

Universität Ulm  
Medizinische Klinik und Poliklinik  
Abteilung Innere Medizin I

(Abteilung für Gastroenterologie, Endokrinologie,  
Stoffwechsel und Ernährungswissenschaften)

Prof. Dr. Guido Adler, Ärztlicher Direktor

**Gallenblasensteinprävalenz bei Kindern und Jugendlichen –  
Wertigkeit unterschiedlicher Risikofaktoren**

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

vorgelegt durch

**Alexandra Lydia Keßler**

**aus Konstanz**

**2006**

**Amtierender Dekan:** Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

**1. Berichterstatter:** Prof. Dr. Wolfgang Kratzer

**2. Berichterstatter:** Prof. Dr. Martin Wabitsch

**Tag der Promotion:** 19. April 2007

## **Meinen Eltern**

# Inhaltsverzeichnis

## Verzeichnis der im Text verwendeten Abkürzungen

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Einleitung</b>   | <b>7</b>  |
| 1.1. Adipositas im Kindes- und Jugendalter                                   | 7         |
| 1.2. Risikofaktoren für die Entstehung der CCL im Kindes- und Jugendalter    | 8         |
| 1.3. Prävalenz der Cholecystolithiasis bei adipösen Kindern und Jugendlichen | 8         |
| 1.4. Ziel der Studie   | 9         |
| <b>2. Probanden und Methoden</b>   | <b>10</b> |
| 2.1. Studienrahmen   | 10        |
| 2.1.1. Auswahl der Probanden   | 10        |
| 2.1.2. Zusammensetzung des Gesamtkollektivs                                  | 11        |
| 2.2. Untersuchungsprogramm   | 11        |
| 2.2.1. Erfassung der Probanden   | 11        |
| 2.2.2. Körperliche Untersuchung  | 12        |
| 2.2.3. Blutabnahme   | 12        |
| 2.2.4. Labormethoden   | 12        |
| 2.2.4.1. Verfahrensvorgänge in den einzelnen Labors                          | 13        |
| 2.2.5. Ultraschalluntersuchung   | 16        |
| 2.2.5.1. Untersuchung der Leber  | 17        |
| 2.2.5.2. Untersuchung der Gallenblase  | 19        |
| 2.3. Statistische Auswertung   | 20        |
| <b>3. Ergebnisse</b>   | <b>21</b> |
| 3.1. Beschreibung des Gesamtkollektivs                                       | 21        |
| 3.2. Prävalenz der Cholecystolithiasis im Gesamtkollektiv                    | 22        |
| 3.3. Familiäre Vorbelastung  | 25        |
| 3.4. Patientenanamnese   | 27        |
| 3.5. Körperliche Untersuchung  | 30        |
| 3.6. Sonographische Untersuchung   | 33        |
| 3.7. Laborparameter  | 36        |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 3.8.      | Betrachtung der Kinder mit CCL  | 37        |
| 3.8.1.    | Betrachtung von 2 intrapubertären Jungen  | 38        |
| 3.8.2.    | Betrachtung von 3 intrapubertären Mädchen   | 40        |
| 3.8.3.    | Betrachtung von 5 postpubertären Mädchen mit CCL im<br>Vergleich zur Gruppe postpubertärer Mädchen ohne CCL | 42        |
| 3.8.3.1.  | Familiäre Vorbelastungen  | 43        |
| 3.8.3.2.  | Patientenanamnese   | 44        |
| 3.8.3.3.  | Körperliche Untersuchung  | 47        |
| 3.8.3.4.  | Sonographische Untersuchung   | 50        |
| 3.8.3.5.  | Laborparameter  | 52        |
| <b>4.</b> | <b>Diskussion</b>   | <b>53</b> |
| 4.1.      | Risikofaktoren für die Entstehung einer CCL bei Kindern und<br>Jugendlichen                                 | 53        |
| 4.2.      | Risikofaktoren für die Entstehung einer CCL bei Erwachsenen   | 54        |
| 4.3.      | Prävalenz der CCL bei Adipositas im Kindes- und Jugendalter   | 54        |
| 4.4.      | Diät und die Entstehung von CCL   | 56        |
| 4.5.      | Diabetes mellitus Typ II und CCL  | 56        |
| 4.6.      | Familiäre Häufung der CCL   | 57        |
| 4.7.      | Weibliches Geschlecht und Entstehung von CCL  | 57        |
| 4.8.      | Therapie der CCL im Kindes- und Jugendalter   | 58        |
| <b>5.</b> | <b>Zusammenfassung</b>  | <b>59</b> |
| <b>6.</b> | <b>Literaturverzeichnis</b>   | <b>61</b> |
| <b>7.</b> | <b>Danksagung</b>   | <b>72</b> |
| <b>8.</b> | <b>Lebenslauf</b>   | <b>73</b> |

## **Verzeichnis der im Text verwendeten Abkürzungen**

|                |  |
|----------------|--|
| Adip           | = Adipositas                                 |
| Ap             | = Apoplex                                    |
| BMI            | = Body mass index                            |
| BMI-SDS        | = Body mass index – Standard deviation score |
| BZ             | = Blutzuckerspiegel                          |
| CCE            | = Cholecystektomie                           |
| CCL            | = Cholecystolithiasis                        |
| Chol           | = Cholesterinspiegel                         |
| DHC            | = Ductus Hepatocholedochus                   |
| DM             | = Diabetes mellitus                          |
| EDTA           | = Ethylene diamine tetraacetic acid          |
| GOT            | = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase           |
| GPT            | = Glutamat-Pyruvat-Transaminase              |
| $\gamma$ -GT   | = Gammaglutamyltransferase                   |
| Harns          | = Harnsäurespiegel                           |
| HDL            | = High density lipoproteins                  |
| HT             | = Hypertonus                                 |
| LDL            | = Low density lipoproteins                   |
| M              | = Mutter                                     |
| Med            | = Median                                     |
| MI             | = Myokardinfarkt                             |
| MW             | = Mittelwert                                 |
| OmM            | = Großmutter mütterlicherseits               |
| OmV            | = Großmutter väterlicherseits                |
| OpM            | = Großvater mütterlicherseits                |
| OpV            | = Großvater väterlicherseits                 |
| SD             | = Standard deviation                         |
| T <sub>3</sub> | = Triiodthyronin                             |
| T <sub>4</sub> | = Thyroxin                                   |
| Testo          | = Testosteronspiegel                         |
| Triglyc        | = Triglyceride                               |
| TSH            | = thyreoideastimulierendes Hormon            |
| V              | = Vater                                      |

# 1. Einleitung

## 1.1. Adipositas im Kindes- und Jugendalter

Die Adipositas stellt bei Kindern und Jugendlichen ein immer größer werdendes Problem dar. In den USA liegt die Prävalenz für die Entwicklung von Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen schon annähernd bei 20 % (26). Troiano et al berichten bei einem Kollektiv einiger tausend Kinder und Jugendlicher über eine Prävalenz von 22 % für die Entwicklung von Übergewicht (BMI > 85. Perzentile) und von 10,9 % für die Entwicklung einer Adipositas (BMI > 95. Perzentile) (66).

Bei Melnik et al sind die Prävalenzzahlen noch höher. Er untersuchte 1396 Schulkinder in New York City. Die Prävalenz für Übergewicht, welches ebenfalls jenseits der 85. Perzentile gemessen wurde, lag hier, nach Alter gestaffelt, bei 31,7 % bis 37,5 %. Eine Adipositas (BMI > 95. Perzentile) kam bei 17,8 % bis 19,9 % der Kinder vor. (51)

Auch in Europa gibt es schon Hinweise darauf, daß die Prävalenzzahlen für die Entwicklung einer Adipositas von bisher 10 % (48) in naher Zukunft auf 25 % steigen könnten (23). Eine aktuelle Studie aus Großbritannien beschreibt schon eine Prävalenz von 25 % für das Auftreten von Übergewicht respektive Adipositas, wobei Mädchen und Kinder aus einem niedrigeren sozioökonomischen Hintergrund davon insgesamt mehr betroffen waren (31 %) (70).

In Deutschland beschäftigte sich Kromeyer-Hauschild mit der Frage der Adipositas im Kindesalter. Untersucht wurden über 5000 Kinder im Alter zwischen 7 und 14 Jahren über einen Zeitraum von 20 Jahren. Bei den Mädchen stieg im Laufe der Jahre die Prävalenz für Übergewicht (BMI > 90. Perzentile) von 11,7 auf 20,7 %, bei Jungen von 10 auf 16,3 %. Eine Adipositas (BMI > 97. Perzentile) bestand im Jahre 1975 bei 5,3 % der Jungen und 4,7 % der Mädchen, bis 1995 stiegen die Prävalenzzahlen schon auf 8,2 und 9,9 %. (42)

In Süddeutschland untersuchte Kächele 469 Kinder im Alter zwischen 6 und 18 Jahren. Hier waren sogar 26 % der Kinder übergewichtig (BMI > 90. Perzentile) und 14,5 % adipös (BMI > 97. Perzentile). (35)

Da die Prävalenz der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in den Industrienationen stetig steigt, werden wir in Zukunft immer mehr auch mit den

Adipositas-assoziierten Erkrankungen zu tun haben (20, 69). Aus diesem Grunde ist es auch besonders wichtig, die Cholecystolithiasis, die ebenfalls mit Adipositas assoziiert sein kann, im Kindes- und Jugendalter näher zu beleuchten.

## **1.2. Risikofaktoren für die Entstehung der CCL im Kindes- und Jugendalter**

Es gibt viele etablierte Risikofaktoren für Gallensteine im Kindes- und Jugendalter. So wurde unter anderem der Zusammenhang zwischen einer Sichelzellanämie und dem Entstehen einer Cholecystolithiasis untersucht. Die Prävalenz bewegte sich hier zwischen 17% und 29% (2, 36, 44).

Auch zwischen Immunglobulindefekten und Cholecystolithiasis besteht ein Zusammenhang (15, 18).

Weitere Risikofaktoren für das Entstehen von Gallenblasensteinen sind parenterale Ernährung (11, 50, 58, 73), Furosemidgabe (11, 73), Frühgeburtlichkeit (52), Morbus Wilson (57) und das Vorliegen einer Cystischen Fibrose (63). Ebenfalls gibt es weitere Untersuchungen, die ihr Augenmerk auf andere potentielle Risikofaktoren wie erbliche Prädisposition oder Pubertätsstadium legen (32).

## **1.3. Prävalenz der Cholecystolithiasis bei adipösen Kindern und Jugendlichen**

Die Frage der Korrelation zwischen Adipositas und dem Auftreten von Gallenblasensteinen bei Kindern und Jugendlichen wird immer noch kontrovers diskutiert, wobei zwischenzeitlich auch Studien veröffentlicht wurden, in denen eine erhöhte Prävalenz der Cholecystolithiasis im Kindes- und Jugendalter beschrieben wird (20, 68, 69).

Die bisher größte Studie über Gallensteinprävalenz und das Gallenblasenvolumen bei Kindern und Jugendlichen wurde von Palasciano et al veröffentlicht. Es wurden 1570 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 und 19 Jahren untersucht. Die Gesamtprävalenz für Cholecystolithiasis betrug 0,13 %. Das weibliche Geschlecht war mit 0,27 % stärker betroffen als das männliche. In dieser Studie erwies sich



keine Korrelation zwischen Adipositas und dem Auftreten von Gallenblasensteinen. (55)

Im Rahmen einer Screeninguntersuchung zu *Echinococcus multilocularis* untersuchten Kratzer et al auch die Gallenblase. Es wurden 482 Kinder im Alter zwischen 6 und 19 Jahren untersucht. Die Prävalenz der Cholecystolithiasis lag bei 0,6 %. Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatte keines dieser Kinder eine Adipositas. (41)

Im Gegensatz dazu beschrieben Holcomb et al in einer Gruppe 14- bis 16-jähriger einen positiven Zusammenhang zwischen Adipositas und Gallenblasensteinen. Unter den gefundenen Gallenblasensteinträgern seines Kollektivs waren 33 % übergewichtig. (32)

Auch Honoré berichtet über eine positive Korrelation zwischen Cholecystolithiasis und Adipositas. Er untersuchte junge Frauen im Alter zwischen 14 und 20 Jahren. Von den 4,6 %, die an Gallensteinen erkrankt waren, waren 54,9 % übergewichtig. (33)

Bisher liegen noch keine Studien größerer Kollektive adipöser Kinder und Jugendlicher vor, die einen Aufschluß darüber geben können, inwieweit eine Korrelation zwischen Gallenblasensteinen und Übergewicht besteht.

#### **1.4. Ziel der Studie**

Ziel der Studie war es, bei einem großen Kollektiv adipöser Kinder und Jugendlicher zu untersuchen, inwieweit eine Korrelation zwischen Adipositas und dem Auftreten von Gallenblasensteinen besteht. Die Untersuchungsmethode der Wahl für die Diagnostik einer Cholecystolithiasis stellt die Untersuchung mittels Ultraschall dar (8).

## **2. Probanden und Methoden**

### **2.1. Studienrahmen**

Von Februar 2000 bis Mai 2001 wurde in der Fachklinik für Kinder und Jugendliche Hochried in Murnau eine klinisch prospektive Querschnittstudie durchgeführt. Daran beteiligt waren die Universitäts-Kinder- und Poliklinik und die Abteilung Innere Medizin I der Universität Ulm sowie das Ärzteteam der Klinik Hochried unter Leitung von Herrn Dr. Mayer.

Im Zentrum unserer Studie stand eine Ultraschalluntersuchung der Leber und der Gallenblase mit besonderem Schwerpunkt auf der Ermittlung der Prävalenz der Cholecystolithiasis bei adipösen Kindern und Jugendlichen.

Das Konzept der Studie wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm vorgelegt, die ein positives Votum erteilte.

#### **2.1.1. Auswahl der Probanden**

In die Klinik Hochried werden im 6-Wochen-Zyklus Kinder und Jugendliche zur Gewichtsreduktion aufgenommen.

Vor jedem Aufnahmezyklus wurde gemeinsam mit den Anmeldeformularen der Klinik Hochried den jeweiligen Familien eine erste Information über die Studie zugeschickt. Am Aufnahmetag hatten sowohl Eltern als auch Kinder die Möglichkeit, an einem ausführlichen Aufklärungsgespräch mit den Mitarbeitern der Studie teilzunehmen. Zur Teilnahme an der Studie mußte eine schriftliche Einverständniserklärung unterschrieben werden.

Die nachfolgenden Kriterien mußten für die Aufnahme in die Studie erfüllt sein:

- Alter zwischen 8 und 19 Jahren
- Stationäre Aufnahme in der Klinik Hochried in Murnau zur Gewichtsreduktion
- BMI  $\geq$  2. SD der jeweiligen Altersgruppe
- Einverständnis der Patienten (bzw. Erziehungsberechtigten) nach Aufklärung
- Eine der Untersuchung vorausgehende Nüchternperiode von mindestens 5 Stunden

Ausschlußkriterien waren:

- Erkrankungen der Kinder, die einer fünfstündigen Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz widersprachen

Zunächst wurden n=637 Kinder in die Studie aufgenommen. Ausgewertet wurden allerdings nur die Daten von n=493 Kindern, da einige vorzeitig abreisten, erkrankten, zu wenig oder kein Blut entnommen werden konnte, keine Einverständniserklärung zur Ultraschalluntersuchung gegeben wurde, der BMI zu niedrig war oder die Nüchternperiode nicht exakt eingehalten wurde.

### **2.1.2. Zusammensetzung des Gesamtkollektivs**

Im Rahmen unserer Studie wurde bei 493 Kindern, die den Einschlusskriterien entsprachen, eine Ultraschalluntersuchung der Gallenblase durchgeführt. Sie waren im Alter zwischen 8 und 19 Jahren. Davon waren 275 Mädchen und 218 Jungen. Das Durchschnittsalter des Kollektivs beträgt 13,9 (SD 2,0) Jahre.

## **2.2. Untersuchungsprogramm**

- Erfassung der Probanden (2.2.1.)
- Körperliche Untersuchung (2.2.2.)
- Blutabnahme (2.2.3.)
- Labormethoden (2.2.4.)
- Ultraschalluntersuchung (2.2.5.)

### **2.2.1. Erfassung der Probanden**

Folgende Daten wurden im Rahmen unserer Studie ausgewertet:

- Familienanamnese im Hinblick auf Folgeerkrankungen bei Adipositas wie: Übergewicht, Erhöhung von Cholesterin und Harnsäure, Gallensteine, Herzinfarkt und Schlaganfall
- Alter der Patienten

Im Laufe der ersten Woche des stationären Aufenthalts wurden die an der Studie beteiligten Kinder mittels eines Erhebungsbogens zu folgenden Einflußgrößen und Risikofaktoren befragt:

- Geschlecht, Nationalität, Vorerkrankungen wie Bluthochdruck, Magen-Darm- oder sonstige Erkrankungen, regelmäßige Medikamenteneinnahme, vorausgegangene Diäten, Rauchen und Alkoholkonsum.

### **2.2.2. Körperliche Untersuchung**

Im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung durch den jeweiligen Stationsarzt der Klinik Hochried wurden Gewicht, Größe und Blutdruck nach Riva Rocci erhoben. Zusätzlich wurden die Pubesstadien nach Tanner (64) erhoben.

Die Pubesstadien nach Tanner Grad I bis V faßten wir zu Pubertätsstadien zusammen. Folglich betrachteten wir Tanner-Stadium Grad I als präpubertär, Tanner-Stadium II-III als intrapubertär und Tanner-Stadium Grad IV-V als postpubertär.

### **2.2.3. Blutabnahme**

Die routinemäßige Blutabnahme durch die Stationsärzte fand innerhalb der ersten drei Tage nach Aufnahme statt. Die Kinder wurden zwischen 7 und 8 Uhr morgens nüchtern einbestellt. Bei jedem Probanden wurden 20 ml Vollblut primär aus einer Cubitalvene, ansonsten aus einer Handrückenvene entnommen. Davon waren 10 ml für die im Rahmen der Studie zusätzlich vorgenommenen Laboruntersuchungen vorgesehen.

### **2.2.4. Labormethoden**

Das gewonnene Vollblut wurde sofort in folgende Monovetten portioniert:

- EDTA-Monovetten für routinemäßige Bestimmung des Blutbildes der Klinik Hochried
- Serum-Monovetten

Nach der Blutentnahme wurden alle Serum-Monovetten für 10 min bei 5000 Umdrehungen/min in einer Tischzentrifuge vom Typ Universal 2S der Firma Hettich zentrifugiert. Danach wurde der Überstand weiterverarbeitet. Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride und Harnsäure wurden sofort im Labor der Klinik Hochried bestimmt.

Das Restserum wurde sofort bei  $-20\text{ C}^{\circ}$  eingefroren und auf Trockeneis in die Universität Ulm transportiert. Vor der Weiterverarbeitung von jeweils ca. 200 Röhrchen wurde das Serum im Kühlschrank aufgetaut, noch einmal portioniert und auf die verschiedenen Labors der Universität Ulm aufgeteilt.

