini, in denen er vorkam, entfernt, die drei verschiedenen Modelle wurden im Anschluss verglichen (Tabelle 24-26).

Tabelle 23: Modell mit Wechselwirkung nach Eliminierung der nicht-signifikanten Termini (bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008). Alle Wechselwirkungstermini wiesen ein p<0,2 auf, allerdings sind die Haupteffekte nur schwach signifikant. Akaike Information Criteria (AIC)=96,493

Koeffizient	Estimate	Standard-fehler	z-value	Pr|>z|
Intercept	-1,231e+01	8,296e+00	-1,483	0,1380
Alter	1,579e-01	9,021e-02	1,750	0,0800
Coronare Herzkrankheit (KHK)	9,092e-01	8,677e-01	1,048	0,2947
Abwehrspannung	-1,695e+00	3,355e+00	-0,505	0,6135
Quick	-4,777e-02	4,275e-02	1,117	0,2638
Leukozyten	-2,255e+00	1,526e+00	-1,477	0,1395
KHK:Abwehrspannung	4,168e+01	1,978e+01	2,108	0,0351
Abwehrspannung:Quick	-9,422e-01	5,338e-01	-1,765	0,0776
Alter:Leukozyten	2,650e-02	1,890e-02	1,402	0,1610
Quick:Leukozyten	2,817e-02	1,384e-02	2,035	0,0419
Alter:KHK:Abwehrspannung	-4,971e-01	2,339e-01	-2,125	0,0335
Alter:Abwehrsp.:Quick	1,174e-02	6,755e-03	1,740	0,0819
Alter:Quick:Leukozyten	-3,300e-04	1,716e-04	-1,924	0,0544
Abwehrspannung:Quick:Leukozyten	3,975e-02	2,340e-02	1,698	0,0895
Alter:Abwehrspannung:Quick:Leukozyten	-4,891e-04	2,887e-04	-1,694	0,0902

3.3.3.1 Modell 1

Das erste Modell (Modell 1) wurde unter Ausschluß der Variable „Quick“ erstellt.

Tabelle 24: Modell 1 nach Ausschluß der Variable Quick (bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008). Akaike Information Criteria (AIC)=118,16. Es verbleiben einige nicht signifikante Termini (p>0,2).

KHK= Koronare Herzkrankheit

Koeffizient	Estimate	Standard-fehler	z-value	Pr |>z|
Intercept	-20.106991	4.984568	-4.034	5.49e-05
Alter	0.200708	0.062045	3.235	0.00122
KHK	1.571737	0.655392	2.398	0.01648
Abwehrspannung	0.164959	0.110377	1.495	0.13504
Leukozyten	0.668206	0.303819	2.199	0.02785
KHK*Abwehrspannung	-1.246971	1.412060	-0.883	0.37719
Alter*Leukozyten	-0.007972	0.003791	-2.103	0.03548
Alter*KHK*Abwehrspannung	0.014977	0.019458	0.770	0.44146

Im nächsten Schritt wurden nun die nicht-signifikanten Termini entfernt (Tabelle 25).

Tabelle 25: Modell 1 mit Wechselwirkungen nach Elimination der nicht-signifikanten Termini (bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008). Akaike Information Criteria (AIC)=116,73

KHK=Koronare Herzkrankheit

Koeffizient	Estimate	Standard-fehler	z-value	Pr |>z|
Intercept	-20.227484	4.978180	-4.063	4.84e-05
Alter	0.202069	0.061866	3.266	0.00109
KHK	1.587789	0.655882	2.421	0.01548
Abwehrspannung	0.194507	0.097013	2.005	0.04497
Leukozyten	0.654896	0.302266	2.167	0.03026
KHK* Abwehrspannung	-0.165514	0.084808	-1.952	0.05098
Alter*Leukozyten	-0.007791	0.003766	-2.069	0.03857

Nun wird die ROC-Kurve für das Modell 1 berechnet. Hierbei werden 100 Durchläufe des 1/3 – 2/3 Algorithmus gestartet, daraus ergibt sich aus den Werten für die Patienten der 1/3 Testkohorten die ROC-Kurve (Abbildung 28).

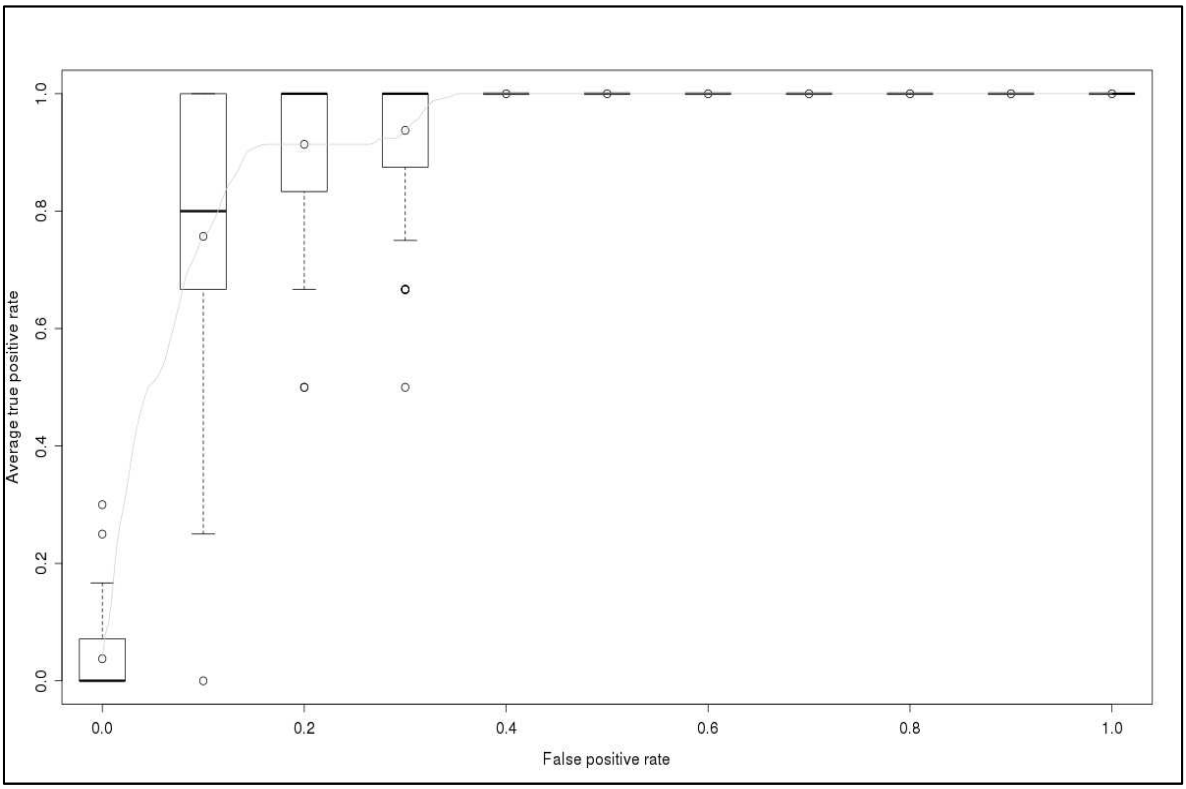


Abbildung 28: ROC-Kurve für das Modell 1 (bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008). Die Errorboxen geben das 95% Intervall von 100 Durchläufen an. Die mittlere AUC beträgt 0,926, die Varianz 0.002.

Das Modell 1 bietet bei Einhalten der o.g. Prämissen eine gute Vorhersage und benutzt 2 skalare Variablen (Alter in Jahren, Leukozyten in G/l) sowie 2 Wechselwirkungen. Alle Termini sind signifikant oder beinahe signifikant.

3.3.3.2 Modell 2

Das Modell 2 entsteht durch Elimination der Variable Abwehrspannung und diesen Terminus enthaltende Wechselwirkungen. Grundlage ist das in Tabelle 23 vorgestellte Modell.

Tabelle 26: Modell 2 nach Elimination der Variable Abwehrspannung und diesen Terminus enthaltende Wechselwirkungen (bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008). Akaike Information Criteria (AIC)=96,344. Es verbleiben einige nicht-signifikante Termini.

Variablen	Estimate	Standardfehler	z-Wert	p-Wert
Intercept	-1.460e+01	6.920e+00	-2.110	0.0349
Alter	1.895e-01	8.039e-02	2.358	0.0184
Koronare Herzkrankheit	1.178e+00	6.896e-01	1.708	0.0877
Quick	-4.870e-02	3.630e-02	-1.342	0.1798
Leukozyten	-7.483e-02	1.189e+00	-0.063	0.9498
Alter*Leukozyten	-1.287e-03	1.488e-02	-0.086	0.9311
Quick*Leukozyten	7.465e-03	1.196e-02	0.624	0.5327
Alter*Quick*Leukozyten	-6.480e-05	1.483e-04	-0.437	0.6622

In diesem Modell zeigen sich deutlich weniger signifikante Termini. Durch schrittweise Reduktion mit Elimination der nicht-signifikanten Termini (Tabelle 27) ergibt sich ein sehr einfaches Modell mit drei Variablen ohne Wechselwirkungen

Tabelle 27: Modell 2 nach Elimination der nicht signifikanten Termini (bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008). Akaike Information Criatera (AIC)=90,644. Es verbleiben als signifikante Termini Alter, Koronare Herzkrankheit und Quick-Wert bei Aufnahme.

Variablen	Estimate	Standardfehler	z-Wert	p-Wert
Intercept	-10.84477	2.91527	-3.720	0.000199
Alter	0.11504	0.03427	3.357	0.000788
Koronare Herzkrankheit	1.14024	0.68661	1.661	0.096777
Quick	-0.02039	0.01325	-1.539	0.123730

Bei der Berechnung der ROC-Kurve wird wie bei Modell 1 vorgegangen, allerdings konnten in diesem Fall nur 40 simulierte Durchläufe durchgeführt werden, da bei der Variable „Quick-Wert“ eine höhere Anzahl missing values vorlag. Abbildung 29 zeigt die ROC nach 40-maliger Simulation an den 2/3 Modellkohorten und Berechung der ROC an den 1/3 Testkohorten.

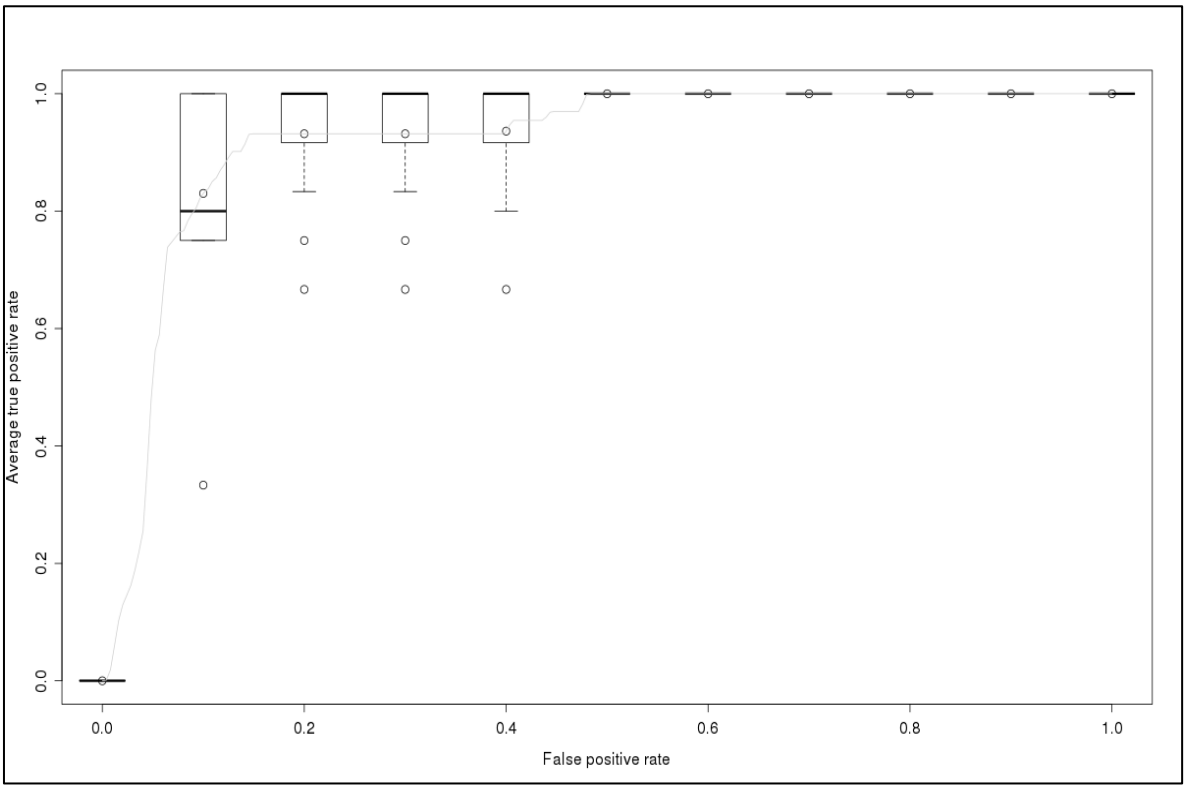


Abbildung 29: ROC-Kurve für das Modell 2 (bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008), wenn nur Alter, Koronare Herzkrankheit und Quick bei Aufnahme einbezogen sind (Modell 2). Die mittlere AUC beträgt 0.902 und die Varianz 0.005 (nach 40 Durchläufen)

Das Modell 2 zeigte ebenfalls einen guten Vorhersagewert und ist wesentlich einfacher. Allerdings lag der Quick-Wert nicht immer vor, während ein Blutbild bei nahezu allen Patienten gemacht wurde.

