Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Thomas Seufferlein

Gallenblasenpolypen
—
eine Follow-Up-Studie über 11 Jahre

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

vorgelegt von
Linda Caroline Heitz,
geboren in Karlsruhe

2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Kratzer

2. Berichterstatter: PD Dr. Tilmann Gräter

Tag der Promotion: 07.06.2019

Teile dieser Dissertation wurden bereits in folgendem Fachartikel veröffentlicht:

Heitz L, Kratzer W, Gräter T, Schmidberger J, the EMIL study group: Gallbladder polyps – a follow-up study after 11 years. BMC Gastroenterology 19:42 (2019).

<https://doi.org/10.1186/s12876-019-0959-3>

Lizenz: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0),

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>

I. Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Pathohistologie von Gallenblasenpolypen	1
1.2 Prävalenz von Gallenblasenpolypen weltweit	2
1.3 Prävalenz von Gallenblasenpolypen in Europa	3
1.4 Prävalenz von Gallenblasenpolypen in Deutschland	3
1.5 Bisherige Follow-up-Studien zu Gallenblasenpolypen	3
1.6 Ziele der EMIL-Studie	6
2. Material und Methoden	7
2.1 Studienrahmen	7
2.2 Studienkollektiv	8
2.3 Studienablauf	8
2.4 Messinstrumente	10
2.5 Statistische Auswertung	17
2.6 Definition der Kollektive	17
3. Ergebnisse	20
3.1 Prävalenz von Gallenblasenpolypen	20
3.2 Anzahl der Gallenblasenpolypen	22
3.3 Größe der Gallenblasenpolypen	24
3.4 Echogenität der Gallenblasenpolypen	26
3.5 Form der Gallenblasenpolypen	26
3.6 Kontur der Gallenblasenpolypen	27
4. Diskussion	29
4.1 Prävalenz von Gallenblasenpolypen	29
4.2 Anzahl der Gallenblasenpolypen	33
4.3 Größe der Gallenblasenpolypen	34
4.4 Echogenität, Form und Kontur der Gallenblasenpolypen	35
4.5 Follow-up-Untersuchung	37
4.6 Schlussfolgerung	40
5. Zusammenfassung	42
6. Literatur	44
7. Anhang	50

II. Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
DEGS	Deutscher Erwachsenen-Gesundheits-Survey, Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland des Robert-Koch-Instituts
DHC	Ductus hepatocholedochus
ECLIA	Electrochemilumineszenz-Immunoassay
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzyme-linked-Immunosorbent-Assay
EMIL	Echinococcus multilocularis und andere Erkrankungen innerer Organe bei der Stadtbevölkerung in Leutkirch
EUS	endoskopische Ultraschalluntersuchung
GBP	Gallenblasenpolypen,
GBS	Gallenblasensteine
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HDL	high density lipoprotein/ Lipoprotein hoher Dichte
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
LDL	low density lipoprotein/ Lipoprotein niedriger Dichte
LH	Lithium-Heparin
m	männlich/ Männer
max.	maximal
MCH	mean corpuscular hemoglobin/ mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration/ mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	mean corpuscular volume/ mittleres korpuskuläres Volumen
MTV	mittleres Thrombozytenvolumen
n	Probandenanzahl
NGSP	national glycohemoglobin standardization program
SAS	Statistic Analysis Software
T3	Gesamt-Triiodthyronin
T4	Gesamt-Thyroxin

TPO-AK	Thyreoperoxidase-Antikörper
TSH	Thyreotropin
U	Unit/ Enzymeinheit
US	Ultraschalluntersuchung
USA	vereinigte Staaten von Amerika
OCG	orale Cholezystografie
w	weiblich/ Frauen
WHO	World Health Organisation
+	Zunahme
-	Abnahme
<	kleiner
≤	kleiner/ gleich
>	größer
≥	größer/ gleich

1. Einleitung

1.1 Pathohistologie von Gallenblasenpolypen

Gallenblasenpolypen sind bei vielen Menschen vorhanden, ohne Beschwerden zu verursachen und werden oft zufällig bei der Oberbauchsonografie im Rahmen der Untersuchung anderer Erkrankungen gefunden.

Hinter dem Begriff „Gallenblasenpolypen“ verbirgt sich eine Vielzahl verschiedenster Wandveränderungen der Gallenblase, die in der Mehrzahl benigne sind [31]. Die häufigste Form gutartiger Gallenblasenpolypen sind mit etwa 50% die Cholesteropolypen, welche zu den Pseudopolypen der Gallenblase zählen [31, 61]. Cholesteropolypen können multipel oder solitär in allen Abschnitten der Gallenblase auftreten und zeigen sich makroskopisch als kleine (Durchmesser meist < 1 cm), gelbe, gestielte Knoten mit läppchenartiger Struktur [1, 31]. Mikroskopisch bestehen sie aus cholesterobeladenen Makrophagen, die mit normalem Gallenblasenepithel bedeckt sind [1, 31]. In der sonografischen Untersuchung stellen sich Cholesteropolypen als echoreiche, meist runde oder leicht gelappte, gestielte Raumforderungen im Gallenblasenlumen nahe der Wand dar [1, 31]. Bei Lageveränderung des zu Untersuchenden verändern sie ihre Position nicht und sie verursachen keinen Schallschatten. Der Stiel ist sonografisch nicht immer erkennbar. Eine weitere häufige Gallenblasenveränderung aus der Gruppe der Pseudopolypen ist die adenomyomatöse Hyperplasie, welche als generalisierte, segmentale oder lokalisierte Wandverdickung mit Erweiterungen der Rokitansky-Aschoff-Sinus auftritt und oft mit einer Cholelithiasis einhergeht [5]. Während die segmentale Form zu einer ringförmigen Einschnürung der Gallenblase führt (Sanduhr Gallenblase), findet sich bei der lokalisierten Form meist im Fundus der Gallenblase eine polypöse Vorwölbung ins Lumen, auch Adenomyom genannt [1, 5]. Histologisch liegt eine Proliferation des Epithels und der glatten Muskulatur vor, die oft von entzündlichen und fibrotischen Veränderungen begleitet wird [1]. Sonografisch zeigt sich eine diffuse oder scharf begrenzte, echoreiche Wandverdickung mit kometenschweifartigem Artefakt. Die Gallenblasenwand ist außen glatt, innen im Bereich der Läsion unregelmäßig begrenzt und enthält oft Konkrementeneinschlüsse oder zystische Anteile durch die erweiterten Rokitansky-Aschoff-Sinus [5].

Der häufigste „echte“ benigne Tumor der Gallenblase ist das Adenom, welches zu den epithelialen Neoplasien der Gallenblase gehört [1, 31]. Adenome treten als gestielte oder breitbasig aufsitzende, ins Lumen ragende Knoten auf und werden in

tubuläre, papilläre und tubulopapilläre Formen unterteilt [1, 31]. Die tubuläre Form ist gekennzeichnet durch ihr gelapptes, knotiges Erscheinungsbild, während die papilläre Form ein blumenkohlähnliches Aussehen aufweist [1, 31]. Ihr Durchmesser beträgt meist weniger als 2 Zentimeter und sie gehen oft mit einer Cholelithiasis einher. In der sonografischen Untersuchung zeigen Gallenblasenadenome eine leberähnliche Echogenität und eine scharfe Begrenzung, die Gallenblasenwand ist nicht verdickt. Wie die Cholesteropolypen verändern sie ihre Position nicht wesentlich und verursachen keinen Schallschatten.

1.2 Prävalenz von Gallenblasenpolypen weltweit

Zur Prävalenz von Gallenblasenpolypen liegen bisher sehr unterschiedliche Zahlen vor. Insgesamt variieren die Angaben zwischen 0,06% und 26,5% [1, 2, 4, 5, 7-11, 13, 14, 17-48, 51-53, 55, 57, 59, 61-64, 66-70]. Diese Diskrepanz kommt vor allem durch die unterschiedlichen Studienpopulationen und Studientypen zustande [29], so dass die einzelnen Untersuchungsergebnisse nur eingeschränkt miteinander vergleichbar sind. Die meisten Studien werden an Patientenkollektiven oder selektionierten Probanden, zum Beispiel im Rahmen eines „Gesundheitschecks“, durchgeführt und ergeben somit Prävalenzzahlen, die die Verhältnisse in der Bevölkerung nicht exakt widerspiegeln [15, 21, 22, 68, 70]. Bevölkerungsbasierte Studien ergaben Prävalenzen im Bereich von 1,4% bis 8,5%, während Studien, die an Patientenkollektiven oder selektionierten Probanden erhoben wurden, Prävalenzen von 0,06% bis 26,5% erbrachten [7-11, 13, 14, 17-30, 32-35, 37-39, 41, 43-48, 51-53, 55, 57, 59, 61-64, 68-70]. Letztere zeigen in der Mehrheit etwas niedrigere Prävalenzen, als in der allgemeinen Bevölkerung vorhanden [7, 9, 11, 14, 17-23, 26-28, 32, 34, 35, 37-39, 41, 45, 46, 48, 51, 55, 57, 59, 61-64, 68-70].

Des Weiteren müssen die unterschiedlichen Methoden der Datenerhebung beachtet werden. Die sonografisch erhobenen Prävalenzdaten liegen zwischen 0,32% und 9,5%, chirurgisch-pathologisch erhobene Prävalenzen dagegen zwischen 0,06% und 21,3% und tendenziell etwas höher als die sonografisch ermittelten Daten [7-11, 14, 17, 18, 20-30, 32-35, 37-39, 41, 43-48, 51-53, 55, 57, 59-64, 69, 70]. Ältere, cholezystografisch ermittelte Prävalenzen liegen mit Zahlen zwischen 0,4% und 26,5% über den sonografisch und chirurgisch-pathologisch erhobenen Daten [18, 19, 34, 68].

1.3 Prävalenz von Gallenblasenpolypen in Europa

Besonders auffallend ist auch der Unterschied zwischen den Ergebnissen aus asiatischen und europäischen Untersuchungen. Die Untersuchungen aus Asien ergaben Prävalenzen zwischen 0,32% und 14,8% und zeigen in der Mehrheit höhere Werte als die Untersuchungen aus Europa mit Zahlen zwischen 0,4% und 26,5% [7-11, 13, 14, 17-30, 32-35, 37-39, 41, 43-48, 51-53, 55, 57, 59, 61-64, 68-70].

1.4 Prävalenz von Gallenblasenpolypen in Deutschland

Deutsche Studienergebnisse liegen mit Prävalenzzahlen von 1,2% bis 26,5% zwischen den asiatischen und den europäischen Ergebnissen [22, 29, 30, 34, 51, 68]. Die einzigen sonografisch an Bevölkerungsstichproben durchgeführten Untersuchungen aus Deutschland präsentieren Prävalenzen von 1,4% und 6,1% [29, 30]. In sonografisch erhobenen Studien, die an Patientenkollektiven durchgeführt wurden, wurden Prävalenzzahlen von 1,2%, 1,4% und 4,9% ermittelt [22, 34, 51].

1.5 Bisherige Follow-up Studien

In der Klinik spielt vor allem die sonografische Nachverfolgung von Gallenblasenpolypen eine große Rolle, da das Malignitätsrisiko und die optimale Behandlungsstrategie weiterhin diskutiert werden. Aus diesem Grund ist es äußerst wichtig, weitere Erkenntnisse zu dem natürlichen Verlauf der Gallenblasenpolypen zu erlangen.

Unter den bisher durchgeführten Follow-up Studien finden sich elf sonografisch an Patientenkollektiven durchgeführte Studien [6, 12-16, 22, 39, 49, 50, 58], zwei cholezystografisch an Patientenkollektiven durchgeführte Studien [19, 68], eine sonografische Studie an selektionierten Probanden („Gesundheits-Check“) [48] und nur eine sonografische Studie, die an der Bevölkerung durchgeführt wurde [29] (siehe Tabelle 1). Die bisherigen Follow-up-Studien variieren stark in Qualität und Größe. Ältere Studien, die noch mittels oraler Cholezystografie durchgeführt wurden, stehen neueren, sonografischen Studien gegenüber und die Probandenanzahl variiert zwischen 53 und 54755 Personen [6, 12-16, 19, 22, 29, 39, 48-50, 54, 58, 68]. Insgesamt ergaben die Follow-up-Studien mit einer mittleren Beobachtungszeit von 9 bis 180 Monaten eine Größenkonstanz bei 11% bis 91% der untersuchten Polypen, 1% bis 28% der Polypen zeigten ein Größenwachstum, 2% bis 26% verkleinerten sich im Laufe der Beobachtungszeit und 2% bis 34% der untersuchten

Polypen verschwanden völlig [6, 13-16, 19, 22, 29, 39, 48-50, 54, 58, 68]. In der einzigen an der Bevölkerung durchgeführten Follow-up-Studie zeigten nach einer Beobachtungszeit von 30 Monaten 81% der untersuchten Polypen keine Größenänderung, 14% hatten an Größe zugenommen, 5 % waren kleiner geworden und 23% waren verschwunden [29]. Nach einer Beobachtungszeit von 84 Monaten fand sich eine Größenkonstanz bei 77% der untersuchten Polypen und eine Größenabnahme bei 8% der Polypen [29].

1. Einleitung

Tabelle 1: Übersicht über Follow-up Studien zu Gallenblasenpolypen der Jahre 1962-2012.

US: Ultraschalluntersuchung, EUS: endoskopische Ultraschalluntersuchung, OCG: orale Cholezystografie, USA: vereinigte Staaten von Amerika, n: Probandenanzahl, GBP: Gallenblasenpolypen, GBS: Gallenblasensteine, +: Zunahme, -: Abnahme, mm: Millimeter, max.: maximal.