#### 2.2.4.1. Verfahrensvorgänge in den einzelnen Labors

##### Labor Klinik Hochried:

Die folgenden Parameter wurden mit dem Laborsystem LP 700, bestehend aus LP 700 Photometer, LTV 014 Universal-Thermostat, LTV 015 Wechsler-(Rack-) Thermostat und LQV 016 Absaugeinrichtung, bestimmt. Alle photometrischen Messungen wurden bei 546 nm durchgeführt.

- Glucose: Dr. Lange Test LCN 300/400  
Methode: Enzymatischer Farbtest, GOD-PAP-Methode  
Reagenzien: LCN 300, LCN 400, Glucose-Harnstoff-Standard,  
Trichloressigsäure  
Firma: Dr. Bruno Lange GmbH, Berlin, Deutschland
  
- Cholesterin: Dr. Lange Test LCN 026/LCN 526  
Methode: enzymatischer Farbtest, CHOD-PAP-Methode  
Reagenzien: Lyophilisat, Puffer-Lösung, HDL-Fällungsreagenz  
Firma: Dr. Bruno Lange GmbH, Berlin, Deutschland

- HDL: HDL-Fällungsreagenz BCZ 526 (Jungen <55, Mädchen <65)  
Methode: Präzipitation mit Dextransulfat/Magnesiumchlorid,  
Cholesterinbestimmung nach der CHOD-PAP-Methode  
Reagenzien: HDL-Fällungsreagenz  
Firma: Dr. Bruno Lange GmbH, Berlin, Deutschland
  
- LDL: LDL-Fällungsreagenz BCZ 026  
Methode: Fällung von LDL mit Polyanionen und Berechnung von  
LDL-Cholesterin aus Gesamt-Cholesterin und Cholesterin im  
Präzipitationsüberstand  
Reagenzien: LDL-Fällungsreagenz  
Firma: Dr. Bruno Lange GmbH, Berlin, Deutschland
  
- Triglyceride: Dr. Lange Test LCN 027  
Methode: Enzymatischer Farbtest, GPO-PAP-Methode ohne  
Berücksichtigung des freien Glycerins  
Reagenzien: Lyophilisat, Puffer-Lösung  
Firma: Dr. Bruno Lange GmbH, Berlin, Deutschland
  
- Harnsäure: Dr. Lange Test LCN 352/452 (Jungen 3,4-7, Mädchen 4-5,7)  
Methode: Enzymatischer Farbtest, Uricase-POD-Methode  
Reagenzien: LCN 352, LCN 452, Farbreagenz, Puffer-Lösung  
Firma: Dr. Bruno Lange GmbH, Berlin, Deutschland

#### Labor Kinderklinik:

Nach Erhalt von ca 200 Seren wurden diese über 12 Stunden im Kühlschrank aufgetaut, dann portioniert und bis zur Weiterverarbeitung erneut eingefroren oder gekühlt.

Zur Zentrifugation wurden die Eppendorf Zentrifuge Hermle Z 360 K, die Zentrifuge Heraeus-Christ Typ 4123, Fabrik-Nr. 92930 und die Zentrifuge Hermuth-Vetter Typ RC-5 Serien-Nr. 7500688 verwendet. Die anschließenden Auswertungen erfolgten mit dem Multi-Crystal Counter LB 2104 der Berthold München GmbH. Die Dauer der Zentrifugation, Umdrehungen und Temperaturen sowie der

Wellenlängenbereich und besondere Einstellungen erfolgten bei den einzelnen Blutwerten gemäß der Anleitungen.

- Insulin: Pharmacia Insulin RIA 100  
Methode: Doppel-Antikörper-Radioimmunoassay  
Reagenzien: Insulin-Standards, Meerschweinchen-Antikörper, 125-J-Insulin, Dekantiersuspension (Sephacel®-Anti-Meerschweinchen-IgG von Schaf)
- C-Peptid: DRG C-PEPTID EIA-1293 (0,5-3,2 ng/ml)  
Methode: Enzymimmunoassay zur quantitativen Bestimmung  
Reagenzien: Mikrotiterwells beschichtet mit C-Peptid Antiserum, C-Peptid Konjugat, Enzym-Komplex (enthält Meerrettich-Peroxidase), Referenz-Standard-Set, Null-Standard, Substrat-Lösung, Stopp-Lösung, Waschlösung

#### Labor Frauenklinik der Universität Ulm:

- Testosteron: ImmuChem™ TESTOSTERONE DA  
Methode: Radioimmunoassay  
Reagenzie: Antikörper: Anti-Testosteron, Testosteron-Standards, 125-J-Testosteron, Steroid Diluent, SBGI-Lösung, Antikörper zur Fällung

#### Labor Klinische Chemie Universität Ulm:

Im Labor Klinische Chemie der Universität Ulm wurden folgende Leberwerte mit dem Gerät Dade Behring, Dimension RxL bestimmt:

- GOT: Dimension Clinical Chemistry System  
Methode: AST-Methode (von der IFCC empfohlen)  
Reagenzien: MDH, LDH, NADH, P5P, Puffer, Asparginsäure,  $\alpha$ -Ketoglutarat
- GPT: Dimension Clinical Chemistry System  
Methode: ALT-Methode (von der IFCC und Bergmeyer empfohlen)  
Reagenzien: LDH, NADH, P5P,  $\alpha$ -Ketoglutarat, Alanin, Tris-Puffer

- $\gamma$ -GT: Dimension Clinical Chemistry System (bis 14 Jahre <17, ab 14 männlich <28, ab 14 weiblich <18)  
Methode: GGT-Methode (von der IFCC empfohlen)  
Reagenzien: GCNA, Glycylglycin

#### Labor München:

Das Material für die Schilddrüsenwerte wurde am Tag der Blutabnahme portioniert, abgeholt und im Labor Bieger in München bestimmt.

- TSH/T<sub>3</sub>: Gerät: Elecsys 2010 der Firma Roche  
Methode: ElektroChemilumineszenzImmunoAssay „ECLIA“  
Reagenzien: TSH, Elecsys Reagenz-Packung, Streptavidin beschichtete Mikropartikel, Anti-TSH-AK-Biotin, Anti-SH-AK-Ru(bpy)<sub>2</sub>/<sub>3</sub>, Phosphatpuffer
- T<sub>4</sub>: Gerät: Hitachi 917  
Methode: CEDIA T4-Test (homogener Enzym-Immunistest)  
Reagenzien: Anti-Thyroxin-Antikörper (EA Reagenz), Thyroxinkonjugat (ED Reagenz), Niedrigkalibrator (Rinderserumalbumin), Hochkalibrator (Rinderserumalbumin), Phosphat-Puffer

#### **2.2.5. Ultraschalluntersuchung**

Bei allen Kindern, die für die Studie rekrutiert wurden, wurde im Durchschnitt 6,3 Tage nach Aufnahme, spätestens jedoch am 10. Tag danach, eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Alle Ultraschalluntersuchungen wurden von einem in der Sonographie erfahrenen Untersucher durchgeführt. Dadurch wurde eine eventuelle Fehlerquelle, die durch mehrere Untersucher im Sinne einer verminderten Interobserver-Reliabilität entsteht, vermieden. Die Untersuchungen wurden mit einem Ultraschallgerät der Firma Siemens, Versa Plus, mit einem 3,5 MHz Multikonvexschallkopf durchgeführt. Zur Verfügung stand das Ultraschallkontaktgel der Firma Wasserfuhr.



Um möglichst optimale Bedingungen für die sonographische Beurteilung des Oberbauches zu schaffen, wurden die Probanden nach einer mindestens 5-stündigen Nüchternperiode einbestellt. Als nüchtern definierten wir: kein Essen, keine Getränke, keine Kaugummis, keine Zigaretten.

Sämtliche Daten der Ultraschalluntersuchung wurden schriftlich dokumentiert.

#### 2.2.5.1. Untersuchung der Leber

Die Ultraschalluntersuchung der Probanden wurde zunächst in Rückenlage ausgeführt. Um optimalen Zugang zu Leber und Gallenblase zu erhalten, wurden die Probanden aufgefordert, den rechten Arm über den Kopf zu legen, um so den Abstand zwischen Rippenbogen und Beckenkamm zu vergrößern.

Leber und Gallenblase wurden mit einem 3,5 MHz Multikonvexschallkopf untersucht.

Die retroflektierte Leber wurde bei tiefer Inspiration und entspannter Bauchdecke in drei Ebenen untersucht. Lag bei einem Probanden eine Luftüberlagerung vor, so konnte diese durch Vorpressen der Bauchdecke und damit verbundenen Verdrängung der Luft eliminiert werden. Jede Leber wurde grundsätzlich in Längs-, Quer-, und Schrägschnitten betrachtet, so daß es dem Untersucher möglich war, sich ein dreidimensionales Bild des Organs zu verschaffen.

#### Messung der Lebergröße

Die in der Studie angewandte Meßmethode zur Bestimmung der Lebergröße orientiert sich an den Angaben von Braun/Günther/Schwerk/Ultraschalldiagnostik.

Die Größe der Leber wurde in der rechten Medioklavikularlinie im größten kraniokaudalen Durchmesser bestimmt. Dabei muß der Schallkopf senkrecht zur Körperoberfläche des Probanden gehalten werden. Gemessen wird in Inspirationsstellung, um den Anteil der von Lunge überdeckten Leber möglichst klein und konstant zu halten.

Die Lebergröße wird in Norm- und Grenzwerten beschrieben. Dabei wird in drei Klassen unterteilt:

Klasse I: Lebergröße  $\leq 15$  cm

Klasse II: Lebergröße  $> 15$  bis  $\leq 16$  cm

Klasse III: Lebergröße  $> 16$  cm

#### Kriterien für die Diagnose Leberparenchymverfettung (Steatosis hepatis)

Wie aus der Literatur (8) ersichtlich, müssen für die Diagnose einer Steatosis hepatis folgende Kriterien erfüllt sein:

- Lebergröße normal oder vergrößert
- Glatte Oberfläche des Organs
- Leberunterrand scharf oder bikonvex verrundet
- Zunahme der Echogenität im intraindividuellen Vergleich zum Parenchym der rechten Niere mit verminderter Kontrastierung zur umgebenden Gewebsstruktur
- Hohe Schallabsorption mit distaler Schallabschwächung
- Gefäßstruktur normal
- Verminderte Kontrastierung der Pfortaderäste

Die Leberverfettung wird in drei Klassen unterteilt, Klasse I „gering“, Klasse II „mittel“ und Klasse III „stark“.

#### Untersuchung des Ductus Hepatocholedochus (DHC)

Der DHC wurde im subcostalen Schrägschnitt aufgesucht und dessen Durchmesser bestimmt, um eine bestehende Cholestase oder Choledocholithiasis erfassen zu können. Als Norm- und Grenzwerte wurden folgende Daten aus der Literatur übernommen: DHC-Durchmesser  $< 7$  mm und bei Zustand nach Cholecystektomie  $< 10$  mm.

#### 2.2.5.2. Untersuchung der Gallenblase

Es erfolgte die Aufsuchung der Gallenblase im subcostalen Längsschnitt und deren Ausmessung in Länge, Breite und Tiefe. Des Weiteren wurde in Hinblick auf Gallenblasenwandveränderungen, Cholecystolithiasis, Gallenblasensludge und das Vorliegen von Gallenblasenpolypen untersucht.

Eine fehlende Darstellung der Gallenblase ergab sich bei zwei Probanden mit Zustand nach Cholecystektomie.

Bei bestehendem Verdacht auf Cholecystolithiasis wurde insbesondere auf die Mobilisierbarkeit der im Liegen beobachteten Veränderung geachtet, um eine sichere Abgrenzung zwischen Gallenblasensteinen und Gallenblasenpolypen zu erhalten. Dazu wurde die Untersuchung im Stehen wiederholt. Größe und Lokalisation der Konkremente wurde dokumentiert.

#### Kriterien für die Diagnose „Cholecystolithiasis“

- Eine oder mehrere echoreiche Strukturen in der Gallenblase mit distalem Schallschatten
- Eine oder mehrere echoreiche Strukturen in der Gallenblase ohne distalen Schallschatten, die durch Untersuchung in mehreren Ebenen oder durch Mobilisierungsversuch sicher von einem Gallenblasenseptum, der Heisterschen Klappe oder Gallenblasenpolypen unterschieden werden konnten
- Eine stark echoreiche Struktur im Bereich der Gallenblase mit distalem Schallschatten, wobei ein Gallenblasenlumen kaum oder nicht mehr dargestellt werden konnte
- Eine oder mehrere echoreiche Strukturen mit oder ohne distalem Schallschatten im biliären System
- Kein darstellbares Gallenblasenlumen bei Patienten mit Zustand nach Cholecystektomie und entsprechender Narbe im Bereich des rechten Oberbauches
- Vorhandensein einer größeren Menge an Gallenblasengries (Sludge), der mindestens  $\frac{1}{4}$  des Gallenblasenlumens ausfüllt mit entsprechendem distalem Schallschatten

### Kriterien für die Diagnose „Gallenblasenpolypen“

- Echoreiche Strukturen mit oder ohne distalem Schallschatten, die von der Gallenblasenwand ausgehend ins Gallenblasenlumen ragen
- Diese Strukturen können unter Einfluß der Schwerkraft nicht mobilisiert werden
- Die Strukturen sind in verschiedenen Schnittebenen eindeutig darstellbar und können so von den Septen oder Falten der Gallenblase unterschieden werden

### **2.3. Statistische Auswertung**

Die Auswertung der Rohdaten erfolgte deskriptiv. Für Quantitative Merkmale wurde der Mittelwert mit Standardabweichung und Median mit Minimum und Maximum ermittelt, für qualitative Merkmale die relativen und absoluten Häufigkeiten.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SAS, Version 8.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Beschreibung des Gesamtkollektivs

*Tabelle 1: Alters- und Geschlechtsverteilung im Kollektiv (n=493)*

| Alter (in Jahren) | Gesamtkollektiv (n=493) | Jungen (n=218)       | Mädchen (n=275)      |
|-------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|
| 8-<11             | 41                      | 24                   | 17                   |
| 11-<13            | 112                     | 58                   | 54                   |
| 13-<15            | 203                     | 87                   | 116                  |
| 15-<17            | 99                      | 35                   | 64                   |
| 17-<19            | 38                      | 14                   | 24                   |
| MW $\pm$ SD       | 13,9 $\pm$ 2,0 Jahre    | 13,6 $\pm$ 2,0 Jahre | 14,2 $\pm$ 1,9 Jahre |
| Median            | 13,9 Jahre              | 13,5 Jahre           | 14,2 Jahre           |

*Tabelle 2: Beschreibung des Kollektivs – Gegenüberstellung Jungen und Mädchen (n=493)*

|         | Jungen (n=218)                                     | Mädchen (n=275)                                   |
|---------|--|---|
| Alter   | 8,9-18,3 Jahre<br>(MW 13,6 $\pm$ 2,0, Med 13,5)    | 9,2-18,8 Jahre<br>(MW 14,2 $\pm$ 1,9, Med 14,2)   |
| Größe   | 134,0-193,0 cm<br>(MW 166,2 $\pm$ 12,0, Med 166,0) | 133,0-186,5 cm<br>(MW 164,4 $\pm$ 8,5, Med 165,0) |
| Gewicht | 48,8-164,6 kg<br>(MW 92,2 $\pm$ 23,3, Med 87,9)    | 44,6-153,0 kg<br>(MW 91,4 $\pm$ 17,1, Med 89,6)   |
| BMI     | 24,5-49,1<br>(MW 32,9 $\pm$ 4,8, Med 31,9)         | 24,5-51,1<br>(MW 33,6 $\pm$ 4,9, Med 32,6)        |
| BMI-SDS | 2,0-3,9<br>(MW 2,6 $\pm$ 0,4, Med 2,6)             | 2,0-4,6<br>(MW 2,8 $\pm$ 0,5, Med 2,8)            |

**Tabelle 3: Verhältnis der Geschlechter zu Pubertätsstadien nach Tanner (n=490)**

| Pubertätsstadium |          | Gesamtkollektiv | Jungen (n=216) | Mädchen (n=274) |
|------------------|----------|-----------------|----------------|-----------------|
| Präpubertär      | Tanner 1 | 95 (19,4 %)     | 74 (34,3 %)    | 21 ( 7,7 %)     |
|                  | Tanner 2 | 99 (20,2 %)     | 58 (26,8 %)    | 41 (15,0 %)     |
| Intrapubertär    | Tanner 3 | 106 (21,6 %)    | 46 (21,3 %)    | 60 (21,9 %)     |
|                  | Tanner 4 | 116 (23,7 %)    | 26 (12,0 %)    | 90 (32,8 %)     |
| Postpubertär     | Tanner 5 | 74 (15,1 %)     | 12 ( 5,6 %)    | 62 (22,6 %)     |

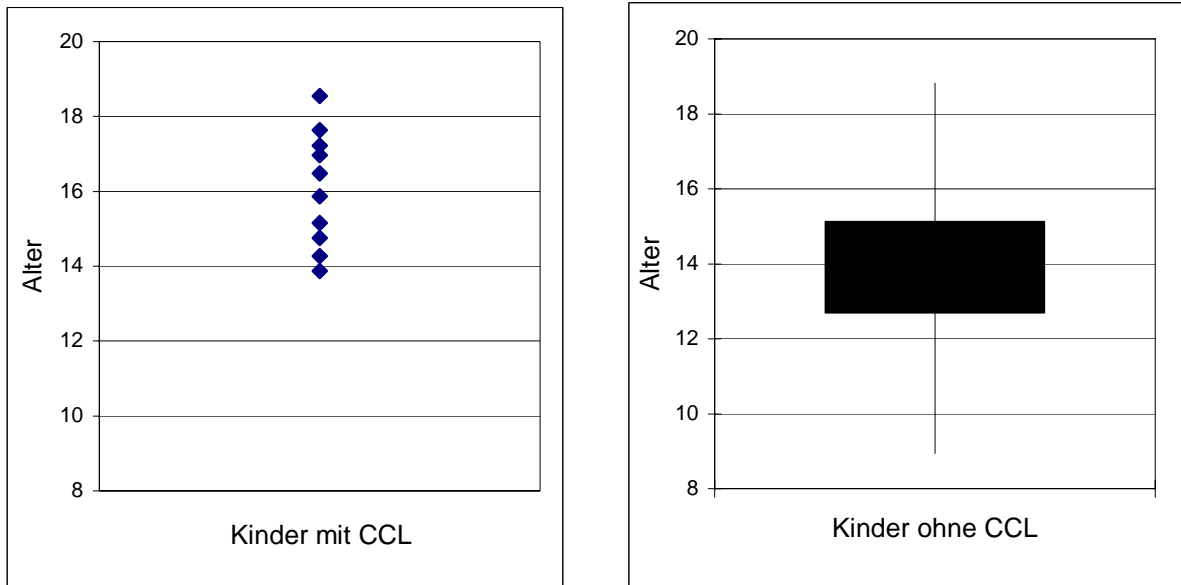
### **3.2. Prävalenz der Cholecystolithiasis im Gesamtkollektiv**

Insgesamt wurden 617 Kinder untersucht, von denen 493 die Einschlußkriterien für die Ermittlung der Gallenblasensteinprävalenz erfüllten.