3.3.2.3 Modell 3

Die dritte Variante des Modells entsteht nach Elimination der Variable KHK und der entsprechenden Wechselwirkungstermini (Grundlage ist das Modell aus Tabelle 23).

Durch schrittweise Reduktion der nicht-signifikanten Wechselwirkungstermini ergab sich das in Tabelle 28 dargestellte Modell 3.

Tabelle 28: Modell 3 nach Elimination der nicht signifikanten Wechselwirkungs-Termini (bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008). Akaike Information Criteria (AIC)=94,77. Alle Wechselwirkungstermini sind signifikant (p<0,2), allerdings ist der Haupteffekt "Leukozyten" nicht signifikant.

Variablen	Estimate	Standardfehler	z-Wert	p-Wert
Intercept	-1.419e+01	6.508e+00	-2.180	0.0292
Alter	1.882e-01	7.334e-02	2.566	0.0103
Abwehrspannung	1.581e-01	9.443e-02	1.674	0.0942
Quick	-5.028e-02	3.632e-02	-1.384	0.1662
Leukozyten	-1.769e-01	2.690e-01	-0.658	0.5108
Quick*Leukozyten	8.241e-03	5.585e-03	1.476	0.1401
Alter*Quick*Leukozyten	-7.501e-05	5.752e-05	-1.304	0.1922

Die Wechselwirkungstermini sind nunmehr alle signifikant (p<0,2) allerdings der Haupteffekt Leukozyten nicht. Es erfolgt die Elimination des Terminus Leukozyten sowie die zugehörigen Wechselwirkungstermini und es ergibt sich das endgültige Modell 3 (Tabelle 29).

Tabelle 29: Modell 3 (bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008). Akaike Information Criteria (AIC)=91,016. Nach Elimination des Terminus "Leukozyten" (siehe Tabelle 28) verbleiben die Variablen Alter, Abwehrspannung und Quick)

Variablen	Estimate	Standardfehler	z-Wert	p-Wert
Intercept	-10.56474	2.86464	-3.688	0.000226
Alter	0.11623	0.03335	3.485	0.000492
Abwehrspannung	0.15232	0.09354	1.628	0.103452
Quick	-0.02327	0.01317	-1.767	0.077187

Es erfolgt wiederum die Berechnung der ROC-Kurve wie bei den vorherigen Modellen beschrieben (Abbildung 30).

Auch das dritte Modell ist für die Vorhersage brauchbar, allerdings liegt auch hier eine erhöhte Anzahl an missing values bei der Variable „Quick" vor. Alle drei haben Vor- und Nachteile. Beim ersten Modell kann man anhand Anamnese, klinischer Untersuchung und Blutbild (diese Informationen lagen bei Aufnahme bei fast allen Patienten vor) bereits eine Prognose berechnen, und diese hat die höchste AUC. Allerdings ist die Formel etwas komplexer als die anderen.

Modell 2 stützt sich auf Alter, KHK und Quickwert ohne Wechselwirkungen und ist damit einfach zu handhaben. Überdies kann man einen klinischen – und damit potentiell subjektiven – Befund weglassen. Allerdings ist die Prädiktivität etwas geringer, und der Quick-Wert lag bei vielen Patienten nicht vor.
Modell 3 beinhaltet Alter, Abwehrspannung und Quickwert, so dass für den Fall, dass über eine KHK als Vorerkrankung bei Aufnahme keinerlei Information vorliegt, ebenfalls ein Score mit guter Prädiktivität abgeleitet werden kann.

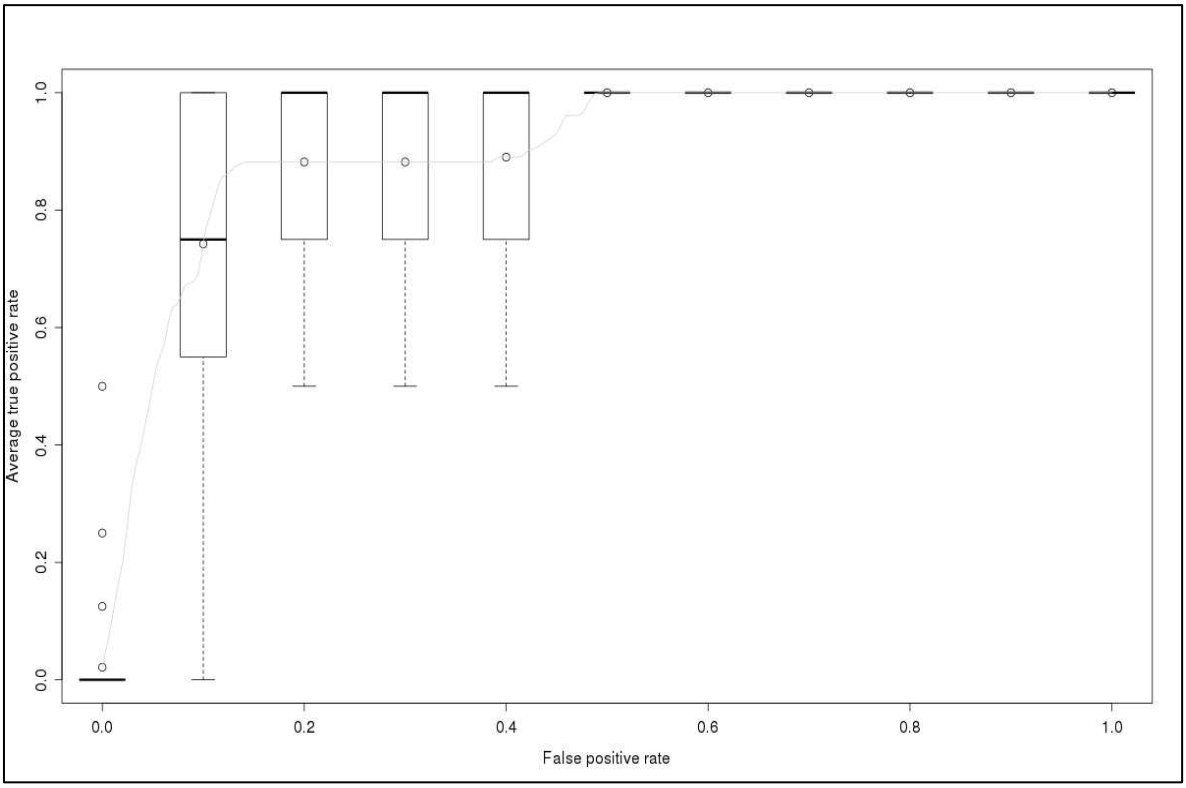


Abbildung 30:ROC-Kurve für das Versterben mit den Variablen Alter, Abwehrspannung und Quick bei Aufnahme als Koeffizienten (Modell 3). Nach 40 Durchläufen ergibt sich eine mittlere AUC von 0,902 und eine Varianz von 0,006 (bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008).

3.4 Entwicklung eines Risikoscore

3.4.1 Statistisches Vorgehen

Als Grundlage dienen die im vorherigen Abschnitt mittels multipler logistischer Regression entwickelten Modelle 1-3 mit den signifikanten, unabhängigen Einflussfaktoren für das Versterben der Patienten. Für jedes dieser Modelle wird aufgrund des Verhältnisses der Koeffizienten und deren Gewichtung zueinander Punktewerte vergeben, auf Basis derer sich Gleichungen zur Entwicklung des Scores bilden lassen. Es werden zunächst für die einzelnen Modelle Scores berechnet und für jeden einzelnen Patienten der Score-Wert ermittelt und gegen das empirische Sterberisiko graphisch dargestellt (Abbildungen 31-33).

Modell 1

*Score 1 = 2 * Alter/10 + 1,6 * KHK + 2 * Abwehrspannung/10 + 6*Leukozyten/10 – 0,16 * KHK * Abwehrspannung - 0,7 * Alter*Leukozyten/100*

Die möglichen annehmbaren Werte des Scores, sind stark abhängig von der Anzahl der Leukozyten (Giga/l). Bei Berechnung des Scores bei einem 18-Jährigen Patienten ohne KHK oder Abwehrspannung und einer Leukozytenzahl im unteren Normalbereich (4 Giga/l) ergibt sich ein Wert von 5,5. Berechnet man den Score hingegen bei einem 90-Jährigen Patienten mit KHK und Abwehrspannung und einer Leukozytenzahl von 9 Giga/l beträgt der Wert etwa 19. In unserem Kollektiv lag der niedrigste Wert bei 5,92 Punkten, der höchste Wert bei 19,41.
Für die nominalen Variablen Abwehrspannung und KHK sind die Werte 1 bei Vorliegen dieses Faktors und 0 bei Nichtvorliegen zu setzen.

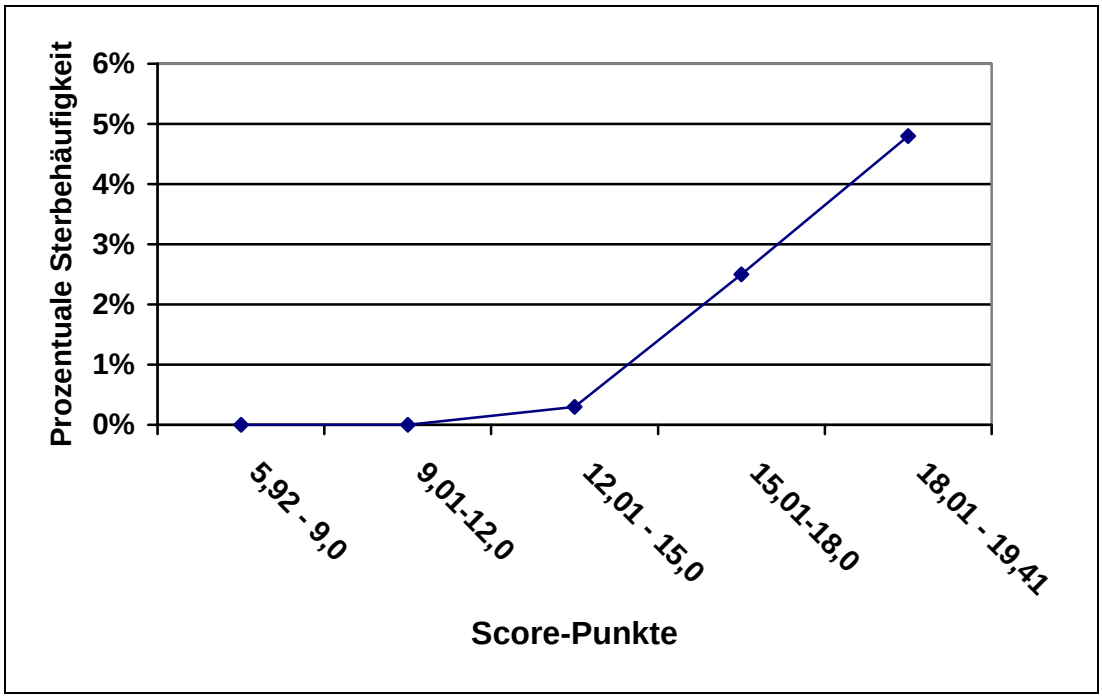


Abbildung 31: Empirische Sterbehäufigkeit bei verschiedenen Werteintervallen des Scores aus Modell 1 (bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008).

Auf der x-Achse sind die fünf anhand des Score-Wertes ermittelten Risikogruppen aufgetragen, auf der y-Achse die in diesen Gruppen berechnete prozentuale Sterbehäufigkeit. Es zeigt sich ein starker Anstieg von 0% in den Gruppen bis 12 Punkte bis hin zu 4,8% in der Gruppe mit mehr als 15 Punkten.