Autoren, Jahr	Land	Population, Probandenanzahl	Methode	Follow-up Zeit in Monaten, (Besonderheiten)	Unveränderte Polypen	Größenänderung		Verschwundene Polypen	Zahländerung		Zahl- und Größen-zunahme
						+	-		+	-	
Eelkema et al, 1962	USA	Patienten, 54755	OCG	180							
Wolpers, 1989	Deutschland	Patienten, 689	OCG	94 (solitäre GBP)	54%	17%	14%	4%	8%		
				85 (multiple GBP)	11%	28%	13%	3%	21%	14%	
Heyder et al., 1990	Deutschland	Patienten, 92	US	9		5,5%		13%			
Moriguchi et al., 1996	Japan	Patienten, 109	US	60	84,5%	11,7%	1,9%	1,9%			
Collett et al., 1998	Neuseeland	Diabetiker und Kontrollgruppe, 564	US	24 (n=30)							
				60 (n=22)							
Sugiyama et al., 2000	Japan	Patienten mit GBP, 125	US, EUS	Durchschnittlich 31,2	87,2%	7,2%	4%	1,6%			
Csendes et al., 2001	Chile	Patienten mit GBP, 98	US	Durchschnittlich 71 (n=98)	50%	26,5%	23,5%				
				48 (n=61)	46%	5%	2%	18%	20%	6%	3%
				96 (n=30)	53%	0	7%	10%	24%	3%	3%
				144 (n=7)	72%	0	0	0	0	14%	14%
Kratzer et al., 2008	Deutschland	Bevölkerung, 2560	US	30 (n=31)	81%	14,3%	4,8%	22,6%			
				84 (n=22)	76,9%		7,7%				
Park et al., 2008	Korea	Patienten mit GBP, 1027	US	Durchschnittlich 37,2		3,5%					
Park et al., 2008	Korea	Selektionierte Probanden (Gesundheits-Check), 689	US	Durchschnittlich 60	75%	15%	10%				
Colecchia et al., 2009	Italien	Patienten mit GBP, 53	US	60	91%	5,7%	3,8%				
Corwin et al., 2010	England	Patienten mit GBP, 149	US	64,8	60%	1%	5%	34%			
Choi et al., 2010	Korea	Patienten mit GBP mit/ ohne GBS, 361	US	Durchschnittlich 62,7		(max. 0,8 mm)					
Cairns et al., 2012	England	Patienten, 467	US	Durchschnittlich 39,3	67,7%	6,6%	25,7%		22,7%	19,3%	
Pedersen et al., 2012	Dänemark	Patienten, 203	US	6 (n=120)	83,3%	6,7%	4,2%	12,5%			

1.6 Ziele der Studie

Ziel der EMIL-Nachuntersuchung 2013 war es, anhand einer Subpopulation der Probanden der initialen EMIL-Untersuchung aus dem Jahr 2002 die jeweiligen Prävalenzen von Gallenblasenpolypen insgesamt sowie bezogen auf Alter und Geschlecht festzustellen und den natürlichen Verlauf von Gallenblasenpolypen, insbesondere ihre Größen- und Zahländerung sowie Veränderungen in Echogenität, Form und Kontur zu dokumentieren.

2. Material und Methoden

2.1 Studienrahmen

Im Jahr 2002 wurde die initiale EMIL-Studie – Echinococcus multilocularis und andere Erkrankungen innerer Organe bei der Stadtbevölkerung in Leutkirch – durchgeführt.

Auf der Grundlage dieser Studie fand im Jahr 2013 die EMIL-Nachuntersuchung an Probanden aus dem ursprünglichen EMIL-Kollektiv von 2002 statt. Es handelte sich dabei um eine bevölkerungsbasierte Follow-up-Studie. Ziel der EMIL-Studie war es, die Prävalenzen und die zeitliche Entwicklung verschiedener Erkrankungen innerer Organe in der allgemeinen Bevölkerung festzustellen.

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

- Vergleich zweier Untersuchungsgruppen, schlanke Probanden mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung und adipöse Probanden ohne Fettlebererkrankung, hinsichtlich Mortalität, Überlebenszeit und Risikofaktoren.
- Verlaufsbeurteilung der Fettlebererkrankung und anderer Leberveränderungen in der allgemeinen Bevölkerung.
- Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Fettleber und dem Auftreten von Stoffwechselerkrankungen, der bakteriellen Zusammensetzung der Darmflora, individuellen anthropometrischen Daten und spezifischen Blutwerten.
- Prävalenz, Verlaufsbeurteilung und Risikofaktoren von Gallenblasenpolypen und Cholezystolithiasis in der allgemeinen Bevölkerung.
- Auftreten und Entwicklung von Stoffwechselerkrankungen in der allgemeinen Bevölkerung.

Neben der Leber und der Gallenblase wurden die Nieren, die Milz, die Bauchspeicheldrüse und die Aorta abdominalis sonografisch auf ihre Größe und auf Veränderungen untersucht.

Die Zielgröße der Studie war der sonografische Organbefund, bezüglich der Gallenblase handelte es sich um die Größe und Anzahl von Polypen. Verschiedene Einflussgrößen und mögliche Störgrößen wurden durch folgende Messinstrumente ermittelt:

- Standardisierter Fragebogen
- Erhebung anthropometrischer Daten
- Blutabnahme
- Sonografische Untersuchung
- Stuhlprobenahme
- Standardisiertes vierwöchiges Ernährungsprotokoll

2.2 Studienpopulation und Studienbeteiligung

Im Rahmen der initialen EMIL-Untersuchung im Jahr 2002 wurde mithilfe des Einwohnermeldeamtes eine zufällige Bevölkerungsstichprobe von 4000 Probanden zwischen 10 und 65 Jahren aus dem Stadtbezirk Leutkirch randomisiert ausgewählt. Aus diesen ergab sich damals ein Studienkollektiv von 2445 Probanden.

Aus diesem initialen EMIL-Kollektiv wurde im Jahr 2013 durch Analyse der Daten und Matching von Fällen und Kontrollen nach Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index (BMI) und Vorliegen oder Fehlen einer Steatosis hepatis für die Nachuntersuchung eine EMIL-Subpopulation von 484 Probanden im Alter von 26 bis 75 Jahren gebildet. Insgesamt nahmen im Jahr 2013 nach Ausschluss von Probanden, die unvollständige Daten aufwiesen, 413 Probanden im Alter von 29 bis 75 Jahren an der Nachuntersuchung teil. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Das Kollektiv der Nachuntersuchung setzte sich zusammen aus 190 (46%) weiblichen und 223 (54%) männlichen Probanden. Die EMIL-Untersuchungen 2002 und 2013 wurden von der Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg genehmigt (Aktenzeichen 133/02 und 244/13).

2.3 Studienablauf

2.3.1 Ort und Zeit der Datenerhebung

Die Datenerhebung wurde in der Zeit von Juni bis Oktober 2013 in den Räumen der ehemaligen Oberschwabenklinik in Leutkirch durchgeführt.

2.3.2 Organisation der Datenerhebung

Die aus dem ursprünglichen EMIL-Kollektiv ausgewählten Probanden wurden telefonisch kontaktiert. Dabei wurden Hintergrund, Ziele und Ablauf der Untersuchung erklärt und bei Einverständnis des Probanden wurde ein Termin zur Untersuchung vereinbart. Probanden, die nicht telefonisch erreichbar waren, wurden

schriftlich über die Studie informiert und gebeten, sich bei Interesse bei uns zu melden. Zu Beginn der Untersuchung der einzelnen Probanden wurde erneut über die Studie und den geplanten Zeitaufwand von etwa einer Stunde informiert. Nach der Einholung der schriftlichen Einwilligung des Probanden wurde der standardisierte EMIL-Fragebogen ausgefüllt, die anthropometrischen Daten erhoben, eine Blutprobe genommen und die sonografische Untersuchung durchgeführt. Jeder Proband nahm ein Ernährungsprotokoll, drei Stuhlprobenbehälter sowie ein Informationsschreiben zur Stuhlprobengewinnung mit nach Hause. Die Ernährungsprotokolle konnten von den Probanden per Post in einem vorfrankierten Umschlag an die Arbeitsgruppe Professor Kratzer zurückgesendet werden, die Stuhlproben wurden bei den Probanden abgeholt. Sämtliche erhobene Daten und Proben wurden mit der Studiennummer der Probanden beschriftet und in anonymisierter Form an die Universitätsklinik Ulm weitergeleitet. Die jeweiligen Studiennummern wurden von der initialen EMIL-Untersuchung aus dem Jahr 2002 übernommen. Laborbefunde konnten auf Nachfrage an den Probanden weitergegeben werden. Behandlungsbedürftige Befunde wurden dem Probanden mitgeteilt.

2.3.3 Datenmanagement

Die Aufklärung der Probanden erfolgte mündlich und schriftlich in Form eines Informationsschreibens, in welchem Hintergrund, Ziele und Ablauf der Studie detailliert erklärt wurden. Der Erhalt und die Kenntnisnahme des Informationsschreibens wurden durch den Probanden mit seiner Unterschrift bestätigt. Des Weiteren bestätigte der Proband durch seine Unterschrift die Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme an der Untersuchung sowie die Datenschutzerklärung und eine Einverständniserklärung zur Genotypisierung seiner Blut- und Stuhlproben. Der Proband nahm alle unterschriebenen Dokumente in Kopie mit nach Hause.

Sämtliche erhobene Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und wurden anonymisiert an die Uniklinik Ulm weitergeleitet und gespeichert. Die Unterlagen sind nur den direkt mit der Studie betrauten Personen zugänglich.

2.4 Messinstrumente

2.4.1 Standardisierter Fragebogen

Der Fragebogen bestand aus dem angepassten standardisierten Fragebogen der initialen EMIL-Studie von 2002 und beinhaltete folgende Punkte:

- **Persönliche Angaben:** Geschlecht, Nationalität, Wohndauer in Leutkirch, Schulabschluss, berufliche Tätigkeit, Tätigkeiten in Garten oder Wald
- **Freizeitverhalten:** Sport, Tierhaltung
- **Krankengeschichte:** Gastrointestinale Beschwerden, gastrointestinale Operationen, Gallenblasenerkrankungen, Lebererkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Lungenerkrankungen, Krebserkrankungen, rheumatische Erkrankungen, Nierenerkrankungen, Diabetes, Bluthochdruck, Erhöhung der Blutfettwerte, bei Frauen zusätzlich: Schwangerschaften, Menstruation, orale Kontrazeption
- **Essverhalten und Genussmittel:** Vegetarische Ernährung, Rauchen, Konsumhäufigkeit bestimmter Nahrungsmittel, wie zum Beispiel zuckerhaltiger Nahrungsmittel, Kaffee, Alkohol
- **Familienkrankengeschichte:** Gallenblasenerkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas, Diabetes, Impfstatus, Bluttransfusionen, Zeckenstiche.

2.4.2 Anthropometrische Daten

Vor Ort wurden die Körpergröße, das Körpergewicht sowie der Hüft- und Bauchumfang der Probanden gemessen. Dazu wurden die Probanden gebeten, schwere Kleidungsstücke und Gegenstände abzulegen und die Schuhe auszuziehen. Für die Messung der Körpergröße stellten sich die Probanden aufrecht mit dem Rücken an die an der Wand befestigte Messlatte. Die Körpergröße wurde abgelesen und in Zentimetern in den jeweiligen Untersuchungsbogen eingetragen. Das Körpergewicht in Kilogramm wurde mit einer handelsüblichen Standwaage gemessen und ebenfalls in den Untersuchungsbogen eingetragen. Aus Körpergewicht und Körpergröße wurde der Body-Mass-Index (BMI) berechnet. Der BMI errechnet sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat (kg/m^2) [66]. Die errechneten Werte werden nach den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation WHO folgendermaßen

bewertet:

Tabelle 2: Klassifikation des Body-Mass-Index (BMI) der World Health Organisation (WHO).

Bezeichnung	BMI (kg/m ²)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Präadipositas	25 – 29,9
Adipositas Grad I	30 – 34,9
Adipositas Grad II	35 – 39,9
Adipositas Grad III	≥ 40

Der Bauch- und Hüftumfang der Probanden wurde während der Expirationsphase mittels eines horizontal angelegten Maßbandes in Zentimetern gemessen. Die Probanden standen aufrecht, mit geschlossenen Beinen, die Arme seitlich am Körper. Der Bauchumfang wurde zwischen Rippenbogen und Beckenkamm gemessen, der Hüftumfang auf Höhe des größten Gesäßumfanges. Aus diesen Maßen wurde die Waist-to-Hip-Ratio (WHR) berechnet: Der Quotient aus Bauchumfang in Zentimetern und Hüftumfang in Zentimetern beträgt laut den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention bei normalgewichtigen Frauen < 0,8 und bei normalgewichtigen Männern < 0,9. Höhere Werte deuten auf eine Adipositas hin.

2.4.3 Blutprobe

Nach gründlicher Desinfektion der Punktionsstelle erfolgte die Blutabnahme mittels einer Flügelkanüle aus der Kubitalvene durch einen Arzt bzw. durch medizinisch ausgebildetes Personal unter Anleitung eines Arztes. Nach maximal vier Punktionsversuchen wurde die Blutabnahme abgebrochen. Es wurden in folgender Reihenfolge Serum-Gel-Monovetten, Citrat-Monovetten, EDTA-Monovetten und Lithium-Heparin-Monovetten befüllt. Das Gesamtvolumen der Proben betrug etwa 40 ml. Die Blutproben wurden vor Ort weiterverarbeitet und gelagert und am Ende des Tages in die Universitätsklinik Ulm transportiert, wo sie in der Abteilung Klinische Chemie analysiert wurden.

Folgende Blutwerte wurden analysiert:

2. Material und Methoden

Tabelle 3: Übersicht über die erhobenen Laborparameter. U: Unit/ Enzymeinheit, EDTA: Ethylendiamintetraessigsäure, LH: Lithium-Heparin, m: männlich/ Männer, w: weiblich/ Frauen, LDL: low density lipoprotein/ Lipoprotein niedriger Dichte, HDL: high density lipoprotein/ Lipoprotein hoher Dichte, NGSP: national glycohemoglobin standardization program, IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.