Das Alter der untersuchten Kinder erstreckte sich von 8,9 bis 18,8 Jahren (MW  $13,9 \pm 2,0$ , Med 13,9). Sie waren 133 bis 193 cm groß (MW  $165,2 \pm 10,2$ , Med 166), wogen 44,6 bis 164,6 kg (MW  $91,7 \text{ kg} \pm 20,1$ , Med 89,2). Der BMI war 24,5 bis 51,1 (MW  $33,3 \pm 4,9$ , Med 32,3) und der BMI-SDS 2 bis 4,6 (MW  $2,7 \pm 0,5$ , Med 2,7).

Bei 8 der 493 Kinder wurden Gallenblasensteine gefunden (1,6 %). 2 Kinder waren bereits cholecystektomiert (0,4 %). Insgesamt lag folglich bei 10 Patienten eine Gallensteinerkrankung vor (2,0 %).

Die Kinder mit Gallensteinen waren im Alter von 13,9 bis 18,6 Jahren (MW  $16,1 \pm 1,5$ , Med 16,2). Die 483 Kinder ohne Gallensteine waren 8,9 bis 18,8 Jahre alt (MW  $13,9 \pm 2,0$ , Med 13,8).



**Abb. 1:** Altersvergleich der Kinder mit CCL (Cholecystolithiasis) und der Kinder ohne CCL (n=493)

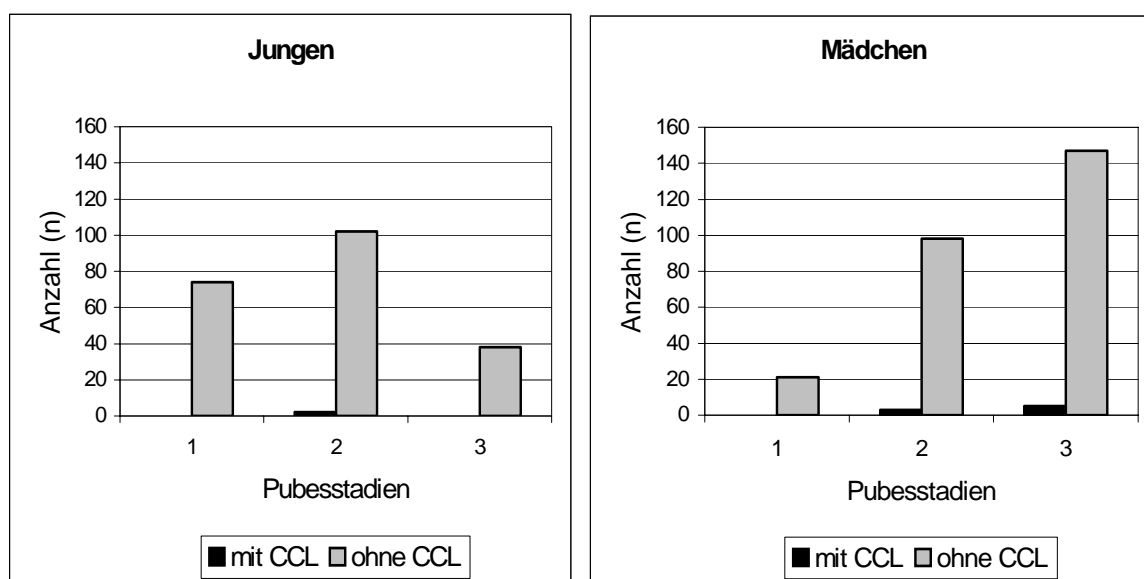
Im folgenden Text werden die Begriffe „Gallenblasensteine“ und „Cholecystolithiasis“ immer auf die Summe der durch Cholecystektomie bereits entfernten Gallensteine und der aktuell diagnostizierten Gallensteine bezogen.

Das Gesamtkollektiv setzte sich zusammen aus 218 Jungen (44,2 %) und 275 Mädchen (55,8 %). Bei 2 Jungen und 8 Mädchen lag eine Cholecystolithiasis vor.

**Tabelle 4:** Häufigkeit (in %) von CCL (Cholecystolithiasis) in Abhängigkeit vom Geschlecht (n=493)

| Alle Kinder (n=493) | Kinder mit CCL (n=10) | Kinder ohne CCL (n=483) |
|---------------------|-----------------------|-------------------------|
| Jungen (n=218)      | 2/218 (0,9 %)         | 216/218 (99,1 %)        |
| Mädchen (n=275)     | 8/275 (2,9 %)         | 267/275 (97,1 %)        |

In Abhängigkeit von den Pubesstadien fanden sich keine Kinder mit CCL in Stadium 1. 2 Jungen und 3 Mädchen waren dem Stadium 2 zuzuordnen und 5 Mädchen dem Stadium 3.



**Abb. 2:** Anzahl von Kindern mit CCL (Cholecystolithiasis) in Abhängigkeit von Geschlecht und Pubesstadien (n=490)

Betrachtet man die Nationalität der Kinder, so waren 9 der Kinder mit CCL deutscher Herkunft (d.h. beide Elternteile waren deutsch) und ein Kind hatte keine deutschen Eltern. Bei den Kindern ohne CCL hatten 409 deutsche Eltern, 55 waren anderer Herkunft und 19 Kinder hatten einen deutschen- und einen nicht-deutschen Elternteil.

**Tabelle 5:** Anzahl und Häufigkeit (in %) von CCL (Cholecystolithiasis) in Abhängigkeit von Nationalität (n=493)

|          | mit CCL (n=10) | ohne CCL (n=483) |
|----------|----------------|------------------|
| deutsch  | 9 (90 %)       | 409 (84,7 %)     |
| andere   | 1 (10 %)       | 55 (11,4 %)      |
| gemischt | 0              | 19 (3,9 %)       |



### 3.3. Familiäre Vorbelastungen

Anhand eines Fragebogens wurden auch die Eltern zu familiären Vorbelastungen wie Diabetes mellitus, Hypertonus, Cholesterinspiegel, Cholecystolithiasis, Harnsäurespiegel, Myokardinfarkt, Apoplex und Adipositas befragt. Allerdings waren die Eltern selbst noch relativ jung, so daß eine Aussage über das Auftreten der oben genannten Erkrankungen oder erhöhte Laborparameter nur schwer getroffen werden kann.

*Tabelle 6: familiäre Vorbelastungen I – Vorkommen von CCL (Cholecystolithiasis) , MI (Myokardinfarkt), Ap (Apoplex), DM (Diabetes mellitus Typ II) und HT (arterielle Hypertonie) (n=491)*

|     | Kinder mit CCL (n=10) |          | Kinder ohne CCL (n=481) |             |
|-----|-----------------------|----------|-------------------------|-------------|
|     | V                     | M        | V                       | M           |
| CCL | 0                     | 3 (30 %) | 13 (2,7 %)              | 48 (10,0 %) |
| CCE | 0                     | 3 (30 %) | 7 (1,5 %)               | 34 (7,1 %)  |
| MI  | 1 (10 %)              | 0        | 13 (2,7 %)              | 4 (0,8 %)   |
| Ap  | 0                     | 0        | 1 (0,2 %)               | 3 (0,6 %)   |
| DM  | 0                     | 0        | 20 (4,2 %)              | 18 (3,7 %)  |
| HT  | 2 (20 %)              | 2 (20 %) | 79 (16,4 %)             | 54 (11,2 %) |

*Tabelle 7: familiäre Vorbelastungen II – Vorkommen von Adipositas bei Eltern (V=Vater, M=Mutter) und Großeltern (OpV=Großvater väterlicherseits, OmV=Großmutter väterlicherseits, OpM=Großvater mütterlicherseits, OmM=Großmutter mütterlicherseits) (n=491)*

|     | Kinder mit CCL (n=10) | Kinder ohne CCL (n=481) |
|-----|-----------------------|-------------------------|
| V   | 6 (60 %)              | 305 (63,4 %)            |
| M   | 5 (50 %)              | 297 (61,7 %)            |
| OpV | 2 (20 %)              | 130 (27,0 %)            |
| OmV | 5 (50 %)              | 206 (42,8 %)            |
| OpM | 3 (30 %)              | 149 (31,0 %)            |
| OmM | 6 (60 %)              | 235 (48,9 %)            |

Einige dieser Parameter sind wichtige Faktoren für die Entstehung einer CCL. So gaben 2 Väter der Kinder mit CCL an (20,0 %), einen erhöhten Cholesterinspiegel zu haben. Ein Vater (10,0 %) und 2 Mütter (20,0 %) konnten darüber keine Auskunft geben.

Im Vergleich dazu hatten 78 Väter (16,2 %) und 48 Mütter (10,0 %) der Kinder ohne CCL ein erhöhtes Cholesterin. 107 Väter (22,2 %) und 55 Mütter (11,4 %) konnten keine Angaben machen.

Eine Erhöhung der Harnsäure lag bei den Kindern mit CCL nur bei einem Vater vor (10,0 %). Von 2 Vätern (20,0 %) und 2 Müttern (20,0 %) liegen keine Angaben vor. Zum Vergleich gaben 42 Väter (8,7 %) und 10 Mütter (2,1 %) der Kinder ohne CCL erhöhte Harnsäurewerte an. Von 125 Vätern (26,0 %) und 73 Müttern (15,2 %) gibt es keine Ergebnisse.

Ebenfalls wurden die Eltern nach dem Auftreten einer Cholecystolithiasis gefragt. Keiner der Väter hatte eine CCL, allerdings liegen von einem Vater (10,0 %) keine Angaben vor. Bei 3 Müttern der Kinder mit einer CCL lag in der Anamnese ebenfalls eine CCL vor (30,0 %). Alle drei waren cholecystektomiert.

Im Vergleich dazu hatten 13 Väter (2,7 %) und 48 Mütter (10,0 %) der Kinder ohne CCL Gallenblasensteine in ihrer Anamnese. Von den Vätern waren 7 (1,5 %) cholecystektomiert, von den Müttern 34 (7,1 %). 35 Mütter (7,3 %) und 83 Väter (17,3 %) haben zu dieser Frage keine Angaben gemacht.

Die Frage nach dem Übergewicht beantworteten 6 Väter (60,0 %) und 5 Mütter (50,0 %) der Kinder mit CCL mit ja. Von einem Vater (10,0 %) gibt es dazu keine Antwort.

Bei den Kindern ohne CCL waren 305 Väter (63,4 %) und 297 Mütter (61,7 %) übergewichtig. Von 84 Vätern (17,5 %) und 21 Müttern (4,4 %) liegen keine Ergebnisse vor. Auch nach dem Übergewicht der Großeltern wurde hier – wie aus der Tabelle ersichtlich – gefragt.

### **3.4. Patientenanamnese**

Die Kinder wurden anhand eines Fragebogens zu Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Diäten, Rauchen und Alkoholkonsum befragt.

Im gastrointestinalen Bereich hatte keines der Kinder mit CCL eine Erkrankung. Von den Kinder ohne CCL litt eines unter einer Refluxösophagitis (0,2 %), ein weiteres unter einer Laktose-Fruktose-Intoleranz (0,2 %).

An weiteren Erkrankungen litten 2 Kinder mit CCL (20,0 %) Sie hatten eine Hypothyreose und beide waren Atopiker.

Keines der Kinder mit CCL hatte in der Anamnese hämolytische Erkrankungen, die mit einem erhöhten Auftreten von Gallensteinen in Verbindung gebracht werden könnten.

Im Patientenkollektiv ohne CCL gab es eine Reihe von Erkrankungen, von denen nur die häufigsten genannt werden sollen. 63 Kinder litten unter atopischen Erkrankungen (38,7 %). Weitere häufige Erkrankungen waren mit 26 Kindern Asthma (16,0 %) und 20 Kindern Hypothyreose (12,3 %). Ein Kind litt unter einer Thalassämie, ein weiteres unter Hämophilie A.

Die Frage nach Medikamenteneinnahme beantworteten 3 Kinder mit CCL (30,0 %) und 103 Kinder ohne CCL (21,3 %) mit ja. Ein Kind mit CCL nahm Kontrazeptiva, eines nahm Schilddrüsenhormone und das dritte nahm Kontrazeptiva und Jod ein. Die drei häufigsten Medikamente, die die Kinder ohne CCL einnahmen, waren mit einer Häufigkeit von 20 Kindern (19,4 %) Kontrazeptiva, 15 Kindern (14,6 %) Antiasthmatica und 13 Kindern (12,6 %) Schilddrüsenhormone.

**Tabelle 8: Vorerkrankungen; Anzahl und Häufigkeit (%) (n=493)**

|                                | Kinder mit CCL (n=10)   | Kinder ohne CCL (n=483)  |
|--------------------------------|---|--|
| Gastrointestinale Erkrankungen | 0   | 2 (0,4 %)<br>Laktose-Fruuctose-Intoleranz (1/2) (0,2 %)<br>Refluxösophagitis (1/2) (0,2 %)                                   |
| Vorerkrankungen                | 2 (20 %)<br>Hypothyreose (1/2)<br>Atopie (2/2)                            | 163 (33,7 %)<br>Atopie (63/163) (38,7 %)<br>Asthma (26/163) (16,0 %)<br>Hypothyreose (20/163) (12,3 %)                       |
| Medikamenteneinnahme           | 3 (30 %)<br>Kontrazeptiva (2/3)<br>Schilddrüsenhormone (1/3)<br>Jod (1/3) | 103 (21,3 %)<br>Kontrazeptiva (20/103) (19,4 %)<br>Antiasthmatica (15/103) (14,6 %)<br>Schilddrüsenhormone (13/103) (12,6 %) |

Bei der Frage nach vorausgegangenen Diäten wurde unterschieden in Diäten, die generell schon durchgeführt wurden und einer Gewichtsabnahme direkt vor dem Aufenthalt in der Klinik Hochried. Von den Kindern mit CCL hatten 9 schon einmal eine Diät gemacht (90,0 %). 3 (30,0 %) hatten direkt vor der Kur in Murnau zu Hause schon abgenommen.

392 Kinder ohne CCL hatten schon einmal eine Diät gemacht (81,2 %), 165 Kinder hatten direkt vor der Aufnahme in Murnau abgenommen (35,5 %).

Gefragt wurden die Kinder auch nach dem maximalen Gewicht, das sie jemals abgenommen hatten. Die Spanne der Gewichtsabnahme lag bei den 9 Kinder mit CCL bei 2 bis 25 kg (MW 10,1 kg  $\pm$  7,0, Med 10), bei den 374 Kindern ohne CCL bei 0 bis 35 kg (MW 5,8 kg  $\pm$  5,0, Med 5).

Bei den 3 Kindern mit CCL lag der Gewichtsverlust direkt vor der Aufnahme in die Klinik Hochried bei 2 bis 5 kg (MW 3 kg  $\pm$  1,7, Med 2), bei den 162 Kinder ohne CCL (von 3 Kindern liegt keine Angabe vor) zwischen 1 und 35 kg (MW 4,0 kg  $\pm$  4,2, Med 2).

Tabelle 9: vorausgegangene Diäten generell und direkt vor der Aufnahme in Murnau – Gegenüberstellung Kinder mit CCL (Cholecystolithiasis) und ohne CCL (n=493)

|                          | Kinder mit CCL (n=10)                     | Kinder ohne CCL (n=483)                 |
|--------------------------|---|---|
| Diäten generell          | 9 (90 %)                                  | 392 (81,2 %)                            |
| Diät vor Aufnahme        | 3 (30 %)                                  | 165 (35,5 %)                            |
| Maximale Gewichtsabnahme | 2-25 kg<br>(MW 10,1 kg $\pm$ 7,0, Med 10) | 0-35 kg<br>(MW 5,8 kg $\pm$ 5,0, Med 5) |

Zum Zeitpunkt der Befragung rauchten 7 der Kinder mit CCL (78 %), von einem gibt es hierzu keine Antwort. 121 Kinder ohne CCL rauchten (25,5 %). Zu dieser Frage liegen von 9 Kindern keine Ergebnisse vor.

Die 7 Kinder mit CCL (Alter 13,9 bis 18,6 Jahre) rauchten 1 bis 140 Zigaretten pro Woche (MW 35,1  $\pm$  49,0, Med 20).

Die 119 Kinder ohne CCL (Alter 8,9 bis 18,8 Jahre), die eine Angabe über ihren Zigarettenkonsum machten, berichteten von 1 bis 210 Zigaretten pro Woche (MW 54,6  $\pm$  50,0, Med 35).

Tabelle 10: Zigarettenkonsum im Vergleich – Gegenüberstellung Kinder mit CCL (Cholecystolithiasis) und ohne CCL (n=456)

|                             | Kinder mit CCL (n=9)                  | Kinder ohne CCL (n=447)               |
|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Anzahl der Raucher          | 7 (78 %)                              | 121 (25,5 %)                          |
| Anzahl der Zigaretten/Woche | 1-140<br>(MW 35,1 $\pm$ 49,0, Med 20) | 1-210<br>(MW 54,6 $\pm$ 50,0, Med 35) |

Der Alkoholkonsum wurde in drei Kategorien unterteilt: keinen, unregelmäßigen und regelmäßigen Konsum. 5 der Kinder mit CCL tranken keinen Alkohol (55,6 %), 4 unregelmäßig (44,4 %), von einem Kind liegt keine Angabe vor.

Von den Kindern ohne CCL tranken 390 Kinder keinen Alkohol (82,3 %), 69 unregelmäßig (14,6 %) und 15 regelmäßig (3,2 %). Von 9 Kindern erhielten wir dazu keine Angaben.

***Tabelle 11:** Alkoholkonsum im Vergleich – Gegenüberstellung Kinder mit CCL (Cholecystolithiasis) und ohne CCL (n=453)*

|                      | Kinder mit CCL (n=9) | Kinder ohne CCL (n=474) |
|----------------------|----------------------|-------------------------|
| keinen Alkohol       | 5 (56 %)             | 390 (82,3 %)            |
| unregelmäßig Alkohol | 4 (44 %)             | 69 (14,6 %)             |
| regelmäßig Alkohol   | 0                    | 15 (3,2 %)              |

### **3.5. Körperliche Untersuchung**

Die Kinder wurden im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung der Klinik Hochried untersucht. Für diese Studie wurden die Parameter Pubesstadium, Brust- und Gonadenentwicklung, Größe, Gewicht, BMI und systolischer und diastolischer Blutdruck festgehalten.

Die Kinder mit CCL können in die Pubesstadien 2 bis 5 nach Tanner eingeteilt werden. Die Kinder ohne CCL wurden auf die Stadien 1 bis 5 aufgeteilt. 3 Kinder fehlen in dieser Betrachtung.

***Tabelle 12:** Pubertätsstadien im Vergleich – Gegenüberstellung Kinder mit CCL (Cholecystolithiasis) und ohne CCL (n=490)*

|                                  | Kinder mit CCL (n=10) | Kinder ohne CCL (n=480) |
|----------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| präpubertär<br>(Tanner I)        | 0                     | 95 (19,8 %)             |
| intrapubertär<br>(Tanner II-III) | 5 (50 %)              | 200 (41,7 %)            |
| postpubertär<br>(Tanner IV-V)    | 5 (50 %)              | 185 (38,5 %)            |

Von den 480 untersuchten Kindern ohne CCL waren 95 dem präpubertären Stadium zuzuordnen (19,8 %), 200 dem intrapubertären (41,7 %) und 185 dem postpubertären (38,5 %).