Modell 2

*Score 2 = Alter/10 + 1,1 * KHK – 2 * Quick/100*

Dieser Score ist deutlich einfacher als der in Modell 1 vorgestellte. Dies ist in der praktischen Berechnung von Vorteil. Allerdings ist der Quick-Wert, wie schon in Kapitel 3.3. erläutert, ein in der Aufnahmediagnostik nicht immer routinemäßig bestimmter Parameter.

Der untere Wertebereich, den der Score annehmen kann, liegt bei einem 18-Jährigen Patienten ohne KHK und einem Quick von 100% bei –0,2 Punkten, bei einem 90-Jährigen mit KHK und einem Quick von 30% bei 9,5 Punkten. In unseren Daten lag das Minimum bei –0,38 Punkten und das Maximum bei 9,06 Punkten.

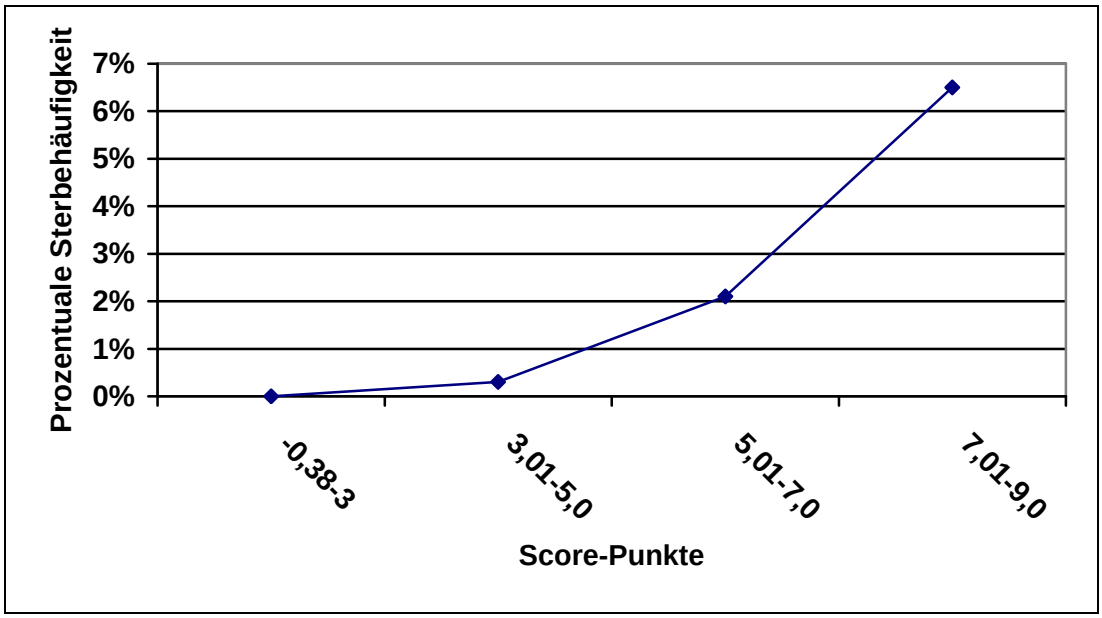


Abbildung 32: Empirische Sterbehäufigkeit bei verschiedenen Werteintervallen des Scores aus Modell 2 (bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008).

Auf der x-Achse sind vier anhand des Score-Wertes ermittelten Risikogruppen aufgetragen, auf der y-Achse die in diesen Gruppen berechnete prozentuale Sterbehäufigkeit. Es zeigt sich ein starker Anstieg von 0% in den Gruppen bis 3 Punkte bis hin zu 6,5% in der Gruppe mit mehr als 7 Punkten.

Modell 3

*Score 3 = Alter/10 + 0,15 * Abwehrspannung – 2 * Quick/100*

Dieser Score ist dem vorherigen in der Struktur sehr ähnlich, allerdings ist anstelle der KHK die Abwehrspannung einbezogen. Die Werte, die dieser Score annehmen kann, sind dem im Modell 2 ähnlich, das Minimum lag bei etwa 0, das Maximum bei etwa zehn. In unseren Daten lag der niedrigste Wert bei –0,38, der höchste bei 8,11.

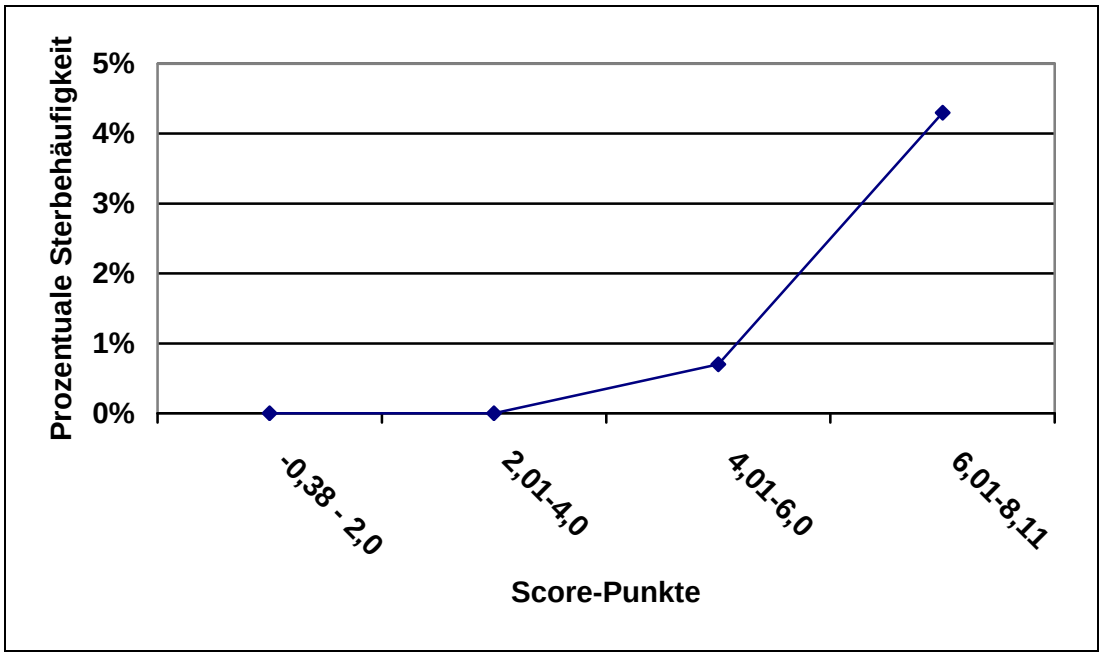


Abbildung 33: Empirische Sterbehäufigkeit bei verschiedenen Werteintervallen des Scores aus Modell 3 (bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008).

Auf der x-Achse sind vier anhand des Score-Wertes ermittelten Risikogruppen aufgetragen, auf der y-Achse die in diesen Gruppen berechnete prozentuale Sterbehäufigkeit. Es zeigt sich ein starker Anstieg von 0% in den Gruppen bis 4 Punkte bis hin zu 4,3% in der Gruppe mit mehr als 6 Punkten.

3.4.2 Auswahl des besten Scores

Um herauszufinden welcher Score für die praktische Anwendung der Beste ist, bedarf es weiterer statistischer Untersuchungen. Score 1 ist auf den ersten Blick der komplizierteste, bietet allerdings den Vorteil, dass die dort enthaltenen Variablen einfach zu erfassen sind und routinemäßig erhoben werden. Score 2 und 3 sind sehr viel einfacher gehalten, haben in unserer Auswertung allerdings den Nachteil, dass die Variable „Quick“ nicht routinemäßig und damit unvollständig erfaßt wurde. Zur Ermittlung des besten Scores wurden für jeden Patienten die entsprechenden Score-Werte berechnet und ROC Kurven ermittelt. Dabei zeigt sich , dass der Score 1 mit 0,917 die beste AUC im Vergleich zu Score 2 (0,9) und 3 (0,865) ergibt. Somit wird für die weitere Berechnung Score 1 zugrunde gelegt.

3.4.3 Praktische Anwendung

3.4.3.1 Festlegung eines Cut-off Wertes

Da in unseren Berechnungen das Modell 1 die höchste AUC aufweist, soll dieser Score für die weiteren Berechnungen als Grundlage dienen.
Wir ermittelten einen Score-Wert von 16 als optimalen Cut-off für die Differenzierung zwischen high-risk- und low-risk Patienten mit einer Sensitivität von 0,875 und einer Spezifität 0,84. Dabei wurde der Youden-Index (Summe aus Sensitivität und Spezifität) als Auswahlkriterium angewandt [35]. Es wurden zunächst verschiedene Cut-off Werte festgelegt und mittels Vier-Felder-Tafel jeweils die Sensitivität und Spezitivität bestimmt. Der höchste Youden-Index ergibt sich bei einem Punktewert von 16. Dieser Wert wird als Cut-off festgelegt. In Tabelle 30 ist die Vierfelder-Tafel für diesen Cut-off Wert dargestellt.

Tabelle 30: Vierfelder-Tafel für einen Cut-off Wert von 16 Punkten (bei Patienten mit einer Cholezystektomie oder konservativer Therapie einer Cholelithiasis/Cholezystitis in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2008).

	Verstorben	**Nicht verstorben**
Score <16	1	794
Score >16	7	149
Summe	8	943

Die Berechnung der Sensitivität und Spezifität wurde wie folgt durchgeführt:
Sensitivität = Anzahl verstorbener Patienten mit einem Score Wert >16/Alle verstorbene Patienten = 7/8 = 0.875

Spezifität: Anzahl nicht verstorbener Patienten mit einem Score Wert <16/Alle nicht verstorbenen Patienten = 794/943 = 0,84

3.4.3.2 Berechnung des Score in der Praxis

Für die Praxis ergibt sich folgende, hier anhand von vier reellen Beispielen aus unserem Patientenkollektiv veranschaulichte Berechnung:

Patient 1: 74-Jährige Frau, KHK, es zeigt sich eine Abwehrspannung bei Aufnahme, Leukozyten bei Aufnahme 7,3 Giga/L, nach 9 Tagen verstorben.
Berechnung:
*Score = 2 * 74/10 + 1,6 * KHK=1 + 2 * Abwehrspannung=1/10 + 6*Leukozyten=7,3/10 – 0,16 * KHK=1 * Abwehrspannung=1 - 0,7 * Alter=74*Leukozyten=7,3/100 = 17,04*

Patient 2: 26-Jähriger Mann, keine KHK, keine Abwehrspannung bei Aufnahme, Leukozyten bei Aufnahme 4,6Giga/l, laparoskopische Operation, Entlassung nach 5 Tagen.
Berechnung:
*Score = 2 * 26/10 + 1,6 * KHK=0 + 2 * Abwehrspannung=0/10 + 6*Leukozyten=4,6/10 – 0,16 * KHK=0 * Abwehrspannung=0 - 0,7 * Alter=26*Leukozyten=4,6/100 = 7,12*

Patient 3: 49-jähriger Mann, KHK, keine Abwehrspannung bei Aufnahme, Leukozyten bei Aufnahme 9,9Giga/ll, offene CCE, Entlassung nach 14 Tagen.
Berechnung:
*Score = 2 * 49/10 + 1,6 * KHK=1 + 2 * Abwehrspannung=0/10 + 6*Leukozyten=9,9/10 – 0,16 * KHK=1 * Abwehrspannung=0 - 0,7 * Alter=49*Leukozyten=9,9/100 = 13,94*

Patient 4: 72-jähriger Mann, KHK, keine Abwehrspannung bei Aufnahme, Leukozyten 8,9Giga/l, verstorben nach 64 Tagen
Berechnung:
*Score = 2 * 72/10 + 1,6 * KHK=1 + 2 * Abwehrspannung=0/10 + 6*Leukozyten=8,9/10 – 0,16 * KHK=1 * Abwehrspannung=0 - 0,7 * Alter=72*Leukozyten=8,9/100 = 16,85*

Bei genauer Betrachtung des Scores fällt auf, dass auch bei Fehlen von sämtlichen Faktoren (KHK, Abwehrspannung, normale Leukozyten) alleine das Alter einen erheblichen Einfluss auf die Höhe des Scores und damit auf das berechnete Sterberisiko haben kann. Dieser Aspekt wird im folgenden Abschnitt „Diskussion“ noch genauer erörtert werden.

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Risikofaktoren für unerwünschte Ereignisse bei der Cholezystektomie bereits in der Aufnahmephase zu erkennen und rechtzeitig zu behandeln. Weiterhin wurde für das Versterben ein Risikoscore entwickelt, welcher die Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Sterberisiko erleichtern soll.