Laborparameter	Einheit	Normbereich	Material	Methode
Leukozyten	Giga/l	4,4-11,3	EDTA	1
Erythrozyten	Tera/l	4,5-5,9 (m) 4,5-5,1 (w)	EDTA	3
Hämoglobin	g/dl	14-17,4 (m) 12,3-15,3 (w)	EDTA	1
Hämatokrit	l/l	0,36-0,48 (m) 0,35-0,45 (w)	EDTA	berechnet
MCV (mean corpuscular volume)	fl	80-96	EDTA	3
MCH (mean corpuscular hemoglobin)	pg	27,5-33,2	EDTA	berechnet
MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration)	g/dl	33,4-35,5	EDTA	berechnet
Thrombozyten	Giga/l	150-450	EDTA	3
MTV (mittleres Thrombozytenvolumen)	fl	6,8-10	EDTA	3
Lymphozyten (relativ)	%	22,3-49,9	EDTA	1
Lymphozyten (absolut)	Giga/l	1,2-3,5	EDTA	berechnet
Monozyten (relativ)	%	0,7-7,5	EDTA	1
Monozyten (absolut)	Giga/l	< 0,5	EDTA	berechnet
Eosinophile Granulozyten (relativ)	%	0-4,4	EDTA	1
Eosinophile Granulozyten (absolut)	Giga/l	0-0,3	EDTA	berechnet
Basophile Granulozyten (relativ)	%	0,2-1,2	EDTA	1
Basophile Granulozyten (absolut)	Giga/l	0-0,1	EDTA	berechnet
Neutrophile Granulozyten (relativ)	%	45,5-73,1	EDTA	1
Neutrophile Granulozyten (absolut)	Giga/l	1,3-6,7	EDTA	berechnet
Glukose	mg/dl	74-99	LH	1
ALT (Alanin-Aminotransferase)	U/l	< 45 (m), < 34 (w)	LH	1
AST (Aspartat-Aminotransferase)	U/l	< 50 (m), < 35 (w)	LH	1
GGT (Gamma-Glutamyltransferase)	U/l	< 60 (m), < 40 (w)	LH	1
Eisen	µmol/l	5,83-34,5	LH	1
Alkalische Phosphatase	U/l	40-130 (m), 35-105 (w)	LH	1

2. Material und Methoden

Fortsetzung Tabelle 3

Laborparameter	Einheit	Normbereich	Material	Methode
Ferritin	µg/l	30-300 (m, w > 50 Jahre), 10-160 (w < 50J)	LH	2
LDL-Cholesterin	mmol/l	< 3,0	LH	1
HDL-Cholesterin	mmol/l	> 1,0 (m), > 1,2 (w)	LH	1
Cholesterin	mmol/l	< 5	LH	1
Triglyceride	mmol/l	< 1,7	LH	1
Albumin	g/l	35-53	LH	1
Löslicher Transferrin-Rezeptor	mg/l	2,2-5,0 (m), 1,9-4,4 (w)	LH	2
Transferrin	g/l	2,0-3,6	LH	2
Coeruloplasmin	g/l	0,22-0,4(m), 0,25-0,6 (w)	LH	2
Thyreotropin (TSH)	mU/l	0.440-3.770	Serum	4
Gesamt-Triiodthyronin (T3)	nmol/l	1,26-2,75	Serum	4
Gesamt-Thyroxin (T4)	nmol/l	68,4-125 (m), 71,4-166 (w)	Serum	4
Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-AK)	U/ml	< 34	Serum	4
Insulin	mU/l	2,6-24,9	Serum	4
Proinsulin	pmol/l	< 9,4 (nüchtern)	Serum	5
HbA1c (NGSP)	%	4,0-6,0	EDTA	6
HbA1c (IFCC)	mmol/mol	20-42		
Sex hormone-binding globulin	nmol/l	14,5-48,4 (m) 26,1-110,0 (w) 14,1-68,9 (w, postmenopausal)	Serum	4
Fibrinogen	g/l	1,8-3,5	Citrat	2

Erläuterung der Methodik:

Methode 1: Photometrische Messung, Analyseautomat Cobas 6000 der Firma Roche mit dem Reagenz der Firma Roche.

Methode 2: Immunturbidimetrische Messung, Analyseautomat Cobas 6000 der Firma Roche mit dem Reagenz der Firma Roche.

Methode 3: Widerstandsmessung (Impedanzmessung, Coulter-Messprinzip), photometrische Messung, Durchflusszytometrie mittels Laser über VCS-Technologie (Volumen, Konduktivität, Streuung), Hämatologieanalysator UniceL DxH 800 der Firma Beckman-Coulter.

Methode 4: Electrochemilumineszenz-Immunoassay „ECLIA“, Analyseautomat Cobas 6000 der Firma Roche.

Methode 5: Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay (ELISA) der Firma IBL (Immunobiological Laboratories), Auswertung mittels Spektralphotometer LB 913 Apollo 11 der Firma Berthold Technologies bei 450 nm.

Methode 6: Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie, Analyseautomat G7 der Firma Tosoh Bioscience.

2.4.4 Sonografische Untersuchung

Die sonografische Untersuchung wurde mit zwei Ultraschallgeräten der Firma Philips (Philips IU22) durchgeführt. Es handelte sich um baugleiche Geräte mit identischen Geräteeinstellungen. Die Probanden wurden in Rückenlage untersucht. Um die Untersuchungsbedingungen zu verbessern, wurden die Probanden gebeten, den Arm auf der zu untersuchenden Seite über den Kopf zu legen, in tiefer Inspiration zu verharren oder die Bauchdecke vorzupressen. Somit wurden die Abstände zwischen Rippenbogen und Beckenkamm und die Zwischenrippenräume vergrößert und die Organe unter dem Rippenbogen hervor in den Bauchraum verlagert. In schwierigen Fällen wurde der Proband zusätzlich in Seitenlage oder im Stehen untersucht. Die sonografische Untersuchung wurde von gut ausgebildeten Untersuchern durchgeführt und von einem erfahrenen Supervisor überwacht. Folgende Befunde wurden jeweils in einem Sonografieprotokoll (siehe Anhang) sowie in Form von Film- und Bildaufnahmen erfasst:

- **Nüchternzustand des Probanden** (Zeitlicher Abstand zur letzten Mahlzeit/ Flüssigkeitsaufnahme)
- **Untersuchung der Leber:** Beurteilbarkeit, Größe in der Medioclavicularlinie in Zentimetern, Echogenität, Vorliegen und Gradeinteilung einer Steatosis hepatis, Erfassung fokaler Leberläsionen, Gefäßveränderungen
- **Untersuchung der Gallenblase:** Erfolgte Cholezystektomie, Länge, Breite und Höhe in Millimetern, Wandverhältnisse, Erfassung von Gallenblasensteinen, Gallenblasensludge und Gallenblasenpolypen, Beurteilung des Gallenganges, Durchmesser des Ductus hepatocholedochus (DHC) in Millimetern
- **Untersuchung der Nieren:** jeweilige Länge, Breite und Höhe in Millimetern

- **Untersuchung der Milz:** größter cranio-caudaler Durchmesser und Tiefe in Millimetern
- **Untersuchung der Bauchspeicheldrüse:** Vorliegen einer Pankreaslipomatose
- **Aorta abdominalis:** Vorliegen von Wandveränderungen
- Sonstige pathologische Befunde

Erläuterung zur Beurteilung der Gallenblase:

Zuerst wurde die Gallenblase in ihrer Länge, Breite und Höhe in Millimetern vermessen. Danach wurde die Gallenblasenwand untersucht und als unauffällig oder verdickt bewertet. Eine Wandverdickung wurde festgestellt, wenn die Gallenblasenwand eine Dicke von mindestens drei Millimetern aufwies. Als nächstes erfolgte die Beurteilung der Binnenstruktur der Gallenblase. Dabei wurde die Gallenblase auf Sludge, Steine und Polypen untersucht. Beim Auftreten von Gallenblasensludge wurde abgeschätzt, zu welchem Prozentsatz die Gallenblase damit gefüllt war. Sofern Gallenblasensteine aufgefunden wurden, wurde ihre Anzahl, ihre Lokalisation, unterteilt in Corpus, Fundus oder Isthmus der Gallenblase, ihre Art des Schallschattens, unterteilt in kompletten oder inkompletten Schallschatten, und die Länge, Breite und Tiefe des größten Steins in Millimetern dokumentiert. Kriterien für die Diagnose von Gallenblasensteinen waren das Auffinden einer oder mehrerer echoreicher Strukturen mit dorsalem Schallschatten, welche sich in mehreren Ebenen darstellen ließen und bei Lagewechsel des Probanden ihre Lokalisation verändern konnten. Außerdem wurden folgende Befunde als Gallenblasensteine bewertet: Verlegung des Gallenblasenlumens mit Gallenblasensludge mit dorsalem Schallschatten zu mindestens 25% sowie das Auftreten einer oder mehrerer echoreicher Strukturen im Bereich der Gallenwege.

Die Diagnose von Gallenblasenpolypen erfolgte, wenn folgende Kriterien vorlagen:

- Gestielte oder breitbasig auf der Gallenblasenwand aufsitzende, in das Gallenblasenlumen ragende Struktur ohne Schallschatten.
- Darstellbarkeit in verschiedenen Ebenen (sowohl im Querschnitt als auch im Längsschnitt der Gallenblase) zum Ausschluss einer Verwechslung mit Wandsepten oder Wandfalten.
- Ausschluss der Lokalisationsänderung bei Lagewechsel des Probanden, hierzu gegebenenfalls Untersuchung des Probanden auch im Stehen.

Nach Feststellen der Diagnose Gallenblasenpolypen wurden die genaue Anzahl sowie die Lokalisation, unterteilt in Corpus, Fundus, Isthmus, Vorderwand oder Hinterwand der Gallenblase, dokumentiert. Des Weiteren wurden hier die Echogenität (echoreich oder echoarm), Form (gestielt oder breitbasig) und Kontur (regelmäßig oder unregelmäßig) der Polypen beurteilt. Vermessen wurde wiederum der größte Polyp in Länge, Breite und Tiefe in Millimetern. Zuletzt wurde der Ductus hepatocholedochus (DHC) auf Veränderungen untersucht und sein Durchmesser in Millimetern gemessen.

2.4.5 Stuhlprobe

Zur Gewinnung der Stuhlproben nahm jeder Proband drei Stuhlprobenbehälter und drei Stuhlprobensammelhilfen aus Papier mit nach Hause. Die Handhabung der Materialien wurde den Probanden mündlich und schriftlich ausführlich erklärt. Nach der Gewinnung der Stuhlproben wurden diese durch die Probanden tiefgefroren und zeitnah durch uns bei den Probanden abgeholt. Die gefrorenen Stuhlproben wurden ohne Unterbrechung der Kühlkette in die Universitätsklinik Ulm transportiert und von hier aus an das Beijing Genomics Institute in China gesendet. Dort erfolgte die metagenomische Analyse der Mikroorganismen aus der Stuhlprobe, um die bakterielle Zusammensetzung der Darmflora und deren Einfluss auf verschiedene Stoffwechselerkrankungen zu ermitteln.

2.4.6 Ernährungsprotokoll

Als Ernährungsprotokoll wurde das Protokoll „Food Frequency Questionnaire“ der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) des Robert Koch Instituts verwendet. Jeder Proband nahm nach einer ausführlichen Erklärung zur Handhabung des Ernährungsprotokolls ein Protokoll zum Ausfüllen mit nach Hause. Die Protokolle wurden mit der jeweiligen Studiennummer der Probanden beschriftet und konnten in einem vorfrankierten Rücksendeumschlag anonym an die Arbeitsgruppe Professor Kratzer zurückgesendet werden.

Das Ernährungsprotokoll beinhaltete 57 Fragen, zu denen die Probanden jeweils eine Antwort ankreuzten. Hierbei wurde das Ernährungsverhalten rückblickend über die vergangenen vier Wochen abgefragt.

2.5 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden zunächst deskriptiv ausgewertet. Bei qualitativen Merkmalen wurden relative und absolute Häufigkeiten bestimmt. Bei quantitativen Merkmalen wurden Mittelwert mit Standardabweichung sowie Median mit Minimum und Maximum berechnet. Der Test auf Normalverteilung erfolgte mittels des Shapiro-Wilk-Tests. Mittelwertunterschiede der Polypengröße aus der initialen Untersuchung 2002 und der Nachuntersuchung 2013 wurden mittels des Wilcoxon-Rangsummentests untersucht. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% festgelegt ($p=0,05$). Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm SAS Version 9.2. vorgenommen.

2.6 Definition der Kollektive

Initiales EMIL-Kollektiv 2002

Das initiale EMIL-Kollektiv 2002 bestand aus 2445 randomisiert ausgewählten Probanden aus der Stadtbevölkerung von Leutkirch im Alter von 10 bis 65 Jahren. Die Probanden wurden mithilfe des Einwohnermeldeamtes aus einer zufälligen Bevölkerungsstichprobe ermittelt.

Studienkollektiv 2013

Für das Studienkollektiv 2013 wurde aus dem initialen EMIL-Kollektiv durch Analyse der vorliegenden Daten und Matching von Fällen und Kontrollen nach Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index (BMI) und Vorliegen oder Fehlen einer Steatosis hepatis EMIL-Subpopulation von 484 Probanden im Alter von 26 bis 75 Jahren gebildet. Nach Ausschluss von Probanden, die unvollständige Daten aufwiesen, nahmen 413 Probanden an der Nachuntersuchung 2013 teil. Das Studienkollektiv 2013 setzte sich zusammen aus 190 (46%) weiblichen und 223 (54%) männlichen Probanden im Alter von 29 bis 75 Jahren.

Polypenkollektiv 2002

Das Polypenkollektiv 2002 umfasste alle Teilnehmer des initialen EMIL-Kollektivs, bei denen sonografisch Gallenblasenpolypen nachgewiesen wurden. Es handelte sich um 115 Probanden. 27 Probanden des Polypenkollektivs nahmen an der Nachuntersuchung 2013 teil.

Polypenkollektiv 2013

Das Polypenkollektiv 2013 setzte sich aus den 50 Teilnehmern des Studienkollektivs 2013 zusammen, bei denen sonografisch Gallenblasenpolypen nachgewiesen wurden.

Follow-up-Gruppe

Bei 14 Probanden des Polypenkollektivs 2013 wurden bereits im Jahr 2002 Gallenblasenpolypen nachgewiesen. Diese Probanden werden im Folgenden als Follow-up-Gruppe oder Follow-Up-Probanden bezeichnet.

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Definition der Kollektive der EMIL-Nachuntersuchung 2013. EMIL: Echinococcus multilocularis und andere Erkrankungen innerer Organe bei der Stadtbevölkerung in Leutkirch, n: Probandenzahl. Abbildung modifiziert nach Heitz L, Kratzer W, Gräter T, Schmidberger J, the EMIL study group: Gallbladder polyps – a follow-up study after 11 years. BMC Gastroenterology 19:42 (2019).

CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>

3. Ergebnisse

3.1 Prävalenz von Gallenblasenpolypen

Ergebnisse der initialen Untersuchung 2002:

Im Jahr 2002 wurden bei 115 von 1880 Probanden Gallenblasenpolypen sonografisch diagnostiziert. Somit ergab sich eine Prävalenz von 6,1% für das Auftreten von Gallenblasenpolypen in der Allgemeinbevölkerung. Frauen waren mit einer Prävalenz von 6,2% nur geringfügig häufiger betroffen als Männer mit 6,0%. Die Untersuchung 2002 zeigte insgesamt einen Anstieg der Polypenprävalenz mit zunehmendem Alter: In der Gruppe der 18- bis 30-Jährigen betrug die Prävalenz 4,3% (16/371), in der Gruppe der 31- bis 40-Jährigen 6,8% (34/501), in der Gruppe der 41- bis 50-Jährigen fiel sie mit 5,7% (25/439) etwas unter die vorherige Altersgruppe und in der Gruppe der 51- bis 65-Jährigen fand sich mit 7,0% (40/569) die höchste Gallenblasenpolypenprävalenz.

Ergebnisse der Nachuntersuchung 2013:

Im Rahmen der EMIL-Nachuntersuchung 2013 wurden 27 Probanden, die im Jahr 2002 bereits Gallenblasenpolypen aufwiesen, nachuntersucht. Es zeigte sich folgende Entwicklung bezüglich des Auftretens von Gallenblasenpolypen: bei 14 Probanden (51,9%) wurden weiterhin Polypen nachgewiesen (Follow-up-Gruppe), bei 13 Probanden (48,1%) konnten dagegen sonografisch keine Polypen mehr dargestellt werden. Die übrigen 88 Polypenträger aus dem Jahr 2002 (76,5%) hatten nicht an der Nachuntersuchung teilgenommen. Zudem gab es 36 Probanden (8,7%), welche im Jahr 2002 noch keine Gallenblasenpolypen aufgewiesen hatten, diese aber im Verlauf bis 2013 entwickelten.

Abbildung 2: Flussdiagramm zur Entwicklung der Gallenblasenpolypen zwischen den Jahren 2002 und 2013. n: Probandenzahl.

Die EMIL-Nachuntersuchung 2013 ergab eine sonografisch ermittelte Prävalenz von Gallenblasenpolypen in der Allgemeinbevölkerung von 12,1% (50/413).

Frauen (23/190) und Männer (27/223) waren dabei in gleicher relativer Häufigkeit betroffen.

Betrachtet man die Altersgruppen, so fand sich in der jüngsten Gruppe (31- bis 40-Jährige) mit 17,4% (4/23) die höchste Prävalenz. In den höheren Altersgruppen zeigte sich ein Anstieg der Prävalenzen mit zunehmendem Alter: 10,4% (10/96) in der Gruppe der 41- bis 50-Jährigen, 12,0% (20/167) in der Gruppe der 51- bis 65-Jährigen und 12,9% (16/124) in der Gruppe der über 65-Jährigen.

Abbildung 3: Relative Häufigkeit von Gallenblasenpolypen in Abhängigkeit vom Alter in der initialen EMIL-Untersuchung 2002 (Echinococcus multilocularis und andere Erkrankungen innerer Organe bei der Stadtbevölkerung in Leutkirch) und in der Nachuntersuchung 2013, modifiziert nach Heitz L, Kratzer W, Gräter T, Schmidberger J, the EMIL study group: Gallbladder polyps – a follow-up study after 11 years. BMC Gastroenterology 19:42 (2019).

CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>

3.2 Anzahl der Gallenblasenpolypen

Ergebnisse der initialen Untersuchung 2002:

Im Rahmen der initialen EMIL-Untersuchung 2002 wurden bei 60 von 112 Probanden mit Gallenblasenpolypen (53,6%) solitäre Polypen diagnostiziert, bei 24 Probanden (21,4%) wurden mehrere (vier bis zehn) Polypen gefunden, bei 19 Probanden (17,0%) wurden zwei, bei sechs Probanden (5,4%) drei und bei drei Probanden (2,7%) multiple (mehr als zehn) Polypen festgestellt. Bei den übrigen drei Probanden mit Gallenblasenpolypen fehlte die Angabe über die Polypenanzahl. Diese Reihenfolge traf sowohl für Männer als auch für Frauen zu.

Ergebnisse der Nachuntersuchung 2013:

Bei den 50 Probanden mit Gallenblasenpolypen wurden im Rahmen der EMIL-Nachuntersuchung 2013 am häufigsten solitäre Polypen diagnostiziert (42%). Eine Anzahl von zwei Polypen zeigte sich bei 24% des Polypenkollektivs, gefolgt von der Diagnose „mehrere (vier bis zehn) Polypen“ mit 20%. Bei 8% der Probanden mit Gallenblasenpolypen wurden multiple (mehr als zehn) Polypen und bei 6% drei

3. Ergebnisse

Polypen in der Gallenblase festgestellt. Bei Frauen kamen in absteigender Häufigkeit solitäre Polypen (56,5%), zwei Polypen (26,1%), mehrere Polypen (8,7%), und gleichermaßen drei Polypen und multiple Polypen (jeweils 4,4%) vor.

Bei Männern hingegen traten solitäre Polypen und mehrere Polypen in gleicher Häufigkeit auf (jeweils 29,6%), gefolgt von zwei Polypen (22,2%), multiplen Polypen (11,1%) und drei Polypen (7,4%).

Abbildung 4: Relative Häufigkeit von solitären, zwei, drei, mehreren und multiplen Gallenblasenpolypen in Abhängigkeit vom Geschlecht in der initialen EMIL-Untersuchung 2002 (Echinococcus multilocularis und andere Erkrankungen innerer Organe bei der Stadtbevölkerung in Leutkirch) und in der Nachuntersuchung 2013.

Definition „mehrere“: vier bis zehn Polypen, Definition „multipel“: mehr als zehn Polypen.

Bei 14 Polypenträgern aus der EMIL-Nachuntersuchung 2013, der Follow-up-Gruppe, wurden die Gallenblasenpolypen bereits in der initialen EMIL-Untersuchung im Jahr 2002 diagnostiziert, so dass anhand dieser Probanden der natürliche Verlauf der Gallenblasenpolypen beobachtet werden konnte. Diese Entwicklung stellte sich wie folgt dar: Bei sechs Probanden (42,9%) nahm die Anzahl der Polypen zu, bei weiteren sechs Probanden (42,9%) nahm die Polypenanzahl ab und bei zwei Probanden (14,3%) blieb die Anzahl unverändert.

Abbildung 5: Entwicklung der Gallenblasenpolypen-Anzahl von 2002 bis 2013 innerhalb der Follow-up-Gruppe (14 Probanden mit Gallenblasenpolypen, die sowohl im Jahr 2002 als auch im Jahr 2013 untersucht wurden). Definition „mehrere“: vier bis zehn Polypen, Definition „multipel“: mehr als zehn Polypen.

Weitere 13 der 115 Probanden mit Gallenblasenpolypen aus der initialen EMIL-Untersuchung 2002 wiesen am Ende des Beobachtungszeitraums von elf Jahren keine Polypen mehr auf.

3.3 Größe der Gallenblasenpolypen

Ergebnisse der initialen Untersuchung 2002:

Bei der initialen Untersuchung im Jahr 2002 wurde eine mittlere Gallenblasenpolypengröße von 4,7 mm ($\pm 2,2$ mm) erfasst. Der kleinste Polyp maß dabei 2,0 mm, der größte Polyp maß 20,0 mm.

Im Jahr 2002 zeigten Männer mit einem durchschnittlichen Wert von 4,3 mm ($\pm 1,4$ mm) und einer Größenspanne von 2,0 mm bis 8,0 mm etwas kleinere Polypen als Frauen mit einem durchschnittlichen Wert von 5,1 mm ($\pm 2,7$ mm) und einer Größenspanne von 2,0 mm bis 20,0 mm.

Ergebnisse der Nachuntersuchung 2013:

Im Mittel hatten die Gallenblasenpolypen bei der Nachuntersuchung im Jahr 2013 eine Größe von 4,0 mm ($\pm 1,9$ mm). Der kleinste Polyp wies eine Größe von 0,5 mm auf, der größte Polyp wurde mit 11,0 mm gemessen.

Männer hatten mit einem mittleren Maß von 4,3 mm ($\pm 2,3$ mm) und einer Größenspanne von 1,0 mm bis 11 mm etwas größere Polypen als Frauen mit einem mittleren Maß von 3,7 mm ($\pm 1,2$ mm) und einer Spanne von 0,5 mm bis 6 mm.

Betrachtet man die einzelnen Altersgruppen, dann zeigten sich die im Mittel größten Polypen mit 5,0 mm ($\pm 2,2$ mm) in der jüngsten Altersgruppe, bei den 31- bis 40-Jährigen. In der Gruppe der 41- bis 50-Jährigen wurde eine mittlere Größe von 4,0 mm ($\pm 2,3$ mm) ermittelt und in der Gruppe der 51- bis 65-Jährigen sehr ähnliche Werte mit einer mittleren Polypengröße von 4,0 mm ($\pm 1,8$ mm).

Abbildung 6: Mittlere Gallenblasenpolypengröße in Millimetern in Abhängigkeit vom Geschlecht innerhalb der Polypenkollektive der initialen EMIL-Untersuchung 2002 (*Echinococcus multilocularis* und andere Erkrankungen innerer Organe bei der Stadtbevölkerung in Leutkirch) und der Nachuntersuchung 2013.

Abbildung 7: Mittlere Gallenblasenpolypengröße in Millimetern in Abhängigkeit vom Alter innerhalb der Polypenkollektive der initialen EMIL-Untersuchung 2002 (Echinococcus multilocularis und andere Erkrankungen innerer Organe bei der Stadtbevölkerung in Leutkirch) und der Nachuntersuchung 2013.

An den 14 Probanden, bei denen die Gallenblasenpolypen schon im Jahr 2002 festgestellt wurden, ließ sich folgender Verlauf erkennen: bei sieben Probanden (50,0%) nahmen die Polypen an Größe ab, bei fünf Probanden (35,7%) vergrößerten sich die Polypen und bei zwei Probanden (14,3%) veränderte sich die Polypengröße nicht.

3.4 Echogenität der Gallenblasenpolypen

Im Gegensatz zu der initialen Untersuchung 2002, bei der alle gefundenen Gallenblasenpolypen echoreich erschienen, wurde bei der Nachuntersuchung 2013 ein Polyp als echoarm beschrieben.

3.5 Form der Gallenblasenpolypen

Ergebnisse der initialen Untersuchung 2002:

Im Rahmen der initialen Untersuchung traten mehrheitlich gestielte Polypen auf (82,6%). 11,3% der gefundenen Polypen waren breitbasig gewachsen. Eine exakte Beurteilung der übrigen Polypen (6%) war nicht möglich.

Ergebnisse der Nachuntersuchung 2013:

Die Nachuntersuchung zeigte breitbasige Polypen in 50% der Fälle und gestielte Polypen in 46% der Fälle. Vier Prozent der gefundenen Polypen ließen sich in ihrer Form nicht beurteilen.

Im Verlauf ließen sich anhand der 14 Follow-up-Probanden folgende Veränderungen beobachten: Acht der 14 Probanden (57,1%) zeigten keine Veränderung der Polypenform. Bei zwei Probanden (14,3%) änderte sich die Beschreibung der Polypenform von „gestielt“ zu „breitbasig“ und umgekehrt bei einem Probanden (7,1%) von „breitbasig“ zu „gestielt“. In zwei Fällen wurden Polypen in der Nachuntersuchung 2013 als gestielt erkannt, welche bei der initialen Untersuchung 2002 nicht beurteilbar waren. Ein Polyp, der bei der initialen Untersuchung als gestielt beschrieben wurde, war 2013 nicht beurteilbar.

Tabelle 4: Verlauf der Gallenblasenpolypenform innerhalb der Follow-up-Gruppe (14 Probanden mit Gallenblasenpolypen, die sowohl im Jahr 2002 als auch im Jahr 2013 untersucht wurden), modifiziert nach Heitz L, Kratzer W, Gräter T, Schmidberger J, the EMIL study group: Gallbladder polyps – a follow-up study after 11 years. BMC Gastroenterology 19:42 (2019)

Form 2002	Form 2013	Anzahl (Anteil in %)
	unverändert	8 (57,1%)
gestielt	breitbasig	2 (14,3%)
breitbasig	gestielt	1 (7,1%)
nicht beurteilbar	gestielt	2 (14,3%)
gestielt	nicht beurteilbar	1 (7,1%)

3.6 Kontur der Gallenblasenpolypen

Ergebnisse der initialen Untersuchung 2002:

Im Jahr 2002 wurden die Gallenblasenpolypen in nur einem von 115 Fällen als unregelmäßig beurteilt, alle anderen zeigten eine regelmäßige Kontur.

Ergebnisse der Nachuntersuchung 2013:

Bei der Nachuntersuchung wurden die Gallenblasenpolypen in 39 von 50 Fällen (78,0%) als regelmäßig und in 11 Fällen (22,0%) als unregelmäßig beschrieben.

Bei zwei Probanden aus der Follow-up-Gruppe änderte sich die Beschreibung der Kontur von regelmäßig auf unregelmäßig.

4. Diskussion

4.1 Prävalenz von Gallenblasenpolypen

Die EMIL-Nachuntersuchung 2013 ergab eine Gallenblasenpolypen-Prävalenz von 12,1%. Vergleicht man diese Prävalenz mit den Daten aus anderen bevölkerungsbasierten Untersuchungen, so sieht man, dass mit diesen Untersuchungen niedrigere Prävalenzen ermittelt wurden [71]. Die Mehrheit der bisher erhobenen bevölkerungsbasierten Studien stammt aus Asien. Okamoto et al. ermittelten in den Jahren 1999 und 2002 Prävalenzen von 5,6% und 8,1% in der japanischen Allgemeinbevölkerung [43, 44]. Ebenfalls aus Japan stammen die von Segawa et al. im Jahr 1992 publizierten Daten mit einer Prävalenz von 5,6% [53]. Die 1997 veröffentlichten Daten von Chen et al. lagen mit 6,9% ebenso in diesem Bereich [10]. Die bisher höchste bevölkerungsbasiert ermittelte Prävalenz mit 8,5% ergab eine Studie aus Korea aus dem Jahr 2013 [47].