Die Brust- und Gonadenentwicklung wird in 5 Stadien eingeteilt. Die Kinder mit CCL wurden in den Stadien 2, 4 und 5 angesiedelt. Die Kinder ohne CCL konnten auf alle 5 Stadien verteilt werden.

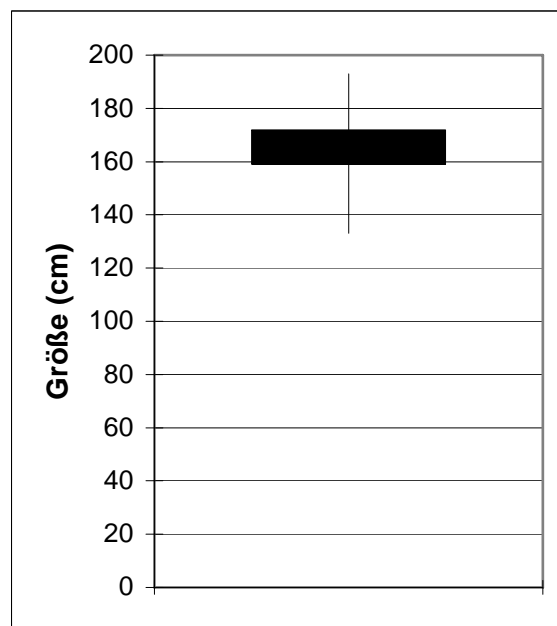
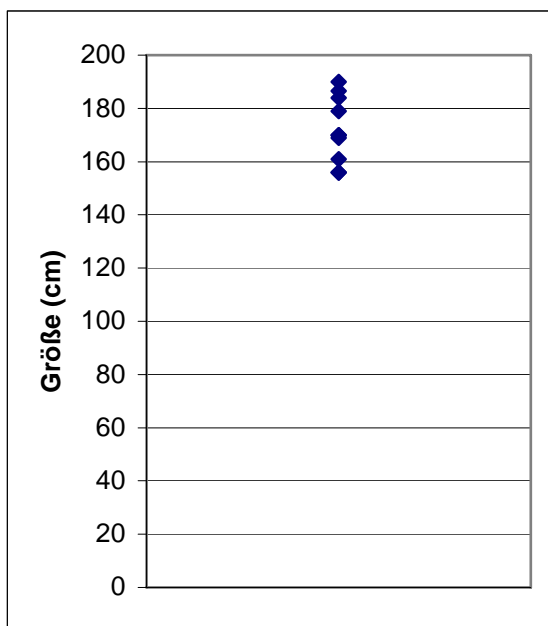
***Table 13: Brust- und Gonadenentwicklung im Vergleich – Gegenüberstellung Kinder mit CCL (Cholecystolithiasis) und ohne CCL (n=491)***

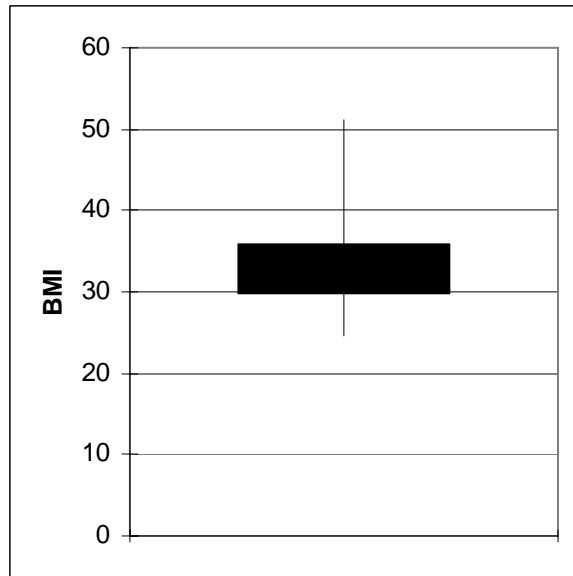
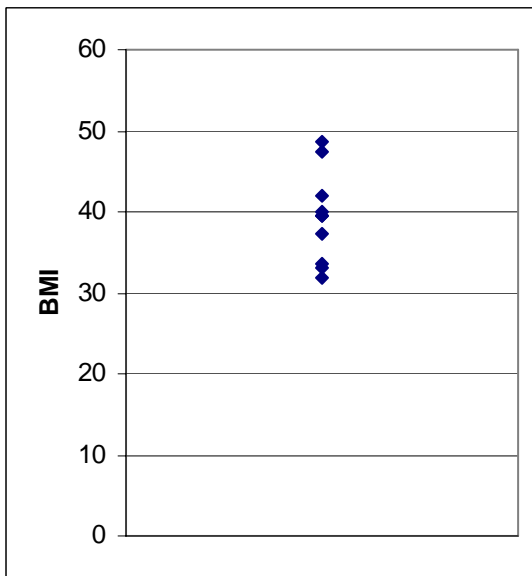
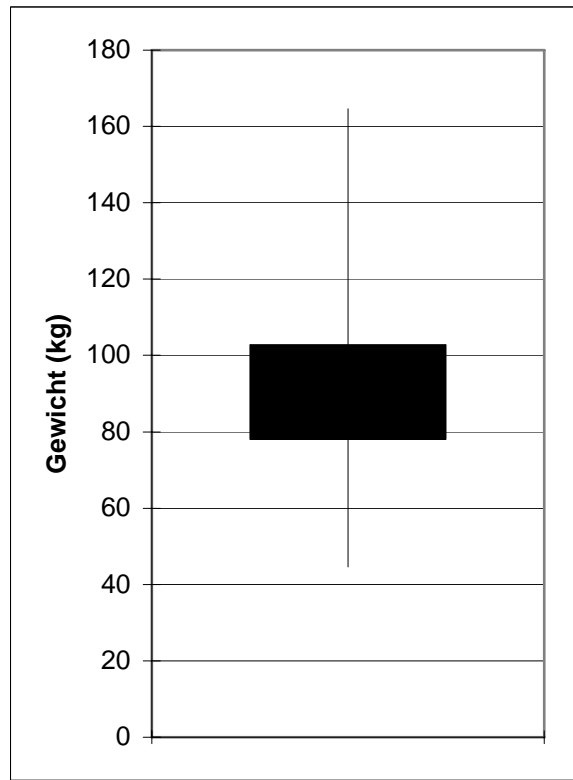
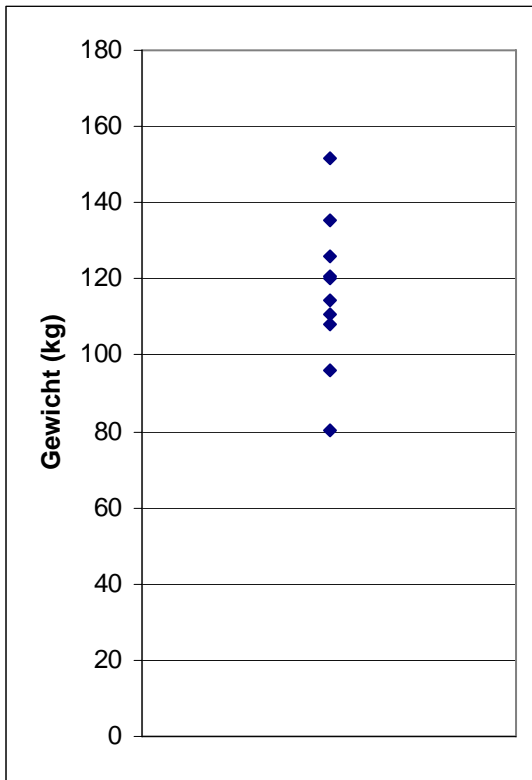
| Stadium | Kinder mit CCL (n=10) | Kinder ohne CCL (n=481) |
|---------|-----------------------|-------------------------|
| 1       | 0                     | 79 (16,4 %)             |
| 2       | 3 (30 %)              | 96 (20,0 %)             |
| 3       | 0                     | 108 (22,5 %)            |
| 4       | 4 (40 %)              | 119 (24,7 %)            |
| 5       | 3 (30 %)              | 79 (16,4 %)             |

Die Kinder mit CCL waren 156 bis 190 cm groß (MW 172,2 cm  $\pm$  12,4, Med 170), die ohne CCL 133 bis 193 cm (MW 165,0 cm  $\pm$  10,1, Med 165,5).

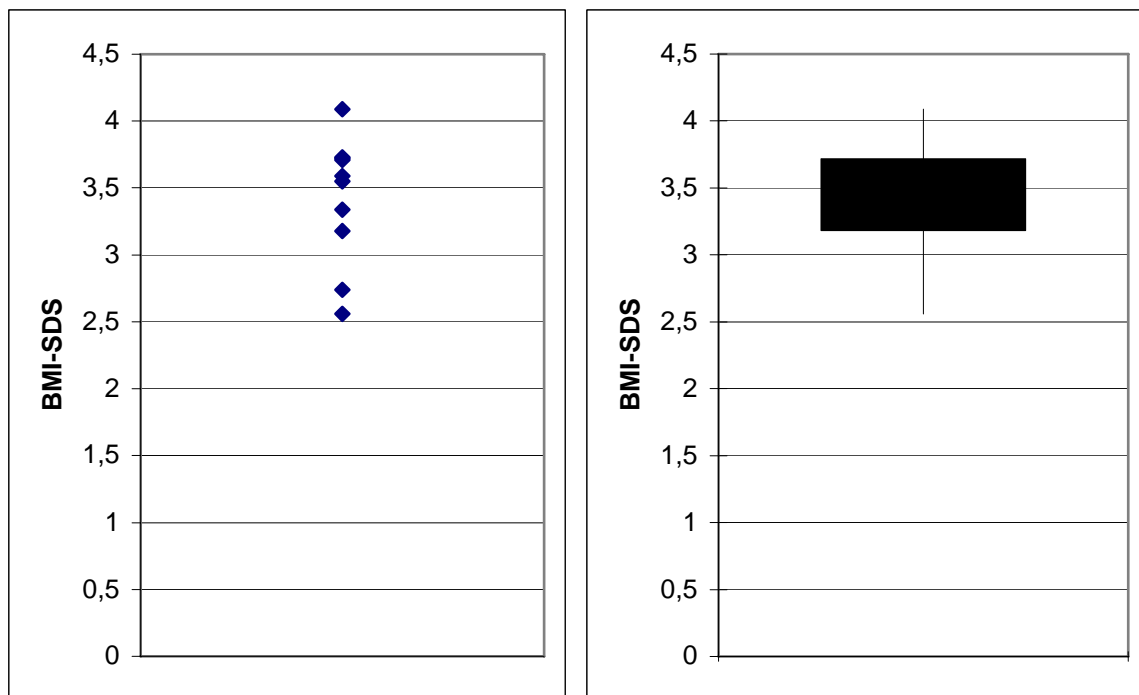
Die Kinder mit CCL hatten ein Gewicht 80,3 bis 151,8 kg (MW 116,3 kg  $\pm$  19,9, Med 117,2), die ohne CCL wogen 44,6 bis 164,6 kg (MW 91,2 kg  $\pm$  19,8, Med 89).

Der errechnete BMI bewegte sich bei den Kindern mit CCL zwischen 31,8 und 48,5, (MW 39,3  $\pm$  5,7, Med 39,5) bei den Kindern ohne CCL zwischen 24,5 und 51,1 (MW 33,2  $\pm$  4,8, Med 32,2).









*Abb. 3: Vergleich von Größe, Gewicht, BMI und BMI-SDS in den beiden Kollektiven (links: mit Cholecystolithiasis, rechts: ohne Cholecystolithiasis)*

Der systolische Blutdruck lag bei den Kindern mit CCL zwischen 110 und 135 (MW  $123,5 \pm 7,1$ , Med 122,5) und bei den Kindern ohne CCL zwischen 100 und 170 (MW  $126,6 \pm 11,9$ , Med 125).

Die Kinder mit CCL hatten einen diastolischen Blutdruck von 60 bis 80 (MW  $72,5 \pm 5,9$ , Med 72,5), die Kinder ohne CCL zwischen 60 und 120 (MW  $77,0 \pm 9,6$ , Med 75).

### **3.6. Sonographische Untersuchung**

Zunächst wurde nach einer mindestens 5-stündigen Nahrungskarenz die Leber betrachtet. Die Lebergröße betrug bei den Kindern mit CCL 140,8 bis 180,8 mm (MW  $164,3 \text{ mm} \pm 16,0$ ; Med 168,5), bei den Kindern ohne CCL 100,6 bis 210,0 mm (MW  $147,4 \text{ mm} \pm 19,6$ , Med 146,0). Bei einem Kind ohne CCL konnte die Leber nicht beurteilt werden.

Auch der Durchmesser des Ductus Hepatocholedochus (DHC) wurde ermittelt. Er lag bei den Kindern mit CCL zwischen 1,8 und 7,8 mm (MW  $4,2 \text{ mm} \pm 1,7$ , Med 3,8) und bei den Kindern ohne CCL zwischen 1,0 und 8,6 mm (MW  $3,4 \text{ mm} \pm$

0,9, Med 3,3). Bei 4 Kindern ohne CCL konnte der Durchmesser nicht bestimmt werden.

Ebenfalls wurde der Grad der Steatose ermittelt. 6 Kinder mit CCL hatten keine Steatose (60,0 %), 2 Kinder eine Steatose 1. Grades (20,0 %) und 2 Kinder eine Steatose 2. Grades (20,0 %). Von den Kindern ohne CCL hatten 338 keine Steatose (70,0 %), 86 Kinder eine Steatose 1. Grades (17,8 %), 54 Kinder eine Steatose 2. Grades (11,2 %) und 5 Kinder eine Steatose 3. Grades (1,0 %).

***Tabelle 14:** Lebergröße, Durchmesser des DHC (Ductus Hepatocholedochus) und Grad der Steatose – Gegenüberstellung Kinder mit CCL (Cholecystolithiasis) und ohne CCL (n=493)*

|                   | Kinder mit CCL (n=10)                             | Kinder ohne CCL (n=483)   |
|-------------------|---|---|
| Lebergröße        | 140,8-180,8 mm<br>(MW 164,3 mm ± 16,0, Med 146,0) | 100,6-210,0 mm<br>(MW 147,4 mm ± 19,6, Med 168,5)                   |
| DHC-Durchmesser   | 1,8-7,8 mm<br>(MW 4,2 mm ± 1,7, Med 3,8)          | 1,0-8,6 mm<br>(MW 3,4 mm ± 0,9, Med 3,3)                            |
| Grad der Steatose | 0: 6 (60 %)<br>1: 2 (20 %)<br>2: 2 (20 %)<br>3: 0 | 0: 338 (70,0 %)<br>1: 86 (17,8 %)<br>2: 54 (11,2 %)<br>3: 5 (1,0 %) |

Die Größe der Gallenblase wurde in 3 Ebenen ermittelt. Die Gallenblasenlänge der Kinder mit CCL betrug 49,6 bis 95,6 mm (MW 66,7 mm ± 15,3, Med 63,5), die Breite 20,7 bis 34,4 mm (MW 26,9 mm ± 4,6, Med 26,8) und die Tiefe 22,3 bis 40,1 mm (MW 30,7 mm ± 6,7, Med 32,4). Bei den Kindern ohne CCL lag die Gallenblasenlänge zwischen 21,5 und 107,8 mm (MW 63,9 mm ± 12,8, Med 62,7), die Breite zwischen 10,0 und 57,3 mm (MW 26,3 mm ± 6,4, Med 25,9) und die Tiefe zwischen 9,0 und 72,2 mm (MW 30,9 mm ± 7,3, Med 30,7).

Tabelle 15: Gallenblasengröße – Gegenüberstellung Kinder mit CCL (Cholecystolithiasis) und ohne CCL (n=491)

|           | Kinder mit CCL (n=8)                          | Kinder ohne CCL (n=483)                        |
|-----------|---|--|
| GB-Länge  | 49,6-95,6 mm<br>(MW 66,7 mm ± 15,3, Med 63,5) | 21,5-107,8 mm<br>(MW 63,9 mm ± 12,8, Med 62,7) |
| GB-Breite | 20,7-34,4 mm<br>(MW 26,9 mm ± 4,6, Med 26,8)  | 10,0-57,3 mm<br>(MW 26,3 mm ± 6,4, Med 25,9)   |
| GB-Tiefe  | 22,3-40,1 mm<br>(MW 30,7 mm ± 6,7, Med 32,4)  | 9,0-72,2 mm<br>(MW 30,9 mm ± 7,3, Med 30,7)    |

Bei der Untersuchung der Gallenblase wurden 8 Kinder mit CCL entdeckt (1,6 %). 2 Kinder hatten sich schon zuvor einer Cholecystektomie unterzogen gehabt. Die Gesamtanzahl der Kinder mit Cholecystolithiasis war somit 10 (2,0 %). Die Anzahl der Gallensteine variierte. Ein Kind hatte einen solitären Gallenstein. Bei 2 Kindern fanden wir 2 Steine, bei 4 Kindern mehrere und bei einem Kind multiple. Auch die Lokalisation war unterschiedlich. Bei 3 Kindern lagen die Steine im Infundibulum und bei einem Kind war der Stein im Corpus lokalisiert. Weiter gab es die Verteilung einmal auf Corpus und Fundus, auf Corpus und Isthmus, Fundus und Infundibulum und einmal waren die Gallensteine auf Corpus, Fundus, Isthmus und Infundibulum verteilt.

Der Schallschatten der Gallensteine war einmal komplett (12,5 %) und bei den anderen 7 Steinen inkomplett (87,5 %).

Gallenblasensludge wurde nur bei einem Kind mit CCL gefunden (12,5 %). Kein Kind ohne CCL hatte Gallenblasensludge.

Bei keinem Kind des Gesamtkollektivs wurden Polypen der Gallenblase festgestellt.

### 3.7. Laborparameter

Im Rahmen der routinemäßigen Blutuntersuchung der Klinik Hochried waren für die vorliegende Fragestellung folgende Laborparameter von Bedeutung: Cholesterin, HDL, LDL, Triglyzeride, GOT, GPT,  $\gamma$ -GT, Harnsäure, Nüchternblutzucker, 2-Stunden-Blutzucker, Insulin, C-Peptid, Testosteron, TSH basal, T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub>.