4.1 Beurteilung der Datenqualität

Die Datenerhebung erfolgte anhand retrospektiv erfasster Parameter, dieser Aspekt musste bei der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Für die oben genannte Fragestellung erschien die retrospektive Datenerfassung deshalb sinnvoll, weil die Patientendatenbank des Universitätsklinikum Ulm mittlerweile die gesamte medizinische Dokumentation in digitalisierter Form zur Verfügung stellt und dadurch die Erfassung ausreichend großer Informationsmengen mit verhältnismäßig geringem Aufwand möglich ist. Im Rahmen der deskriptiven sowie der univariaten Regression, die teilweise explorativen Charakter trugen, konnten die speziellen Problematiken der retrospektiven Untersuchungen – Bias und unvollständige Datenerfassung – genügend berücksichtigt werden. Die höchsten Raten an Missing Values zeigten sich bei den Befunden der klinischen Untersuchung (fehlende Angabe des Druckschmerzes bei 5,9%, Abwehrspannung nicht dokumentiert bei 6,2%) sowie der Jetztanamnese (bei 9,9% keine Angabe über Schmerzlokalisation, jeweils etwa 5% bei der vegetativen Anamnese, bei 5,6% keine Information über den Beginn der Schmerzen). Es ist allerdings bekannt, dass diese Befunde, trotz einheitlicher Untersuchungsbögen, in starkem Maße Untersucher-abhängig sind, unabhängig von der Art der Datenerhebung und der untersuchenden Einrichtung. Die weitergehenden Regressionsanalysen ergaben eine suffiziente Zahl hinsichtlich der relevanten Parameter vollständig dokumentierter Fälle für die Zielvariablen Tod im Krankenhaus und Verweildauer, während auf der Grundlage der erfassten Daten keine prädiktiven Parameter für die Variablen Konversion, Relaparotomie sowie intra- und postoperative Komplikationen ermittelt werden konnten. Hierfür sind entweder die Parameter bei Aufnahme nicht relevant, oder die Zahl der Patienten hätte sehr viel höher sein

müssen als im Rahmen einer monozentrischen Studie möglich. Im Folgenden soll auf die Ergebnisse dieser Untersuchungen näher eingegangen werden.

4.2 Vergleichende Charakterisierung des Patientenkollektivs

4.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

In dem untersuchten Kollektiv waren 62,5% (N=669) der Patienten weiblich, das durchschnittliche Alter lag bei ihnen bei 55 Jahren, bei den Männern bei 58 Jahren (Gesamtdurchschnitt aller Patienten 56 Jahre). Die Zahlen der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS) aus dem Jahr 2008 [15] können diese Verteilung mit einem Durchschnittsalter von 56 Jahren und einem Frauenanteil von 65,7% bestätigen. Die meisten Patienten sind zwischen 50 und 80 Jahre alt. Somit bestätigt sich die in unseren Daten ermittelte höhere Prävalenz des Gallenleidens mit dem Alter und häufiger betroffenen Frauen.

4.2.2 Verweildauer

In der vorliegenden Untersuchung lag die mittlere Verweildauer von laparoskopisch operierten Patienten bei 7 Tagen (Median 5d). Laparoskopisch operierte Patienten hatten damit einen signifikant kürzeren Aufenthalt als laparotomierte Patienten, bei welchen der Mittelwert der Verweildauer bei 22 Tagen lag (Median 14 Tage). Dieses Verhältnis belegten Keus et al. in einem systematischen Review [62], allerdings war die Verweildauer für die laparoskopische Cholezystektomie in unserem Patientenkollektiv deutlich länger als in anderen betrachteten Studien, in denen eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von drei oder weniger Tagen angegeben wird [21, 62]. Ursächlich hierfür könnte sein, dass im Ausland, v.a. in den Vereinigten Staaten von Amerika andere Behandlungssysteme vorherrschen und Patienten häufiger ambulant oder kurzstationär therapiert werden. In Europa ist eine ambulante Cholezystektomie bisher eher die Ausnahme, so dass unsere Ergebnisse denen einer stationären Behandlung entsprechen [61]. Die Laparoskopie stellt seit Anfang der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts die Standardtherapie in der Behandlung des Gallensteinleidens dar [72, 78, 108]. Patienten die in heutiger Zeit

primär offen operiert werden, sind älter und „kränker“, bzw. zeigen einen klinischen Verlauf, der ein laparoskopisches Vorgehen nicht zulässt. Durch diese Patientenselektion lässt sich die höhere VWD beim offenen Vorgehen teilweise erklären, allerdings handelt es sich bei diesem Verfahren auch um einen deutlich größeren Eingriff mit vermehrten postoperativen Schmerzen, welche wiederum die VWD verlängern können. Einen Hinweis für eine verlängerte VWD aufgrund der Patientenselektion gibt die Betrachtung der Patienten mit erfolgtem Umstieg zum offenen Verfahren. Bei diesen Patienten ist die VWD zwar signifikant länger als bei solchen mit laparoskopisch beendeter Operation, allerdings signifikant kürzer als bei primär offen Operierten. Da die Schwere des Eingriffs in diesen Fällen vergleichbar ist, spricht der Vergleich der Verweildauern für einen Unterschied in der Patientencharakteristik. Es gibt kaum Studien, in welchen an einem unselektierten Patientenkollektiv die Laparotomie mit der Laparoskopie verglichen wurde. In einem systematischen Review haben Keus et al. das offene Verfahren mit der Mini-Laparotomie (Schnitt bis 8cm) und der Laparoskopie verglichen [64]. Dort zeigen sich Vorteile der letzten beiden genannten Verfahren verglichen mit der Laparotomie im Hinblick auf die Rekonvaleszenz der Patienten, aber keine Unterschiede in der Mortalität oder Komplikationsrate. In einer anderen Studie haben Keus et al. die Laparoskopie nur mit der Mini-Laparotomie verglichen und konnten dabei keine Unterschiede in Mortalität, Komplikationsrate oder Verweildauer feststellen [63].

Eine möglichst kurze Verweildauer ist nicht nur im Interesse des Patienten, sondern seit Einführung der DRG-Fallpauschalen besonders im Fokus der Krankenhäuser, da sich hier enorme Kosten einsparen ließen. Ziel unserer Auswertung war es, prädiktive Faktoren ausfindig zu machen, die in einem Zusammenhang mit einer verlängerten Verweildauer stehen. Bei der univariaten Analyse zeigten zahlreiche Variablen – vor allem das Alter und vorhandene Begleiterkrankungen - einen signifikanten Einfluss auf die Verweildauer. Die Gründe für eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes aufgrund des Alters sind vielfältig. Polanczyk et al. beschreiben das Alter als unabhängigen Einflussfaktor für eine erhöhte perioperative Komplikationsrate [92], Turrentine et al. ermittelten eine erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität bei älteren Patienten [124], resultierend in einer längeren VWD.

Ursächlich für eine verlängerte Verweildauer könnte auch die Tatsache sein, dass einige Patienten schon seit längerer Zeit unter Beschwerden leiden - ohne zum Hausarzt oder in eine Klinik zu gehen. Dies kann zur Folge haben, dass die initiale Aufnahme erst bei Komplikationen wie etwa einer Cholezystitis oder biliären Pankreatitis stattfindet, welche einerseits in der Regel zunächst konservativ therapiert werden müssen, anderseits häufiger zu intraoperativen Komplikationen führen können. Mehrere Autoren beschreiben eine erhöhte Konversionsrate bei akuter Cholezystitis [40-41, 55, 126], und die Konversion kann – wie in unseren Daten – mit einer verlängerten VWD einhergehen. Somit ist nicht das Intervall an sich, sondern die sich entwickelnden Komplikationen ursächlich für eine längere Liegedauer.

4.2.3 OP-Zeitpunkt

Den optimalen Zeitpunkt – also das Intervall nach Beschwerdebeginn mit dem geringsten Risiko für Komplikationen - für eine Cholezystektomie zu bestimmen, ist nach wie vor Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Manche Autoren [16, 18, 22, 114, 119, 133], ebenso wie die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie [72] empfehlen bei akuter Cholezystitis eine frühelektive Operation innerhalb von 72 Stunden nach Beschwerdebeginn. Dies vermindere die Rate an notfallmäßigen Operationen in der präoperativen Wartephase und führe zu einer Verringerung der Konversionsrate sowie zu einer Senkung der Krankenhausverweildauer und damit verbundener Kosten. Suter et al. beschreiben in ihrer Arbeit das Intervall als einzigen unabhängigen Einflussfaktor auf die Konversionsrate [119]. Falls eine frühelektive Operation in den ersten 1-3 Tagen nicht möglich sein sollte, empfehlen die Leitlinien [72] eine Operation im Intervall nach frühestens vier bis sechs Wochen. Problematisch bei einem längeren Warteintervall ist die Entwicklung von Komplikationen wie etwa einer akuten Cholezystitis oder biliären Pankreatitis [22, 102]. Skouras et al. konnten eine kürzere VWD bei Operationen im frühen Intervall nachweisen, allerdings kann Operationsdauer verlängert sein. Das Risiko schwerwiegender Komplikation (wie etwa eine Gallengangsverletzung) wird von den Autoren mit dem einer Operation im späteren Intervall gleichgesetzt [114]. Wu et al. konnten ebenfalls eine längere Operationsdauer bei einer Operation nach mehr als drei Tagen seit Beginn der

Beschwerdesymptomatik nachweisen, allerdings ebenfalls keinen Unterschied im Hinblick auf Morbidität, Mortalität oder Konversionsrate [133].
In den untersuchten Daten wurden lediglich 12,2% der Patienten in einem frühelektiven Zeitintervall innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der Beschwerdesymptomatik operiert, weitaus mehr (40,6%) wurden in diesem Zeitraum aufgenommen. Somit wurden viele Patienten zunächst konservativ therapiert, was sich auch in der Anzahl der wiederkehrenden Patienten (N=257) wiederspiegelt. Es ergab sich zwar eine verlängerte Verweildauer bei Patienten, welche nach mehr als 72 Stunden operiert wurden, dies kann aber dadurch begründet sein, dass zunächst eine konservative Therapie eingeleitet wurde und dadurch die VWD verlängert ist. Bei den Konversionen zeigt sich im Intervall zwischen 24-72 Stunden eine niedrigere Rate als im Intervall nach mehr als 72 Stunden, dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant. Somit konnte kein direkter Zusammenhang zwischen dem OP-Zeitpunkt und einer verlängerten VWD oder Konversionsrate nachgewiesen werden. Eine erhöhte Morbidität oder Mortalität bzw. intra- und postoperative Komplikationen ließen sich in der im Intervall von 72 Stunden bis 4 Wochen operierten Gruppe ebenfalls nicht belegen. Der optimale Zeitpunkt für eine elektive Cholezystektomie ist nach diesen Ergebnissen individuell anhand bestimmter Risikofaktoren (z.B. abgangsfähige Konkremente, stattgehabte Pankreatitis, Cholestase, Entzündung) zu bestimmen.

4.2.4 Morbidität

Zur genauen Charakterisierung des Patientenkollektivs zählt auch die Betrachtung der vorhandenen Komorbiditäten. Dazu wurden relevante, anamnestisch bekannte Krankheitsbilder (z.B. KHK, VHF, DM, Voroperationen etc., s. Tabelle 3-4, S.31-32), sowie Ergebnisse aus der Diagnostik (s. Tabelle 5-7, S.34-36) erfasst. In der Gruppe der Laparotomie-Patienten lagen prozentual häufiger Komorbiditäten vor, insgesamt litten aber nur wenige Patienten an einer Multimorbidität mit 3 oder mehr Vorerkrankungen (2% der Patienten). Eine Beeinflussung der Therapiewahl aufgrund von abdominellen Vorerkrankungen ließ sich nicht nachweisen, ebenso hatten Patienten mit abdominellen Voroperationen – anders als von Karayiannakis et al. [57] beschrieben – keine signifikant höhere Konversionsrate als laparoskopisch beendete Patienten.

Eine Vielzahl von Patienten wiesen einen pathologischen Gastroskopiebefund auf (37,3% axiale Hernie, 18,6% Refluxösophagitis, 67,6% Antrumgastritis, 22,1% Korpusgastritis, siehe Tabelle 6, S.35). Dies ist insofern von Bedeutung, da bei Vorliegen eines pathologischen Befundes in der Gastroskopie dieser auch für die Beschwerden verantwortlich sein kann. Um zu klären, ob in unserem Kollektiv vermehrt Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes vorlagen, erfolgte der Vergleich der Prävalenzen mit der Normalbevölkerung. Diese beträgt bei der gastroösophagealen Refluxerkrankung für westliche Populationen etwa 10-20% [68], für die axiale Hiatushernie wird sie in einer Studie von Sgouros et al. zwischen 21% bei Kontrollpatienten und 78,1% bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxerkrankung angegeben [107]. Diese Zahlen liegen im Bereich unserer Ergebnisse, so dass nicht von einem vermehrten Auftreten in unserem Kollektiv auszugehen ist.