In Europa wurden nur wenige bevölkerungsbasierte Studien erhoben. Bevölkerungsbasierte Studien aus Deutschland erbrachten bisher Prävalenzen von 1,4% und 6,1% [29, 30]. Das deutlich niedrigere Ergebnis von 1,4% könnte dadurch verursacht worden sein, dass bei der betreffenden Studie aus dem Jahr 2008 die Prävalenz von Gallenblasenpolypen nur nebenbefundlich zu der Prävalenz von Gallenblasensteinen erhoben wurde [29]. Neben diesen deutschen Untersuchungen ermittelten lediglich Jørgensen und Mitarbeiter aus Dänemark bevölkerungsbasierte Prävalenzen. Sie fanden in der Allgemeinbevölkerung bei den bis zu 60-Jährigen eine Prävalenz von 4,6% für Männer und 4,3% für Frauen [24]. In einem Kollektiv von 70-jährigen Probanden zeigten 5,9% der Männer und 5,8% der Frauen Gallenblasenpolypen [25].

Auffallend ist die allgemein zunehmende Prävalenz im Verlauf der Jahre von 1990 bis heute:

Jørgensen et al.	1990	4,6% (m) / 4,3% (w)
Segawa et al.	1992	5,6%
Chen et al.	1997	6,9%
Okamoto et al.	1999	5,6%
Okamoto et al.	2002	8,1%
Kratzer et al.	2008	1,4%
Kratzer et al.	2010	6,1%
Park et al.	2013	8,5%
EMIL-Nachuntersuchung	2013	12,1%

Dies könnte vor allem in der zunehmenden Verbesserung der Ultraschalltechnologie begründet sein. Durch ein höher werdendes Auflösungsvermögen können immer kleinere Gallenblasenpolypen dargestellt werden und besser von anderen Pathologien, wie zum Beispiel Gallenblasensteinen, unterschieden werden.

Neben den bevölkerungsbasierten Studien wurden viele Untersuchungen an selektionierten Probandenkollektiven erhoben. Hierbei ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse nicht exakt die Verhältnisse in der Allgemeinbevölkerung widerspiegeln und nur bedingt mit den Daten der bevölkerungsbasierten Studien wie der EMIL-Nachuntersuchung vergleichbar sind. Einige Studien wurden im Rahmen von sogenannten „Gesundheitschecks“ erhoben, an denen im Allgemeinen vermutlich vor allem gesundheitsbewusstere Menschen teilnehmen [21, 32, 48]. In einer chinesischen Studie wurden Arbeiter aus der Erdölindustrie herangezogen und eine japanische Studie wurde ausschließlich an Offizieren im Alter von 48 bis 56 Jahren durchgeführt [37, 55]. Zahlreiche Untersuchungen wurden an Patientenkollektiven erhoben und lassen somit auch nur bedingt Rückschlüsse auf das Vorkommen von Gallenblasenpolypen in der Allgemeinbevölkerung zu [7, 22, 27, 34, 39, 46]. Während bevölkerungsbasierte Studien Prävalenzen im Bereich von 1,4% bis 8,5% - beziehungsweise 12,1% in der EMIL-Nachuntersuchung - erbrachten, zeigten Studien, die an selektionierten Probanden durchgeführt wurden, Werte zwischen 6,1% und 12,3% und Studien, die an Patientenkollektiven erhoben wurden, Prävalenzen von 0,06% bis 26,5% [7, 9, 11, 14, 17-23, 26-28, 32, 34, 35,

37-39, 41, 45, 46, 48, 51, 55, 57, 59, 61-64, 68-70]. Letztere ergaben in der Mehrheit etwas niedrigere Prävalenzen als die bevölkerungsbasierten Studien. Mit den Ergebnissen der EMIL-Nachuntersuchung korreliert eine ebenfalls sonografisch durchgeführte Studie von Hayashi et al., die unter städtischen Einwohnern Japans im Rahmen eines Gesundheitschecks eine Polypenprävalenz von 12,3% ergab [21]. Ebenso im Rahmen eines Gesundheitschecks erfassten Lin und Mitarbeiter 2007 sonografisch eine Prävalenz von 9,5% [32].

Beachtung müssen zudem die unterschiedlichen Methoden der Datenerhebung finden. Mittel der Wahl zur Darstellung von Gallenblasenpolypen ist heutzutage die Sonografie [2]. Sie vereint eine hohe Sensitivität und Spezifität mit einfacher Durchführbarkeit, niedrigen Kosten, fehlender Strahlenbelastung und geringen Unannehmlichkeiten für den Probanden. Allerdings ist zu beachten, dass die Sensitivität und Spezifität der Sonografie von mehreren Faktoren abhängt, wie zum Beispiel von der Gerätetechnologie, den Fähigkeiten des Untersuchers, der Gallenblasenanatomie (Auftreten von Mukosafalten, Sludge oder zusätzlichen Gallenblasensteinen) und den Untersuchungsbedingungen [2, 3, 12]. Hier sind vor allem ein normwertiger Body-Mass-Index und eine mehrstündige Nüchternperiode vor dem Untersuchungszeitpunkt ausschlaggebend für eine gute Beurteilbarkeit der Gallenblase. Bei der initialen EMIL-Untersuchung 2002 sowie der Nachuntersuchung 2013 wurden die Probanden gebeten, eine mindestens vierstündige Nüchternzeit einzuhalten [30]. Dagegen wurden die Teilnehmer bei den Untersuchungen von Collet et al. und Chen et al. gebeten, eine achtstündige Nüchternzeit einzuhalten, bei Okamoto et al. waren es sogar zwölfstündige Nüchternperioden [10, 14, 44].

Die sonografisch erhobenen Prävalenzdaten lagen bisher zwischen 0,32% und 9,5%, chirurgisch-pathologisch erhobene Prävalenzen dagegen zwischen 0,06% und 21,3% und tendenziell etwas höher als die sonografisch ermittelten Daten [7-11, 14, 17, 18, 20-30, 32-35, 37-39, 41, 43-48, 51-53, 55, 57, 59-64, 69, 70]. Diese Abweichung zeigt möglicherweise an, dass mittels Sonografie noch nicht alle vorhandenen Gallenblasenpolypen gefunden wurden, zumal wie bereits besprochen die Ultraschalltechnologie in den früheren Jahren noch nicht entsprechend entwickelt war. Die Ergebnisse der EMIL-Nachuntersuchung liegen mit 12,1% in der Größenordnung von chirurgisch-pathologischen Studien wie zum Beispiel der Untersuchungen von Toda et al. mit einer Polypenprävalenz von 14,8% oder der Untersuchungen von Furukawa et al. mit Prävalenzdaten von 10,4% [20, 64].

Ältere, cholezystografisch ermittelte Prävalenzen divergieren mit Zahlen zwischen 0,4% und 26,5% am stärksten [18, 19, 34, 68]. Dieser Umstand beruht möglicherweise auf der niedrigen Spezifität und Sensitivität der oralen Cholezystografie. Außerdem kann die 1989 von Wolpers cholezystografisch ermittelte hohe Prävalenz von 26,5% wiederum dadurch verursacht sein, dass es sich bei den Probanden ausschließlich um Patienten mit Oberbauchbeschwerden handelte [68].

Des Weiteren ist zu erwarten, dass die Studienergebnisse stark von der Altersverteilung des jeweiligen Studienkollektivs abhängen. An der EMIL-Nachuntersuchung nahmen Probanden im Alter von 31 bis 74 Jahren teil. Mit Ausnahme der jüngsten Gruppe (31- bis 40-Jährige), die mit 17,4% die höchste Prävalenz zeigte, wurde ein Anstieg der Polypenprävalenz mit zunehmendem Alter gefunden. Auch in der initialen Untersuchung 2002 fiel die Gruppe der damals 31- bis 40-Jährigen als Ausreißer mit einer höheren Prävalenzzahl als die in der nachfolgenden Altersgruppe auf. Demgegenüber beschrieben Lin und Mitarbeiter, die in ihrer sonografischen Untersuchung im Rahmen eines Gesundheitschecks eine Prävalenz von 9,5% ermittelt hatten, ein gehäuftes Auftreten von Gallenblasenpolypen in der Altersgruppe der 41- bis 50-Jährigen [32]. Bei einem mit 12,3% sehr ähnlichen Prävalenzergebnis wie in der EMIL-Nachuntersuchung fanden Hayashi et al. die höchsten Prävalenzen bei den 40- bis 49-jährigen Männern und den 50- bis 59-jährigen Frauen [21]. Alles in allem zeigte sich in diesen Studien, dass das Vorkommen von Gallenblasenpolypen vor allem Personen mittleren Alters betrifft. Eine Erklärung für die im Vergleich zum mittleren Alter reduzierte Polypenprävalenz in den höheren Altersgruppen könnte das gleichzeitige Auftreten von Gallenblasensteinen sein, durch die die Polypen eventuell mechanisch entfernt werden [7, 12]. Betrachtet man die bevölkerungsbasierten Studien, so findet man, soweit aus den Angaben der Autoren ersichtlich, vergleichbar große Altersspannen. Lediglich die Altersgruppe der unter 30-Jährigen wurde ausschließlich in deutschen bevölkerungsbasierten Studien untersucht [10, 24, 25, 29, 30, 43, 44, 47, 53]. Neben der EMIL-Studie mit einer gesamten Altersspanne von 18 bis 74 Jahren schloss eine weitere deutsche Untersuchung aus dem Jahr 2008 Probanden mit einer Altersspanne von 6 bis 88 Jahren ein [29, 30], Jørgensen und Mitarbeiter untersuchten zum einen Probanden im Alter von 30 bis 60 Jahren und zum anderen

eine Population von 70-Jährigen und Okamoto et al. sahen ebenfalls 30- bis 69-jährige Probanden [24, 25, 44].

Im Gegensatz dazu untersuchten beispielsweise Shinci et al. lediglich eine Population 48- bis 56-Jähriger [55]. Hier sind ein direkter Ergebnisvergleich und eine Übertragung auf die Verhältnisse in der Allgemeinbevölkerung nur schlecht möglich. Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern wurde bezüglich der Polypenprävalenz im Rahmen der EMIL-Studie nicht nachgewiesen. Bereits bei der initialen Untersuchung 2002 fand man bei den Frauen mit 6,2% nur eine minimal höhere Prävalenz als bei den Männern mit 6,0% und bei der Nachuntersuchung 2013 zeigten Frauen und Männer exakt gleiche Prävalenzdaten (je 12,1%) [30]. Auch Csendes und Mitarbeiter sowie Cantürk und Mitarbeiter fanden ähnliche Prävalenzen bei Männern und Frauen [7, 16]. Hier gibt es sowohl Studien, die eine Häufung von Gallenblasenpolypen bei Männern beschreiben, als auch Studien, die umgekehrt höhere Prävalenzzahlen für Frauen angeben: So fanden beispielsweise Cantürk, Heyder, Collett, Colecchia und Jørgensen et al. höhere Polypenprävalenzen bei Männern, Lorenz, Konstantinidis und Ten Eyck et al. aus Amerika dagegen höhere Polypenprävalenzen bei Frauen [7, 13, 14, 22, 24, 25, 27, 34, 59]. Allerdings wurde weibliches oder männliches Geschlecht in diesen Studien nicht als Risikofaktor für die Entwicklung von Gallenblasenpolypen angegeben. Auffallend ist jedoch, dass viele asiatische Autoren männliches Geschlecht als Risikofaktor für die Polypenentstehung publizieren [10, 32, 37, 47, 53, 69, 70].

4.2 Anzahl der Gallenblasenpolypen

In Übereinstimmung mit der initialen EMIL-Untersuchung 2002 zeigte die Nachuntersuchung 2013, dass unter den gefundenen Polypen am häufigsten solitäre Polypen vorkamen [30]. Außerdem kamen in beiden Untersuchungen solitäre Polypen häufiger bei Frauen vor als bei Männern, und umgekehrt multiple Polypen häufiger beim männlichen Geschlecht als beim weiblichen Geschlecht [30]. Man hat bereits festgestellt, dass die häufig vorkommenden Cholesterinpolypen meist multipel auftreten und Adenome im Allgemeinen solitär wachsen [2, 4, 65].

In der EMIL-Studie wurde die Anzahl der Gallenblasenpolypen unterschieden in solitäre Polypen, zwei, drei, mehrere (vier bis zehn) und multiple (mehr als zehn) Polypen. Die meisten anderen Autoren verwendeten lediglich eine Einteilung in

solitäre und multiple (zwei oder mehr) Polypen. Im Folgenden wird zur besseren Vergleichbarkeit ebenfalls diese vereinfachte Einteilung verwendet.

Bei der EMIL-Nachuntersuchung 2013 fanden sich, wie oben bereits beschrieben, mehr solitäre Polypen als multiple Polypen. Auch die meisten anderen Studien – sowohl sonografisch als auch chirurgisch-pathologisch erhobene – ergaben ein Überwiegen solitärer Polypen gegenüber multiplen Polypen [3, 6, 16, 22, 29, 30, 38, 49, 50, 52, 56, 65, 68]. Demgegenüber publizierten zum Beispiel Moriguchi et al., basierend auf einer sonografischen Untersuchung, und Shin et al. im Rahmen einer chirurgisch-pathologisch erhobenen Studie ein höheres Vorkommen von multiplen Polypen als von solitären Polypen [39, 54]. Wenn bei chirurgisch-pathologischen Studien mehr multiple Polypen gefunden werden, könnte das daran liegen, dass besonders kleine Polypen sonografisch nicht mehr darstellbar sind, jedoch bei der pathologischen Untersuchung noch entdeckt werden [14].

4.3 Größe der Gallenblasenpolypen

Die Größe von Gallenblasenpolypen spielt insofern eine Rolle, als dass man durch sie – in eingeschränktem Maße – auf die Histopathologie der Polypen schließen kann. Chirurgisch-pathologische Studien haben ergeben, dass die am häufigsten vorkommenden harmlosen Cholesteropolypen eine Größe von zehn Millimetern nicht überschreiten, wohingegen Adenome oder Adenokarzinome größere Durchmesser erreichen können [2, 13, 16].