*Tabelle 16: Laborparameter im Vergleich*

|                | Kinder mit CCL                           | pathologische mit CCL | Kinder ohne CCL                             | pathologische ohne CCL |
|----------------|--|-----------------------|---|------------------------|
| Chol           | 118-263<br>(MW 184,53 ± 46,36, Med 85,5) | 4/10 (40,0 %)         | 106-326<br>(MW 189,88 ± 34,57, Med 188)     | 173/468 (37,0 %)       |
| HDL            | 34,5-54,1<br>(MW 43,98 ± 5,74, Med 43,7) | 1/10 (10,0 %)         | 24-79,7<br>(MW 45,83 ± 9,38, Med 44,9)      | 54/465 (11,6 %)        |
| LDL            | 64-174<br>(MW 116,1 ± 36,21, Med 119,5)  | 2/10 (20,0 %)         | 38-263<br>(MW 122,57 ± 33,77, Med 121)      | 127/465 (27,3 %)       |
| Trigl          | 63-304<br>(MW 155,16 ± 88,07, Med 38,5)  | 5/10 (50,0 %)         | 26,7-432<br>(MW 111,06 ± 57,84, Med 98,7)   | 122/465 (26,2 %)       |
| GOT            | 10,1-19,1<br>(MW 13,8 ± 2,84, Med 13,1)  | 3/9 (33,3 %)          | 5,1-64<br>(MW 14,9 ± 6,92, Med 13)          | 93/465 (20,2 %)        |
| GPT            | 7,2-25,9<br>(MW 15,72 ± 6,81, Med 13,2)  | 3/9 (33,3 %)          | 5,4-112,6<br>(MW 15,15 ± 11,66, Med 11,5)   | 66/465 (14,2 %)        |
| $\gamma$ -GT   | 8,2-29,3<br>(MW 14,27 ± 6,24, Med 13,2)  | 1/9 (11,1 %)          | 2,2-106,8<br>(MW 14,86 ± 9,4, Med 12,7)     | 71/466 (15,2 %)        |
| Harns          | 5,46-8,4<br>(MW 6,14 ± 0,95, Med 5,67)   | 3/10 (30,0 %)         | 2,47-13,3<br>(MW 6,13 ± 1,58, Med 5,98)     | 137/462 (29,7 %)       |
| BZ nüchtern    | 70-92,31<br>(MW 84,07 ± 6,96, Med 84,8)  | 0/10 (0 %)            | 51,36-153<br>(MW 84,2 ± 9,2, Med 83)        | 20/470 (4,3 %)         |
| BZ 2h-Wert     | 73,16-112<br>(MW 94,4 ± 9,9, Med 95,2)   | 0/10 (0 %)            | 50,65-200,5<br>(MW 103,5 ± 17,4, Med 101,9) | 12/460 (2,6 %)         |
| Insulin        | 7,7-23,2<br>(MW 16,53 ± 4,85, Med 15,55) | 9/10 (90,0 %)         | 3,2-64,2<br>(MW 17,17 ± 10,51, Med 14,55)   | 353/466 (75,8 %)       |
| C-Peptid       | 1,1-3<br>(MW 2,18 ± 0,59, Med 2,15)      | 0/10 (0 %)            | 0,4-5,8<br>(MW 1,99 ± 0,88, Med 1,8)        | 40/462 (8,7 %)         |
| Testo          | 0,15-1,58<br>(MW 0,73 ± 0,59, Med 0,84)  | 2/9 (22,2 %)          | 0,04-8,58<br>(MW 1,27 ± 1,63, Med 0,46)     | 52/457 (11,4 %)        |
| TSH basal      | 0,2-3,79<br>(MW 2,1 ± 1,1, Med 2,6)      | 1/9 (11,1 %)          | 0,009-11,5<br>(MW 2,73 ± 1,42, Med 2,46)    | 66/438 (15,1 %)        |
| T <sub>3</sub> | 1,07-3,16<br>(MW 1,72 ± 0,66, Med 1,53)  |                       | 0,86-4,5<br>(MW 1,67 ± 0,39, Med 1,62)      |                        |
| T <sub>4</sub> | 5-17,6<br>(MW 9,09 ± 3,61, Med 8,2)      |                       | 1,01-15,9<br>(MW 8,22 ± 1,74, Med 8,2)      |                        |

### **3.8. Betrachtung der Kinder mit CCL**

Bei Betrachtung der Kinder mit CCL gibt es eine interessante Verteilung auf Geschlecht und Pubertätsstadien.

So sind nur 2 der Kinder männlich. Die beiden Jungen und 3 Mädchen sind dem intrapubertären Stadium zuzuordnen. Weitere 5 Mädchen sind postpubertär.

In der weiteren Ausführung wird nur das Kollektiv der postpubertären Mädchen mit der Gruppe postpubertären Mädchen ohne CCL im Vergleich betrachtet. Die Kinder, die dem zweiten Pubertätsstadium zuzuordnen sind, werden wegen ihrer geringen Fallzahl, nur nach dem Geschlecht getrennt, als Einzelgruppen- und nicht im Vergleich zu der entsprechenden Gruppe ohne CCL betrachtet.

### 3.8.1. Betrachtung von 2 intrapubertären Jungen

*Tabelle 17: Aufstellung von 2 intrapubertären Jungen mit Cholecystolithiasis*

|                               |      | Junge 1              | Junge 2                               |
|-------------------------------|------|----------------------|---------------------------------------|
| Alter                         |      | 17,2                 | 17,6                                  |
| Nationalität                  |      | deutsch              | deutsch                               |
| Familiäre Vorbelastungen      | DM   | keine                | OmV, OpM                              |
|                               | HT   | keine                | Vater                                 |
|                               | CH   | keine                | keine                                 |
|                               | CCL  | keine                | keine                                 |
|                               | CCE  | keine                | keine                                 |
|                               | HS   | keine                | keine                                 |
|                               | MI   | keine                | keine                                 |
|                               | Ap   | keine                | keine                                 |
|                               | Adip | V, M, OmV, OpM, OmM  | M                                     |
| Vorerkrankungen               |      | keine                | keine                                 |
| Medikamenteneinnahme          |      | keine                | keine                                 |
| Diäten generell               |      | ja                   | ja                                    |
| Diät vor Aufnahme             |      | nein                 | ja                                    |
| Maximale Gewichtsabnahme      |      | 4,5 kg               | 2 kg                                  |
| Zigaretten/Woche              |      | keine                | 35                                    |
| Alkoholkonsum                 |      | nein                 | nein                                  |
| Brust- und Gonadenentwicklung |      | 2                    | 4                                     |
| Größe                         |      | 179 cm               | 190 cm                                |
| Gewicht                       |      | 151,8 kg             | 120,9 kg                              |
| BMI                           |      | 47,4                 | 33,5                                  |
| BMISDS                        |      | 3,7                  | 3,6                                   |
| Lebergröße                    |      | 172,3 mm             | 180 mm                                |
| DHC-Durchmesser               |      | 5,1 mm               | 3,5 mm                                |
| Grad der Leber-Steatose       |      | 2                    | keine                                 |
| GB-Größe                      |      | 49,6 x 24,1 x 34,2mm | 79,1 x 20,7 x 22,3mm                  |
| Gallensteine: Anzahl          |      | mehrere              | mehrere                               |
| Gallensteine: Lokalisation    |      | Fundus, Infundibulum | Fundus, Infundibulum, Corpus, Isthmus |
| Gallensteindurchmesser max.   |      | 7 mm                 | 6 mm                                  |

|                |                |      |               |
|----------------|----------------|------|---------------|
| Laborparameter | Chol           | 158  | 238           |
|                | HDL            | 37,9 | 41,5          |
|                | LDL            | 94   | 174           |
|                | Trigl          | 105  | 172           |
|                | GOT            | 12,8 | 13,4          |
|                | GPT            | 13,2 | 13            |
|                | γ-GT           | 10,6 | 15            |
|                | Harns          | 8,4  | 7             |
|                | BZ nüchtern    | 89,6 | 90,0          |
|                | BZ 2h-Wert     | 73,2 | 98,3          |
|                | Insulin        | 14,3 | 14,2          |
|                | C-Peptid       | 1,8  | 2,1           |
|                | Testo          | 1,6  | nicht erhoben |
|                | TSH basal      | 2,6  | 2,8           |
|                | T <sub>3</sub> | 1,9  | 1,6           |
|                | T <sub>4</sub> | 8,6  | 7,7           |

### 3.8.2. Betrachtung von 3 intrapubertären Mädchen

*Tabelle 18: Aufstellung von 3 intrapubertären Mädchen mit Cholecystolithiasis*

|                               |      | Mädchen 1                | Mädchen 2          | Mädchen 3                |
|-------------------------------|------|--------------------------|--------------------|--------------------------|
| Alter                         |      | 13,9                     | 14,8               | 14,3                     |
| Nationalität                  |      | deutsch                  | deutsch            | deutsch                  |
| Familiäre Vorbelastungen      | DM   | keine                    | keine              | OpM                      |
|                               | HT   | keine                    | V                  | keine                    |
|                               | CH   | keine                    | V                  | keine                    |
|                               | CCL  | keine                    | M                  | keine                    |
|                               | CCE  | keine                    | M                  | keine                    |
|                               | HS   | keine                    | V                  | keine                    |
|                               | MI   | keine                    | V                  | keine                    |
|                               | Ap   | keine                    | keine              | keine                    |
|                               | Adip | M                        | V, OmM             | V, OpV, OmV, OpM         |
| Vorerkrankungen               |      | keine                    | Migräne, Atopie    | keine                    |
| Medikamenteneinnahme          |      | keine                    | Kontrazeptiva, Jod | keine                    |
| Diäten generell               |      | ja                       | ja                 | ja                       |
| Diät vor Aufnahme             |      | ja                       | nein               | nein                     |
| Maximale Gewichtsabnahme      |      | 4 kg                     | 8 kg               | 2 kg                     |
| Zigaretten/Woche              |      | 1                        | 1                  | keine                    |
| Alkoholkonsum                 |      | unregelmäßig             | nein               | nein                     |
| Brust- und Gonadenentwicklung |      | 2                        | 4                  | 2                        |
| Größe                         |      | 156 cm                   | 170 cm             | 156 cm                   |
| Gewicht                       |      | 80,3 kg                  | 108 kg             | 96 kg                    |
| BMI                           |      | 33,0                     | 37,4               | 39,4                     |
| BMISDS                        |      | 2,7                      | 3,2                | 3,3                      |
| Lebergröße                    |      | 140,8 mm                 | 180,2 mm           | 158,8 mm                 |
| DHC-Durchmesser               |      | 1,8 mm                   | 7,8 mm             | 2,6 mm                   |
| Grad der Leber-Steatose       |      | 1                        | keine              | keine                    |
| GB-Größe                      |      | 62,3 x 25,2 x<br>30,6 mm | Z.n. CCE           | 95,6 x 34,4 x<br>40,1 mm |
| Gallensteine: Anzahl          |      | mehrere                  | Z.n. CCE           | multiple                 |
| Gallensteine: Lokalisation    |      | Corpus, Isthmus          | Z.n. CCE           | Corpus, Fundus           |
| Gallenblasensludge            |      | ja                       | Z.n. CCE           | nein                     |



|                |                |      |       |               |
|----------------|----------------|------|-------|---------------|
| Laborparameter | Chol           | 148  | 263   | 199           |
|                | HDL            | 50,7 | 54,1  | 41,5          |
|                | LDL            | 80   | 170   | 127           |
|                | Trigl          | 95,8 | 304   | 177           |
|                | GOT            | 16,2 | 13,1  | 19,1          |
|                | GPT            | 15,9 | 13    | 22,9          |
|                | $\gamma$ -GT   | 16,5 | 12    | 13,2          |
|                | Harns          | 5,51 | 5,79  | 6,5           |
|                | BZ<br>nüchtern | 89,5 | 81,6  | 81,5          |
|                | BZ<br>2h-Wert  | 92,2 | 112,0 | 96,0          |
|                | Insulin        | 16,1 | 15    | 22,7          |
|                | C-Peptid       | 2,5  | 2     | 2,2           |
|                | Testo          | 0,15 | 0,2   | nicht erhoben |
|                | TSH-<br>basal  | 2,8  | 3,8   | 2,8           |
|                | T <sub>3</sub> | 2,25 | 3,16  | 1,12          |
|                | T <sub>4</sub> | 8,2  | 17,6  | 5             |

### 3.8.3. Betrachtung von 5 postpubertären Mädchen im Vergleich zur Gruppe postpubertärer Mädchen ohne CCL

Im Kollektiv der postpubertären Mädchen konnten 5 Mädchen mit CCL und 147 Mädchen ohne CCL angesiedelt werden.

Das Alter der untersuchten Mädchen erstreckte sich von 12 bis 18 (<19) Jahren. Die Mädchen mit Gallensteinen waren im Alter von 15 bis 18 Jahren (MW 16,6 Jahre  $\pm$  1,3, Med 16,5).

Die 147 Mädchen ohne Gallensteine waren 12 bis 18 Jahre alt (MW 15,2 Jahre  $\pm$  1,5, Med 15,1).

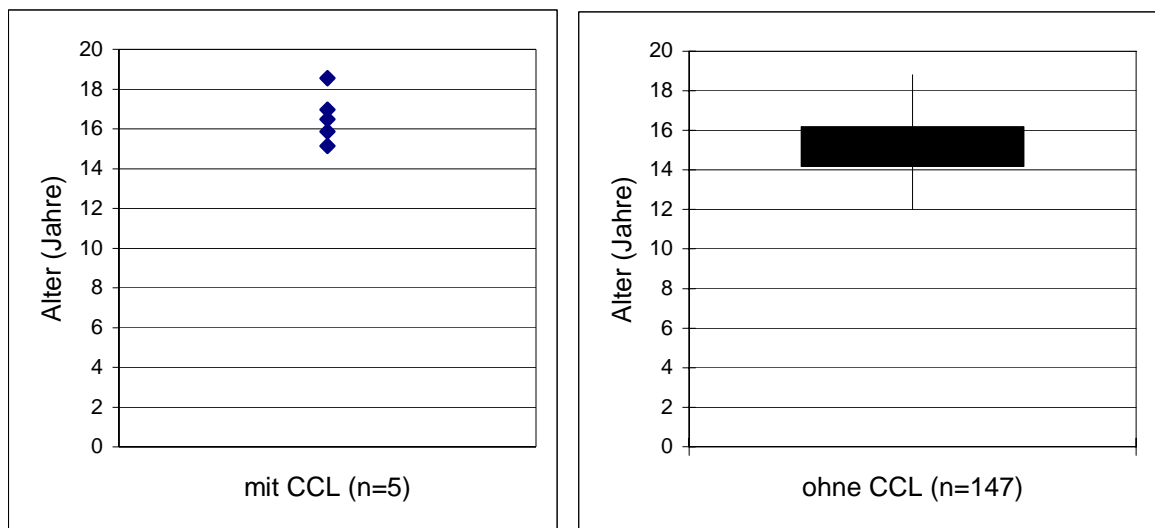


Abb. 4: Altersvergleich der postpubertären Mädchen mit CCL (Cholecystolithiasis) zu denen ohne CCL

Bei 4 der 152 Mädchen wurden Gallenblasensteine gefunden (2,6 %). Ein Mädchen war bereits cholecystektomiert (0,7 %). Insgesamt lag bei 5 Patientinnen folglich eine Gallensteinerkrankung vor (3,3 %).

Betrachtet man die Nationalität der Mädchen, so waren 4 der Mädchen mit CCL deutscher Herkunft und eines nicht. Bei den Mädchen ohne CCL waren 125 deutscher Herkunft, 18 nicht deutscher- und 4 Mädchen hatten ein deutsches- und ein anderes Elternteil.

### 3.8.3.1. Familiäre Vorbelastungen

Bei der Frage nach dem Auftreten einer CCL gaben kein Vater, aber 2 Mütter der Mädchen mit CCL (40,0 %) eine positive Auskunft. Beide Mütter hatten sich bereits einer Cholecystektomie unterzogen.

Bei den Mädchen ohne CCL hatten 3 Väter (2,1 %) und 15 Mütter (10,3 %) eine positive Familienanamnese. Ein Vater (0,7 %) und 12 Mütter (8,2 %) waren cholecystektomiert.

Auch nach der Familienanamnese von Myokardinfarkt und Apoplex wurde gefragt (s. Tabelle).

Tabelle 19: familiäre Vorbelastungen I – Vorkommen von CCL (Cholecystolithiasis), MI ( Myokardinfarkt), Ap (Apoplex), DM (Diabetes mellitus Typ II) und HT (arterielle Hypertonie) (n=151)

|     | Mädchen mit CCL (n=5) |          | Mädchen ohne CCL (n=146) |             |
|-----|-----------------------|----------|--------------------------|-------------|
|     | V                     | M        | V                        | M           |
| CCL | keine                 | 2 (40 %) | 3 (2,1 %)                | 15 (10,3 %) |
| CCE | keine                 | 2 (40%)  | 1 (0,7 %)                | 12 (8,2 %)  |
| MI  | keine                 | keine    | 4 (2,7 %)                | 2 (1,4 %)   |
| Ap  | keine                 | keine    | keine                    | 1 (0,7 %)   |
| DM  | keine                 | keine    | 6 (4,1 %)                | 7 (4,9 %)   |
| HT  | keine                 | 2 (40 %) | 25 (17,1 %)              | 17 (11,6 %) |

Die Frage nach dem Übergewicht beantworteten 3 Väter (60,0 %) und 2 Mütter (40,0 %) der Mädchen mit CCL mit ja. Bei den Mädchen ohne CCL waren 96 Väter (65,8 %) und 97 Mütter (66,4 %) übergewichtig.

Auch nach dem Übergewicht der Großeltern wurde – wie aus der Tabelle ersichtlich – gefragt .

*Tabelle 20: familiäre Vorbelastungen II – Vorkommen von Adipositas bei Eltern (V=Vater, M=Mutter) und Großeltern (OpV=Großvater väterlicherseits, OmV=Großmutter väterlicherseits, OpM=Großvater mütterlicherseits, OmM=Großmutter mütterlicherseits) (n=152)*

|     | Mädchen mit CCL (n=5) | Mädchen ohne CCL (n=147) |
|-----|-----------------------|--------------------------|
| V   | 3 (60 %)              | 96 (65,8 %)              |
| M   | 2 (40 %)              | 97 (66,4 %)              |
| OpV | 1 (20 %)              | 38 (26,0 %)              |
| OmV | 3 (60 %)              | 74 (50,7 %)              |
| OpM | 1 (20 %)              | 43 (68,5 %)              |
| OmM | 4 (80 %)              | 73 (50,0 %)              |

### 3.8.3.2. Patientenanamnese

Die Mädchen wurden anhand eines Fragebogens zu Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Diäten, Rauchen und Alkoholkonsum befragt.

Im gastrointestinalen Bereich hatte keines der Mädchen mit oder ohne CCL eine Erkrankung.

An weiteren Erkrankungen litten 2 Mädchen mit CCL (40,0 %). Eine war Atopikerin, die andere hatte eine Hypothyreose.

Im Patientenkollektiv ohne CCL gaben 56 Mädchen (38,1 %) eine positive Auskunft. Die häufigsten Erkrankungen waren Atopie (41,1 %), Hypothyreose (16,1 %) und Asthma (12,5 %).

Die Frage nach Medikamenteneinnahme beantworteten zwei Mädchen mit CCL (40,0 %) und 42 Mädchen ohne CCL (28,6 %) mit ja. Ein Mädchen mit CCL nahm Kontrazeptiva ein, das andere Schilddrüsenhormone.

**Tabelle 21: Vorerkrankungen; Anzahl und Häufigkeit (%) – Gegenüberstellung Mädchen mit CCL (Cholecystolithiasis) und ohne CCL (n=151)**

|                                | Mädchen mit CCL (n=5)     | Mädchen ohne CCL (n=147)     |
|--------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Gastrointestinale Erkrankungen | keine                     | keine                        |
| Vorerkrankungen                | 2 (40 %)                  | 56 (38,1 %)                  |
|                                | Atopie (2/2)              | Atopie (23/56) (41,1 %)      |
|                                | Hypothyreose (2/2)        | Hypothyreose (9/56) (16,1 %) |
|                                |                           | Astma (7/56) (12,5 %)        |
| Medikamenteneinnahme           | 2 (40 %)                  | 42 (28,6 %)                  |
|                                | Kontrazeptiva (1/2)       | Kontrazeptiva (17/42)        |
|                                | Schilddrüsenhormone (1/2) | Antiasthmatica (6/42)        |
|                                |                           | Schilddrüsenhormone (4/42)   |

Bei der Frage nach vorausgegangenen Diäten gaben alle Mädchen mit CCL an, schon einmal eine Diät gemacht zu haben. Eine hatte direkt vor der Aufnahme in Murnau abgenommen.