Hinsichtlich der Komorbiditäten konnte keine Studie ausfindig gemacht werden, welche an einem vergleichbaren Patientenkollektiv (Patienten mit Cholelithiasis) die Häufigkeiten der Komorbiditäten für die einzelnen Verfahren analysiert hat. Festzustellen ist aber, dass die Häufigkeiten der Komorbiditäten in dem untersuchten Kollektiv, für welche verlässliche Zahlen gefunden werden konnten, weitestgehend denen der Normalbevölkerung entsprechen [7, 32, 98, 106].

4.2.5 Konversionsrate

Die Konversionsrate im untersuchten Kollektiv bewegt sich mit einem Anteil von 12,1% (bezogen auf alle laparoskopisch begonnenen Operationen) im Bereich der in der Literatur angegebenen Zahlen. Mehrere Studien beschreiben Konversionsraten von 7-12% [3, 26, 52, 77, 126], die geringste Konversionsrate zeigt sich mit 4,8% in der Studie von Kama et al.[56], die höchste mit 14% bei Peters et al. [90]. Es gibt einige prädiktive Faktoren, die das Risiko einer Konversion erhöhen können, allerdings sollten diese nicht als Kontraindikation für das primär laparoskopische Vorgehen betrachtet werden.

In der durchgeführten univariaten Analyse ergaben sich eine Vielzahl von Einflussfaktoren, u.a. erhöhtes Alter, männliches Geschlecht und eine Cholezystitis in der Anamnese.

Genc et al. beschreiben, ebenso wie Teckchandani et al. einen Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht und einer erhöhten Konversionsrate [41, 121].

Andere Studien belegen einen Zusammenhang zwischen einer verdickten Gallenblasenwand bzw. Cholezystitis und einer erhöhten Konversionsrate [42, 52, 96, 99, 126]. Ercan et al. wiesen einen multivariaten Einfluss von höhergradigen Adhäsionen - welche sich nach einer stattgehabten Cholezystitis ausbilden können - nach [30]. Die Rolle des Alters wird unterschiedlich bewertet, während Hutchinson et al. einen Einfluss des Alters ausschließen [50], können andere Studien durchaus einen Zusammenhang feststellen [90, 123, 126]. Die korrekte Vorhersage einer Konversion hätte in der Praxis eventuell die Konsequenz, im Einzelfall schneller als ohne diese Zusatzinformation auf das offene Verfahren umzusteigen, um dadurch Komplikationen zu vermeiden).

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor für die Häufigkeit eines intraoperativen Verfahrenswechsels ist mit Sicherheit die Erfahrung des Operateurs [3]. Das Universitätsklinikum Ulm ist ein Ausbildungskrankenhaus, die Erfahrung des Operateurs wurde in dieser Auswertung nicht berücksichtigt, da bei allen Assistenteneingriffen immer ein erfahrener Fach- oder Oberarzt die Leitung der Operation innehatte. Trotz einer Vielzahl signifikanter Ergebnisse in der univariaten Analyse ließ sich mit der multiplen Regression keine gute Vorhersage für eine Konversion berechnen, so dass in unserer Auswertung nur die univariate Analyse dargestellt ist.

4.2.6 Versterben

Die Letalität unter Ausschluss der Gelegenheitsoperationen beträgt für das gesamte Patientenkollektiv 1,2% und entspricht damit in etwa der für das Jahr 2008 von der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung angegebenen Zahl von 1% für an 1194 deutschen Krankenhäusern durchgeführte Cholezystektomien [15]. Die Sterberate der laparoskopisch begonnenen Operationen in der vorliegenden Analyse entspricht mit 0,4% exakt dem dort angegebenen Wert, die Mortalität der laparotomierten Patienten liegt mit 3,9% deutlich unter den dort beschriebenen 7,7%. Die in der Literatur angegebenen Werte beim laparoskopischen Vorgehen bewegen sich je nach Arbeit zwischen 0,1-0,5% [25, 109], sie entsprechen damit den hier vorgelegten Ergebnissen.

Die Angaben bezüglich Mortalität beim offenen Vorgehen schwanken sehr stark, so gibt Roslyn eine durchschnittliche Letalität von 0,17% an, wohingegen Dolan

von Werten bis 5,11% berichtet [25, 100]. Diese unterschiedlichen Angaben könnten darin begründet sein, dass zur Zeit, als Roslyn seine Studie publizierte, das laparoskopische Vorgehen noch nicht das Verfahren der Wahl war und vermehrt primär offen operiert wurde. Heute zeigt sich – wie schon in Abschnitt 4.2.2 diskutiert - eine vermehrte Selektion der offen operierten Patienten, so dass eine höhere Komplikationsrate nicht mit der Therapiewahl, sondern mit der Patientencharakteristik zusammenhängt.

4.2.7 Intra- und postoperative Komplikationen

In dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv stellte die intraoperative Blutung mit 3,8% des Gesamtkollektivs die Hauptkomplikation dar. Beim laparoskopischen Vorgehen trat sie mit einer Häufigkeit von 0,9% auf, beim offenen Verfahren ergibt sich mit 9% eine deutlich höhere Anzahl intraoperativer Blutungen. Bei der Konversion kam es in 12,8% der Fälle zu einer intraoperativen Blutung. Dies ist möglicherweise darin begründet, dass eine intraoperative Blutung sehr stark mit einer Konversion assoziiert ist. In der Literatur finden sich ähnliche Blutungsraten für das laparoskopische Vorgehen [15, 29, 51, 108], die Daten für das offene Verfahren liegen im Jahresbericht der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung sowie bei Hüttl et al. mit 2,1% bzw. 0,9% deutlich unter den Ergebnissen dieser Arbeit [15, 51] Für die Konversion geben Shea et al. die Häufigkeit von Blutungskomplikationen mit 8% an [109] und Z`Graggen et al. weisen darauf hin, dass eine intraoperative Blutung das Risiko für eine Konversion deutlich erhöht [136].

Eine Verletzung des DHC trat bei der Laparoskopie mit einer Häufigkeit von 0,1% auf, der D.cysticus war in 0,3% der Fälle betroffen. Beim offenen Verfahren trat keine D.cysticus Verletzung auf, der DHC war hier in 0,5% betroffen. Bei Gallengangsverletzungen handelt es sich um eine der am meisten gefürchteten und in der Literatur am intensivsten diskutierte Komplikation [19, 48, 65, 75]. Sie wird verfahrensunabhängig mit einer Häufigkeit von etwa 0,1-0,4% [15, 48, 136] angegeben. Als Risikofaktoren für eine Gallengangsverletzung konnte aus den hier untersuchten Daten ein univariater Einfluss der Laborparameter ermittelt werden. Es ist möglich, dass eine Entzündung (erhöhte Leukozyten) bzw. eine biliäre Stauung (Erhöhung der Cholestaseparameter) zu einer Verletzung der

Gallenwege beitragen kann. Kholdebarin et al. beschreiben in ihrer Studie als Risikofaktoren eine schlechte Identifizierung des D.cysticus sowie eine Notfalloperation [65].

Für die intraoperativen Komplikationen wie Blutung, Darm- oder Leberverletzung konnten univariate Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und Komorbiditäten, klinische Untersuchungsbefunde, Ergebnisse der Diagnostik sowie Laborergebnisse ermittelt werden. Giger et al [43] konnten bei diesen Faktoren ebenfalls einen Einfluss auf die perioperativen Komplikationsraten nachweisen.

Postoperative Komplikationen wurden in spezifische, d.h. in direktem Zusammenhang mit der Cholezystolithiasis/Cholezystektomie stehende (z.B. postoperative CDL, Pankreatitis, Wundinfektion) und allgemeine Komplikationen (z.B. Pneumonie, Myokardinfarkt) eingeteilt. Die genaue Aufteilung ist dem Kapitel 3.1.4.3 zu entnehmen. Spezifische Komplikationen traten insgesamt in 9,1% der Fälle auf, Allgemeine in insgesamt 2,8% .

In der aktuellen Literatur sind sehr wenige konkrete Angaben über die Häufigkeit postoperativer Komplikationen zu finden. Zahlen liegen für das Vorkommen von Wundinfektionen [15, 23], Pneumonien [15], sowie Relaparotomien [2, 136] vor, und diese liegen im Bereich der hier vorgestellten Ergebnisse. Da in diesem Studienmodell keine Follow-Up Untersuchung durchgeführt wurde, erscheinen späte postoperative Komplikationen, wie etwa Gallengangstrikturen, nicht in der Auswertung.

Murphy et al. [83] haben einen Risikoscore zur Vorhersage von postoperativen Komplikationen entwickelt. Darin gehen Parameter wie das Alter der Patienten, Geschlecht, Komorbiditäten nach dem Charlson`s Comorbidity Score, Entzündungen der Gallenwege sowie der Aufnahmemodus und der Ausbildungsstatus des Krankenhauses mit ein. Ackland et al. wiesen einen Einfluss des männlichen Geschlechts auf die Häufigkeit postoperativer Komplikationen nach [2]. In unseren Berechnungen konnten weder für die intra- noch für die postoperativen Komplikationen mehrere voneinander unabhängige Faktoren mittels multipler Regressionsanalyse ermittelt werden. Mögliche Ursachen hierfür könnten sein, dass die einzelnen Komplikationen insgesamt zu selten auftreten, die Fallzahl zur gering war oder die Kreuzkorrelationen zwischen den univariaten Risikofaktoren sehr stark ausgeprägt waren. Murphy et al. haben in ihre Analyse den Ausbildungsstatus des Krankenhauses miteinbezogen [83]. In

der Tat spielt die Erfahrung des Operateurs eine Rolle für das Auftreten intraoperativer Komplikationen. So beschreiben Hobbs et al. [48] eine höhere Rate an Gallengangsverletzungen bei der laparoskopischen Cholezystektomie in Ausbildungskrankenhäusern und eine der Erfahrung des Operateurs entgegengesetzte Entwicklung. In der hier dargestellten Analyse wurden der Ausbildungsstand der Operateure sowie deren individuelle Komplikationsraten nicht erfaßt, daher geht dieser Faktor nicht in die Auswertung mit ein.

4.3. Tod im Krankenhaus: Multiple Regression und Score

4.3.1 Multiple Regression

Bei der Cholezystektomie handelt es sich um eine in der täglichen Praxis routinemäßig durchgeführte Operation mit einer sehr geringen Komplikations- und Mortalitätsrate. In dieser Analyse wurde die Frage aufgegriffen, ob es prädiktive Parameter gibt, welche Patienten mit einem erhöhten Sterberisiko schon in der Frühphase identifizieren können. Dazu wurde auf Grundlage der univariaten Analyse eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt und dadurch unabhängige Einflussfaktoren ermittelt. Um die gewonnenen Parameter gut in der Praxis anwenden zu können, wurde aus den Daten der multiplen Regression ein einfach zu berechnender Score entwickelt.
In der univariaten Analyse ergaben sich als signifikante Einflussfaktoren auf das Versterben der Patienten deren Alter sowie Komorbiditäten und damit assoziierte Laborwerte. Bei der multiplen Regression zeigte sich ein unabhängiger Einfluss der Variablen Alter, KHK, Abwehrspannung und Leukozytenzahl und Quick bei Aufnahme sowie der Wechselwirkungen dieser Variablen untereinander. Insgesamt wurden drei verschiedene Modelle entwickelt und verglichen. Dasjenige, welches nach Berechnung des Scores für jeden Patienten und Bildung der ROC-Kurve die beste AUC zeigte, wurde für die weitere Score-Berechnung zugrunde gelegt. In früheren Studien wurden schon Faktoren wie Alter, männliches Geschlecht, oder eine Notfallaufnahme angeführt [25, 110, 132]. In der vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2010 veröffentlichten Todesursachenstatistik belegen die chronisch-ischämische Herzkrankheit und der

akute Myokardinfarkt die Plätze eins und zwei [116], somit ist eine KHK als gesicherter Risikofaktor für das Versterben seit längerem bekannt. Die hier dargestellten Ergebnisse beinhalten zudem Parameter, die in der präoperativen Untersuchung und Diagnostik routinemäßig erfasst werden und dadurch schon in einer sehr frühen Phase als Risikoindikator dienen können. Im Gegensatz zu höherem Lebensalter und KHK sind die Faktoren Abwehrspannung und Leukozyten bisher nicht als Prädiktoren für ein Versterben der Patienten beschrieben worden.