Die EMIL-Nachuntersuchung 2013 erbrachte eine mittlere Polypengröße von 4,0 mm $\pm$ 1,9 mm und liegt damit unter der im Jahr 2002 gemessenen durchschnittlichen Polypengröße von 4,7 mm $\pm$ 2,2 mm [30]. Mit den Ergebnissen aus dem Jahr 2002 korrelieren beispielsweise die Messwerte von Chen et al., die eine durchschnittliche Polypengröße von 4,9 mm $\pm$ 2,1 mm ergaben [10]. Vergleichbar mit den Messwerten der Nachuntersuchung 2013 sind dagegen die Ergebnisse von Collett und Mitarbeitern mit einer mittleren Größe von 3,9 mm [14]. Höhere Werte ergaben die Studie von Heyder et al. sowie die Untersuchungen von Chattopadhyay und Kollegen (7,91 mm $\pm$ 4,26 mm), bei deren Teilnehmern es sich allerdings um Patienten handelte, die bereits aufgrund von abdominellen Beschwerden zu einem Chirurgen überwiesen worden waren [9, 22]. Auch bei den Untersuchungen von Sarkut et al., die eine mittlere Polypengröße von 8,8 mm ergaben, handelte es sich um eine chirurgische Studie an Patienten, die zum Teil bereits Symptome aufwiesen [52]. Der

kleinste Polyp wurde bei der EMIL-Nachuntersuchung 2013 mit einem Durchmesser von 0,5 mm gemessen, was wiederum auch auf das hohe Auflösungsvermögen der modernen Ultraschallgeräte zurückzuführen ist. In der initialen Untersuchung 2002 betrug der Durchmesser des kleinsten Polypen noch 2,0 mm und auch die meisten anderen Autoren publizierten etwas höhere Minimalwerte [9, 10, 22]. Der größte Polyp hatte bei der EMIL-Nachuntersuchung 2013 einen Durchmesser von 11,0 mm und liegt damit im Bereich der von Collett et al. und Chen et al. ermittelten Maximalwerte [10, 14].

Im Gegensatz zu der initialen Untersuchung 2002, bei der Frauen im Durchschnitt größere Polypen aufwiesen als Männer, wurden in der Nachuntersuchung 2013 bei den Männern die durchschnittlich größeren Polypen gefunden [30]. Auch die deutsche Untersuchung aus dem Jahr 2008 zeigte bei Männern insgesamt größere Polypen als bei Frauen [29]. Alles in allem variieren die Daten zu der geschlechtsabhängigen Polypengröße jedoch stark.

Betrachtet man die Polypengröße in Abhängigkeit des Alters, so fand man bei der EMIL-Nachuntersuchung 2013 die durchschnittlich größten Polypen in der jüngsten Altersgruppe. Diese Konstellation zeigte sich auch bereits bei der initialen EMIL-Untersuchung 2002 sowie bei einer Studie von Moriguchi et al., bei der Polypen mit einer Größe von über zehn Millimetern vor allem bei den unter Vierzigjährigen auftraten [30, 39]. In anderen Studien wurden jedoch die größten Polypen wiederum bei den älteren Teilnehmern gefunden: Okamoto und Mitarbeiter publizierten beispielsweise das Vorkommen von über zehn Millimeter großen Polypen vor allem bei den über Fünfzigjährigen [43].

4.4 Echogenität, Form und Kontur der Gallenblasenpolypen

Echogenität, Form und Kontur von Gallenblasenpolypen sind neben der Polypengröße wichtige Parameter, um Rückschlüsse auf die Histopathologie zu ziehen und über das weitere Procedere zu entscheiden. Cholesteropolypen stellen sich – neben ihrer geringen Größe und dem multiplen Auftreten – homogen echoreich beziehungsweise isoechogen zur Gallenblasenwand dar und man geht davon aus, dass sie nicht entarten [2, 12, 31]. Bei Gallenblasenadenomen handelt es sich meist um solitär auftretende, zum Teil über zehn Millimeter große, gestielte oder breitbasig aufsitzende, homogen echoreiche bis echoarme Polypen [2]. Vor allem große, breitbasige, echoarme Adenome können eine Entwicklung zum bösartigen

Adenokarzinom erfahren [2]. Im Allgemeinen wird eine Cholezystektomie empfohlen, wenn Gallenblasenpolypen einen Durchmesser von 10 Millimetern überschreiten oder im Zeitraum zwischen zwei Ultraschalluntersuchungen schnell an Größe zunehmen, wenn Symptome auftreten, bei breitbasig aufsitzenden, soliden Polypen oder Gallenblasenwandveränderungen, bei Personen höheren Alters sowie bei gleichzeitigem Auftreten von Gallenblasenpolypen und –steinen [2, 3, 15]. Ansonsten, bei asymptomatischen Gallenblasenpolypen unter 10 Millimetern im Durchmesser, werden sonografische Kontrollen in sechsmonatigen Abständen empfohlen [2, 3].

In der EMIL-Nachuntersuchung 2013 wurde die Mehrheit der Gallenblasenpolypen als echoreich beschrieben, nur ein Polyp stellte sich echoarm dar. Bei der initialen Untersuchung 2002 wurden alle gefundenen Polypen als echoreich beschrieben [30]. In einer Studie von Cha et al. fand sich dagegen mit 52% echoreicher Polypen und 48% echoarmer oder isoechogener Polypen ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis, wobei der im Vergleich zu unserem Ergebnis hohe Anteil echoarmer Polypen dadurch zustande gekommen sein könnte, dass Cha und Mitarbeiter Patienten untersuchten, die aufgrund über zehn Millimeter großer Polypen eine Cholezystektomie erhielten [8]. Levy et al. beschrieben, dass das in der Regel echoreiche Muster sich mit zunehmender Größe der Gallenblasenpolypen zu einem echoärmeren, inhomogeneren Muster veränderte [31].

Die Form der Gallenblasenpolypen wurde in der EMIL-Nachuntersuchung 2013 zu nahezu gleichen Anteilen als gestielt (46%) und breitbasig (50%) beschrieben. Bei zwei Probanden war keine genaue Beurteilung möglich. Ein nahezu gleiches Verhältnis zwischen gestielten und breitbasigen Gallenblasenpolypen ergab auch die Studie von Shin et al. [54]. Lorenz und Mitarbeiter beschrieben in ihren Untersuchungen 1982 – allerdings ausschließlich unter den solitären Polypen – ein Überwiegen der breitbasigen Form [34]. Auch Park et al. fanden überwiegend breitbasige Gallenblasenpolypen [48]. Bei der initialen EMIL-Untersuchung 2002 erschienen hingegen 83% der Polypen gestielt und nur 11% breitbasig [30].

Die Kontur der Gallenblasenpolypen war sowohl in der Nachuntersuchung 2013 als auch in der initialen Untersuchung 2002 bei der Mehrheit der Gallenblasenpolypen regelmäßig [30]. Die Kontur von Gallenblasenpolypen wurde in den bisherigen Studien kaum untersucht. Eine unregelmäßige Kontur wird jedoch von einigen

Autoren als möglicher Hinweis auf Malignität erwähnt und sollte daher weiter untersucht und kontrolliert werden [43, 65].

4.5 Follow-up Untersuchung

Wie bereits besprochen ist der natürliche Verlauf von Gallenblasenpolypen noch nicht abschließend geklärt. Es gibt bisher nur wenige für die Allgemeinbevölkerung repräsentative Studien zum Wachstumsverhalten von Gallenblasenpolypen. Zudem sind die Ergebnisse aus bisher vorliegenden Follow-up-Studien nicht uneingeschränkt miteinander vergleichbar, da die Studien sich in Teilnehmerzahl, Untersuchungsmethodik, Studienkollektiv und Beobachtungszeit stark unterscheiden. Die Beobachtungszeit der EMIL-Studie betrug elf Jahre und liegt damit verglichen mit anderen bisherigen Follow-up-Studien, die Beobachtungszeiten zwischen sechs Monaten und 15 Jahren aufweisen, im oberen Bereich [6, 12-16, 19, 22, 29, 39, 48-50, 54, 58, 68]. Die meisten bisherigen Follow-up-Untersuchungen wurden nach kürzeren Beobachtungsintervallen durchgeführt [6, 12-15, 22, 29, 39, 48-50, 54, 58]. Mit der Beobachtungszeit der EMIL-Studie vergleichbar sind beispielsweise die Beobachtungszeit der Untersuchungen von Wolpers und Mitarbeitern (solitäre Gallenblasenpolypen über 94 Monate, multiple Polypen über 85 Monate) und das von Csendes et al. publizierte Untersuchungsintervall von 96 Monaten [16, 68]. Längere Beobachtungszeiten wiesen lediglich eine amerikanische Studie von Eelkema et al. mit einer Beobachtungszeit von 15 Jahren und die Studie von Csendes et al. mit insgesamt zwölf Jahren auf [16, 19].

Die meisten Follow-up-Studien wurden, wie auch die EMIL-Studie, sonografisch durchgeführt [6, 12-16, 22, 29, 39, 48, 49, 50, 54, 58]. Sugiyama et al. nutzten zusätzliche endosonografische Untersuchungen [58]. Wolpers und Eelkema hingegen erhoben ihre Follow-up-Studien mittels oraler Cholezystografie [19, 68].

Auch die Art der Studienkollektive variiert stark: Die meisten Autoren untersuchten Patientenkollektive [6, 12-16, 19, 22, 39, 49, 50, 54, 58, 68]. Hierbei handelt es sich um vorselektionierte Kollektive, die die Verhältnisse in der allgemeinen Bevölkerung nicht exakt repräsentieren können. Die Teilnehmer sind oft symptomatisch oder haben weitere Vorerkrankungen, welche die Entwicklung der Gallenblasenpolypen beeinflussen könnten [14]. Park et al. publizierten 2008 eine Follow-up-Untersuchung an Teilnehmern eines Gesundheitschecks [48]. Auch hier liegt ein selektioniertes Kollektiv vor, da es sich bei den Teilnehmern an Gesundheitschecks tendenziell um

gesundheitsbewusstere Menschen handeln könnte. Zudem berichteten einige Autoren von Gebühren, die für Gesundheitschecks anfielen, so dass man davon ausgehen muss, dass vor allem wohlhabendere Menschen die Möglichkeit zur Teilnahme hatten [69]. Die einzige bevölkerungsbasierte Follow-up-Studie stammt aus Deutschland aus dem Jahr 2008 und hatte eine Beobachtungszeit von sieben Jahren [29].

Bei der initialen EMIL-Untersuchung im Jahr 2002 wurden bei 115 Probanden Gallenblasenpolypen gefunden [30]. Von den 27 Probanden mit Polypen, die auch zur Nachuntersuchung 2013 erschienen (Follow-up-Gruppe), wiesen 14 Probanden (51,9%) weiterhin Polypen auf. Bei dreizehn anderen Probanden (48,1%) waren hingegen nach der elfjährigen Beobachtungszeit keine Gallenblasenpolypen mehr nachweisbar. Einen ähnlich hohen Anteil verschwundener Polypen stellten Corwin und Mitarbeiter in ihrer Follow-up-Studie fest: Nach einer Beobachtungszeit von knapp 65 Monaten waren bei 34% der Probanden sonografisch keine Gallenblasenpolypen mehr nachweisbar [15]. Eine deutsche Studie zeigte nach 30 Monaten ein Verschwinden von 22,6% der Polypen [29] und bei der Follow-up-Studie von Csendes et al. waren nach 48 Monaten 18% der Gallenblasenpolypen nicht mehr darstellbar [16].

Außerdem hatten bei der EMIL-Nachuntersuchung 9,3% (36/386) der Probanden, die im Jahr 2002 noch keine Gallenblasenpolypen besaßen, im Laufe der Beobachtungszeit Polypen entwickelt [30].

Die durchschnittliche Größe der Gallenblasenpolypen der 14 Follow-up-Probanden war im Jahr 2013 verglichen mit den Ergebnissen aus dem Jahr 2002 etwas angestiegen. Bei der initialen EMIL-Untersuchung hatten die Gallenblasenpolypen einen mittleren Durchmesser von $4,1 \pm 1,1$ mm, bei der Nachuntersuchung ergab sich dagegen eine durchschnittliche Größe von $4,7 \pm 1,9$ mm [30]. Auch andere Autoren publizierten ein maximales Größenwachstum im Bereich von etwa einem Millimeter [12, 14]: Collett und Mitarbeiter stellten nach fünf Jahren eine Zunahme um 1,1 mm fest [14]. Choi und Mitarbeiter fanden nach etwa fünf Jahren eine maximale Vergrößerung um 0,8 mm [12]. Betrachtet man jedoch die einzelnen Probanden der EMIL-Follow-up-Gruppe, so sieht man, dass die Gallenblasenpolypen sich nur bei 35,7% der Probanden vergrößerten. Bei der Hälfte der Probanden wurde nach der elfjährigen Beobachtungszeit ein kleinerer Polypendurchmesser erfasst als zuvor und bei zwei Probanden (14,3%) veränderte sich die Größe der Polypen nicht. Bei den

meisten anderen Follow-up-Studien zeigte sich, dass der größte Anteil der Polypen sich nicht im Durchmesser veränderte. Park et al. publizierten beispielsweise das Auftreten von 75% gleichbleibenden, 15% vergrößerten und 10% verkleinerten Polypen [48]. Auch Colecchia und Mitarbeiter beschrieben eine ähnliche Konstellation mit 91% unveränderten Polypen, 5,7% vergrößerten und 3,8% verkleinerten Polypen [13]. Wolpers und Mitarbeiter fanden dagegen nach einer Beobachtungszeit von circa sieben Jahren unter den multiplen Polypen nur 11% unveränderte Befunde, 28% hatten eine Vergrößerung erfahren und 13% eine Verkleinerung [68]. Bei der EMIL-Nachuntersuchung 2013 lag ebenfalls ein hoher Anteil multipler Gallenblasenpolypen vor. Diese Zusammenhänge lassen darauf schließen, dass der niedrige Anteil an Probanden mit gleichbleibenden Gallenblasenpolypen schlicht durch die höhere Polypenanzahl je Proband zustande kommen könnte.

Dass wie bei der EMIL-Studie der Anteil vergrößerter Polypen (35,7%) geringer ausfiel als der Anteil verkleinerter Polypen (50%), zeigten auch die englischen Untersuchungen von Cairns und Kollegen sowie Corwin und Kollegen [6, 15]. Bei den meisten anderen Untersuchungen wurde eine Größenzunahme im Verlauf der Beobachtungszeit häufiger gefunden als eine Größenabnahme [13, 16, 29, 39, 48, 50, 58, 68].