Die Spanne der maximalen Gewichtsabnahme lag bei den 5 Mädchen mit CCL bei 10 bis 25 kg (MW 14,4 kg ± 6,3, Med 12).

121 Mädchen ohne CCL hatten schon einmal eine Diät gemacht (82,3 %), 58 hatten direkt vor der Klinikaufnahme abgenommen (41,1 %). Die maximale Gewichtsabnahme lag bei ihnen zwischen 0 und 35 kg (MW 7,2 kg ± 6,0 Med 5).

**Tabelle 22: vorausgegangene Diäten generell und direkt vor der Aufnahme in Murnau – Gegenüberstellung Mädchen mit CCL (Cholecystolithiasis) und ohne CCL (n=151)**

|                   | Mädchen mit CCL (n=5) | Mädchen ohne CCL (n=146) |
|-------------------|-----------------------|--------------------------|
| Diäten generell   | 5 (100 %)             | 121 (82,3 %)             |
| Diät vor Aufnahme | 1 (20 %)              | 58 (41,1 %)              |

Zum Zeitpunkt der Befragung rauchten 4 der Mädchen mit CCL (80,0 %) und 61 der Mädchen ohne CCL (41,8 %). Die 4 Mädchen mit CCL rauchten 7 bis 140

Zigaretten pro Woche (MW 52,3 ± 60,3, Med 31), die ohne CCL 1-140 Zigaretten pro Woche (MW 59,5 ± 49,4, Med 42).

*Table 23: Cigarette consumption in comparison – Comparison of girls with CCL (Cholecystolithiasis) and without CCL (n=151)*

|                             | Mädchen mit CCL (n=5)             | Mädchen ohne CCL (n=146)          |
|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Anzahl der Raucher          | 4 (80 %)                          | 61 (41,8 %)                       |
| Anzahl der Zigaretten/Woche | 7-140<br>(MW 52,3 ± 60,3, Med 31) | 1-140<br>(MW 59,5 ± 49,4, Med 42) |

Alkohol tranken 3 Mädchen mit CCL unregelmäßig.

Von den Mädchen ohne CCL tranken 104 Mädchen keinen Alkohol (71,2 %), 36 unregelmäßig (24,7 %) und 6 regelmäßig (4,1 %).

*Table 24: Alcohol consumption in comparison – Comparison of girls with CCL (Cholecystolithiasis) and without CCL (n=150)*

|                      | Mädchen mit CCL (n=4) | Mädchen ohne CCL (n=146) |
|----------------------|-----------------------|--------------------------|
| keinen Alkohol       | 1 (20 %)              | 104 (71,2 %)             |
| unregelmäßig Alkohol | 3 (60 %)              | 36 (24,7 %)              |
| regelmäßig Alkohol   | 0                     | 6 (4,1 %)                |

### 3.8.3.3. Körperliche Untersuchung

Die Mädchen mit CCL wurden bezüglich der Brust- und Gonadenentwicklung in den Stadien 4 und 5 angesiedelt, die Mädchen ohne CCL bei 2 bis 5.

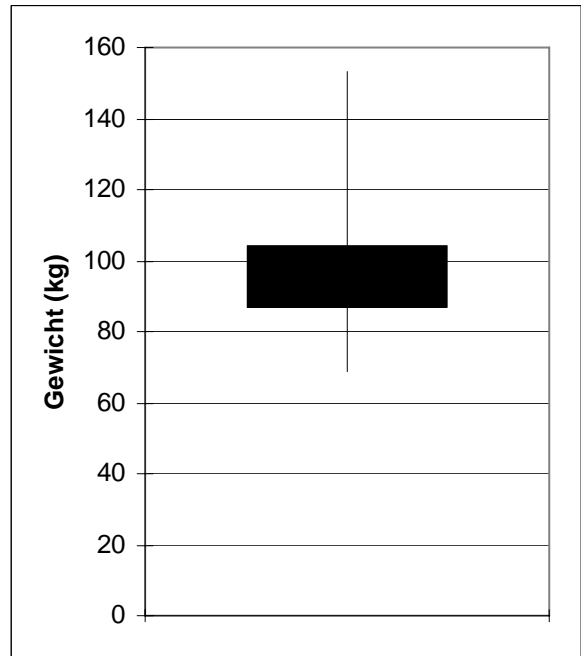
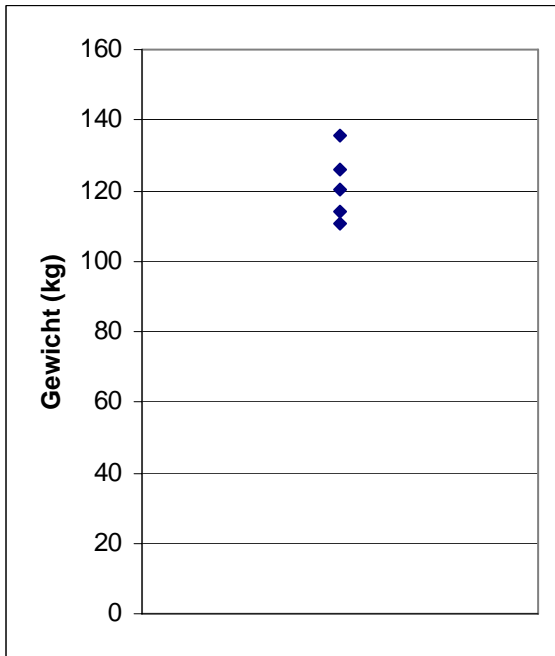
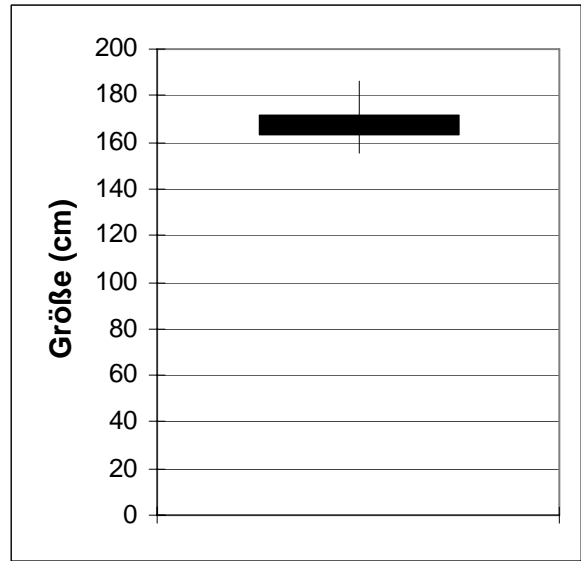
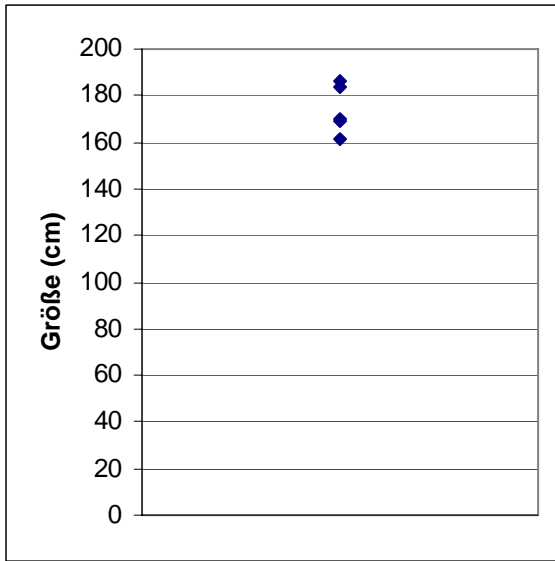
***Tabelle 25:** Brust- und Gonadenentwicklung im Vergleich – Gegenüberstellung Mädchen mit CCL (Cholecystolithiasis) und ohne CCL (n=152)*

| Stadium | Mädchen mit CCL (n=5) | Mädchen ohne CCL (n=147) |
|---------|-----------------------|--------------------------|
| 1       | 0                     | 0                        |
| 2       | 0                     | 2 (1,4 %)                |
| 3       | 0                     | 9 (6,1 %)                |
| 4       | 2 (40 %)              | 62 (42,2 %)              |
| 5       | 3 (60 %)              | 74 (50,3 %)              |

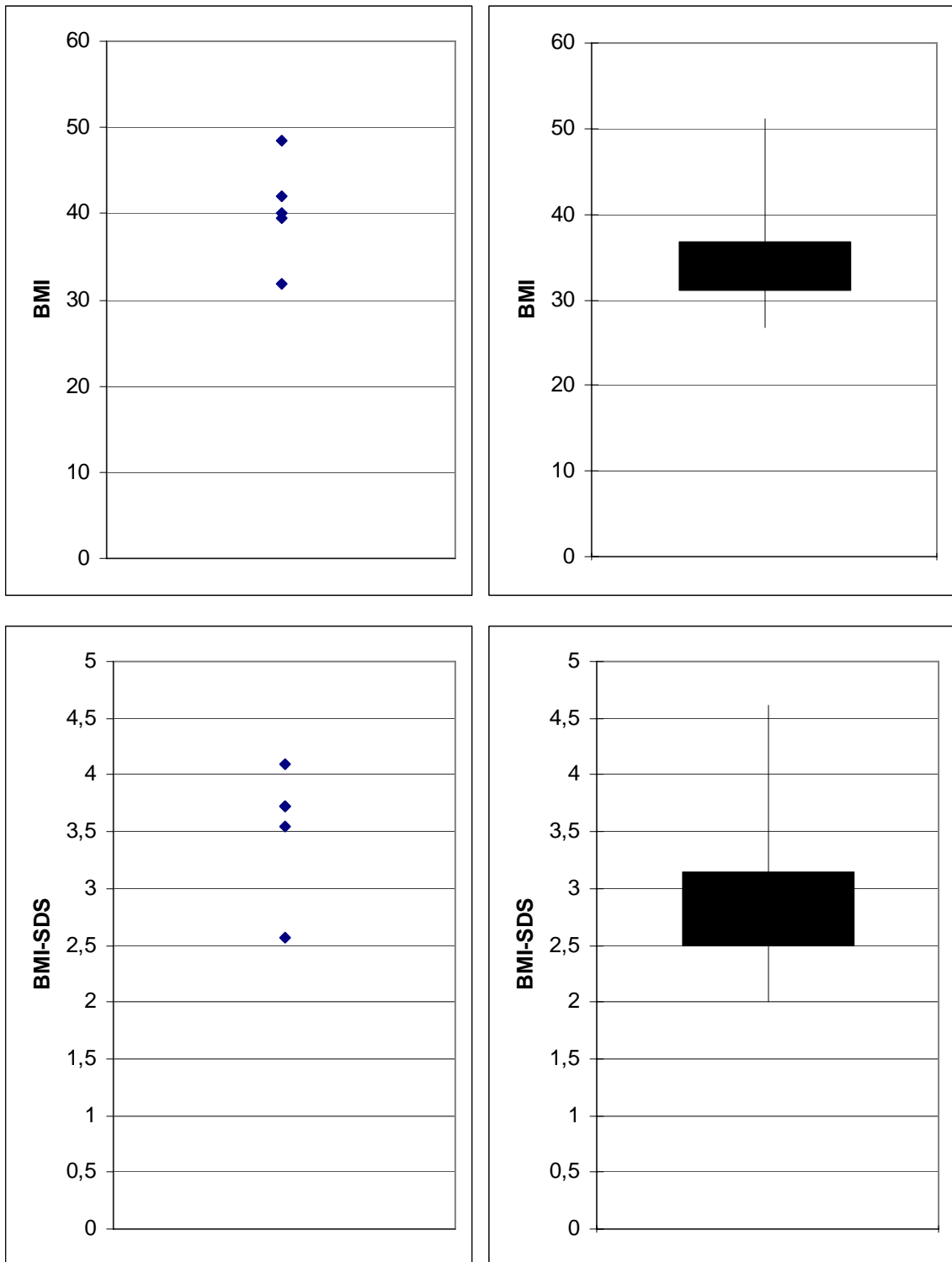
Die Mädchen mit CCL waren 161 bis 186,5 cm groß (MW 174,1 cm  $\pm$  10,8, Med 170), die Mädchen ohne CCL 155 bis 186 cm (MW 167,7 cm  $\pm$  6,1, Med 167,5).

Die Mädchen mit CCL hatten ein Gewicht von 110,5 bis 135,6 kg (MW 121,3 kg  $\pm$  9,9, Med 120,2), die ohne CCL wogen 68,5 bis 153 kg (MW 97,1 kg  $\pm$  15,0, Med 94).

Der errechnete BMI bewegte sich bei den Mädchen mit CCL zwischen 31,8 und 48,5 (MW 40,4  $\pm$  6,0, Med 40,1), bei den Mädchen ohne CCL zwischen 26,8 und 51,1 (MW 34,5  $\pm$  4,8, Med 33,3) .







*Abb. 5: Vergleich von Größe, Gewicht, BMI und BMI-SDS in den beiden Kollektiven (links: mit Cholecystolithiasis, rechts: ohne Cholecystolithiasis)*

Der systolische Blutdruck lag bei den Mädchen mit CCL zwischen 120 und 130 (MW  $123 \pm 4,5$ , Med 120) und bei den Mädchen ohne CCL zwischen 100 und 165 (MW  $127,0 \pm 12,7$ , Med 125).

Die Mädchen mit CCL hatten einen diastolischen Blutdruck von 60 bis 80 (MW  $71 \pm 7,4$ , Med 70), die Mädchen ohne CCL zwischen 60 und 110 (MW  $77,4 \pm 9,5$ , Med 75).

#### 3.8.3.4. Sonographische Untersuchung

Die Lebergröße betrug bei den Mädchen mit CCL 141 bis 180,8 mm (MW  $162,2 \text{ mm} \pm 16,9$ , Med 164,6), bei den Mädchen ohne CCL 106,8 bis 203 mm (MW  $148,2 \text{ mm} \pm 18,1$ , Med 148).

Der Durchmesser des Ductus Hepatocholedochus lag bei den Mädchen mit CCL zwischen 3,2 und 5,8 mm (MW  $4,1 \text{ mm} \pm 1,0$ , Med 4) und bei den Mädchen ohne CCL zwischen 1,4 und 6,1 mm (MW  $3,5 \text{ mm} \pm 0,8$ , Med 3,4).

Ebenfalls wurde der Grad der Steatose ermittelt. Drei Mädchen mit CCL hatten keine Steatose (60,0 %), ein Mädchen eine Steatose 1. Grades (20,0 %) und ein Mädchen eine Steatose 2. Grades (20,0 %). Von den Mädchen ohne CCL hatten 127 Mädchen keine Steatose (86,4 %), 11 Mädchen eine Steatose 1. Grades (7,5 %), 9 Mädchen eine Steatose 2. Grades (6,1 %) und kein Mädchen eine Steatose 3. Grades.

*Tabelle 26: Lebergröße, Durchmesser des DHC (Ductus Hepatocholedochus) und Grad der Steatose – Gegenüberstellung Mädchen mit CCL (Cholecystolithiasis) und ohne CCL (n=152)*

|                   | Mädchen mit CCL (n=5)  | Mädchen ohne CCL (n=147)                                    |
|-------------------|--|---|
| Lebergröße        | 141-180,8 mm<br>(MW $162,2 \text{ mm} \pm 16,9$ , Med 164,6) | 106,8-203 mm<br>(MW $148,2 \text{ mm} \pm 18,11$ , Med 148) |
| DHC-Durchmesser   | 3,2-5,8 mm<br>(MW $4,1 \pm 1,0$ , Med 4)                     | 1,4-6,1<br>(MW $3,5 \pm 0,8$ , Med 3,4)                     |
| Grad der Steatose | 0: 3 (60 %)<br>1: 1 (20 %)<br>2: 1 (20 %)<br>3: 0            | 0: 127 (86,4 %)<br>1: 11 (7,5 %)<br>2: 9 (6,1 %)<br>3: 0    |

Die Größe der Gallenblase wurde in 3 Ebenen ermittelt. Die Gallenblasenlänge der Mädchen mit CCL betrug 50,5 bis 71,3 mm (MW 61,7 mm  $\pm$  8,7, Med 62,4), die Breite 22,6 bis 31,3 mm (MW 27,7 mm  $\pm$  3,7, Med 28,5) und die Tiefe 22,6 bis 35,7 mm (MW 29,5 mm  $\pm$  6,8, Med 29,9). Bei den Mädchen ohne CCL lag die Gallenblasenlänge zwischen 32,3 und 96,1 mm (MW 62,5 mm  $\pm$  11,4, Med 61,2), die Breite zwischen 11,3 und 43,7 mm (MW 25,1 mm  $\pm$  5,7, Med 25,2) und die Tiefe zwischen 11,4 und 40,5 mm (MW 29,1 mm  $\pm$  5,9, Med 29).

*Tabelle 27: Gallenblasengröße – Gegenüberstellung Mädchen mit CCL (Cholecystolithiasis) und ohne CCL (n=151)*

|           | Mädchen mit CCL (n=4)                            | Mädchen ohne CCL (n=147)                          |
|-----------|--|---|
| GB-Länge  | 50,5-71,3 mm<br>(MW 61,7 mm $\pm$ 8,7, Med 62,4) | 32,3-96,1 mm<br>(MW 62,5 mm $\pm$ 11,4, Med 61,2) |
| GB-Breite | 22,6-31,3 mm<br>(MW 27,7 mm $\pm$ 3,7, Med 28,5) | 11,3-43,7 mm<br>(MW 25,1 mm $\pm$ 5,7, Med 25,2)  |
| GB-Tiefe  | 22,6-35,7 mm<br>(MW 29,5 mm $\pm$ 6,8, Med 29,9) | 11,4-40,5 mm<br>(MW 29,1 mm $\pm$ 5,9, Med 29)    |

Bei der Untersuchung der Gallenblase wurden 4 postpubertäre Mädchen mit CCL entdeckt (2,6 %). Die Anzahl der Gallensteine war verschieden. Ein Mädchen hatte einen Gallenstein, 2 Mädchen hatten jeweils 2 Gallensteine und ein Mädchen hatte mehrere Gallensteine. Bei einem Mädchen lagen die Gallensteine im Corpus, bei den anderen im Infundibulum.

Der Schallschatten der Gallensteine war einmal komplett (25,0 %) und bei den anderen Steinen inkomplett (75,0 %).

In diesem Kollektiv wurde kein Kind mit Gallenblasensludge gefunden.