Die Berechnung der Regressionskoeffizienten erfolgte für jedes der drei Modelle durch vielfache Simulation an 2/3 des Patientenkollektivs nach zufälliger Aufteilung, die Testung dieser Ergebnisse und Berechnung der ROC-Kurve an den verbliebenen 1/3 der Patienten, wodurch eine unabhängige Testung der Daten gewährleistet war.

Es muss allerdings beachtet werden, dass es sich bei dem Versterben um ein sehr seltenes Ereignis handelt, so dass die Überprüfung an einem größeren Kollektiv im Rahmen einer prospektiven Studie notwendig ist, um endgültige Aussagen über die Prädiktivität machen zu können.

4.3.2 Score

Ziel eines Risikoscores sollte sein, in kürzester Zeit einen Überblick über den Patienten und seine Verletzungen bzw. Symptome zu erhalten, und damit dem Arzt als Entscheidungshilfe dienen zu können. Idealerweise ist ein solcher Score einfach gehalten und wird durch Aufsummierung von Punktewerten bestimmt. Das bekannteste Beispiel für einen einfach anzuwendenden Score ist wohl die Glasgow-Coma-Scale (GCS), welche vor allem in der Notfallmedizin zum Einsatz kommt. Ein in der Chirurgie angewendeter Score zur Vorhersage von Morbidität und Mortalität der Patienten ist der POSSUM-Score (Physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity) [24]. Dieser ist allerdings komplizierter konstruiert und benötigt für die Analyse zwölf physiologische sowie sechs Operationsparameter und ist daher für die Identifizierung von besonders gefährdeten Patienten in der Aufnahmephase nicht geeignet. Zudem konnten einige Studien nachweisen, dass die durch den POSSUM-Score ermittelte Mortalität überprognostiziert ist [94, 120]. Vor allem in der Intensivmedizin existieren verschiedene weltweit akzeptierte Score-Systeme,

welche die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten vorherzusagen vermögen. Hier sind vor allem der seit 1978 etablierte und seitdem weiterentwickelte APACHE-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), der SAPS II Score (Simplified Acute Severity Score) oder der MPM (Mortality predicting model) zu nennen [66-67, 125]. Die prinzipiellen Fragen, die für die Anwendbarkeit aller Scores zu stellen sind, lauten: Weshalb sollte eine Quantifizierung des angenommenen Risikos durch einen Score der Intuition des Arztes überlegen sein? Kann durch die Risiko-Erkennung auch die Risiko-Minimierung erreicht werden?

In Abschnitt 3.4.3.2 ist die Anwendung des hier entwickelten Scores durch 4 Fallbeispiele veranschaulicht. Wenn man die Fälle 3 (nicht verstorben) und 4 (verstorben) vergleicht, unterscheiden sich die Patienten lediglich in Alter und Leukozyten-Wert, die Differenz der Score-Werte ist allerdings hoch. Entscheidend hierfür ist, dass sich Risiko-Faktoren nichtlinear potenzieren können. Die Komplexität dieser Zusammenhänge ist häufig nicht mehr intuitiv, sondern nur mit statistisch-mathematischen Verfahren beherrschbar, so dass eine statistisch basierte Risiko-Stratifizierung im Interesse des Patienten aus unserer Sicht prinzipiell gerechtfertigt ist und eine zunehmende Rolle im klinischen Alltag spielen sollte. Dies steht zur Rolle der konkreten Erfahrung oder Intuition des Aufnahmearztes keineswegs im Widerspruch. In einer ausführlichen Literaturrecherche (Medline Recherche u.a. mit den Schlüsselwörtern „risk score“ and „cholecystectomy“) konnte kein mit unserem vergleichbarer Score ausfindig gemacht werden. Der entwickelte Score ist in der Praxis sehr einfach anzuwenden, es werden nur wenige Parameter benötigt, welche allesamt routinemäßig in der Aufnahmephase erhoben werden. Der Cut-off zur Unterscheidung zwischen Low-Risk und High-Risk Patienten wurde durch Berechnung des Youden-Index bei verschiedenen Punktewerten in dem untersuchten Kollektiv bestimmt. Der höchste Youden-Index zeigt sich bei einem Punktewert von 16, so dass bei diesem Wert der Cut-off angesetzt wurde. Zur Interpretation des Scores ist es auch von Bedeutung, einen genaueren Blick auf die Gleichung zu werfen: Bei Nichtvorhandensein von Risikofaktoren (keine KHK, keine Abwehrspannung, normale Leukozyten) bleibt als alleinige Einflussgröße das Alter übrig. Somit werden gesunde Patienten ab 80 Jahren automatisch in die High-Risk Gruppe eingeordnet. Dies erscheint aus unserer Sicht durchaus

gerechtfertigt, da sowohl aus dem klinischen Alltag, wie auch aus zahlreichen Studien hervorgeht, dass das Alter an sich ein Risikofaktor sein kann. Brunt et al. [14] beschreiben eine Zunahme der perioperativen Komplikationen bei über achtzig-jährigen Patienten, u.a. – wie auch von Kauvar et. al [60] beschrieben – begründet in einer Zunahme der akuten und chronischen Entzündungen in dieser Altersgruppe. Die Score-Berechnung soll dem aufnehmenden Arzt eine Hilfestellung zur weiteren Therapieplanung geben. Die Konsequenz eines hohen Punktewertes könnte beispielsweise eine intensivere postoperative Überwachung (ICU oder Intermediate Care Unit) oder eine, je nach klinischem Erscheinungsbild, sofortige oder aufgeschobene Operation sein. Der Score versteht sich hierbei nur als Wegweiser, um zusammen mit den klinischen Befunden und der Erfahrung des Arztes frühzeitig die Weichen für eine optimale Therapie zu stellen. Die diagnostische Korrektheit wird allerdings nur im Rahmen einer prospektiven diagnostischen Studie zu klären sein.

4.4. Ausblick

Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse sollten in der Zukunft im Rahmen einer prospektiven Studie überprüft werden. Vor allem die Etablierung eines Risikoscores in der Praxis verlangt danach, auf Anwendbarkeit und Nutzen getestet zu werden. Es darf allerdings nicht vergessen werden, dass am Ende einer langen Kette aus prospektiven Studien, Online-Datenbanken, regelbasierten Expertensystemen, etc., der Arzt selbst steht, der aus wissenschaftlicher Evidenz, Erfahrung und Intuition eine Diagnose und individuelle Therapie erstellt.
Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen einen Beitrag leisten, diese Therapie möglichst individuell angepasst und differenziert zu gestalten und eventuell überholte Dogmen zu überwinden.

5 Zusammenfassung

Die Cholezystolithiasis stellt in Deutschland eine sehr häufige Erkrankung dar, jährlich werden etwa 170.000 Cholezystektomien durchgeführt. Das laparoskopische Vorgehen stellt heutzutage das Verfahren der Wahl dar, und in der Vielzahl der Fälle verläuft der intra- und postoperative Aufenthalt komplikationslos. Dennoch gibt es auch schwerwiegende Verläufe, die im schlimmsten Fall den Tod des Patienten bedeuten können.

Die vorliegende Arbeit wurde mit dem Ziel durchgeführt, Risikofaktoren zu identifizieren, die schon in der Anfangsphase einer Behandlung Hinweise darauf geben sollen, ob ein Patient in besonderer Weise gefährdet ist und ein komplizierter Verlauf oder gar der Tod des Patienten droht. Durch Entwicklung eines einfach anwendbaren Risikoscores sollen schon in der Anfangsphase die Weichen für eine bestimmte Behandlungsstrategie gestellt werden können.

Es wurden Krankenakten von insgesamt 1070 Patienten die zwischen dem 01.01.2001 und dem 16.07.2008 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm aufgrund einer Cholezystolithiasis oder Choledocholithiasis therapiert wurden, retrospektiv analysiert. Erfasst wurden die wichtigsten prä-, intra- und postoperativen Variablen, die statistische Auswertung bestand aus einer Charakterisierung des Patientenkollektivs durch deskriptive Verfahren, sowie univariaten und multivariaten Testverfahren zur Identifizierung der relevanten Zusammenhänge.

Für das Versterben ließ sich eine gute Vorhersage mittels multipler Regression treffen.

Ein einfach anzuwendender Risikoscore für die Praxis bezieht die Faktoren Alter, Abwehrspannung, koronare Herzerkrankung sowie den Leukozyten-Wert bei Aufnahme mit ein. Dadurch soll es dem behandelnden Arzt erleichtert werde, Patienten mit einem erhöhten Risiko zu Versterben zu identifizieren.

Insgesamt haben sich in unseren Daten gute Ergebnisse zur Vorhersage von Komplikationen, insbesondere für das Versterben ergeben. Dennoch ist es für die Zukunft wichtig, gerade im Hinblick auf die Validität und Verlässlichkeit des Risikoscores die Ergebnisse nochmals an einem vollkommen anderen Patientenkollektiv im Rahmen einer prospektiven Studie zu testen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abou-Saif A, Al-Kawas FH. Complications of gallstone disease: Mirizzi syndrome, cholecystocholedochal fistula, and gallstone ileus. *American Journal of Gastroenterology* 97: 249-254, 2002.

2. Ackland MJ, Jolley DJ, Ansari MZ. Postoperative complications of cholecystectomy in Victorian public hospitals. *Australian & New Zealand Journal of Public Health* 20: 583-588, 1996.

3. Alponat A, Kum CK, Koh BC, Rajnakova A, Goh PM. Predictive factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy. *World Journal of Surgery* 21: 629-633, 1997.

4. Attili AF, Carulli N, Roda E, Barbara B, Capocaccia L, Menotti A, Okoliksanyi L, Ricci G, Capocaccia R, Festi D. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (M.I.COL.). *American Journal of Epidemiology* 141: 158-165, 1995.

5. Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: The GREPCO experience. The GREPCO Group. *Hepatology* 21: 655-660, 1995.

6. Bargiggia S, Maconi G, Elli M, Molteni P, Ardizzone S, Parente F, Todaro I, Greco S, Manzionna G, Bianchi Porro G. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *Journal of Clinical Gastroenterology* 36: 417-420, 2003.

7. Bauriedel G, Skowasch D, Lüderitz B. Zertifizierte medizinische Fortbildung: Die chronische Herzinsuffizienz. *Deutsches Ärzteblatt* 102: 592-601, 2005.

8. Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Gallstone disease. *British Medical Journal* 322: 91-94, 2001.

9. Bingener-Casey J, Richards ML, Strodel WE, Schwesinger WH, Sirinek KR. Reasons for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy: a 10-year review. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 6: 800-805, 2002.

10. Birth M, Keller R, Bruch HP. Laparoskopische Cholezystektomie. *Viszeralchirurgie* 38: 72-76, 2003.

11. Bittner R, Ulrich M. Gallbladder calculi-always an indication for surgery? *Internist* 45: 8-15, 2004.

12. Borie F, Fingerhut A, Millat B. Acute biliary pancreatitis, endoscopy, and laparoscopy. *Surgical Endoscopy* 17: 1175-1180, 2003.

13. Brodsky A, Matter I, Sabo E, Cohen A, Abrahamson J, Eldar S. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: can the need for conversion and the probability of complications be predicted? A prospective study. *Surgical Endoscopy* 14: 755-760, 2000.

14. Brunt LM, Quasebarth MA, Dunnegan DL, Soper NJ. Outcomes analysis of laparoscopic cholecystectomy in the extremely elderly. *Surgical Endoscopy* 15: 700-705, 2001.

15. Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung: BQS: Bundesauswertung 2008 Cholezystektomie
http://www.bqs-outcome.de/2008/ergebnisse/leistungsbereiche/cholezystektomie (6.5.2012)

16. Casillas RA, Yegiyants S, Collins JC. Early laparoscopic cholecystectomy is the preferred management of acute cholecystitis. *Archives of Surgery* 143: 533-537, 2008.

17. Catalano OA, Singh AH, Uppot RN, Hahn PF, Ferrone CR, Sahani DV. Vascular and biliary variants in the liver: implications for liver surgery. *Radiographics* 28: 359-378, 2008.

18. Chang TC, Lin MT, Wu MH, Wang MY, Lee PH. Evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. *Hepatogastroenterology* 56: 26-28, 2009.

19. Chaudhary A, Manisegran M, Chandra A, Agarwal AK, Sachdev AK. How do bile duct injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy differ from those during open cholecystectomy? *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques Part A* 11: 187-191, 2001.

20. Chen CH, Huang MH, Yang JC, Nien CK, Etheredge GD, Yang CC, Yeh YH, Wu HS, Chou DA, Yueh SK. Prevalence and risk factors of gallstone disease in an adult population of Taiwan: an epidemiological survey. *Journal of Gastroenterology & Hepatology* 21: 1737-1743, 2006.