Die Anzahl der Gallenblasenpolypen blieb am Ende der Beobachtungszeit der EMIL-Studie nur bei zwei Probanden (14,3%) unverändert. Die übrigen Probanden wiesen bei der Nachuntersuchung 2013 zur Hälfte (42,9%) mehr Gallenblasenpolypen auf, bei der anderen Hälfte (42,9%) war die Polypenanzahl rückgängig. Andere Follow-up-Studien zeigten – sofern Daten zum Verlauf der Polypenanzahl vorhanden – ein Überwiegen der Zahlzunahme gegenüber der Abnahme der Polypenanzahl [6, 16, 68]. Wolpers et al. beschrieben beispielsweise eine Zahlzunahme bei 21% der Probanden mit multiplen Polypen gegenüber einer Reduktion der Polypenanzahl bei 14% der Probanden [68]. Csendes und Mitarbeiter fanden nach 48 Monaten bei 20% der Probanden und nach 96 Monaten bei 24% eine Zunahme der Polypenanzahl und nur bei 6% beziehungsweise 3% eine Abnahme der Polypenzahl [16].

Die Verlaufsbeobachtung der Gallenblasenpolypen bezüglich ihrer Echogenität, Form und Kontur ergab nur geringe Veränderungen. Die Echogenität veränderte sich nur bei einem Probanden im Verlauf der Beobachtungszeit von echoreich zu echoarm, die Kontur bei zwei Probanden von regelmäßig zu unregelmäßig.

Die Polypenform veränderte sich bei zwei von 14 Probanden von gestielt zu breitbasig, umgekehrt wurden in drei Fällen Polypen als gestielt beurteilt, die zuvor breitbasig oder nicht beurteilbar waren.

Diese Veränderungen können möglicherweise auf einen pathologischen Prozess im Sinne einer Entwicklung zum Adenom oder Karzinom – mit oben beschriebener Morphologie (echoarm, breitbasig, unregelmäßig) – hindeuten. Eine andere Ursache für die Diskrepanz der Ergebnisse im Verlauf der Beobachtungszeit könnte wiederum die veränderte Darstellung der Polypen durch die verbesserte Ultraschalltechnologie mit feinerem Auflösungsvermögen sein. Um eine genauere Aussage zur Relevanz dieser Veränderungen treffen zu können, ist die Probandenanzahl unserer Follow-up- Gruppe zu gering. Die bisher durchgeführten anderen Follow-up Untersuchungen zu Gallenblasenpolypen liefern zu der Entwicklung von Echogenität, Form und Kontur keine Daten, so dass aktuell hierzu kein weiterer Aufschluss möglich ist [6, 12-16, 19, 22, 29, 39, 48-50, 54, 58, 68].

4.6 Schlussfolgerung

Gallenblasenpolypen treten häufig als Zufallsbefund im Rahmen der Abdomensonografie auf. Die durch die EMIL-Nachuntersuchung 2013 ermittelte Gallenblasenpolypen-Prävalenz von 12,1% liegt über den bisher weltweit erhobenen bevölkerungsbasierten Ergebnissen. Die vorhandenen Vergleichsdaten stammen vor allem aus asiatischen und europäischen Studien. Um das Auftreten von Gallenblasenpolypen weltweit besser beurteilen zu können, fehlen weitere Untersuchungen, zum Beispiel aus Russland, Südamerika oder Afrika. Auffallend ist die stetige Zunahme der Prävalenzergebnisse im Verlauf der Jahre von 1990 bis heute, die wahrscheinlich durch das zunehmend verbesserte Auflösungsvermögen der Ultraschallgeräte begründet ist. Weitere Einflussfaktoren, wie zum Beispiel Adipositas oder Ernährungsgewohnheiten, können ebenfalls eine Rolle spielen und müssen gesondert untersucht werden.

Die EMIL-Nachuntersuchung 2013 hat weiteren Aufschluss über das Wachstumsverhalten von Gallenblasenpolypen gegeben. Ein großer Anteil der initial festgestellten Polypen waren nach der elfjährigen Beobachtungszeit nicht mehr nachweisbar, knapp 10% der Probanden hatten dagegen im Laufe der Jahre neue Polypen entwickelt. Der Anteil verschwundener Polypen wurde unter anderem auch

in weiteren deutschen und englischen Studien untersucht, gerade zu der Neuentwicklung von Polypen fehlt es jedoch noch an Untersuchungen.

Bezüglich der Größenänderung der Gallenblasenpolypen variieren die Studienergebnisse stark. In Übereinstimmung mit englischen Studien zeigte die EMIL-Nachuntersuchung einen höheren Anteil verkleinerter als vergrößerter Polypen, wohingegen bei anderen Studien der Hauptanteil der Polypen unverändert blieb oder am Ende der Beobachtungszeit größer gemessen wurde.

Auch die Untersuchung der Anzahl der Gallenblasenpolypen und ihr Verlauf erfolgte bisher nur durch wenige Autoren, wobei die meisten Autoren eine Zunahme der Anzahl im Laufe der Beobachtungszeit feststellten.

Die EMIL-Nachuntersuchung 2013 erbringt einen wichtigen Beitrag zur Erforschung des natürlichen Verlaufs der Gallenblasenpolypen. Als bevölkerungsbasierte Follow-up-Studie mit zahlreichen untersuchten Merkmalen bietet sie eine gute Grundlage zum Vergleich mit zukünftig folgenden Untersuchungen.

5. Zusammenfassung

Die EMIL-Nachuntersuchung 2013 ist eine bevölkerungsbasierte Follow-up-Untersuchung auf der Grundlage der initialen EMIL-Studie 2002 (Echinococcus multilocularis und andere Erkrankungen innerer Organe bei der Stadtbevölkerung in Leutkirch) und zeigt den natürlichen Verlauf von Gallenblasenpolypen über einen Zeitraum von elf Jahren. Untersucht wurden die alters- und geschlechtsabhängige Prävalenz, Zahl- und Größenänderung sowie weitere sonografische Merkmale der Gallenblasenpolypen.

An der EMIL-Nachuntersuchung 2013 nahmen 413 Probanden im Alter von 29 bis 75 Jahren aus dem initialen Kollektiv der EMIL-Studie 2002 teil.

Die Datenerhebung erfolgte durch einen standardisierten Fragebogen, ein vierwöchiges Ernährungsprotokoll, die Messung der anthropometrischen Daten, die Abnahme von Blut- und Stuhlproben und durch eine Abdomensonografie jedes Probanden.

Während die Prävalenz von Gallenblasenpolypen im Jahr 2002 6,1% betrug, ergab sich im Jahr 2013 eine Prävalenz von 12,1%. Frauen und Männer waren jeweils in gleicher Weise betroffen. Sowohl im Jahr 2002 als auch im Jahr 2013 zeigte sich ein genereller Anstieg der Polypenprävalenz mit zunehmendem Alter, wobei jedoch die Gruppe der 31- bis 40-Jährigen jeweils mit besonders hohen Prävalenzzahlen hervorstach. Am häufigsten traten solitäre Polypen auf, gefolgt von mehreren (4-10) Polypen und zwei Polypen, seltener wurden multiple oder drei Polypen gefunden. Im Jahr 2002 galt diese Verteilung für Frauen und Männer gleichermaßen, im Jahr 2013 dagegen traten unter den männlichen Probanden solitäre und mehrere (4-10) Polypen in gleicher Häufigkeit auf, bei den Frauen überwogen solitäre Polypen deutlich.

27 von 115 Probanden, die im Jahr 2002 Gallenblasenpolypen aufwiesen, konnten im Jahr 2013 nachuntersucht werden. Von diesen 27 Probanden wiesen nach elf Jahren 13 Probanden keine Gallenblasenpolypen mehr auf, bei sechs Probanden nahm die Polypenanzahl zu, bei weiteren sechs Probanden nahm die Polypenanzahl ab und bei zwei Probanden blieb die Anzahl unverändert.

Die mittlere Polypengröße betrug im Jahr 2002 4,7 mm ($\pm$ 2,2 mm, Größenspanne von 2,0 mm bis 20,0 mm) und im Jahr 2013 4,0 mm ($\pm$ 1,9 mm, Größenspanne von 0,5 mm bis 11,0 mm). Von den 14 Follow-up-Probanden, die bereits im Jahr 2002 Gallenblasenpolypen aufwiesen, zeigten sieben Probanden eine Verkleinerung der

Polypen, fünf Probanden ein Größenwachstum der Polypen und bei 2 Probanden blieb die Polypengröße konstant.

Fast alle Gallenblasenpolypen waren echoreich und von regelmäßiger Kontur.

Die Form der Gallenblasenpolypen wurde im Jahr 2002 in der Mehrheit als gestielt beschrieben, im Jahr 2013 traten gestielte und breitbasige Polypen in etwa gleichem Verhältnis auf. In der Follow-up-Gruppe blieb die Polypenform bei der Mehrzahl der Probanden konstant. Lediglich bei zwei Probanden änderte sich die Formbeschreibung von gestielt zu breitbasig.

In Zusammenschau mit anderen sonografisch erhobenen Studien zu Gallenblasenpolypen zeigt sich eine stetige Zunahme der Prävalenzzahlen von 1990 bis heute.

Die Ergebnisse zur Größenänderung von Gallenblasenpolypen variieren zwischen den vorhandenen Studien stark. Die vorliegenden Follow-up-Studien ergaben mit einer mittleren Beobachtungszeit von 9 bis 180 Monaten eine Größenkonstanz bei 11% bis 91% der untersuchten Polypen, ein Größenwachstum bei 1% bis 28% der Polypen und eine Verkleinerung bei 2% bis 26% der Polypen [6, 13-16, 19, 22, 29, 39, 48-50, 58, 68]. 2% bis 34% der untersuchten Polypen verschwanden im Laufe der Beobachtungszeit [6, 13-16, 19, 22, 29, 39, 48-50, 58, 68]. Insgesamt überschreitet im Verlauf der Beobachtungszeit jedoch nur ein geringer Anteil der Gallenblasenpolypen die als malignomverdächtig erachtete Größe von 10 Millimetern [2, 13, 16, 67]. Die Neuentwicklung von Gallenblasenpolypen sowie der zeitliche Verlauf der Polypenanzahl, -echogenität, -form und -kontur wurden bisher nur unzureichend untersucht.

Eine mögliche Ursache für die steigenden Prävalenzzahlen und Veränderungen morphologischer Befunde im Verlauf kann die verbesserte Ultraschalltechnologie sein. Weitere Einflussfaktoren müssen separat untersucht werden.

Zudem ist die Durchführung zusätzlicher weltweiter sonografischer Follow-up-Untersuchungen nötig, um die erhobenen Daten vergleichen zu können und weitere Erkenntnisse zur natürlichen Entwicklung von Gallenblasenpolypen zu erlangen.

6. Literatur

- 1 Albores-Saavedra J, Henson DE: Tumors of the Gallbladder and Extrahepatic Bile Ducts. Atlas of Tumor Pathology, Second Series, Fascicle 22: 44-45, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC (1986)
- 2 Andrén-Sandberg Å: Diagnosis and Management of Gallbladder Polyps. North American Journal of Medical Sciences 4: 203-211 (2012)
- 3 Arikanoglu Z, Taskesen F, Aliosmanoglu I, Gul M, Gumus H, Celik Y, Tas I, Keles A, Girgin S: Continuing Diagnostic and Therapeutic Challenges in Gallbladder Polyps. The American Surgeon 79: 446-448 (2013)
- 4 Boulton RA, Adams DH: Gallbladder polyps: when to wait and when to act. The Lancet 349: 817 (1997)
- 5 Brambs HJ, Claussen CD: Benigne Tumoren und Pseudotumoren der Gallenblase. Anderegg A, Despland PA, Henner H, Otto R: Ultraschalldiagnostik 1991: 47-48, Springer, Berlin, Heidelberg (1992)
- 6 Cairns V, Neal CP, Dennison AR, Garcea G: Risk and Cost-effectiveness of Surveillance Followed by Cholecystectomy for Gallbladder Polyps. Archives of Surgery 147: 1078-1083 (2012)
- 7 Cantürk Z, Sentürk Ö, Cantürk NZ, Anik YA: Prevalence and risk factors for gall bladder polyps. East African Medical Journal 84: 336-341 (2007)
- 8 Cha BH, Hwang JH, Lee SH, Kim JE, Cho JY, Kim H, Kim SY: Pre-operative factors that can predict neoplastic polypoid lesions of the gallbladder. World Journal of Gastroenterology 17: 2216-2222 (2011)
- 9 Chattopadhyay D, Lochan R, Balupuri S, Gopinath BR, Wynne KS: Outcome of gall bladder polypoidal lesions detected by transabdominal ultrasound scanning: A nine year experience. World Journal of Gastroenterology 11: 2171-2173 (2005)
- 10 Chen CY, Lu CL, Chang FY, Lee SD: Risk Factors for Gallbladder Polyps in the Chinese Population. American Journal of Gastroenterology 92: 2066-2068 (1997)
- 11 Chijiwa K, Tanaka M: Polypoid lesion of the gallbladder: indications of carcinoma and outcome after surgery for malignant polypoid lesion. International Surgery 79: 106-109 (1994)
- 12 Choi SY, Kim TS, Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI: Is it necessary to perform prophylactic cholecystectomy for asymptomatic subjects with gallbladder polyps and gallstones? Journal of Gastroenterology and Hepatology 25: 1099-1104 (2010)

- 13 Colecchia A, Larocca A, Scaioli E, Bacchi-Reggiani ML, Di Biase AR, Azzaroli F, Gualandi R, Simoni P, Vestitio A, Festi D: Natural History of Small Gallbladder Polyps is Benign: Evidence From a Clinical and Pathogenetic Study. *American Journal of Gastroenterology* 104: 624-629 (2009)
- 14 Collett JA, Allan RB, Chisholm RJ, Wilson IR, Burt MJ, Chapman BA: Gallbladder Polyps: Prospective Study. *Journal of Ultrasound in Medicine* 17: 207-211 (1998)
- 15 Corwin MT, Siewert B, Sheiman RG, Kane RA: Incidentally Detected Gallbladder Polyps: Is Follow-up Necessary? – Long-term Clinical and US Analysis of 346 Patients. *Radiology* 258: 277-282 (2011)
- 16 Csendes A, Burgos AM, Csendes P, Smok G, Rojas J: Late Follow-Up of Polypoid Lesions of the Gallbladder Smaller Than 10 mm. *Annals of Surgery* 234: 657-660 (2001)
- 17 Damore LJ, Cook CH, Fernandez KL, Cunningham J, Ellison C, Melvin WS: Ultrasonography Incorrectly Diagnoses Gallbladder Polyps. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques* 11: 88-91 (2001)
- 18 De Lacey G, Gajjar B, Twomey B, Levi J, Cox AG: Should cholecystography or ultrasound be the primary investigation for gallbladder disease? *The Lancet* 1: 205-207 (1984)
- 19 Eelkema HH, Hodgson JR, Stauffer MH: Fifteen-year follow-up of polypoid lesions of the gall bladder diagnosed by cholecystography. *Gastroenterology* 42: 144-147 (1962)
- 20 Furukawa H, Takayasu K, Mukai K, Inoue K, Kyokane T, Shimada K, Kosuge T, Ushio K: CT evaluation of small polypoid lesions of the gallbladder. *Hepato-Gastroenterology* 42: 800-810 (1995)
- 21 Hayashi Y, Liu JH, Moriguchi H, Takenawa H, Tazawa J, Nakayama E, Marumo F, Sato C: Prevalence of Polypoid Lesions of the Gallbladder in Urban and Rural Areas of Japan: Comparison Between 1988 and 1993. *Journal of Clinical Gastroenterology* 23: 158-159 (1996)
- 22 Heyder N, Günter E, Giedl J, Obenauf A, Hahn EG: Polypoide Läsionen der Gallenblase. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 115: 243-247 (1990)
- 23 Il'chenko AA, Orlova IuN, Bystrovskaia EV, Vasnev EV, Khomeriki SG, Vorob'eva NN: Adenomyomatosis of the gallbladder the analysis of 328 operating cases. *Experimental & Clinical Gastroenterology* 5: 114-120 (2013)
- 24 Jørgensen T, Jensen KH: Polyps in the gallbladder. A prevalence study. *Scand J Gastroenterol* 25: 281-286 (1990)
- 25 Jørgensen T, Kay L, Schultz-Larsen K: The Epidemiology of Gallstones in a 70-Year-Old Danish Population. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 25: 335-340 (1990)

- 26 Koga A, Watanabe K, Fukuyama T, Takiguchi S, Nakayama F: Diagnosis and Operative Indications for Polypoid Lesions of the Gallbladder. *Archives of Surgery* 123: 26-29 (1988)
- 27 Konstantinidis IT, Bajpai S, Kambadakone AR, Tanabe KK, Berger DL, Zheng H, Sahani DV, Lauwers GY, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL, Ferrone CR: Gallbladder lesions identified on ultrasound. Lessons from the last 10 years. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 16: 549-553 (2012)
- 28 Kozuka S, Tsubone M, Yasui A, Hachisuka K: Relation of Adenoma to Carcinoma in the Gallbladder. *Cancer* 50: 2226-2234 (1982)
- 29 Kratzer W, Haenle MM, Voegtle A, Mason RA, Akinli AS, Hirschbuehl K, Schuler A, Kaechele V, the Roemerstein study group: Ultrasonographically detected gallbladder polyps: A reason for concern? A seven-year follow-up study. *BMC Gastroenterology* 8: 41-49 (2008)
- 30 Kratzer W, Schmid A, Akinli AS, Thiel R, Mason RA, Schuler A, Haenle MM: Gallenblasenpolypen: Prävalenz und Risikofaktoren. Gallbladder Polyps: Prevalence and Risk Factors. *Ultraschall in der Medizin* 32: 68-73 (2011)
- 31 Levy AD, Murakata LA, Abbott RM, Rohrmann CA: Benign Tumors and Tumorlike Lesions of the Gallbladder and Extrahepatic Bile Ducts: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 22: 387-413 (2002)
- 32 Lin WR, Lin DY, Tai DI, Hsieh SY, Lin CY, Sheen, IS, Chiu CT: Prevalence of and risk factors for gallbladder polyps detected by ultrasonography among healthy Chinese: Analysis of 34669 cases. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 23: 965-969 (2008)
- 33 Lindström CG: Frequency of Gallstone Disease in a Well-defined Swedish Population. A Prospective Necropsy Study in Malmö. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 12: 341-346 (1977)
- 34 Lorenz R, Beyer D, Junginger T, Arnold G: Bildgebende Diagnostik fokaler Läsionen der Gallenblasenwand. Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren 137: 495-502 (1982)
- 35 Maciejewski P, Strzelczyk J: Is gall-bladder polyp equivalent to cancer? An analysis of material from 1196 cholecystectomies – a comparison of the ultrasound and histopathological results. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 86: 218-222 (2014)
- 36 Mainprize KS, Gould SWT, Gilbert JM: Surgical management of polypoid lesions of the gallbladder. *British Journal of Surgery* 87: 414-417 (2000)
- 37 Mao YS, Mai YF, Li FJ, Zhang YM, Hu KM, Hong ZL, Zhu ZW: Prevalence and risk factors of gallbladder polypoid lesions in Chinese petrochemical employees. *World Journal of Gastroenterology* 19: 4393-4399 (2013)

- 38** Matłok M, Migaczewski M, Major P, Pędziwiatr M, Budzyński P, Winiarski M, Ostachowski M, Budzyński A, Rembiasz K: Laparoscopic cholecystectomy in the treatment of gallbladder polypoid lesions – 15 years of experience. *Polski Przegląd Chirurgicalny* 85: 625-629 (2013)
- 39** Moriguchi H, Tazawa J, Hayashi Y, Takenawa H, Nakayama E, Marumo F, Sato C: Natural history of polypoid lesions in the gall bladder. *Gut* 39: 860-862 (1996)
- 40** Myers RP, Shaffer EA, Beck PL: Gallbladder polyps: Epidemiology, natural history and management. *Canadian Journal of Gastroenterology* 16: 187-194 (2002)
- 41** Ochsner SF, Ochsner A: Benign Neoplasms of the Gallbladder: Diagnosis and Surgical Implications. *Annals of Surgery* 151: 630-637 (1960)
- 42** Oestmann A: Gallenblasenpolypen. *Praxis* 101: 581-584 (2012)
- 43** Okamoto M, Okamoto H, Kitahara F, Kobayashi K, Karikome K, Miura K, Matsumoto Y, Fujino MA: Ultrasonographic Evidence of Association of Polyps and Stones With Gallbladder Cancer. *The American Journal of Gastroenterology* 94: 446-450 (1999)
- 44** Okamoto M, Yamagata Z, Takeda Y, Yoda Y, Kobayashi K, Fujino MA: The relationship between gallbladder disease and smoking and drinking habits in middle-aged Japanese. *Journal of Gastroenterology* 37: 455-462 (2002)
- 45** Ozmen MM, Patankar RV, Hengrimen S, Terzi MC: Epidemiology of Gallbladder Polyps. Letter to the Editor. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 29: 480 (1994)
- 46** Pandey M, Khatri AK, Sood BP, Shukla RC, Shukla VK: Cholecystosonographic evaluation of the prevalence of gallbladder diseases. A university hospital experience. *Clinical Imaging* 20: 269-272 (1996)
- 47** Park EJ, Lee HS, Lee SH, Chun HJ, Kim SY, Choi YK, Ryu HJ, Shim KW: Association between Metabolic Syndrome and Gallbladder Polyps in Healthy Korean Adults. *Journal of Korean Medical Science* 28: 876-880 (2013)
- 48** Park JK, Yoon YB, Kim YT, Ryu JK, Yoon WJ, Lee SH, Yu SJ, Kang HY, Park MJ: Management Strategies for Gallbladder Polyps: Is it Possible to Predict Malignant Gallbladder Polyps? *Gut and Liver* 2: 88-94 (2008)
- 49** Park JY, Hong SP, Kim YJ, Kim HJ, Kim HM, Cho JH, Park SW, Song SY, Chung JB, Bang S: Long-term follow-up of gallbladder polyps. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 24: 219-222 (2008)
- 50** Pedersen MRV, Dam C, Rafaelsen SR: Ultrasound follow-up for gallbladder polyps less than 6 mm may not be necessary. *Danish Medical Journal* 59: A4503 (2012)

- 51** Reck T, Köckerling F, Heyder N, Gall FP: Polypoide Läsionen der Gallenblase - prophylaktische Cholecystektomie? *Chirurgie* 63: 506-510 (1992)
- 52** Sarkut P, Kilicturgay S, Ozer A, Ozturk E, Yilmazlar T: Gallbladder polyps: Factors affecting surgical decision. *World Journal of Gastroenterology* 28: 4526-4530 (2013)
- 53** Segawa K, Arisawa T, Niwa Y, Suzuki T, Tsukamoto Y, Goto H, Hamajima E, Shimodaira M, Ohmiya N: Prevalence of Gallbladder Polyps among Apparently Healthy Japanese: Ultrasonographic Study. *The American Journal of Gastroenterology* 87: 630-633 (1992)
- 54** Shin SR, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Rhee JC, Jang KT, Kim SH, Choi DW: Can the Growth Rate of a Gallbladder Polyp Predict a Neoplastic Polyp? *Journal of Clinical Gastroenterology* 43: 865-868 (2009)
- 55** Shinchi K, Kono S, Honjo S, Imanishi K, Hirohata T: Epidemiology of Gallbladder Polyps: An Ultrasonographic Study of Male Self-Defense Officials in Japan. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 29: 7-10 (1994)
- 56** Song HL, Shin JH, Kim H, Park YL, Yoo CH, Son BH, Yoon JS, Kim HO: Clinical and radiologic preoperative predicting factors for GB cholesterol polyp. *Journal of the Korean Surgical Society* 82: 232-237 (2012)
- 57** Spaziani E, Di Filippo A, Picchio M, Lucarelli M, Pattaro G, De Angelis F, Francioni P, Vestri A, Petrozza V, Narilli F, Drudi F, Stagnitti F: Prevalence of adenoma of gallbladder, ultrasonographic and histological assessment in a retrospective series of 450 cholecystectomy. *Annali Italiani di Chirurgia* 84: 159-164 (2013)
- 58** Sugiyama M, Atomi Y, Yamato T: Endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of polypoid gall bladder lesions: analysis in surgical and follow up series. *Gut* 46: 250-254 (2000)
- 59** Ten Eyck EA: Fixed Defects in the Gallbladder Wall. *Radiology* 71: 840-846 (1958)
- 60** Terada T: Histopathologic features and frequency of gall bladder lesions in consecutive 540 cholecystectomies. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 6: 91-96 (2013)
- 61** Terzi C, Sökmen S, Seçkin S, Albayrak L, Uğurlu M: Polypoid lesions of the gallbladder: Report of 100 cases with special reference to operative indications. *Surgery* 127: 622-627 (2000)
- 62** The Southern Surgeons Club: A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. *The New England Journal of Medicine* 324: 1073-1078 (1991)
- 63** Tinsley AR, Mulkerin LE, Van der Linde JM, Todd DW: Polypoid Lesions of the Acalculous Gallbladder. *The Southern Medical Journal* 68: 958-962 (1975)

- 64** Toda K, Souda S, Yoshikawa Y, Momiyama T, Ohshima M: Significance of Laparoscopic Excisional Biopsy for Polypoid Lesions of the Gallbladder. *Surgical Laparoscopy & Endoscopy* 5: 267-271 (1995)
- 65** Tomić DV, Pavlović Marković AR, Alempijević TM, Davidović DB, Pršić DR, Vučković MS: Ultrasound diagnosis of gallbladder polyps. *Acta Chirurgica Iugoslavica* 58: 31-35 (2011)
- 66** WHO Expert Committee on Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry: report of a WHO expert committee (WHO technical report series): 427-437, World Health Organization, Genf (1995)
- 67** Wiles R, Varadpande M, Muly S, Webb J: Growth rate and malignant potential of small gallbladder polyps – Systematic review of evidence. *The Surgeon* 12: 221-226 (2014)
- 68** Wolpers C: Gallenblasenpolypen und Gallenblasensteine. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 114: 1905-1912 (1989)
- 69** Xu Q, Tao LY, Wu Q, Gao F, Zhang FL, Yuan L, He XD: Prevalences of and risk factors for biliary stones and gallbladder polyps in a large Chinese population. *HPB* 14: 373-381 (2012)
- 70** Yang HL, Kong L, Hou LL, Shen HF, Wang Y, Gu XG, Qin JM, Yin PH, Li Q: Analysis of risk factors for polypoid lesions of gallbladder among health examinees. *World Journal of Gastroenterology* 18: 3015-3019 (2012)
- 71** Heitz L, Kratzer W, Gräter T, Schmidberger J, the EMIL study group: Gallbladder polyps – a follow-up study after 11 years. *BMC Gastroenterology* 19:42 (2019)

7. Anhang

Tabelle 5: Auszug aus dem Sonografieprotokoll der EMIL-Nachuntersuchung 2013.

Z.n.: Zustand nach, DHC: Ductus hepatocholedochus, Definition „mehrere“: 4-10 Steine oder Polypen, Definition „multipel“: >10 Steine oder Polypen. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Wolfgang Kratzer, Klinik für Innere Medizin I, Zentrum für Innere Medizin der Universitätsklinik Ulm.

10.		Z. n. Cholezystektomie	☐ ja ☐ nein
11.		Größe	Länge: _____ mm Breite: _____ mm Höhe: _____ mm
12.		Wand	☐ unauffällig ☐ Wandverdickung: _____ mm
13.		Gallenblasensteine	☐ ja ☐ nein Anzahl: ☐ eins ☐ zwei ☐ drei ☐ mehrere ☐ multipel Lokalisation: ☐ Corpus ☐ Fundus ☐ Isthmus Schallschatten: ☐ komplett ☐ inkomplett Größe (größter Stein): Länge: _____ mm Breite: _____ mm Tiefe: _____ mm

14.		Gallenblasensludge	☐ ja ☐ nein Wenn ja, Gallenblase zu _____ % gefüllt
15.		Gallenblasenpolypen	☐ ja ☐ nein wenn ja, Anzahl: ☐ eins ☐ zwei ☐ drei ☐ mehrere ☐ multipel Lokalisation: ☐ Corpus ☐ Fundus ☐ Isthmus ☐ Vorderwand ☐ Hinterwand Echogenität: ☐ echoreich ☐ echoarm Form: ☐ gestielt ☐ breitbasig Kontur: ☐ regelmäßig ☐ unregelmäßig Größe (größter Polyp): Länge: _____ mm Breite: _____ mm Tiefe: _____ mm
16.		Gallengang	Normal ☐ ja ☐ nein DHC: _____ mm