### 3.8.3.5. Laborparameter

***Tabelle 28: Laborparameter im Vergleich***

|                | Mädchen mit CCL                            | Pathologisch mit CCL | Mädchen ohne CCL                              | Pathologisch ohne CCL |
|----------------|--|----------------------|---|-----------------------|
| Chol           | 118-210<br>(MW 167,86 ± 40,89, Med 172)    | 2/5 (40 %)           | 106-271<br>(MW 187,54 ± 33,47, Med 184)       | 52/142 (36,6 %)       |
| HDL            | 34,5-46,6<br>(MW 42,82 ± 4,83, Med 44,23)  | 1/5 (20 %)           | 24-74,8<br>(MW 45,97 ± 9,94, Med 44,4)        | 17/141 (12,1 %)       |
| LDL            | 64-125<br>(MW 103,2 ± 26,45, Med 116)      | 0/5                  | 38-207<br>(MW 120,9 ± 32,17, Med 121)         | 37/141 (26,2 %)       |
| Trigl          | 63-299<br>(MW 139,56 ± 99,54, Med 80,3)    | 2/5 (40 %)           | 26,7-338<br>(MW 113,28 ± 55,67, Med 102)      | 38/141 (27,0 %)       |
| GOT            | 10,1-16,1<br>(MW 12,4 ± 2,66, Med 11,7)    | 1/4 (25 %)           | 5,1-53,2<br>(MW 12,86 ± 5,25, Med 11,8)       | 22/141 (15,6 %)       |
| GPT            | 7,2-25,9<br>(MW 15,88 ± 9,97, Med 15,2)    | 2/4 (50 %)           | 5,5-49,4<br>(MW 12,1 ± 6,89, Med 10,3)        | 13/141 ( 9,2 %)       |
| γ-GT           | 8,2-29,3<br>(MW 15,28 ± 9,7, Med 11,8)     | 1/4 (25 %)           | 6,1-57,7<br>(MW 13,38 ± 6,08, Med 11,8)       | 22/141 (15,6 %)       |
| Harns          | 5,46-6,22<br>(MW 5,64 ± 0,33, Med 5,51)    | 1/5 (20 %)           | 2,99-9,5<br>(MW 5,94 ± 1,44, Med 5,68)        | 59/138 (42,8 %)       |
| BZ nüchtern    | 70-92,31<br>(MW 81,69 ± 8,67, Med 83,26)   | 0/5                  | 51,36-153<br>(MW 84,93 ± 11,98, Med 83,71)    | 9/142 ( 6,3 %)        |
| BZ 2h-Wert     | 89,5-99,56<br>(MW 94,51 ± 4,84, Med 94,44) | 0/5                  | 50,65-200,5<br>(MW 104,03 ± 19,09, Med 102,7) | 5/136 ( 3,7 %)        |
| Insulin        | 7,7-23,2<br>(MW 16,6 ± 6,33, Med 16,4)     | 4/5 (80 %)           | 3,2-59,5<br>(MW 17,64 ± 10,42, Med 15,7)      | 105/140 (75,0%)       |
| C-Peptid       | 1,1-3<br>(MW 2,24 ± 0,84, Med 2,6)         | 0/5                  | 0,5-4,6<br>(MW 2,08 ± 0,81, Med 2)            | 13/138 ( 9,4 %)       |
| Testo          | 0,84-0,87<br>(MW 0,86 ± 0,21, Med 0,86)    | 2/4 (50 %)           | 0,04-1,3<br>(MW 0,47 ± 0,23, Med 0,44)        | 16/140 (11,4 %)       |
| TSH-basal      | 0,2-1,43<br>(MW 1,12 ± 0,61, Med 1,42)     | 0/4                  | 0,16-11,5<br>(MW 2,67 ± 1,79, Med 2,2)        | 20/127 (15,7 %)       |
| T <sub>3</sub> | 1,07-1,53<br>(MW 1,35 ± 0,2, Med 1,4)      |                      | 0,86-4,1<br>(MW 1,59 ± 0,39, Med 1,51)        |                       |
| T <sub>4</sub> | 7,3-11,48<br>(MW 8,67 ± 1,93, Med 7,95)    |                      | 1,01-15,9<br>(MW 8,81 ± 1,87, Med 8,6)        |                       |

## **4. Diskussion**

### **4.1. Risikofaktoren für die Entstehung einer CCL bei Kindern und Jugendlichen**

Bis vor kurzer Zeit galt Cholecystolithiasis bei Kindern und Jugendlichen als ein seltenes Krankheitsbild (55, 71), das insbesondere begleitend bei Grunderkrankungen wie gesteigerter Hämolyse (2, 37, 72), verschiedener seltener Erkrankungen wie Morbus Wilson (19, 28, 57), Mukoviszidose (30, 63), Sichelzellanämie (36, 44) und Immunglobulin A-Mangel (15), längerzeitiger parenteraler Ernährung (10, 11, 58, 73), Gabe von Furosemid (73) oder Cephalosporinen (38) sowie vorangegangener abdominell-chirurgische Eingriffe (30) beobachtet wurde. Während der letzten Jahre wird jetzt über eine signifikante Zunahme der Erkrankung berichtet (68, 69). Der Anteil der idiopathischen Gallensteinträger unter den Kindern und Jugendlichen wird mit 20 bis 65 % angegeben (30, 43, 56, 72) Der Anteil an idiopathischen Steinen scheint mit zunehmendem Alter zuzunehmen und in Epidemiologie, Pathogenese und Symptomatik der Gallensteinerkrankung bei Erwachsenen zu ähneln (1). So berichten Carbajo Ferreira et al von 28 Fällen einer Cholecystolithiasis im Kindesalter, bei welchen sich als größte Risikofaktoren neben hereditärer Sphärozytose Cholestase und Adipositas fanden (12). Friesen und Roberts geben eine Assoziation von CCL und Adipositas von 8,1 % an. Diese Zahl basiert auf einer Literaturrecherche mit insgesamt 693 Fällen von CCL im Alter von 0 bis 21 Jahre und kann aufgrund verschiedener Studienmodelle, die hier zusammengefaßt werden, wohl nur als Richtlinie betrachtet werden (24). Auch Christensen et al fanden bei älteren Kindern eine Assoziation zwischen dem Auftreten von Gallensteinen und Adipositas (14).

## **4.2. Risikofaktoren für die Entstehung einer CCL bei Erwachsenen**

Als gesicherte Risikofaktoren für die Cholecystolithiasis im Erwachsenenalter in westlichen Industriestaaten gelten hohes Alter, Adipositas, Hypertriglyceridämie, Schwangerschaft, positive Familienanamnese für Gallenblasensteine und weibliches Geschlecht (3, 4, 27, 34, 39). Auch werden Zusammenhänge zwischen arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus Typ II und dem Auftreten einer Cholecystolithiasis beschrieben (29). Ebenfalls werden positive Zusammenhänge zwischen dem Gallenblasenvolumen und Übergewicht als auch zwischen dem Gallenblasenvolumen und Hyperinsulinämie festgestellt (49).

Interessant ist auch, daß das Bestehen einer Adipositas im Kindes- und Jugendalter eine erhöhte Mortalität im Erwachsenenalter, unabhängig vom dann aktuellen Gewicht, nach sich ziehen kann (60).

Aufgrund der jeweils niedrigen Prävalenz an Gallenblasensteinen in den bisher vorliegenden Untersuchungen an unselektierten Kollektiven (40, 55) ist unklar, ob diese Risikofaktoren auf Kinder und Jugendliche ebenfalls zutreffen.

## **4.3. Prävalenz der CCL bei Adipositas im Kindes- und Jugendalter**

Verglichen mit früheren unselektionierten sonographischen Untersuchungen (40, 55, 71) ist die Prävalenz an Gallensteinen in der vorliegenden Studie um 2,0 % höher. Insbesondere bei der Studie von Palasciano et al liegt die Prävalenz für CCL bei nur 0,13 %, der Anteil der Probanden mit Adipositas war 25 % (55). Und verglichen mit einer weiteren Untersuchung an einem Kollektiv von 482 Kindern und Jugendlichen konnten hier nur 0,6 % Gallensteine diagnostiziert werden. Bei ähnlicher Alters- und Geschlechtsverteilung lag der Anteil der Personen mit Adipositas bei 14,5 % (35). Im vorliegenden Kollektiv weisen alle 493 Teilnehmer einen BMI auf, der deutlich mehr als 2 Standardabweichungen über dem durchschnittlichen BMI der jeweiligen Altersgruppe lag. Vergleicht man im

vorliegenden Kollektiv von adipösen Kindern und Jugendlichen Teilnehmer mit (n=10) und ohne Gallensteinerkrankung (n=483), so liegt der durchschnittliche BMI-SDS bei Personen mit Gallensteinerkrankung bei  $3,4 \pm 0,5$  verglichen mit einem durchschnittlichen BMI-SDS von  $2,7 \pm 0,4$  bei fehlenden Gallensteinen. Obwohl hierzu aufgrund der kleinen Fallzahl eine Signifikanztestung nicht sinnvoll ist, deutet dies zusammen mit der insgesamt höheren Gallenblasensteinprävalenz in diesem „Risikokollektiv“ auf einen wichtigen Einfluß des Faktors Adipositas für das Vorkommen von Gallensteinen bei Kindern und Jugendlichen hin. In einer Untersuchung an cholecystektomierten Mädchen wurde Adipositas in bis zu 50 % der Fälle als Risikofaktor für die Entstehung einer Cholecystolithiasis angegeben (33). Untersuchungen an Adipösen konnten eine erhöhte Cholesterinsättigung der Gallenflüssigkeit nachweisen (5). Holcomb et al berichten bei 33 % der Jugendlichen mit Cholesterin-Gallensteinen eine Adipositas (> 10 % des Normalgewichts) (32). Lugo-Vicente untersuchte die Risikofaktoren für eine CCL bei 83 Kindern und Jugendlichen im Alter von 21 Monaten bis 18 Jahren, die sich einer Cholecystektomie unterziehen mußten. Bei 21 % der Patienten war eine Adipositas zu verzeichnen gewesen und bei 10 % der Patienten fand sich eine Erhöhung der Triglyceride und/oder des Cholesterins (47). Und Ruibal Francisco et al berichten bei 24 durchschnittlich 7,8 Jahre alten Patienten mit einer CCL über einen Anteil der Adipositas von sogar 50 % (59). In einer Studie von Schweizer et al wurde das Kollektiv von 111 Kindern in vier Altersgruppen gestaffelt. Hier zeigt sich, daß der Risikofaktor Adipositas erst in der Altersgruppe 11-15 Jahren mit 29 % relevant wurde. In den anderen Gruppen ist eine Adipositas nicht beschrieben (61).

Die deutliche Zunahme von Gallenblasensteinen bei Kindern und Jugendlichen während der letzten Jahre parallel mit der Zunahme der Adipositas läßt die Bedeutung des Faktors Adipositas erahnen (69).

#### **4.4. Diät und Entstehung von CCL**

Eine rasche Gewichtsreduktion stellt einen Risikofaktor der Lithogenese dar (74). Beim Fasten nimmt der Sättigungsindex der Galle und das Gallenblasenvolumen zu (7, 16, 46, 58, 73). Zusätzlich nimmt insbesondere bei fettarmer Kost die Gallenblasenmotilität ab (21). So ziehen stark kalorienarme Diäten (very low calorie diets – VLCD) aufgrund des niedrigen Fettgehalts der Nahrung eine Reduktion der Gallenblasenstimulation nach sich. So wurde auch beschrieben, daß im Gegensatz dazu eine Menge von 10 g Fett eine effiziente Entleerung der Gallenblase aufrecht erhält. Ebenfalls scheint eine Gabe von Ursodesoxycholsäure während einer VLCD eine protektive Rolle für die Entstehung von Gallensteinen zu spielen (22, 31).

#### **4.5. Diabetes mellitus Typ II, arterielle Hypertonie und CCL**

Es gibt einige Autoren, die sich mit dem Zusammenhang von Cholecystolithiasis und Diabetes mellitus beschäftigt haben. So zeigen Chapman et al eine Prävalenz für CCL bei Patienten mit Diabetes mellitus von 32,7 % im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Diabetes mellitus mit 20,8 % (13). Auch De Santis et al beschrieben ein signifikant höheres Vorkommen von CCL bei Patienten mit Diabetes mellitus als bei den Patienten ohne (17).

Pacchioni et al verglichen die Risikofaktoren Diabetes mellitus II und Adipositas in Bezug auf die Entwicklung von Gallensteinen. Diabetes mellitus II alleine zeigte keine so große Signifikanz für die Entstehung von Gallensteinen wie die Adipositas oder das Alter der Patienten – unabhängig davon, ob parallel ein Diabetes mellitus bestand oder nicht (54).

Eine aktuelle Studie befaßte sich mit dem Zusammenhang von Übergewicht (entsprechend einem BMI  $\geq$  25 mit 18 Jahren) und arterieller Hypertonie (> 95. Perzentile) bei Kinder zwischen 3 und 16 Jahren. Das relative Risiko für adipöse Kinder, auch an einer arteriellen Hypertonie zu erkranken, war signifikant. Insgesamt lag die Prävalenz für eine arterielle Hypertonie zwischen 23,9% und 33,8% für Jungen und zwischen 31,2 % und 41 % für Mädchen. Gemessen wurde in drei aufeinanderfolgenden Jahren. (25)



Sowie die Adipositas weltweit im Kindes- und Erwachsenenalter immer weiter zunimmt, werden auch Erkrankungen wie Diabetes mellitus II und arterielle Hypertonie weiter zunehmen. Hier sollte vor allem auf die Prävention unter Einbezug des gesamten sozialen Umfeldes das Augenmerk gelegt werden. (45)

#### **4.6. Familiäre Häufung der CCL**

Als zusätzlicher Risikofaktor für die Entstehung einer Cholecystolithiasis wird in der Literatur unter anderem die familiäre Prädisposition diskutiert. So wird von Kratzer et al bei einem unselektionierten Kollektiv von 1116 Erwachsenen die Anzahl der Probanden mit positiver Familienanamnese bei 11 % angesiedelt (39). Gilat et al beschreiben sogar eine familiäre Prädisposition von 20,5 % an einem Kollektiv von 171 Probanden (27).

Eine weitere Studie im deutschen Raum schlüsselte die Familienanamnese nach Altersklassen auf. So war die Differenz der Gruppe Patienten mit Gallensteinen und mit positiver Familienanamnese im Vergleich zur Kontrollgruppe in den Altersklassen 15 – 64 Jahren hochsignifikant, in der Altersklasse 65 – 74 signifikant und nicht signifikant in den Altersklassen unter 15 und über 75 Jahren. (53)

#### **4.7. Weibliches Geschlecht und Entstehung von CCL**

Da für die höhere Gallensteinprävalenz im Erwachsenenalter bei Frauen eine stärkere Cholesterinsättigung der Galle durch Östrogene verantwortlich gemacht wird (6), spielt der Risikofaktor Geschlecht für präpubertäre Kinder keine große Rolle (56). Bei den intra- und postpubertären Gallensteinträgern im vorliegenden Kollektiv war die Gallensteinprävalenz bei Mädchen mit 2,9 % (8/275) deutlich höher als die der Jungen mit 0,9 % (2/218). Im Gegensatz zu unseren Daten wird in verschiedenen retrospektiven Analysen ein relativ ausgeglichenes Verhältnis von Gallensteinen bei Mädchen zu Jungen (1,4 : 1 bis 2 : 3) angegeben (30, 43, 56). Allerdings handelt es sich dabei um retrospektive Analysen über Fälle aus jeweils nur einer Institution oder Land, denen jeweils stark unterschiedliche Kollektive zugrunde lagen. Bei Lugo-Vicente waren von 83 Kindern und

Jugendlichen, die sich einer CCE unterzogen 76 % weiblich (47). Auch unterscheidet sich die Zusammensetzung der Steine je nach Alter der Kinder (32, 61), was vermutlich den Einfluß verschiedenartiger Risikofaktoren widerspiegelt. Als ein Risikofaktor wird unter anderem die Einnahme von oralen Kontrazeptiva angesehen. In der Studie von Schweizer et al nahmen 21 % der Kinder im Alter von 11 – 15 Jahren mit CCL Kontrazeptiva ein (61).

#### **4.8. Therapie der CCL im Kindes- und Jugendalter**

Die Indikation zur Cholecystektomie im Kindes- und Jugendalter wird - ähnlich wie beim Erwachsenen – nur beim Auftreten einer Beschwerdesymptomatik gestellt. Allerdings werden auch weitere Behandlungsmethoden diskutiert, so die Therapie mit Ursodeoxycholsäure. (62, 65, 67) Hierzu ist zu sagen, daß gute Ergebnisse einer solchen Therapie von der Menge der Gallensteine als auch deren Größe und Zusammensetzung abhängt. Stawarski et al beschreiben anhand eines Kollektivs von 112 Kindern mit Gallensteinen, von denen 41 mit Ursodeoxycholsäure behandelt wurden, daß nicht-kalzifizierende Steine einer Größe  $< 5$  mm sich öfters auflösten als Steine mit einer Größe  $> 10$  mm (62).

## **5. Zusammenfassung**

Die vorliegende Studie wurde von Februar 2000 bis Mai 2001 in der Fachklinik für Kinder und Jugendliche Hochried in Murnau mit Beteiligung der Universitäts-Kinder- und Poliklinik der Universität Ulm, der Abteilung Innere Medizin I der Universität Ulm und der Klinik Hochried in Murnau durchgeführt.

Ziel der Studie war es festzustellen, inwieweit eine Korrelation zwischen Adipositas und einer Cholecystolithiasis (CCL) im Kindes- und Jugendlichenalter besteht.

Untersucht wurden 637 Kinder und Jugendliche mittels einer Oberbauchsonographie und Abnahme von Serum- und Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA)-Monovetten. Diese wurden im Anschluß portioniert und zur Bestimmung der Laborparameter auf die beteiligten Labore verteilt.

Zur Evaluation von verschiedenen Risikofaktoren für die Entstehung einer CCL im Kindes- und Jugendalter wurde gemeinsam mit den Probanden und Eltern ein ausführlicher Fragebogen ausgefüllt.

Von den 637 untersuchten Kindern und Jugendlichen unseres Kollektivs erfüllten 493 die Einschlußkriterien der vorliegenden Studie. Die Prävalenz für eine CCL lag bei 2 % bezogen auf das Gesamtkollektiv. Ebenfalls zeigt sich die Tendenz zum vermehrten Auftreten einer CCL bei adipösen postpubertären Mädchen. Bei 5 von 152 postpubertären Mädchen zeigte sich eine CCL, was einer Prävalenz von 3,3 % entspricht. Hier scheint eine weitere Erhebung an einem größeren Kollektiv mehr Aufschluß geben zu können.

Des Weiteren wäre bei dem zunehmenden Problem der Adipositas im Kindes- und Jugendalter von Interesse, inwieweit eine niedrig-kalorische Diät oder das Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ II einen Einfluß auf die Entstehung einer CCL im Kindes- und Jugendalter haben.

Die Indikation zur Cholecystektomie im Kindes- und Jugendalter basiert auf ähnlichen Kriterien wie beim Erwachsenen und muß bei asymptomatischer CCL

nicht routinemäßig erfolgen. Allerdings zeigt sich auch, daß die Cholecystektomie bei Kindern während der letzten 20 Jahre häufiger geworden ist.

Ebenfalls kann eine medikamentöse Therapie mit Ursodeoxycholsäure bei entsprechender Beschaffenheit der Gallensteine diskutiert werden.

Von den zehn Kindern mit CCL des vorliegenden Kollektivs waren zwei bereits cholecystektomiert. Die anderen acht Kinder, bei denen sonografisch eine CCL nachgewiesen wurde, waren zum Untersuchungszeitpunkt beschwerdefrei, so daß keine Therapie eingeleitet wurde.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Agnifili A, Gola P, Marino M, Carducci G, Mancini E, Verzaro R, Lotti R, Tollis G, Placidi S, Criscione S, Palermo P, Rizzo FM:  
Biliary lithiasis in childhood. A spectrum of diseases with different clinical significance during fetal life, childhood and adolescence.  
*Minerva Pediatr* 50: 127-136 (1998)
2. Al-Salem AH, Quaisruddin S:  
The significance of biliary sludge in children with sickle cell disease.  
*Pediatr Surg Int* 13: 14-16 (1998)
3. Attili AF, Carulli N, Roda E, Barbara B, Capocaccia L, Menotti A, Okoliksanyi L, Ricci G, Capocaccia R, Festi D, et al:  
Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis.  
*Am J Epidemiol* 141: 158-165 (1995)
4. Barbara L, Sama C, Morselli Labate AM, Taroni F, Rusticali AG, Festi D, Sapio C, Roda E, Banterle C, Puci A, et al:  
A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione Study.  
*Hepatology* 7: 913-917 (1987)
5. Bennion LJ, Grundy SM:  
Effects of obesity and caloric intake on biliary lipid metabolism in man.  
*J Clin Invest* 56: 996-1011 (1975)
6. Bergmann K von, Becker M, Leiss O:  
Biliary cholesterol saturation in non-obese women and non-obese men before and after puberty.  
*Eur J Clin Invest* 16: 531-535 (1986)

7. Bloch HM, Thornton JR, Heaton KW:  
Effect of fasting on the composition of gallbladder bile.  
*Gut* 21: 1087-1089 (1980)
8. Bortoff GA, Chen MY, Ott DJ, Wolfman NT, Routh WD:  
Gallbladder stones: imaging and intervention.  
*Radiographics* 20: 751-766 (2000)
9. Bruch SW, Ein SH, Rocchi C, Kim PC:  
The management of nonpigment gallstones in children.  
*J Pediatr Surg* 35: 729-732 (2000)
10. Btaiche IF, Khalidi N:  
Parenteral nutrition-associated liver complications in children.  
*Pharmacotherapy* 22: 188-211 (2002)
11. Callahan J, Haller JO, Cacciarelli AA, Slovis TL, Friedman AP:  
Cholelithiasis in Infants: Association with Total Parenteral Nutrition and Furosemide.  
*Radiology* 143: 437-439 (1982)
12. Carbajo Ferreira AJ, Urbaez Romero M, Medina Benitez E, Manzanares Lopes J, Urruzuno Telleria P, Moreno Villares JM, Gutierrez Junquera C, Espino Hernandez M:  
Biliary lithiasis in childhood.  
*An Esp Pediatr* 36: 281-284 (1992)
13. Chapman BA, Wilson IR, Frampton CM, Chisholm RJ, Stewart NR, Eager GM, Allan RB:  
Prevalence of gallbladder disease in diabetes mellitus.  
*Dig Dis Sci* 41: 2222-2228 (1996)

14. Christensen M, Wewer AV, Edvardsen L:  
Gallstones in children.  
*Ugeskr Laeger* 158: 6579-6583 (1996)
15. Danon YL, Dinari G, Garty BZ, Horodniceanu C, Nitzan M, Gruenbaum M:  
Cholelithiasis in children with immunoglobulin A deficiency: a new  
gastroenterologic syndrome.  
*J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2: 663-666 (1983)
16. Das JB, Poulos ND, Ansari GG:  
Biliary lipid composition and bile acid profiles during and after enteral fast  
or total parenteral nutrition in the rabbit.  
*J Pediatr Gastroenterol Nutr* 22: 85-91 (1996)
17. De Santis A, Attili AF, Ginanni Corradini S, Scafato E, Cantagalli A, De Luca  
C, Pinto G, Lisi D, Capocaccia L:  
Gallstones and diabetes: a case-control study in a free-living population  
sample.  
*Hepatology* 25: 787-790 (1997)
18. De Santis A, Paganelli R, Stefanoni R, Di Sabatino A, Angelico M:  
Prevalence of gallstones in patients with primary immunoglobulin deficiency.  
*Dig Dis Sci* 35: 716-720 (1990)
19. Dupuy R, Vallin J, Fabiani F :  
2 cases of Wilson's disease with hepatic precession in biliary lithiasis  
*Rev Int Hepatol* 19: 233-240 (1969)
20. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS:  
Childhood obesity : public health crisis, common sense cure.  
*Lancet* 360: 473-482 (2002)

21. Festi D, Colecchia A, Orsini M, Sangermano A, Sottili S, Simoni P, Mazzella G, Villanova N, Bazzoli F, Lapenna D, Petroni ML, Pavesi S, Neri M, Roda E:  
Gallbladder motility and gallstone formation in obese patients following very low caloric diets. Use it (fat) to lose it (well).  
*Int J Obes Relat Metab Disord* 22: 592-600 (1998)
22. Festi D, Colecchia A, Larocca A, Villanova N, Mazzella G, Petroni ML, Romano F, Roda E:  
Review: low caloric intake and gall-bladder motor function.  
*Aliment Pharmacol Ther* 14: 51-53 (2000)
23. Frelut ML, Navarro J:  
Obesity in the child.  
*Presse Med* 29: 572-577 (2000)
24. Friesen CA, Roberts CC:  
Cholelithiasis. Clinical Characteristics in Children. Case analysis and literature review.  
*Clin Pediatr (Phia)* 28: 294-298 (1989)
25. Fuiano N, Luciano A, Pilotto L, Pietrobelli A:  
Overweight and hypertension: longitudinal study in school-aged children.  
*Minerva Pediatr* 58: 451-459 (2006)
26. Gauthier BM, Hickner JM, Ornstein S:  
High prevalence of overweight children and adolescents in the Practice Partner Research Network.  
*Arch Pediatr Adolesc Med* 154: 625-628 (2000)
27. Gilat T, Feldman C, Halpern Z, Dan M, Bar-Meir S:  
An increased familial frequency of gallstones.  
*Gastroenterology* 84: 242-246 (1983)



28. Goswami RP, Banerjee D, Shah D:  
Cholelithiasis in a child – an unusual presentation of Wilson’s disease.  
*J Assoc Physicians India* 49: 1118-1119 (2001)
29. Hanis CL, Hewett-Emmett D, Kubrusly LF, Maklad MN, Douglas TC, Mueller WH, Barton SA, Yoshimaru H, Kubrusly DB, Gonzales R, et al:  
An ultrasound survey of gallbladder disease among Mexican Americans in Starr County, Texas: frequencies and risk factors.  
*Ethn dis* 3: 32-43 (1993)
30. Henschke CI, Teele RL:  
Cholelithiasis in Children: Recent Observations.  
*J Ultrasound Med* 2: 481-484 (1983)
31. Heshka S, Spitz A, Nunez C, Fittante AM, Heymsfield SB, Pi-Sunyer FX:  
Obesity and risk of gallstone development on a 1200 kcal/d (5025 Kj/d) regular food diet.  
*Int J Obes Relat Metab Disord* 20: 450-454 (1996)
32. Holcomb GW, Holcomb GW:  
Cholelithiasis in infants, children, and adolescents.  
*Pediatr Rev* 11: 268-274 (1990)
33. Honore LH:  
Cholesterol Cholelithiasis in adolescent females. Its Connection With Obesity, Parity, and Oral Contraceptive Use – A Retrospective Study of 31 Cases.  
*Arch Surg* 115: 62-64 (1980)
34. Jørgensen T:  
Prevalence of gallstones in a Danish population.  
*Am J Epidemiol* 126: 912-921 (1987)

35. Kächele V, Wabitsch M, Hay B, Pfeiffer MM, Adler G, Kratzer W:  
Cholezystolithiasis bei Kindern und Jugendlichen.  
*Monatsschr. Kinderheilkd* 148: 600-604 (2000)
36. Karayalcin G, Hassani N, Abrams M, Lanzkowsky P:  
Cholelithiasis in Children With Sickle Cell Disease.  
*Am J Dis Chil* 133: 306-307 (1979)
37. Kejariwal D:  
Cholelithiasis associated with haemolytic-uraemic syndrome.  
*World J Gastroenterol* 12: 2291-2292 (2006)
38. Klar A, Branski D, Akerman Y, Nadjari M, Berkun Y, Moise J, Shazberg G,  
Revel-Vilk S, Israeli T, Katz G, Levy A, Ami AB, Hurvitz H:  
Sludge ball, pseudolithiasis, cholelithiasis and choledocholithiasis from  
intrauterine life to 2 years: a 13-year follow-up.  
*J Pediatr Gastroenterol Nutr* 40: 477-480 (2005)
39. Kratzer W, Kächele V, Mason RA, Hill V, Hay B, Haug C, Adler G, Beckh K,  
Muche R:  
Gallstone Prevalence in Germany: the Ulm Gallbladder Stone Study.  
*Dig Dis Sci* 43: 1285-1291 (1998)
40. Kratzer W, Mason RA, Kächele V:  
Prevalence of gallstones in sonographic surveys worldwide.  
*J Clin Ultrasound* 27: 1-7 (1999)
41. Kratzer W, Kron M, Hay B, Pfeiffer MM, Kächele V:  
Prävalenz der Cholezystolithiasis in Süddeutschland – eine sonographische  
Untersuchung an 2.498 Personen einer ländlichen Bevölkerung.  
*Z Gastroenterol* 37: 1157-1162 (1999)

42. Kromeyer-Hauschild K, Zellner K, Jaeger U, Hoyer H:  
Prevalence of overweight and obesity among school children in Jena  
(Germany).  
*Int J Obes Relat Metab Disord* 23: 1143-1150 (1999)
43. Kumar R, Nguyen K, Shun A:  
Gallstones and common bile duct calculi in infancy and childhood.  
*Aust N Z J Surg* 70: 188-191 (2000)
44. Lachmann BS, Lazerson J, Starshak RJ, Vauchters FM, Werlin SL:  
The Prevalence of Cholelithiasis in Sickle Cell Disease as Diagnosed by  
Ultrasound and Cholecystography.  
*Pediatrics* 64: 601-603 (1979)
45. Libman IM, Arslanian SA:  
Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes in Youth.  
*Horm Res* 67: 22-34 (2006)
46. Liddle RA, Goldstein RB, Saxton J:  
Gallstone formation during weight-reduction dieting.  
*Arch Intern Med* 149: 1750-1753 (1989)
47. Lugo-Vincente HL:  
Trends in management of gallbladder disorders in children.  
*Pediatr Surg Int* 12: 348-352 (1997)
48. Martinez JA:  
Obesity in young Europeans: genetic and environmental influences.  
*Eur J Clin Nutr* 54: 56-60 (2000)
49. Mathus-Vliegen EM, Van Ierland-Van Leeuwen ML, Terpstra A:  
Determinants of gallbladder kinetics in obesity.  
*Dig Dis Sci* 49: 9-16 (2004)

50. Matos C, Avni EF, Van Gansbeke D, Pardou A, Struyven J:  
Total parenteral nutrition (TPN) and gallbladder disease in neonates.  
Sonographic assesement.  
*J Ultrasound Med* 6: 243-248 (1987)
51. Melnik TA, Rhoades SJ, Wales KR, Cowell C, Wolfe WS:  
Overweight school children in New York city: prevalence estimates and  
characteristics.  
*Int J Obes Relat Metab Disord* 22: 7-13 (1998)
52. Müller H, Greiner P, Brandis M:  
Gallensteine im Säuglingsalter.  
*Monatsschr Kinderheilkd* 142: 603-608 (1994)
53. Nurnberg D, Berndt H, Pannwitz H:  
Familial incidence of gallstones.  
*Dtsch Med Wochenschr* 114: 1059-1063 (1989)
54. Pacchioni M, Nicoletti C, Caminiti M, Calori G, Curci V, Camisasca R,  
Pontrioli AE:  
Association of obesity and type II diabetes mellitus as a risk factor for  
gallstones.  
*Dig Dis Sci* 45: 2002-2006 (2000)
55. Palasciano G, Portincasa P, Vinciguerra V, Velardi A, Tardi S,  
Baldassarre G, Albano O:  
Gallstone prevalence and gallbladder volume in children and adolescents:  
an epidemiological ultrasonographic survey and relationship to body mass  
index .  
*Am J Gastroenterol* 84: 1378-1382 (1989)
56. Reif S, Sloven DG, Lebenthal E:  
Gallstones in children. Characterization by age, etiology, and outcome.  
*Am J Dis Chil* 145: 105-108 (1991)

57. Rosenfield N, Grand RJ, Watkins JB, Ballantine TVN, Levey RH:  
Cholelithiasis and Wilson disease.  
*J Pediatr* 92: 210-213 (1978)
58. Roslyn JJ, Berquist WE, Pitt HA, Mann LL, Kangaroo H, DenBesten L,  
Ament ME:  
Increased Risk of Gallstones in Children Receiving Total Parenteral  
Nutrition.  
*Pediatrics* 71: 784-789 (1983)
59. Ruibal Francisco J, Aleo Lujan E, Alvarez Mingote A, Pintero Martinez E,  
Gomez Casares R:  
Childhood cholelithiasis. Analysis of 24 patients diagnosed in our  
department and review of 123 cases published in Spain.  
*An Esp Pediatr* 54: 120-125 (2001)
60. Schonfeld-Warden N, Warden CH:  
Pediatric obesity. An overview of etiology and treatment.  
*Pediatr Clin North Am* 44: 339-361 (1997)
61. Schweizer P, Lenz MP, Kirschner HJ:  
Pathogenesis and symptomatology of cholelithiasis in childhood. A  
prospective study.  
*Dig Surg* 17: 459-467 (2000)
62. Stawarski A, Iwanczak B, Iwanczak F:  
Predisposing factors and results of pharmacological treatment using  
ursodeoxycholic acid of gallbladder stones in children.  
*Pol Merkuriusz Lek* 20: 199-202 (2006)
63. Stern RC, Rothstein FC, Doerschuk CF:  
Treatment and prognosis of symptomatic gallbladder disease in patients  
with cystic fibrosis.  
*J Pediatr Gastroenterol Nutr* 5: 35-40 (1986)

64. Tanner JM:  
Growth and maturation during adolescence.  
*Nutr Rev* 39: 43-55 (1981)
65. Tomida S, Abei M, Yamaguchi T, Matsuzaki Y, Shoda J, Tanaka N, Osuga T:  
Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis.  
*Hepatology* 30: 6-13 (1999)
66. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ, Campbell SM, Johnson CL:  
Overweight prevalence and trends for children and adolescents. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991.  
*Arch Pediatr Adolesc Med* 149: 1085-1091 (1995)
67. Tuncer I, Harman M, Mercan R, Ozturk M, Arslan I, Meral C, Turkdogan MK:  
The effects of ursodeoxycholic acid alone and ursodeoxycholic acid plus low-dose acetylsalicylic acid on radiolucent gallstones.  
*Turk J Gastroenterol* 14: 91-96 (2003)
68. Waldhausen JH, Benjamin DR:  
Cholecystectomy is becoming an increasingly common operation in children.  
*Am J Surg* 177: 364-367 (1999)
69. Wang G, Dietz WH:  
Economic Burden of Obesity in Youths Aged 6 to 17 Years: 1979-1999.  
*Pediatrics* 109: E81-1 (2002)
70. Wardle J, Brodersen NH, Cole TJ, Jarvis MJ, Boniface DR:  
Development of adiposity in adolescence: five year longitudinal study of an ethnically and socioeconomically diverse sample of young people in Britain.  
*BMJ* 332: 1130-1135 (2006)

71. Wendtland-Born A, Wiewrodt B, Bender SW, Weitzel D:  
Prävalenz von Gallensteinen in der Neugeborenenperiode.  
*Ultraschall in Med* 18: 80-83 (1997)
72. Wesdorp I, Bosman D, de Graaff A, Aronson D, van der Blij F, Taminiou J:  
Clinical presentations and predisposing factors of cholelithiasis and sludge  
in children.  
*J Pediatr Gastroenterol Nutr* 31: 411-417 (2000)
73. Whittington PF, Black DD:  
Cholelithiasis in premature infants treated with parenteral nutrition and  
furosemide.  
*J Pediatr* 97: 647-649 (1980)
74. Wudel LJ, Wright JK, Debelak JP, Allos TM, Shyr Y, Chapman WC:  
Prevention of gallstone formation in morbidly obese patients undergoing  
rapid weight loss: results of a randomized controlled pilot study.  
*J Surg Res* 102: 50-56 (2002)

## **7. Danksagung**

Für die Überlassung meiner Promotionsarbeit in der Abteilung Innere Medizin I der Universität Ulm möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. G. Adler bedanken.

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn PD Dr. W. Kratzer, meinem Doktorvater und Betreuer. Ohne seine große Hilfe und Unterstützung - sowohl bei der praktischen Durchführung der Untersuchungen als auch bei der schriftlichen Ausführung meiner Arbeit – hätte diese Dissertation nicht in dieser Form entstehen können.

Ein herzlicher Dank geht auch an Herrn Prof. Dr. M. Wabitsch der Universitäts-Kinderklinik Ulm, der die Untersuchungen mitbetreute und mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ebenfalls möchte ich mich für die große Unterstützung der Mitarbeiter der Fachklinik für Kinder und Jugendliche Hochried in Murnau unter Leitung von Herrn Chefarzt Dr. H. Mayer bedanken.

Für die Auswertung der statistischen Daten geht ein großer Dank an Frau B. Hay und Herrn Prof. Dr. R. Muche der Abteilung Biometrie und Medizinische Dokumentation.

Zuletzt bedanke ich mich bei meinen Mitdoktorandinnen Marina Resch und Dorothee Thiere für die gute und immer fröhliche Zusammenarbeit sowie bei Thomas Nücker und Elmar Hoppach für die tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung von Tabellen und Schaubildern.



## 8. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Alexandra Lydia Keßler  
Geburtsdatum: 18. November 1975  
Geburtsort: Konstanz, Deutschland  
Familienstand: ledig  
Beruf: Assistentsärztin

### Schulausbildung

1982-1986 Grundschule Sipplingen  
1986-1993 Gymnasium Überlingen  
1993-1995 Schule Schloß Salem,  
Kollegstufe Spetzgart, Überlingen  
(Abitur 1995, Leistungskurse: Englisch, Geschichte)

### Studium

1995-2002 Studium der Medizin, Universität Ulm  
März 1998 Ärztliche Vorprüfung  
August 1999 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
März 2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
Oktober 2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Praktisches Jahr

Oktober 2001-Februar 2002 Department of Internal Medicine C,  
Rambam Medical Center, Haifa, Israel  
Februar-März 2002 Department of General Surgery,  
Rambam Medical Center, Haifa, Israel  
April-Mai 2002 Abteilung Chirurgie, Bundeswehrkrankenhaus Ulm  
Mai-August 2002 Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin,  
Bundeswehrkrankenhaus Ulm

### AIP und Assistenzzeit

seit Juni 2002 Abteilung Chirurgie, Virngrundklinik Ellwangen