21. Cheng S-P, Chang Y-C, Liu C-L, Yang T-L, Jeng K-S, Lee J-J, Liu T-P. Factors associated with prolonged stay after laparoscopic cholecystectomy in elderly patients. *Surgical Endoscopy* 22: 1283-1289, 2008.

22. Cheruvu CV, Eyre-Brook IA. Consequences of prolonged wait before gallbladder surgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 84: 20-22, 2002.

23. Chuang SC, Lee KT, Chang WT, Wang SN, Kuo KK, Chen JS, Sheen PC. Risk factors for wound infection after cholecystectomy. *Journal of the Formosan Medical Association* 103: 607-612, 2004.

24. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. *British Journal of Surgery* 78: 355-360, 1991.

25. Dolan JP, Diggs BS, Sheppard BC, Hunter JG. The national mortality burden and significant factors associated with open and laparoscopic cholecystectomy: 1997-2006. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 13: 2292-2301, 2009.

26. Dominguez LC, Rivera A, Bermudez C, Herrera W. Analysis of factors for conversion of laparoscopic to open cholecystectomy: a prospective study of 703 patients with acute cholecystitis. *Cirugía Española* 89: 300-306, 2011.

27. Draper-Stepanovich K., Richards W.O. Laparoscopic Cholangiography. In: *Bruce V MacFadyen, Jr (Hrsg) Laparoscopic surgery of the abdomen*. New York, Berlin, Heidelberg: Springer, p. 105. (2004)

28. Draper-Stepanovich K., Richards W.O. Laparoscopic Cholangiography. In: *Bruce V MacFadyen Jr (Hrsg) Laparoscopic surgery of the abdomen*. New York, Berlin, Heidelberg: Springer, p. 103 (2004)

29. Duca S, Bala O, Al-Hajjar N, Lancu C, Puia IC, Munteanu D, Graur F. Laparoscopic cholecystectomy: incidents and complications. A retrospective analysis of 9542 consecutive laparoscopic operations. *The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 5: 152-158, 2003.

30. Ercan M, Bostanci EB, Teke Z, Karaman K, Dalgic T, Ulas M, Ozer I, Ozogul YB, Atalay F, Akoglu M. Predictive factors for conversion to open surgery in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques* 20: 427-434, 2010.

31. Escarce JJ, Chen W, Schwartz JS. Falling cholecystectomy thresholds since the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Journal of the American Medical Association* 273: 1581-1585, 1995.

32. Evers S, Hennersdorf MG, Perings C, Strauer BE. Epidemiologie und Ursachen von Vorhofflimmern. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie* 12: 59-67, 2001.

33. Fielding GA. Laparoscopic Cholecystectomy, Open Cholecystectomy and Cholecystostomy. In: *Clavien, P-A, Sarr, MG, Fong, Y (Hrsg) Atlas of Upper Gastrointestinal and Hepato-Pancreatico-Biliary Surgery*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, p. 535-539 (2007)

34. Flora ED, Wilson TG, Martin IJ, O'Rourke NA, Maddern GJ. A review of natural orifice translumenal endoscopic surgery (NOTES) for intra-abdominal surgery: experimental models, techniques, and applicability to the clinical setting. *Annals of Surgery* 247: 583-602, 2008.

35. Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biomed Journal* 47: 458-472, 2005.

36. Fong Y, Fielding GA. Biliary Tract and Gallbladder. In: *Atlas of Upper Gastrointestinal and Hepato- Pancreato- Biliary Surgery*, edited by Clavien PA, Sarr MG, et al. Berlin: Springer, 2007, p. 526-534.

37. Fox J. with contributions from Liviu Andronic, Michael Ash, Theophilius Boye, Stefano Calza, Andy Chang, Philippe Grosjean, Richard Heiberger, G. Jay Kerns, Renaud Lancelot, Matthieu Lesnoff, Uwe Ligges, Samir Messad, Martin Maechler, Robert Muenchen, Duncan Murdoch, Erich Neuwirth, Dan Putler, Brian Ripley, Miroslav Ristic and Peter Wolf. (2009). Rcmdr: R Commander. R package version 1.5-4. http://CRAN.R-project.org/package=Rcmdr. (21.05.2011)

38. Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *Journal of Clinical Epidemiology* 42: 127-136, 1989.

39. Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. *American Journal of Surgery* 165: 399-404, 1993.

40. Fuks D, Mouly C, Robert B, Hajji H, Yzet T, Regimbeau JM. Acute cholecystitis: preoperative CT can help the surgeon consider conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *Radiology* 263: 128-138, 2012.

41. Genc V, Sulaimanov M, Cipe G, Basceken SI, Erverdi N, Gurel M, Aras N, Hazinedaroglu SM. What necessitates the conversion to open cholecystectomy? A retrospective analysis of 5164 consecutive laparoscopic operations. *Clinics (Sao Paulo)* 66: 417-420, 2011.

42. Gholipour C, Fakhree MB, Shalchi RA, Abbasi M. Prediction of conversion of laparoscopic cholecystectomy to open surgery with artificial neural networks. *BMC Surgery* 9: 13, 2009.

43. Giger UF, Michel J-M, Opitz I, Th Inderbitzin D, Kocher T, Krahenbuhl L, Swiss Association of L, Thoracoscopic Surgery Study G. Risk factors for perioperative complications in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: analysis of 22,953 consecutive cases from the Swiss Association of Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery database. *Journal of the American College of Surgeons* 203: 723-728, 2006.

44. Goldfarb DS. In the clinic. Nephrolithiasis. *Annals of Internal Medicine* 151: ITC2-1, 2009.

45. Halldestam I, Enell EL, Kullman E, Borch K. Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones. *British Journal of Surgery* 91: 734-738, 2004.

46. Harrell J, Frank E. *Multivariable Modeling Strategies. In: Regression modelling strategies: with applications to linear models, logistic regression and survival analysis.* New-York: Springer, *p. 53-84* (2001).

47. Hippokrates. Aus: Die Natur des Menschen (Hippokratische Schrift; 4. Jahrhundert v. Chr.). In: *Hippokrates Schriften. Die Anfänge der abendländischen Medizin*. Übersetzt und herausgegeben von Hans Diller (Griechische Literatur Band 4), Rowohlt, Hamburg. p. 169 - 173 (1962)

48. Hobbs MS, Mai Q, Knuiman MW, Fletcher DR, Ridout SC. Surgeon experience and trends in intraoperative complications in laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Surgery* 93: 844-853, 2006.

49. Horgan S, Cullen JP, Talamini MA, Mintz Y, Ferreres A, Jacobsen GR, Sandler B, Bosia J, Savides T, Easter DW, Savu MK, Ramamoorthy SL, Whitcomb E, Agarwal S, Lukacz E, Dominguez G, Ferraina P. Natural orifice surgery: initial clinical experience. *Surgical Endoscopy* 23: 1512-1518, 2009.

50. Hutchinson CH, Traverso LW, Lee FT. Laparoscopic cholecystectomy. Do preoperative factors predict the need to convert to open? *Surgical Endoscopy* 8: 875-878, 1994.

51. Huttl TP, Hrdina C, Kramling HJ, Schildberg FW, Meyer G. Gallstone surgery in German university hospitals. Development, complications and changing strategies. *Langenbecks Archives of Surgery* 386: 410-417, 2001.

52. Ishizaki Y, Miwa K, Yoshimoto J, Sugo H, Kawasaki S. Conversion of elective laparoscopic to open cholecystectomy between 1993 and 2004. *British Journal of Surgery* 93: 987-991, 2006.

53. Jakobs R, Riemann JF. Gallstones-diagnosis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 126: 879-882, 2001.

54. Johnson LW, Sehon JK, Lee WC, Zibari GB, McDonald JC. Mirizzi's syndrome: experience from a multi-institutional review. *American Surgeon* 67: 11-14, 2001.

55. Kama NA, Doganay M, Dolapci M, Reis E, Atli M, Kologlu M. Risk factors resulting in conversion of laparoscopic cholecystectomy to open surgery. *Surgical Endoscopy* 15: 965-968, 2001.

56. Kama NA, Kologlu M, Doganay M, Reis E, Atli M, Dolapci M. A risk score for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *American Journal of Surgery* 181: 520-525, 2001.

57. Karayiannakis AJ, Polychronidis A, Perente S, Botaitis S, Simopoulos C. Laparoscopic cholecystectomy in patients with previous upper or lower abdominal surgery. *Surgical Endoscopy* 18: 97-101, 2004.

58. Katsika D, Grjibovski A, Einarsson C, Lammert F, Lichtenstein P, Marschall H-U. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs. *Hepatology* 41: 1138-1143, 2005.

59. Katsika D, Tuvblad C, Einarsson C, Lichtenstein P, Marschall HU. Body mass index, alcohol, tobacco and symptomatic gallstone disease: a Swedish twin study. *Journal of internal medicine* 262: 581-587, 2007.

60. Kauvar DS, Brown BD, Braswell AW, Harnisch M. Laparoscopic cholecystectomy in the elderly: increased operative complications and conversions to laparotomy. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques* 15: 379-382, 2005.

61. Keulemans Y, Eshuis J, de Haes H, de Wit LT, Gouma DJ. Laparoscopic cholecystectomy: day-care versus clinical observation. *Annals of Surgery* 228: 734-740, 1998.

62. Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 006231, 2006.

63. Keus F, Werner JE, Gooszen HG, Oostvogel HJ, van Laarhoven CJ. Randomized clinical trial of small-incision and laparoscopic cholecystectomy in patients with symptomatic cholecystolithiasis: primary and clinical outcomes. *Archives of Surgery* 143: 371-377, 2008.

64. Keus F, Gooszen HG, Van Laarhoven CJ. Systematic review: open, small-incision or laparoscopic cholecystectomy for symptomatic cholecystolithiasis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 29: 359-378, 2009.

65. Kholdebarin R, Boetto J, Harnish JL, Urbach DR. Risk factors for bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: a case-control study. *Surgical Innovation* 15: 114-119, 2008.

66. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine* 13: 818-829, 1985.

67. Knaus WA. APACHE 1978-2001: the development of a quality assurance system based on prognosis: milestones and personal reflections. *Archives of Surgery* 137: 37-41, 2002.

68. Koop H, Schepp W, Muller-Lissner S, Madisch A, Micklefield G, Messmann H, Fuchs KH, Hotz J. Consensus conference of the DGVS on gastroesophageal reflux. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 43: 163-164, 2005.

69. Kratzer W, Mason RA, Kachele V. Prevalence of gallstones in sonographic surveys worldwide. *Journal of Clinical Ultrasound* 27: 1-7, 1999.

70. Kratzer W, Haenle MM, Mason RA, von Tirpitz C, Kaechele V. Prevalence of cholelithiasis in patients with chronic inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* 11: 6170-6175, 2005.

71. Lammert F, Sauerbruch T. Mechanisms of disease: the genetic epidemiology of gallbladder stones. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology* 2: 423-433, 2005.

72. Lammert F, Neubrand MW, Bittner R, Feussner H, Greiner L, Hagenmuller F, Kiehne KH, Ludwig K, Neuhaus H, Paumgartner G, Riemann JF, Sauerbruch T. S3 guidelines for diagnosis and treatment of gallstones of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases and the German Society for the Surgery of the Alimentary Tract. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 45: 971-1001, 2008.

73. Langwieler TE, Nimmesgern T, Back M. Single-port access in laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Endoscopy* 23: 1138-1141, 2009.

74. Lau W-Y, Lai ECH. Classification of iatrogenic bile duct injury. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 6: 459-463, 2007.

75. Lee VS, Chari RS, Cucchiaro G, Meyers WC. Complications of laparoscopic cholecystectomy. *American Journal of Surgery* 165: 527-532, 1993.

76. Link J, Marienhoff N, Benecke P, Zwaan M, Wenk H. The importance of sonography before laparoscopic cholecystectomy. *Rofo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 162: 20-22, 1995.

77. Lipman JM, Claridge JA, Haridas MBS, Martin MD, Yao DC, Grimes KL, Malangoni MA. Preoperative findings predict conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *Surgery* 142: 556-565, 2007.

78. McMahon AJ, Fischbacher CM, Frame SH, MacLeod MC. Impact of laparoscopic cholecystectomy: a population-based study. *Lancet* 356: 1632-1637, 2000.

79. Menakuru SR, Kaman L, Behera A, Singh R, Katariya RN. Current management of gall bladder perforations. *ANZ Journal of Surgery* 74: 843-846, 2004.

80. Michels NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *American Journal of Surgery* 112: 337-347, 1966.

81. Morgenstern L. Carl Langenbuch and the first cholecystectomy. *Surgical Endoscopy* 6: 113-114, 1992.

82. Mühe E. Die erste Cholezystektomie durch das Laparoskop. *Langenbecks Archiv für Chirurgie* 396: 804, 1986.

83. Murphy MM, Ng S-C, Simons JP, Csikesz NG, Shah SA, Tseng JF. Predictors of major complications after laparoscopic cholecystectomy: surgeon, hospital, or patient? *Journal of the American College of Surgeons* 211: 73-80, 2010.

84. Neuhaus P, Schmidt SC, Hintze RE, Adler A, Veltzke W, Raakow R, Langrehr JM, Bechstein WO. Classification and treatment of bile duct injuries after laparoscopic cholecystectomy. *Chirurg* 71: 166-173, 2000.

85. NIH. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Gallstones and Laparoscopic Cholecystectomy. *American Journal of Surgery* 165: 390-398, 1993.

86. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Ikematsu H, Noguchi A, Tani S, Goto M. Prevalence of gallstone disease in a general population of Okinawa, Japan. *American Journal of Epidemiology* 128: 598-605, 1988.

87. Olsen D.O., Wolfe R.S. Laparoscopic Cholecystectomy: The Technique. In: *Bruce V MacFadyen (Hrsg) Laparoscopic surgery of the abdomen*. New York, Berlin, Heidelberg: Springer, p. 87-95 (2004)

88. Patankar R, Ozmen MM, Bailey IS, Johnson CD. Gallbladder motility, gallstones, and the surgeon. *Digestive Diseases & Sciences* 40: 2323-2335, 1995.

89. Peer A, Witz E, Manor H, Strauss S. Intrahepatic abscess due to gallbladder perforation. *Abdominal Imaging* 20: 452-455, 1995.

90. Peters JH, Krailadsiri W, Incarbone R, Bremner CG, Froes E, Ireland AP, Crookes P, Ortega AE, Anthone GA, Stain SA. Reasons for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy in an urban teaching hospital. *American Journal of Surgery* 168: 555-558, 1994.

91. Podolsky ER, Rottman SJ, Curcillo PG, 2nd. Single port access (SPA) cholecystectomy: two year follow-up. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 13: 528-535, 2009.

92. Polanczyk CA, Marcantonio E, Goldman L, Rohde LE, Orav J, Mangione CM, Lee TH. Impact of age on perioperative complications and length of stay in patients undergoing noncardiac surgery. *Annals of Internal Medicine* 134: 637-643, 2001.

93. Portincasa P, Moschetta A, Petruzzelli M, Palasciano G, Di Ciaula A, Pezzolla A. Gallstone disease: Symptoms and diagnosis of gallbladder stones. *Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology* 20: 1017-1029, 2006.

94. Prytherch DR, Whiteley MS, Higgins B, Weaver PC, Prout WG, Powell SJ. POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality. Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity. *British Journal of Surgery* 85: 1217-1220, 1998.

95. R Development Core Team (2009). *R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for statistical computing, Vienna, Austria. http://www.R-project.org. (21.05.2011)*

96. Raman SR, Moradi D, Samaan BM, Chaudhry US, Nagpal K, Cosgrove JM, Farkas DT. The degree of gallbladder wall thickness and its impact on outcomes after laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Endoscopy* 26: 3174-3179, 2012.

97. Reshetnyak VI. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. *World Journal of Hepatology* 4: 18-34, 2012.

98. Robert-Koch-Institut: Prävalenz der koronaren Herzerkrankung. *Robert-Koch-Institut (Hrsg) Beitrag zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009« (GEDA)* http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=13737&p_sprache=d&p_uid=&p_aid=&p_lfd_nr=1 *(12.05.2012)*.

99. Rosen M, Brody F, Ponsky J. Predictive factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy. *American Journal of Surgery* 184: 254-258, 2002.

100. Roslyn JJ, Binns GS, Hughes EF, Saunders-Kirkwood K, Zinner MJ, Cates JA. Open cholecystectomy. A contemporary analysis of 42,474 patients. *Annals of Surgery* 218: 129-137, 1993.

101. Rotter KP, Larrain CG. Gallstones in spinal cord injury (SCI): a late medical complication? *Spinal Cord* 41: 105-108, 2003.

102. Rutledge D, Jones D, Rege R. Consequences of delay in surgical treatment of biliary disease. *American Journal of Surgery* 180: 466-469, 2000.

103. Sachdeva S, Khan Z, Ansari MA, Khalique N, Anees A. Lifestyle and gallstone disease: scope for primary prevention. *Indian Journal of Community Medicine* 36: 263-267, 2011.

104. Schafmayer C, Hartleb J, Tepel J, Albers S, Freitag S, Volzke H, Buch S, Seeger M, Timm B, Kremer B, Folsch UR, Fandrich F, Krawczak M, Schreiber S, Hampe J. Predictors of gallstone composition in 1025 symptomatic gallstones from Northern Germany. *BMC Gastroenterology* 6: 36, 2006.

105. Schott H. Medizingeschichte(n): Antike Medizin – Humoralpathologie. *Deutsches Ärzteblatt* 102: 1593, 2005.

106. Schulze MB, Rathmann W, Giani G, Joost H. Diabetesprävalenz: Verlässliche Schätzungen stehen noch aus. *Deutsches Ärzteblatt* 107: 1694-1696, 2010.

107. Sgouros SN, Mpakos D, Rodias M, Vassiliades K, Karakoidas C, Andrikopoulos E, Stefanidis G, Mantides A. Prevalence and axial length of

hiatus hernia in patients, with nonerosive reflux disease: a prospective study. *Journal of Clinical Gastroenterology* 41: 814-818, 2007.

108. Shamiyeh A, Wayand W. Laparoscopic cholecystectomy: early and late complications and their treatment. *Langenbecks Archives of Surgery* 389: 164-171, 2004.

109. Shea JA, Healey MJ, Berlin JA, Clarke JR, Malet PF, Staroscik RN, Schwartz JS, Williams SV. Mortality and complications associated with laparoscopic cholecystectomy. A meta-analysis. *Annals of Surgery* 224: 609-620, 1996.

110. Shelby EA, Lorhan PH. Age as a factor in mortality after cholecystectomy. *Anesthesia & Analgesia* 47: 733-736, 1968.

111. Siegenthaler W. Differentialdiagnose Innere Krankheiten - Vom Symptom zur Diagnose. Stuttgart: Thieme, 2005, p. 260-261.

112. Sing T, Sander O, Beerenwinkel N, Lengauer T. ROCR: Visualizing the performance of scoring classifiers. R package version 1.0-4.(2009) http://CRAN.Rproject.org/package=ROCR (21.05.2011).

113. Singh K, Ohri A. Laparoscopic cholecystectomy - is there a need to convert? *Journal of Minimal Access Surgery* 1: 59-62, 2005.

114. Skouras C, Jarral O, Deshpande R, Zografos G, Habib N, Zacharakis E. Is early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis preferable to delayed surgery?: Best evidence topic (BET). *International Journal of Surgery* 10: 250-258, 2012.

115. Smelt AH. Triglycerides and gallstone formation. *Clinica Chimica Acta* 411: 1625-1631, 2010.

116. Statistisches Bundesamt: Gesundheit - Todesursachen in Deutschland www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html?nn=50808 (12.05.2012)

117. Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of gallstones. *Gastroenterology Clinics of North America* 39: 157-169, 2010.

118. Sun H, Tang H, Jiang S, Zeng L, Chen EQ, Zhou TY, Wang YJ. Gender and metabolic differences of gallstone diseases. *World Journal of Gastroenterology* 15: 1886-1891, 2009.

119. Suter M, Meyer A. A 10-year experience with the use of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: is it safe? *Surgical Endoscopy* 15: 1187-1192, 2001.

120. Tambyraja AL, Kumar S, Nixon SJ. POSSUM scoring for laparoscopic cholecystectomy in the elderly. *ANZ Journal of Surgery* 75: 550-552, 2005.

121. Teckchandani N, Garg PK, Hadke NS, Jain SK, Kant R, Mandal AK, Bhalla P. Predictive factors for successful early laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: a prospective study. *International Journal of Surgery* 8: 623-627, 2010.

122. Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, Tyor MP, Hersh T. The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. *Annals of Internal Medicine* 101: 171-175, 1984.

123. Timmons S, Chandio A, Twomey A, Aftab F. Older patients have higher conversion rates for laparoscopic cholecystectomy than younger patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 57: 573-574, 2009.

124. Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, Jones RS. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. *Journal of the American College of Surgeons* 203: 865-877, 2006.

125. Unertl K, Kottler BM. Prognostic scores in intensive care. *Anaesthesist* 46: 471-480, 1997.

126. van der Steeg HJ, Alexander S, Houterman S, Slooter GD, Roumen RM. Risk factors for conversion during laparoscopic cholecystectomy - experiences from a general teaching hospital. *Scandinavian Journal of Surgery* 100: 169-173, 2011.

127. Velanovich V, Morton JM, McDonald M, Orlando R, 3rd, Maupin G, Traverso LW, Committee SO. Analysis of the SAGES outcomes initiative cholecystectomy registry. *Surgical Endoscopy* 20: 43-50, 2006.

128. Vogt DP. Gallbladder disease: an update on diagnosis and treatment. *Cleveland Clinic journal of medicine* 69: 977-984, 2002.

129. Volzke H, Baumeister SE, Alte D, Hoffmann W, Schwahn C, Simon P, John U, Lerch MM. Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence. *Digestion* 71: 97-105, 2005.

130. Wang HH, Portincasa P, Afdhal NH, Wang DQ. Lith genes and genetic analysis of cholesterol gallstone formation. *Gastroenterology Clinics of North America* 39: 185-207, 2010.

131. Wittenburg H, Lammert F. Genetic predisposition to gallbladder stones. *Seminars in Liver Disease* 27: 109-121, 2007.

132. Wolf AS, Nijsse BA, Sokal SM, Chang Y, Berger DL. Surgical outcomes of open cholecystectomy in the laparoscopic era. *American Journal of Surgery* 197: 781-784, 2009.

133. Wu JM, Wu YM, Lee CY, Wang HP, Lin MT. Is early laparoscopic cholecystectomy a safe procedure in patients when the duration of acute cholecystitis is more than three days? *Hepatogastroenterology* 59: 10-12, 2012.

134. Xia CS, Han YQ, Yang XY, Hong GX. Spinal cord injury and cholelithiasis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 3: 595-598, 2004.

135. Yu P, De Petris G, Biancani P, Amaral J, Behar J. Cholecystokinin-coupled intracellular signaling in human gallbladder muscle. *Gastroenterology* 106: 763-770, 1994.

136. Z'Graggen K, Wehrli H, Metzger A, Buehler M, Frei E, Klaiber C. Complications of laparoscopic cholecystectomy in Switzerland. A prospective 3-year study of 10,174 patients. Swiss Association of Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery. *Surgical Endoscopy* 12: 1303-1310, 1998.

137. Zhu J, Han TQ, Chen S, Jiang Y, Zhang SD. Gallbladder motor function, plasma cholecystokinin and cholecystokinin receptor of gallbladder in cholesterol stone patients. *World Journal of Gastroenterology* 11: 1685-1689, 2005.

138. Zielke A. Appendicitis. Present-day diagnosis. *Chirurg* 73: 782-790, 2002.

Danksagung

Danken möchte ich vor allem Frau Professor Dr. med. Doris Henne-Bruns für die logistische Unterstützung und die Möglichkeit, am Universitätsklinikum Ulm zu einem so wichtigen Thema promovieren zu dürfen.
Mein Dank gilt besonders meinem wissenschaftlichen Betreuer, Professor Dr. med Peter Würl, für die Motivation, das Thema nicht nur zu bearbeiten, sondern selbst zu entwickeln und somit zu meinem eigenen zu machen. Seine wertvollen und geduldigen Ratschläge bewahrten mich nicht nur bei der Konzeption der Studie, sondern auch später vor dem Steckenbleiben in Anfängerfehlern.

Größter Dank gebührt Dr. med. Andrej Udelnow für die fabelhafte Betreuung. Ohne sein stets offenes Ohr, seine große Geduld sowie zahlreiche Korrekturen und Verbesserungsvorschläge wäre die Arbeit in dieser Form nicht zustande gekommen. Danke für Dein Vertrauen und dafür, dass nie Zweifel daran bestanden, dass Du diese Arbeit bis zum Ende betreuen wirst.

Herrn Doktor Bernhard Schmidt danke ich für die Erstellung der Patientendatenbank.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, insbesondere bei meinem Vater, der mir beigebracht hat, dass der richtige Weg im Leben nicht immer der einfache ist. Ohne euch wäre ich heute nicht da, wo ich bin.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten