

Aus der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
(Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Wolfram Trudo Knoefel)

Postoperatives Cholelithiasis-Risiko bei vagotomierten gastralen und  
ösophagealen Malignompatienten

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin  
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Michail Petsas

2005

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Dekan

Referentin: Prof. Dr. Möslein-Wagner

Korreferent: Prof. Dr. Wettstein

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>4</b>
1.1	Epidemiologie der Cholecystolithiasis .....	4
1.2	Anatomische Verhältnisse der Gallenblase .....	4
1.3	Anatomie der extrahepatischen Gallenwege .....	5
1.4	Physiologie der Gallenblase und enterohepatischer Kreislauf .....	6
1.5	Gallenblasensteine .....	7
1.6	Entstehung von Gallensteinen .....	8
1.7	Generelle Risikofaktoren für die Entstehung von Gallensteinen .....	9
1.8	Prävalenz der Cholecystolithiasis .....	10
1.9	Definition der Vagotomie .....	12
1.10	Historische Entwicklung der Vagotomie .....	12
1.11	Vagotomie und Cholelithiasis: Überblick früherer Untersuchungen .....	13
1.12	Ösophageale und gastrale Karzinome .....	15
1.13	Rekonstruktionen nach Roux-Y und Longmire-Gütgemann .....	19
1.14	Zielsetzung der klinischen Studie .....	20
<b>2</b>	<b>Material und Methodik</b> .....	<b>22</b>
2.1	Studiendesign und Studiendauer .....	22
2.2	Patientenkollektivbildung und Ausschlusskriterien .....	22
2.3	Gruppenbildung aus dem Patientenkollektiv .....	23
2.4	Follow-up-Untersuchungen .....	24
2.5	Statistische Analysen .....	25
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
3.1	Ergebnisse der Patientenkollektivbildung .....	26
3.2	Ergebnisse der Gruppeneinteilung nach OP-Verfahren .....	26
3.3	Altersstatistik des Patientenkollektivs .....	28
3.4	Häufigkeit von Gallensteinen im Kollektiv .....	28
3.5	Gallensteine und OP-Verfahren .....	29
3.6	Gallensteine und Duodenalpassage .....	30
3.7	Gallensteine und Geschlecht .....	31
3.8	Gallensteine und Lebensalter .....	32
3.9	Gallensteine und Tumor-Entität .....	33
3.10	Gallensteine und Nachuntersucher .....	34
3.11	Gallensteine und follow-up-Intervall .....	35
3.12	Gallensteine und Lokalisation des Tumors .....	36
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>37</b>
4.1	Untersuchungsmethode und Zusammensetzung des Patientenkollektivs .....	37
4.2	Postoperatives Cholelithiasis-Risiko nach OP-Verfahren .....	38
4.3	Postoperatives Cholelithiasis-Risiko nach Zustand der Duodenalpassage .....	39
4.4	Postoperatives Cholelithiasis-Risiko nach Tumorentität und Tumorlokalisierung .....	39
4.5	Postoperatives Cholelithiasis-Risiko nach Länge des follow-up Intervalls .....	39
4.6	Gallensteininzidenz im Patientenkollektiv in Relation zur Normalpopulation .....	40
4.7	Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen und Empfehlungen .....	42
<b>5</b>	<b>Literaturliste</b> .....	<b>43</b>
<b>6</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>47</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>48</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie der Cholecystolithiasis

Die häufigste Erkrankung der Gallenblase ist die Cholecystolithiasis. Man schätzt, dass in den westlichen Industrienationen mindestens 20% der Frauen und mindestens 8% der Männer Gallensteine haben. Mit höherem Lebensalter nimmt die Häufigkeit von Gallensteinen bei Männern und Frauen zu. Die meisten Steine sind klinisch stumm, nur 10% der Steinträger entwickeln innerhalb von fünf Jahren klinische Symptome wie Ikterus, Koliken oder Entzündungen. Von diesen Patienten muss jeder zweite chirurgisch behandelt werden [56].

Im Zusammenhang mit Gastrektomien ist in der Vergangenheit ein Anstieg der Gallensteinerkrankungen beobachtet worden. Dieser Anstieg wird unmittelbar auf die Durchtrennung des Nervus vagus, der auch die Gallenblase innerviert, zurückgeführt. Eine grosse Zahl von Veröffentlichungen beschäftigen sich mit dem Vergleich vagotomierter und nicht vagotomierter Patienten mit dem Grundtenor, dass Vagotomierte ein höheres Gallenstein-Erkrankungsrisiko tragen als vergleichbare Kontrollgruppen.

In der vorliegenden Studie sollten Patienten der letzten 15 Jahre (1986-2001), die einen Magen- bzw. Ösophagustumor hatten und in der Chirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt wurden, unter der Fragestellung einer postoperativen Gallensteinentwicklung nach vorangegangener trunkulärer Vagotomie nachuntersucht werden. Dabei sollte ebenfalls ein möglicher Einfluss der Duodenalpassage auf die Gallensteinentwicklung entsprechend der angewandten Rekonstruktionvariante beurteilt werden.

## 1.2 Anatomische Verhältnisse der Gallenblase

Die Gallenblase ist ca. 9 cm lang und hat ein durchschnittliches Füllvolumen von 50 ml. Sie ist mit der Unterseite der Leber verwachsen und liegt kranial des Colon transversum, in direkter Nachbarschaft des Bulbus duodeni. Aufgrund dessen können pathologische Prozesse der Gallenblase wie z.B. Infektionen die umgebenden Organe in Mitleidenschaft ziehen.

Die Gallenblase gliedert sich in den Fundus, Körper und Hals. Der sich verjüngende Hals geht in den Ductus cysticus über, der in den Ductus choledochus mündet.

Dabei ist der Ductus cysticus mit spiralig laufenden Schleimhautfalten (Plica spiralis Heisteri) ausgekleidet, welche sowohl den Abfluss der Galle aus der Gallenblase als auch die Füllung ventilartig regulieren.

Die Gallenblase ist histologisch in drei Schichten gegliedert:

- 1) **Schleimhaut**, mit einschichtig hochprismatischem Epithel mit schmalem Bürstensaum an der luminalen Zelloberfläche. Im Epithelverband befinden sich Hauptzellen und enterochromaffine Zellen, die in der Lage sind, das Gallenblasensekret einzudicken.
- 2) **Muskelschicht**, mit scherengitterartig angeordneten Muskelspiralen, die die Kontraktion und somit die geregelte Entleerung der Gallenblase steuern.
- 3) **Adventitia (Peritoneum)**, die den Gallenblasenkorpus an die Unterseite der Leber heftet und eine Verbindung mit dem Peritoneum herstellt, welche den Schmerz bei Entzündung als lokalen Peritonismus erklärt.

Die Gallenblase wird über die A. cystica mit Blut versorgt. Der venöse Abfluss erfolgt über die V. cystica in die Pfortader, ihre Lymphgefäße ziehen zu den Lymphknoten der Leberpforte.

Obwohl die Gallenblase modulatorische Impulse aus dem Sympathikus und Parasympathikus über den Plexus hepaticus erhält, ist der wesentliche Stimulus für die Gallenblasenkontraktion das Hormon Cholecystokinin.

Cholecystokinin wird in den I- bzw. E-Zellen des Dünndarms und vor allem des mittleren Duodenums produziert. Es fördert die Enzymsekretion des Pankreas, die Entleerung der Gallenblase sowie die Darmperistaltik. Auch auf die Schrittmacherfrequenz des distalen Magens wirkt es sich beschleunigend aus [50].

### 1.3 Anatomie der extrahepatischen Gallenwege

Der rechte und linke Ductus hepaticus verlassen die Leber über die Leberpforte und vereinigen sich zum Ductus hepaticus communis. Dieser vereinigt sich mit dem aus der Gallenblase kommenden Ductus cysticus zum Ductus choledochus.

Der Ductus choledochus mündet über die Papilla duodeni major ins Duodenum. Der normale Durchmesser des Gallenganges beträgt im Operationssitus 0,5 - 1,5 cm, grössere Durchmesser gelten als pathologisch.

Die Papilla duodeni major ist eine funktionelle Stenose, die sich beim Abgang von Gallensteinen verschliessen und zu klinischen Symptomen wie Kolik und Ikterus führen kann [56].

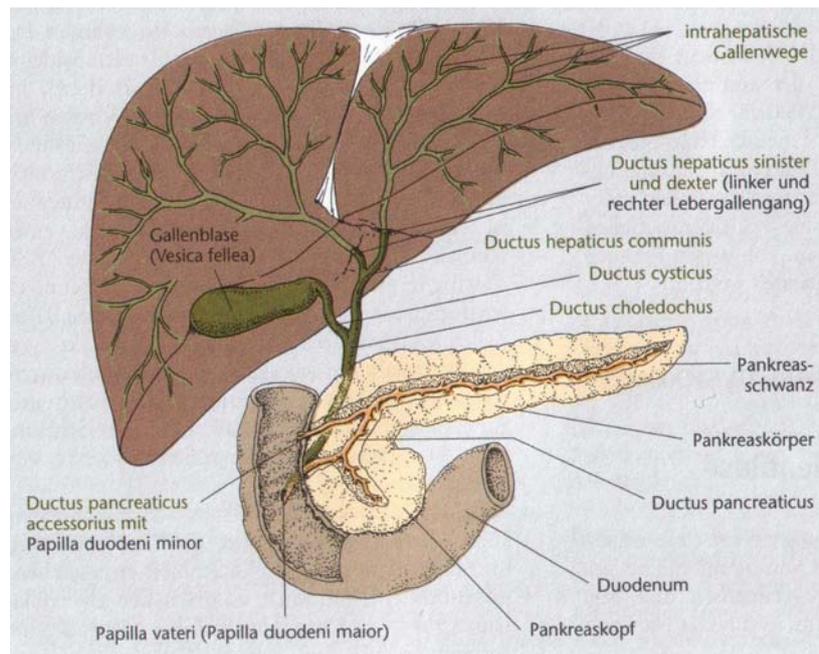


Abb.1: Anatomie der extrahepatischen Gallenwege [50].

#### 1.4 Physiologie der Gallenblase und enterohepatischer Kreislauf

Die Gallenblase füllt sich bei Nahrungskarenz über den Ductus cysticus, konzentriert die Galle und gibt sie während der Nahrungsaufnahme ins Duodenum ab.

Die Entleerung der Gallenblase erfolgt durch die Kontraktion der Wandmuskulatur, welche einerseits durch das von den endokrinen Zellen der Darmwand produzierte Hormon Cholecystokin-Pancreozymin (CKK) und andererseits durch Acetylcholin aus parasympathischen Fasern des Nervus vagus angeregt wird. Die Galle emulgiert die mit der Nahrung aufgenommenen Fette und macht sie den fettspaltenden Enzymen besser zugänglich. Sie muss sich vollständig entleeren können, um die Bildung von Gallengriess und Debris zu verhindern, welche die Steinbildung begünstigen.

Die Gallensäuren werden, nachdem sie ihre Aufgabe bei der Fettverdauung erfüllt haben, vom Darm wieder aufgenommen. Nur etwa 4% gehen mit dem Stuhl verloren, die übrigen 96% gelangen zurück zur Leber. Die Gallensäuren kreisen also im enterohepatischen Kreislauf zwischen dem Darm und der Leber.

Es hat sich gezeigt, dass die Lebensqualität der Patienten nach Cholecystektomie kaum beeinträchtigt wird. Nach ihrer Entfernung kommt es zu einem ständigen Fluss von kleinen Gallenmengen ins Duodenum. Dies reicht für eine befriedigende Verdauungsleistung aus, solange der Patient auf fettreiche Mahlzeiten verzichtet.

Bei entzündlichen Erkrankungen des Darms wie Morbus Crohn oder auch nach einer operativen Entfernung grösserer Darmabschnitte ist die Wiederaufnahme der Gallensäuren durch den Darm gestört, so dass die Gallensäuren über den Stuhl ausgeschieden werden. Die Leber kann diesen Verlust nicht ausgleichen, so dass der Anteil der Gallensäuren in der Galle sinkt [50], [55].

## 1.5 Gallenblasensteine

Gallenblasensteine sind der häufigste Organbefund bei Oberbauchbeschwerden. Zwei Drittel aller Steinträger leiden nie oder nur sehr selten an Symptomen. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein stummer Stein eine operationspflichtige Symptomatik entwickelt beträgt 1% pro Jahr.

Man unterscheidet anhand ihrer Zusammensetzung grundsätzlich 3 Arten von Gallensteinen:

1. Cholesterinsteine bestehen zu über 70% aus Cholesterin. In den westlichen Industrieländern bilden sie die häufigste Form der Gallensteine (etwa 80%). Sie sind gelb und können Kirschgrösse erreichen.

2. Etwa 20% der Gallensteine sind so genannte Pigment- oder Bilirubinsteine. Sie enthalten im Kern meist Cholesterin, an das sich Gallenfarbstoff (Bilirubin) anlagert. Sie sind in der Regel etwa sandkorngross und treten in grösseren Mengen auf. Ihre Farbe ist braun bis schwarz und ihre Konsistenz weich und bröckelig.

3. Sowohl Cholesterin- als auch Pigmentsteine können aufgrund von entzündlichen Prozessen verkalken. Dabei entsteht eine Mischung aus Cholesterin, Pigment und Kalk als so genannter Kombinationsstein. Der Anteil an Cholesterin bei diesen Steinen beträgt zwischen 30 und

70%. Sie sind häufig vielfarbig und hart. Ca. 20% der Patienten sind von einer Verkalkung der Gallensteine im Verlauf der Erkrankung betroffen [50], [55].



Abb.2: Gallenblasensteinarten [50].

Tab. 7.7: Gallensteine				
	Cholesterinsteine	gemischte Steine	schwarze Pigmentsteine	braune Pigmentsteine
Zusammensetzung	Cholesterin	Cholesterin (> 80 %) und Pigment	Bilirubinpigment < 25 % Cholesterin	Kalziumbilirubin < 25 % Cholesterin
Morphologie	Solitärsteine, glatte Oberfläche, kristallin, Bruchfläche radiär strahlig.	multiple Steine, höckrige Oberfläche, auf der Bruchfläche jahresringartiges Muster	schwarz, multipel, hart	weich, zerbrechlich
Häufigkeit	80 %		20 %	
Wichtigste Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adipositas</li> <li>• weibliche Geschlechtshormone</li> <li>• Ileumerkrankung</li> <li>• höheres Alter</li> <li>• Gallenblasenhypokontraktibilität</li> <li>• Therapie mit Clofibrat</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• genetische Faktoren</li> <li>• chronische Hämolyse</li> <li>• Leberzirrhose</li> <li>• höheres Alter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Gallenblaseninfektion: Hydrolyse des konjugierten Bilirubins</li> <li>• Assoziation mit sklerosierender Cholangitis</li> </ul>
Röntgendichte	15 %		60 %	60 %
Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akut bei nachgewiesenem Stein im Gallengang</li> <li>• im Intervall (ca 6–8 Wochen) nach Gallenkolik und weiteren Steinen in der Gallenblase oder bei rezidivierenden Entzündungen</li> </ul>		wie bei Cholesterinsteinen	Galle oft nicht steril, evtl. Cholezystektomie zur Fokussanierung sonst, linke Spalte Cholesterinsteine

Tab.1: Gallensteinarten-Übersicht [50]

## 1.6 Entstehung von Gallensteinen

Cholesterin kann mit Hilfe der Gallensäuren auch in einer sehr hohen Konzentration in Lösung gehalten werden. Kommt es jedoch zu einem relativen Übergewicht an Cholesterin, dann steigt das Risiko einer Steinbildung. Aus diesem Grund führt pathogenetisch entweder eine gesteigerte Cholesterinproduktion oder ein Verlust von Gallensäuren zur Entstehung von Gallensteinen. Im Normalfall beträgt das Verhältnis von Gallensäuren zu Cholesterin in der

Galle 20:1. Sinkt dieses Verhältnis auf unter 13:1, bleibt das Cholesterin nicht mehr gelöst, sondern fällt aus. Darüber hinaus bewirkt eine erhöhte Konzentration der Muzine, die in den Gallenwegen produziert werden, eine verstärkte Ausfällung von Cholesterin in der Galle. Auf diese Weise entstehen Mikrokristalle, die unter dem Einfluss weiterer Faktoren wie einer verzögerten Gallenblasenentleerung zu den besagten Gallensteinen heranwachsen können. Pigmentsteine sind wesentlich seltener als Cholesterinsteine. Ein Risikofaktor für die Entstehung von schwarzen Bilirubinpigmentsteinen ist z.B. eine chronische Hämolyse, die mit einer erhöhten Ausscheidung von konjugiertem und unkonjugiertem Bilirubin einhergeht. Braune Pigmentsteine entstehen durch bakterielle Hydrolyse von konjugiertem zu unkonjugiertem Bilirubin [50].

#### 1.7 Generelle Risikofaktoren für die Entstehung von Gallensteinen

**Adipositas:** Eine Verschiebung des Cholesterin/Gallensäureverhältnisses durch erhöhte biliäre Cholesterinsekretion steigert bei einem Übergewicht von 20% das Erkrankungsrisiko auf das Doppelte.

**Weibliches Geschlecht:** Östrogene erhöhen die Lipoproteinrezeptorzahl in der Leber, wodurch vermehrt Cholesterin aus der Nahrung resorbiert wird. Gleichzeitig senken Östrogene den Gallensäurenpool. Frauen erkranken etwa 2-3 mal häufiger an Gallensteinen als Männer.

**Ileumerkrankungen:** Alle Erkrankungen, die den enterohepatischen Kreislauf stören und zum Verlust von Gallensäuren führen.

**Erhöhtes Alter:** Im Alter sinkt die Konzentration der Gallensäuren und die Exkretion von Cholesterin steigt.

**Hypokontraktilität der Gallenblase:** Während der Schwangerschaft, während langer parenteraler Ernährung oder während des Fastens sowie bei Neuropathie durch Diabetes mellitus kommt es zu verminderten Kontraktionen der Gallenblase, so dass die Galle allmählich eindickt und Gallengriess (Sludge) ausfällt [50], [56].

**Genetische Faktoren:** Neuere molekulargenetische Aspekte der Gallensteinentstehung ergaben sich durch Untersuchungen an Inzuchtmausstämmen. Dabei wurden bisher mehr als

20 Gallenstein (Lith)-Gene identifiziert. Beim Menschen konnten 6 Gallenstein kandidatengene identifiziert werden [12]. Ein für die Cholesterincholelithiasis möglicher genetischer Risikofaktor ist das Apolipoprotein-E-Gen, welches bei Patienten mit Gallensteinen und ApoE4-Isoformen zu einer grösseren Zahl von Gallensteinen mit gleichzeitig erhöhtem Cholesteringehalt führt [28],[36]. Weitere Genpolymorphismen der Phospholipid-Flippase (ABCB4), des Cholesterinester-Transferproteins (CETP), der Cholesterin-7 $\alpha$ -Hydroxylase (CYP7A1) und des ilealen Gallensäuretransporters (SLC10A2) korrelieren mit dem Auftreten von Gallensteinen, wobei das SLC10A2-Gen gehäuft bei Patienten mit schwarzen Pigmentgallensteinen beobachtet wurde und als genetischer Risikofaktor für die Entstehung von Pigmentgallensteinen einzustufen ist [9], [12], [36].

#### 1.8 Prävalenz der Cholecystolithiasis

Epidemiologische Untersuchungen zur Prävalenz der Cholelithiasis sind in den letzten 3 Jahrzehnten nahezu weltweit durchgeführt worden. Die technologische Weiterentwicklung der hochauflösenden diagnostischen bildgebenden Verfahren (Sonografie) hat hierbei einen bedeutenden Einfluss erlangt. Ultraschalluntersuchungen zur Befundung der Gallenblase gelten heute als Methode der ersten Wahl [5].

Die Einfachheit der Anwendung im Vergleich zu bis dato etablierten Verfahren (z.B. orales Cholecystogramm) hat zu einer Herabsetzung der Indikationsschwelle und somit zu mehr Untersuchungen und entsprechend mehr - auch zufällig - positiven Befunden geführt. In diesem Zusammenhang ist festzustellen, dass die Prävalenzzahlen vergangener Untersuchungen immer in Relation zur angewandten Untersuchungsmethode, der Untersuchungsgruppe und deren ethnischer Zusammensetzung zu sehen sind [10]. Zunächst galt die Framingham - Studie aus dem Jahr 1966 mit einer Gallensteininzidenz von 3,9% als Referenz, doch bald zeigten sich weltweit z.T. deutlich abweichende Ergebnisse [17]. In der Ulmer Sonografiestudie von 1998 zur Prävalenz der Cholelithiasis in Deutschland kommen Kratzer et al. auf ein Ergebnis von 6% bei 1116 untersuchten Patienten und rangieren damit im unteren Drittel der europäischen Sonografiestudien bis zu diesem Zeitpunkt [32].

Autopsiestudien ergeben in der Regel höhere Prävalenzen als sonografische Untersuchungen. So sind z.B. in Novosibirsk\Westsibirien in einer aktuellen Autopsiestudie mit 1124 Patienten 2.2% der Männer und 11.2% der Frauen positiv gewertet worden [51].

In einer vergleichbaren deutschen Autopsiestudie für den Raum Essen in der Zeit von 1940 bis 1975 mit 11.840 Autopsien, fiel der Steinnachweis allerdings mit 13.1% bei den Männern und 33,7 % bei den Frauen signifikant höher aus (totale Inzidenz 20,7%) [2].

Masserat et al. zeigten bei 3842 Autopsien von 1969 bis 1977 in Deutschland eine Positivquote von 26% bei den Männern und 55% bei den Frauen auf [43].

Diese in Deutschland durchgeführten Studien zeigen, dass Deutschland möglicherweise ein Land mit erhöhtem Risiko für Gallensteinerkrankungen ist.

Ähnliches gilt für Schweden, Chile und die ehemalige Tschechoslowakei [29].

Der aktuellste weltweite Prävalenzvergleich stammt von Kratzer et al., der, basierend auf sonografischen und cholecystografischen Untersuchungsergebnissen, zu einer weltweiten Auflistung kommt. Demnach rangiert Deutschland mit einem Mittel von 19,7% (Männer 0-35,2%; Frauen 0-63,6%) international im oberen Drittel (siehe Tabelle 2) [33].

Geographic Population	Study	Year <sup>†</sup>	Age Range (years)	No. Participants	Prevalence (%) <sup>‡</sup>		
					Male	Female	Total
<b>Europe</b>							
Malmö (Sweden)	Janzon et al <sup>18</sup>	1979	48-53 <sup>§</sup>	424	—	18.2-23.1	21.7
Sirmione (Italy)*	Barbara et al <sup>14</sup>	1982	18-65	1,911	1.1-11.0	2.9-27.0	6.9
Copenhagen (Denmark)*	Jørgensen <sup>20</sup>	1982	30-80	3,608	1.8-12.9	4.8-22.4	8.8
Oxford (England)	Pixley et al <sup>30</sup>	1982	40-69 <sup>§</sup>	782	—	21.7	21.7
Oberperfuss (Austria)	Rhomberg et al <sup>24</sup>	1982	55-69	153	16.4	32.6	25.5
Bergen (Norway)*	Glambek et al <sup>19</sup>	1983	20-70	1,371	4.9-37.0	6.0-41.3	21.9
Italy (10 regions)*	Attili et al <sup>15</sup>	1984	30-69	29,739	2.3-19.4	7.4-31.6	13.8
Copenhagen (Denmark)	Jørgensen et al <sup>20</sup>	1984	>70	374	18.8	30.2	24.0
Gothenburg (Sweden)	Mellström et al <sup>21</sup>	1984	77-78 <sup>§</sup>	109	—	50.5	50.5
Chianciano (Italy)*	Loria et al <sup>21</sup>	1985	15-65	1,804	0-16.6	0-24.5	5.9
Castellana (Italy)*	Miscagna et al <sup>22</sup>	1985	30-69	2,461	1.5-10.7	4.5-19.6	9.2
Sezze (Italy)	DISCO & GREPCC <sup>22</sup>	1985	20-69 <sup>§</sup>	399	—	2.2-27.5	17.0
Stockholm (Sweden)	Muhrbeck & Ahlberg <sup>23</sup>	1985	40-60	556	4-15	11-25	15
Schwedt (Germany)*	Berndt et al <sup>17</sup>	1986	10-80	3,226	0-36.2	0-63.6	19.7
Bristol (England)	Heaton et al <sup>16</sup>	1987	25-69	1,896	4.7-11.5	3.9-22.4	7.5
Szczecin (Poland)	Merlicz et al <sup>23</sup>	1988 <sup>  </sup>	20-70 <sup>§</sup>	1,314	—	19.5	19.5
Bari (Italy)	Palasciano et al <sup>24</sup>	1989	6-19	1,502	0	0.3	0.1
Sicily (Italy)	Montalto et al <sup>25</sup>	1991	>65	328	—	—	18.6
Timisoara (Romania)*	Sporea et al <sup>28</sup>	1993 <sup>  </sup>	>20	1,323	6.1	12.8	10.9
Vidauban (France)	Caroli-Bosc et al <sup>27</sup>	1994	>30	831	12.5	17.8	15.7
Padua (Italy)	Lirussi et al <sup>29</sup>	1995 <sup>  </sup>	>60	1,065	17	35	26.8
Montegrotto (Italy)	Okolicsany et al <sup>26</sup>	1995	30-64	2,530	6.2	14.7	10.5
<b>Asia</b>							
Okinsawa (Japan)*	Nomura et al <sup>40</sup>	1984	0-75	2,584	2.4	4.0	3.2
Chiang Mai (Thailand)*	Prathnadi et al <sup>43</sup>	1987	20-70	6,146	2.6	3.7	3.1
Srinagar (India)*	Khuroo et al <sup>41</sup>	1989 <sup>  </sup>	15-65	1,104	0-8.1	2.0-29.1	6.1
Chiayi (Taiwan)	Lu et al <sup>44</sup>	1989	30-70	923	4.5	4.6	4.6
Jiaotong (China)*	Zhao et al <sup>45</sup>	1990 <sup>  </sup>	7-70	15,856	2.3	4.7	3.5
<b>The Americas</b>							
U.S. Hispanics*	Maurer et al <sup>46</sup>	1982	20-74	2,320	5.4	19.1	13.3
Starr County, Texas, U.S.* <sup>#</sup>	Hanis et al <sup>48</sup>	1990	15-74	1,004	8.0	20.2	17.9
Montreal (Canada)*	Ratner et al <sup>47</sup>	1991 <sup>  </sup>	55-95	117	65.9	51.4	61.5
Santiago (Chile)*	Covarrubias et al <sup>49</sup>	1995 <sup>  </sup>	>20	1,811	14.5	37.4	26.5
<b>Africa</b>							
Soweto (South Africa)	Welker et al <sup>37</sup>	1989 <sup>  </sup>	55-85 <sup>§</sup>	100	—	10.0	10.0
Khartoum (Sudan)	Bagi Abdel et al <sup>38</sup>	1991	22-70	252	5.6	5.1	5.2

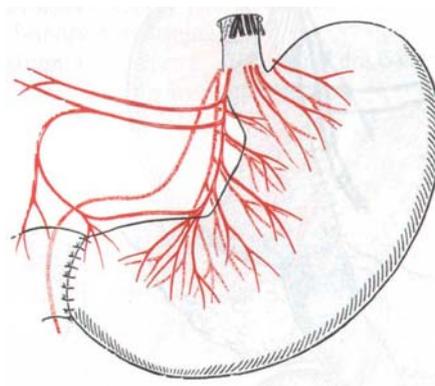
\*Studies with populations larger than 1,000 subjects.  
<sup>†</sup>In surveys with a duration of more than 1 year, the first year of the study is indicated.  
<sup>‡</sup>The different rates represent (if possible) an increase in prevalence due to increasing age.  
<sup>§</sup>Survey takes into account only 1 sex.  
<sup>||</sup>Year of publication.  
<sup>#</sup>Hispanics only.

Tab.2: Prävalenzen von Gallensteinen in sonografischen und cholecystografischen Untersuchungen aus [33].

## 1.9 Definition der Vagotomie

Die Vagotomie war in der Vergangenheit das Standardverfahren zur operativen Behandlung eines gastroduodenalen Ulkus mittels teilweiser oder vollständiger Durchtrennung der den Magen versorgenden Äste des Nervus vagus, wodurch die Stimulation der Magensekretion gehemmt und damit die Salzsäureproduktion im Magen vermindert wird.

Bei der trunkulären Vagotomie werden der dorsale und ventrale Vagus-Hauptast durchtrennt. Sie wird wegen der häufigen Komplikation eines Post-Vagotomie-Syndroms (passagere Symptomatik mit morgendlichem Stuhldrang und Diarrhoe sowie Motilitäts- und Entleerungsstörungen des Magens) nur als Notfalleingriff bei Magenblutung oder – perforation angewendet.



*Abb. 4: Trunkuläre Vagotomie [55]*

## 1.10 Historische Entwicklung der Vagotomie

Die erste Vagotomie wurde im Jahre 1911 als neues Operationsverfahren von Exner zur Beseitigung abdomineller Schmerzen und Erbrechen bei Tabes dorsalis durchgeführt [11].

1943 wurde von Dragstedt zunächst die transthorakale, anschliessend die transabdominelle Vagotomie in Kombination mit der Gastrojejunostomie und letztendlich als Kombination mit der Pyloroplastik eingeführt.

Die Denervierung der säurebildenden Fundus- und Korpusabschnitte unter Belassung der zum Antrum ziehenden Vagusäste (selektive proximale Vagotomie, SPV) wurde 1948 erstmals von Jackson und Franksson aufgrund der geringeren postoperativen Komplikationen thematisiert [16], [27].

Die Anwendung der selektiven Vagotomie erwies sich jedoch als chirurgisch schwierig. Die Anerkennung und Akzeptanz des Verfahrens kam erst viel später, als Holle 1977 dieses Verfahren zum ersten Mal in Kombination mit der Pyloroplastik bei Patienten mit Erfolg anwandte [3].

Die SPV ist heutzutage eine eigenständige chirurgische Variante bei der Behandlung von Duodenalulcera.

#### 1.11 Vagotomie und Cholelithiasis: Überblick früherer Untersuchungen

Die Studienergebnisse zur Untersuchung eines lithogenen Effektes der Vagotomie lassen zum heutigen Datum viele Fragen offen, da in der Literatur sowohl bejahende als auch verneinende klinische Studien zu finden sind.

Der Verdacht eines lithogenen Effektes nach Gastrektomien ist in der Fachliteratur als erstes von Majoor 1947 geäußert worden [41].

Bis in die frühen 60er Jahre waren jedoch keine grossen kontrollierten Studien angelegt worden, so dass weder Beweise für noch gegen einen solchen Effekt vorlagen [15].

In einer Studie Krauses aus dem Jahre 1963 wurden Patienten mit nicht chirurgisch behandelten peptischen Ulzera mit der Normalbevölkerung in Hinblick auf Gallensteinerkrankungen verglichen. Krause kam zu dem Ergebnis, dass die Inzidenz in beiden beschriebenen Gruppen gleich war [34]. Griffith führte den Gedanken 1969 weiter und fand heraus, dass bei selektiv vagotomierten Patienten keine Anzeichen erhöhter Steinbildung zu finden sind [21]. Noch im selben Jahr beobachteten Inberg et al. keine Zunahme der Gallensteinerkrankung nach vollständiger Vagotomie und wurden durch Kramhöft et al. 1972 mit ähnlichen Ergebnissen bestätigt [26], [31].

Ganz im Gegensatz zu dieser Auffassung lassen sich allerdings - wie bereits erwähnt - Verfechter des lithogenen Effektes finden, die erhöhte Inzidenzen der Gallensteinerkrankung, Veränderungen der Kontraktilität der Gallenblase mit Stasis und Gallensteinbildung, sowie Dilatationen und Atonien nach vorangegangener Vagotomie beschreiben.

Beispielsweise kam 1988 Hauters bei Nachuntersuchungen gastrektomierter Patienten nach dem ersten Operationsjahr auf Inzidenzzahlen von 37 % bei 30 Patienten und nach 5 Jahren auf 50 % bei 14 Patienten [22].

In tierexperimentellen Studien von Fletcher und Clark am Hund ist gezeigt worden, dass bei intaktem enterohepatischen Kreislauf der Durchfluss und die chemische Zusammensetzung

der Gallenflüssigkeit nach Vagotomie derart beeinflusst wird, dass eine Steinbildung ermöglicht wird [14]. Löweneck et. al. fanden 1973 in Untersuchungen an Schweinen zwar keine nennenswerten Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung der Galle, formulieren jedoch den Druckverlust in den extrahepatischen Gallenwegen nach trunkulärer Vagotomie als Grund für den verzögerten Gallenfluss mit resultierender Stase, welche die Gallensteinbildung begünstigt [39].

In der Fachliteratur lassen sich in einer Übersicht klinischer Studien zum postoperativen Auftreten von Gallensteinen bei vagotomierten Patienten Inzidenzen zwischen 2,7% und 78,8% finden, was zur Aufklärung der Problematik nur bedingt beitragen kann.

Author	Patientengut	positiv	negativ	% positiv	Untersuchungs- zeitraum in Jahren	Publikationsjahr	Vagotomie- verfahren
Horwitz et Kirson	46	17	29	37,0	4	1965	trunkal
Nobles	110	20	90	18,2	12	1966	trunkal
Clave et Caspar	92	21	71	22,8	6	1969	trunkal
Costello	102	12	90	11,8	11	1970	trunkal
Mujahed et Evans	262	7	255	2,7	25	1971	trunkal
Noethiger et al	77	14	63	18,2	5	1974	trunkal
Csendes et al	22	9	13	40,9	5	1978	selektive
Sapala	53	11	42	20,8	14	1979	trunkal
Ihasz	46	9	37	19,6	7	1981	trunkal
Rehnberg	289	86	203	29,8	4	1985	trunkal
Hauters	30	14	26	46,7	6	1988	trunkal
Cathey	14	10	4	71,4	13	1989	trunkal
Kinoshita	52	33	19	78,8	20	2000	trunkal

Tab.3: Übersicht klinischer Studien zum postoperativen Auftreten von Gallensteinen bei vagotomierten Patienten

## 1.12 Ösophageale und gastrale Karzinome

Im Ösophagus überwiegen Plattenepithelkarzinome (80-85%) gefolgt von Adenokarzinomen (3-10%), welche gehäuft in der sog. Barrett-Metaplasie (Umwandlung des normalen Plattenepithels des Ösophagus in Zylinderepithel im Sinne eines Endobrachyösophagus) entstehen [56].

Die Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms der Speiseröhre ist im wesentlichen unbekannt, jedoch sprechen viele Faktoren für exogene Noxen. So kann heute ein Zusammenhang zwischen dem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und Alkoholabusus, Rauchen und dem Verzehr nitrosaminhaltiger Nahrungsmittel als gesichert gelten. Es bestehen auch grosse regionale Unterschiede in der Inzidenz. Gebiete mit hoher Inzidenz (100-500 Plattenepithelkarzinome pro 100.000 Einwohner und Jahr) befinden sich in China, der ehemaligen Sowjetunion, in Südafrika, Chile und im Iran. In Deutschland ist das Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre mit einer Inzidenz von ca. 4-5 Neuerkrankungen pro Jahr auf 100.000 Einwohner eher selten, wobei Männer circa 7 mal häufiger betroffen sind als Frauen. Plattenepithelkarzinome des Ösophagus gehen bei bis zu 10 % der Patienten mit einem Zweitkarzinom einher. Etwa die Hälfte dieser Zweittumoren befindet sich in den oberen Luftwegen oder der Lunge.

Im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist das Adenokarzinom des Ösophagus und ösophago-gastralen Übergangs eine Erkrankung der westlichen Welt. Seine Inzidenz und Prävalenz hat hier in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen und übertrifft in einigen Ländern der westlichen Welt bereits die des Plattenepithelkarzinoms im Ösophagus. Wie beim Plattenepithelkarzinom besteht auch beim Adenokarzinom eine deutliche Bevorzugung des männlichen Geschlechts.

Die primäre radikale chirurgische Resektion ist das wesentliche Therapieprinzip bei allen Patienten mit resektablem Ösophaguskarzinom oder Karzinom des ösophago-gastralen Übergangs, sofern es der Allgemeinzustand des Patienten erlaubt.

Durch Standardisierung der Resektions- und Rekonstruktionstechniken und durch Fortschritte im postoperativen Management lässt sich heute eine Ösophagusresektion mit systematischer Lymphknotendissektion und Rekonstruktion der Speisepassage bei ausgewähltem Patientengut mit einer Mortalität von weniger als 3 % durchführen. Beim resektablen Plattenepithelkarzinom des infra- und suprabifurkalen Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus stellt die transthorakale en-bloc Ösophagektomie das operative Verfahren der Wahl dar.

Hierbei erfolgt die Resektion der Speiseröhre gemeinsam mit der mediastinalen Lymphknotendisektion en-bloc über einen rechtsthorakalen Zugang, die Rekonstruktion der Speisepassage wird von abdominal und links cervical durchgeführt. Nur in Ausnahmefällen wie bei Patienten mit einem Tumor unterhalb der Trachealbifurkation und deutlich erhöhtem pulmonalen Risiko, welches eine Thorakotomie verbietet, kann die Resektion transmediastinal erfolgen, d.h. die Speiseröhre wird von transabdominal und transcervikal ohne Thorakotomie stumpf aus dem Mediastinum gelöst. Dieser Zugang ermöglicht die Lymphadenektomie nur im unteren Mediastinum und im Bauchraum. Alternativ kann beim Risikopatienten auch zunächst die transthorakale Resektion mit temporärer cervicaler Speichelfistel und sekundärer Rekonstruktion der Speisepassage nach einem Intervall von 3-6 Wochen als zweizeitige Rekonstruktion erfolgen. Die Speisepassage kann nach transthorakaler oder transmediastinaler Ösophagektomie durch Magen, Kolon oder Dünndarm rekonstruiert werden. Technisch am einfachsten und deshalb am weitesten verbreitet ist die Rekonstruktion durch Hochzug eines Magenschlauches. Die Anastomosierung zwischen Magen und Ösophagusstumpf erfolgt am besten extrathorakal im Bereich des Halses. Steht der Magen aufgrund von Voroperationen oder anderen Begleiterkrankungen nicht zur Verfügung, ist das Kolon das Ersatzorgan der Wahl. Hier empfiehlt sich die isoperistaltische Interposition des Colon transversum mit linker Kolonflexur, wobei die Gefäßversorgung durch die A. colica sinistra gewährleistet sein muss. Steht das linke Hemikolon nicht zur Verfügung, kann alternativ auch das rechte Hemikolon als Speiseröhrenersatz präpariert werden. Für die Lage des Interponats stehen grundsätzlich das hintere und vordere Mediastinum zur Verfügung. Bei fortgeschrittenen Tumoren und Patienten nach Vorbehandlung sowie beim zweizeitigen Vorgehen erfolgt die Rekonstruktion im vorderen Mediastinum, d.h. retrosternal, in allen anderen Fällen im hinteren Mediastinum [50], [55], [35].

Magenkarzinome gelten als zweithäufigste Krebsart weltweit. Es ist geschätzt worden, dass im Jahr 1997 über 1 Million Neuerkrankungen weltweit diagnostiziert wurden [6], [59].

In den westlichen Industrienationen ist es in den letzten Jahrzehnten allerdings rückläufig und ist in den letzten 30 Jahren um 2/3 zurückgegangen.

Den grössten Anteil mit über 90% der Magenkarzinome bildet die Gruppe der Adenokarzinome, welche seit der Einteilung Laurens in den intestinalen und den diffusen Typ unterteilt werden [18], [37].

Der intestinale Typ ist vorwiegend im Antrum zu finden und überwiegt epidemiologisch in Ländern mit hoher Magenkarzinom – Inzidenz.

Der diffuse Typ ist eher auf die Kardie beschränkt. Er betrifft häufiger junge Menschen und Träger der Blutgruppe A.

Neben den anderen Risikofaktoren wie Ernährung, positiver Familienanamnese, Alkohol- und Nikotinabusus sowie Zustand nach Billroth-II-Operation, ist die Besiedlung des Magens mit *Helicobacter pylori* besonders in den letzten Jahren ins Zentrum der Aufmerksamkeit gerückt. Die durch diesen Keim bedingte Schleimhautatrophie ist mit einem 4-6fach gesteigerten Karzinomrisiko verbunden. Wichtig ist, dass die an der Kardie gelegenen Karzinome ätiologisch nicht mit *Helicobacter pylori* assoziiert sind [44].

In der EU gelten Magenkarzinome als fünfthäufigste Krebsart, während sie als häufigstes Krebsleiden in China, Japan, Chile und Costa Rica verzeichnet sind [1].

Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang, dass die Inzidenz der Adenokarzinome im ösophagogastralen Übergang und der Kardie in den letzten Jahren schneller als die jeder anderen Krebsart angestiegen ist [19]. Das Kapitel der chirurgischen Behandlung von Magenkarzinomen beginnt mit der ersten erfolgreich am Patienten durchgeführten Gastrektomie durch Theodor Billroth im Jahre 1881 [4].

Die erste Billroth I Operation wurde als Gastroduodenostomie damals bei einem obstruktiven Karzinom des Pylorus vollzogen [23].

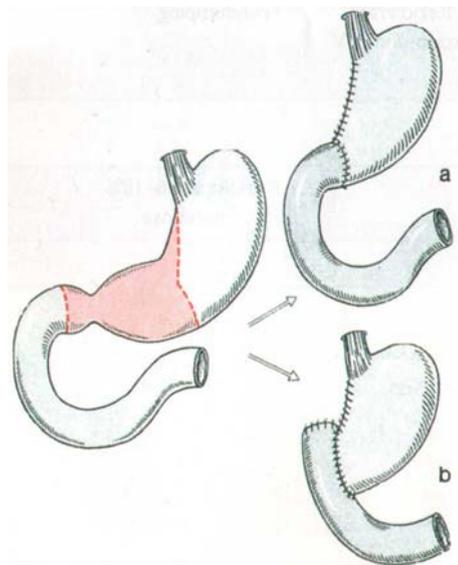


Abb.5: Billroth I-Operation [55].

Die Billroth II Operation wurde zwei Jahre später (1883) als Magenteilresektion mit einer Gastrojejunostomie eingeführt, wobei 1898 Hartmann die Modifikation mit einer End-zu-Seit gastrojejunalen Anastomose erstmals vollzog.

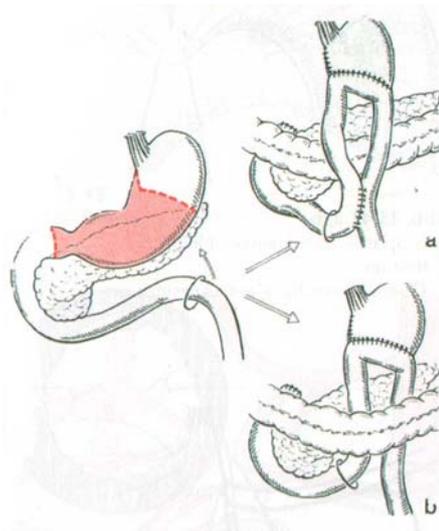


Abb.6: Billroth II-Operation [55].

Der durch zahlreiche Komplikationen wie Dumping, Duodenalstumpfinsuffizienz und Refluxgastritis getrübe Erfolg desselben und weiterer Chirurgen liess diese chirurgische Variante jedoch in Vergessenheit geraten, bis 1911 Polya dieses Verfahren wieder einfuhrte. Polyas Erfolg lag in der retrokolischen Anastomose begründet, welche seitdem in zahlreichen Varianten von Chirurgen angewandt worden ist [23].

Die ersten Magenteilresektionen waren kaum mehr als eine Pylorektomie, aber durch Verbesserung der operativen Techniken und Möglichkeiten war es um 1940 schon zur subtotalen Gastrektomie gekommen, welche die Resektion der distalen 66 –75 % des Magens umfasste.

Zur Billroth I End-zu-End Gastroduodenostomie und Billroth II Seit-zu-Seit Gastrojejunostomie kam bald die Gastrojejunostomie Hofmeisters, bei der die Seite der kleinen Kurvatur chirurgisch verschlossen und nur die grosse Kurvatur mit dem Jejunum anastomosiert wurde. Die erste totale Gastrektomie wurde erfolgreich von Schlatter 1897 in der Schweiz durchgeführt [54]. Der initiale Erfolg führte zu einem Anstieg der totalen Gastrektomien, so dass bis 1929 weltweit 62 totale Gastrektomien publiziert wurden. Allerdings war die Mortalität mit 53,8% sehr hoch [13]. Mit der Einführung und kontinuierlichen Fortentwicklung der Antibiotikatherapie, der Transfusions- und Intensivmedizin und der modernen chirurgischen Verfahren, ist diese Sterberate laut Macyntire auf unter 20% in den 70er Jahren, und nach Sasako heutzutage auf Werte von 6,6% gesunken [40], [53].

### 1.13 Rekonstruktionen nach Roux-Y und Longmire-Gütgemann

Bei der Rekonstruktion nach Roux-Y wird der Magenrest bzw. der ösophageale Stumpf mit einer freipräparierten Jejunalschlinge verbunden. Der Vorteil besteht im Gegensatz zu anderen Verfahren darin, dass, aufgrund der topografischen Anordnung der Schlinge, die Kontinuität des Speisebreies ohne Reflux in die Speiseröhre ermöglicht wird. Dabei nimmt die Problematik des Refluxes mit der Grösse der Y-Schlinge ab.

Die Jejunumschlinge wird nach der Magenresektion und nach dem Verschluss des Duodenalstumpfes ca. 20-30 cm distal des Treitzschen Bandes präpariert, um anschliessend jejunojejunal als terminolaterale, und gastrojejunal als terminoterminal oder terminolaterale Anastomose wieder rekonstruiert zu werden. Der Vorteil einer überwiegenden Refluxfreiheit wird – aufgrund der Anordnung der Rekonstruktion - mit erhöhten Raten an Rezidivulzera, der Gefahr der Entstehung peptischer Jejunulzera und vermehrter Magenentleerungsstörungen erkauft.

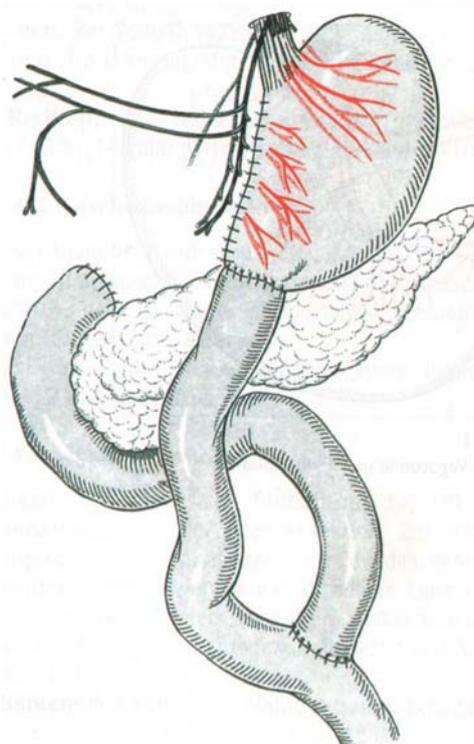


Abb.7 : Roux-Y-Rekonstruktion [55].

Die Jejunuminterposition nach Longmire wurde 1952 entwickelt und 1964 von Gütgemann modifiziert. Bei diesem Verfahren wird die freipräparierte Jejunumschlinge an ihren beiden Enden getrennt und retrokolisch platziert. Das obere Ende wird terminoterminal oder

terminolateral mit dem Ösophagus, das untere Ende terminoterminal mit dem Duodenum anastomosiert.

Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass die Duodenalpassage im Gegensatz zum Roux-Y-Verfahren erhalten bleibt.

Zur Anwendung kommt diese Rekonstruktionsvariante insbesondere, wenn nicht die Gefahr der frühzeitigen Rezidivbildung im pylorischen Abschnitt besteht und die Jejunuminterposition spannungsfrei erfolgen kann.

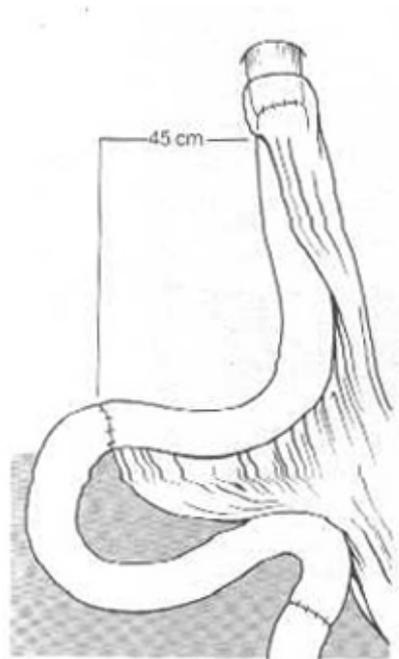


Abb.8: Interposition nach Longmire, aus [35]

#### 1.14 Zielsetzung der klinischen Studie

Zielsetzung dieser klinischen Studie war es, alle Patienten der letzten 15 Jahre (1986-2001), die einen Magen- bzw. Ösophagustumor hatten und nach den oben beschriebenen Verfahren in der Chirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt wurden, unter der Fragestellung einer postoperativen Gallensteinentwicklung nach vorangegangener trunkulärer Vagotomie nachzuuntersuchen. Dabei sollte ebenfalls ein möglicher Einfluss der Duodenalpassage auf die Gallensteinentwicklung entsprechend der angewandten Rekonstruktionsvariante beurteilt werden.

Die ermittelten Häufigkeiten sollten dann Kontrollgruppen vergleichbarer Studien gegenübergestellt werden, um bei einer möglichen Bestätigung des Verdachts einer postoperativen Häufung von Gallensteinerkrankungen gegebenenfalls eine Empfehlung zur Entfernung der Gallenblase in einer einzeitigen Operation mit der notwendigen Tumoroperation aussprechen zu können.

## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Studiendesign und Studiendauer**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine follow-up Studie zur Ermittlung von Inzidenzzahlen über die postoperative Gallensteinentwicklung vagotomierter Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung. Es wurden alle Patientenfälle über einen Zeitraum von 15 Jahren beginnend im Jahr 1986 bis zum Jahr 2001 zugrunde gelegt.

### **2.2 Patientenkollektivbildung und Ausschlusskriterien**

Initial wurde anhand einer EDV-Recherche ein Patientenkollektiv von 222 noch lebenden Patienten gebildet, die in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universität Düsseldorf chirurgisch behandelt worden sind und während ihres Eingriffes am Magen oder der Speiseröhre trunkulär vagotomiert wurden.

Als Ausschlusskriterium für dieses Patientenkollektiv wurde eine bereits vor der Operation diagnostizierte Cholecystolithiasis formuliert. Ausserdem wurden auch alle diejenigen Patienten ausgeschlossen, deren Wohnort nicht ermittelbar war, bzw. die nicht erreicht werden konnten. Für die dann noch verbliebenen Patienten wurden vier mögliche Nachuntersuchungstermine eingerichtet und die Patienten gebeten, einen dieser Termine für die klinische follow-up Sonografie und Untersuchung der Gallenblase wahrzunehmen. Patienten, die nicht an der klinischen Nachuntersuchung teilnehmen konnten, wurden mit in die Studie einbezogen, sofern bei ihnen postoperativ bereits eine in den Akten dokumentierte Sonografie in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie bzw. beim jeweiligen Hausarzt durchgeführt worden war.

### 2.3 Gruppenbildung aus dem Patientenkollektiv

Die so erhobenen Patientendaten sollten systematisch nach möglichen Zusammenhängen zwischen der Häufigkeit des Auftretens postoperativer Gallensteine und den potentiellen Einflussfaktoren evaluiert werden.

Dazu sollten folgende Einflussfaktoren bewertet werden:

#### **Gallensteine und möglicher Einfluss durch die Wahl des Operationsverfahrens**

Die untersuchten Patienten wurden nach den angewandten Operationsverfahren in die Gruppen Billroth I und Billroth II, Longmire-Gütgemann , Roux-Y und die Ösophagektomierten mit Magenhochzug unterteilt.

#### **Gallensteine und möglicher Einfluss durch den Erhalt oder Nicht-Erhalt der Duodenalpassage**

Die Einteilung erfolgte nach dem Kriterium einer chirurgisch erhaltenen bzw. nicht erhaltenen Duodenalpassage

#### **Gallensteine und möglicher Einfluss des Lebensalters des operierten Patienten**

Zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung wurde das Kollektiv in die Gruppen 1 (Lebensalter < 40 Jahre), 2 (Lebensalter 40-60 Jahre) und 3 (Lebensalter > 60 Jahre) unterteilt.

#### **Gallensteine und möglicher Einfluss durch die Entität des operierten Primärtumors**

Hierzu wurde das Kollektiv in die Gruppen Siegelringzell-Karzinom, Adeno-Karzinom, Plattenepithel-Karzinom und alle sonstigen Tumoren gegliedert.

#### **Gallensteine und möglicher Einfluss durch die Nachuntersuchenden**

Hierzu wurde unterschieden zwischen den Patienten, die im Rahmen der Studie sonografiert wurden, denen, die von dem jeweiligen Hausarzt sonografiert wurden und denjenigen, die nicht an der Nachuntersuchung teilnehmen konnten aber aufgrund aktueller Sonografiebefunde in ihrer Patientenakte gewertet wurden.

### **Gallensteine und möglicher Einfluss durch die Länge des Zeitraumes bis zur follow-up-Untersuchung**

Hierzu wurde das Kollektiv in die Gruppen 1 (Zeitraum bis zum follow-up  $\leq$  5 Jahre), 2 (Zeitraum bis zum follow-up  $>$  5 und  $\leq$  10 Jahre) und 3 (Zeitraum bis zum follow-up  $>$  10 Jahre ) unterteilt.

### **Gallensteine und möglicher Einfluss der Lokalisation des operierten Primärtumors**

Hierzu wurden die operierten Patienten nach der Lokalisation ihres Primärtumors in die Gruppen mit Lokalisation in der Kardia, im Antrum oder im Korpus des Magens, im distalen Ösophagus, im ösophago-kardialen Übergang und sonstigen Lokalisationen eingeteilt.

#### 2.4 Follow-up-Untersuchungen

Im Rahmen der follow-up-Untersuchung wurde die Gallenblase der Patienten sonografiert. Alle sonografischen Untersuchungen wurden mit dem Gerät Siemens „Sonoline Versa pro“ vorgenommen, und vom gleichen Untersucher (Facharzt der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie) an vier verschiedenen Terminen standardisiert mit einem Konvexschallkopf bei 3,5 - 3,75 MHz in 3 Schichtebenen angefertigt. Die Patienten befanden sich dabei in Rückenlage. Die Gallenblase wurde in jeder Untersuchung im Längsschnitt in der rechten Medioclavikularlinie, im rechten subcostalen Schrägschnitt und im rechten Intercostalschnitt dargestellt, wobei als Leitstruktur der rechte Pfortaderhauptast diente. Die Patienten wurden gebeten, zur Untersuchung nüchtern, insbesondere ohne vorherigen Kaffee-, Tee- oder Nikotingenuss zur besseren Darstellbarkeit der Gallenblase zu erscheinen.

## 2.5 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen der klinischen Daten wurden mit der Version 10.0.5 der Software SPSS für Windows (SPSS Inc. 1998-1999) durchgeführt.

Neben rein deskriptiven Statistiken wurden Vergleiche von Zahlenwerten auf Gruppenebene unter Anwendung eines zweiseitigen t-Tests nach Fischer bzw. einer Varianzanalyse (ANOVA) mit post-hoc Korrektur für Mehrfachvergleiche nach Bonferroni realisiert. Dabei wurde ein signifikanter Unterschied zweier Merkmale zwischen den Gruppen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% oder weniger ( $p < 0,05$ ) angenommen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Ergebnisse der Patientenkollektivbildung

Von den initial 222 in Frage kommenden Patienten wurden aufgrund der Ausschlusskriterien 44 Patienten, die bereits bei der Aktenrecherche durch eine dokumentierte Cholecystolithiasis in den Jahren vor der Operation auffielen, ausgeschlossen. Dies entspricht 19,82% des initialen Patientenkollektivs.

Im Anschluss wurden die in Frage kommenden 178 Patienten angeschrieben und gebeten, an der klinischen Studie teilzunehmen.

24 Anschreiben kamen mit dem Vermerk „Empfänger unbekannt“ zurück, die Patienten waren also demnach nicht mehr auffindbar, und wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Es verblieben demnach 154 Patienten mit bekanntem Wohnort, auf die die initialen Kriterien zutrafen. Daraufhin wurden vier mögliche Untersuchungstermine eingerichtet und die Patienten gebeten, einen dieser Termine für die klinische follow-up Sonografie und Untersuchung der Gallenblase wahrzunehmen.

Nach Ablauf des letzten Untersuchungstermines zeigte sich, dass insgesamt 120 der 154 Patienten (77,9%) erschienen waren.

Die verbliebenen 34 Patienten, die nicht an der klinischen Nachuntersuchung teilnehmen konnten, wurden aufgrund vorhandener dokumentierter Sonografiebefunde im Hause der Universitätsklinik Düsseldorf oder vom Hausarzt angefertigten und dokumentierten Sonografien mit in die Studie einbezogen.

### 3.2 Ergebnisse der Gruppeneinteilung nach OP-Verfahren

Es zeigte sich, dass im Patientenkollektiv insgesamt vier unterschiedliche Operationsvarianten vorkamen. Es handelt sich dabei um Billroth I bzw. II, Longmire-Gütgemann, Roux-Y und Ösophagektomie mit Magenhochzug.

Entsprechend wurden die Patienten in die vier Gruppen eingeteilt, wobei in der nach Billroth I und II operierten Gruppe 6 (2 Billroth I und 4 Billroth II), in der Longmire-Gütgemann Gruppe 21, in der Roux-Y-Gruppe 78 und in der Ösophagus-Magenhochzug-Gruppe 49 Patienten gezählt wurden.

Weiterhin wurde das Patientenkollektiv nach dem Kriterium des Erhalts der Duodenalpassage in eine Gruppe mit erhaltener und in eine Gruppe mit nicht erhaltener Duodenalpassage unterteilt.

Dabei sind - als Gruppe mit erhaltener Duodenalpassage - die Ösophagusoperierten mit den Magenteiloperierten und Gastrektomierten nach Longmire-Gütgemann und Billroth I zusammengefasst worden, so dass sich 72 Patienten mit erhaltener Passage ergaben.

Die Tabellen 4 und 5 spiegeln den Aufbau der Gruppen wider:

Gruppe	Billroth I und II	Longmire-Gütgemann	Roux-Y	Ösophagektomie mit Magenhochzug
Patientenzahl	6 (2 Billroth I und 4 II)	21	78	49

Tab. 4: Patientenkollektiv gegliedert nach angewandtem Operationsverfahren

Die Patienten, die nach Roux-Y und Billroth II operiert wurden, formten die Gruppe der nicht erhaltenen Duodenalpassage, die aus insgesamt 82 Patienten bestand.

Gruppe	Duodenalpassage erhalten	Duodenalpassage aufgehoben
Patientenanzahl	72	82

Tab. 5: Patientenkollektiv gegliedert nach Status der Duodenalpassage

### 3.3 Altersstatistik des Patientenkollektivs

Für die insgesamt 154 Patienten der Studie ergibt sich folgender statistischer

Überblick: Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 17 Jahre alt, der Älteste 86 Jahre alt, wobei sich im Mittel  $58 \pm 11$  Jahre ergeben.

Der jüngste Patient zum Zeitpunkt der follow-up-Untersuchung war 29 Jahre alt, der Älteste 90 Jahre alt, im Mittel  $66 \pm 11$  Jahre.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter bei OP	154	17	86	58,3	11,4
Alter bei follow-up	154	29	90	65,6	10,9

Tab. 6: Übersicht der Altersstatistik

### 3.4 Häufigkeit von Gallensteinen im Kollektiv

Im gesamten Patientenkollektiv ergab sich für 26 Patienten (16,9%) ein positiver sonografischer Steinnachweis.

	Anzahl	Prozent
N Gesamt	154	100
positiv	26	16,9
negativ	128	83,1

Tab. 7: Häufigkeit von Gallensteinen im Patientenkollektiv

### 3.5 Gallensteine und OP-Verfahren

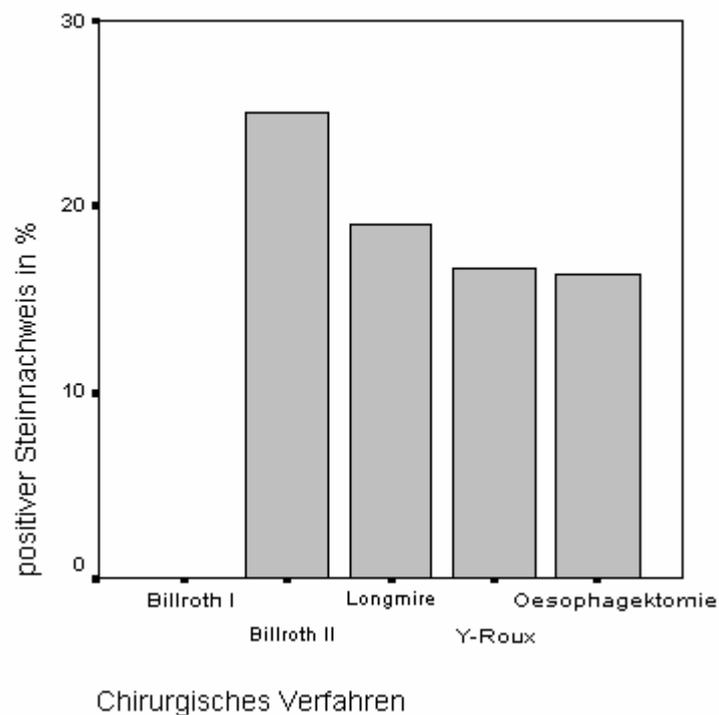
Die Analyse der Anzahl von postoperativ neu diagnostizierten Gallensteinleiden in Beziehung zum angewandten Operationsverfahren ergab eine vergleichbare Inzidenz unter den verschiedenen Gruppen (Spannweite 16,3% bis 25%, siehe Tabelle 8 und Diagramm 1).

Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

(ANOVA mit post-hoc Bonferroni-Korrektur,  $p > 0,05$ ).

	<i>Billroth I</i>	<i>Billroth II</i>	<i>Longmire</i>	<i>Roux-Y</i>	<i>Oesophagektomie mit Magenhochzug</i>	<i>N gesamt</i>
<i>Positiver Steinbefund</i>		1 (25,0 %)	4 (19,0 %)	13 (16,7 %)	8 (16,3 %)	26
<i>Negativer Steinbefund</i>	2 (100,0 %)	3 (75,0 %)	17 (81,0 %)	65 (83,3 %)	41 (83,7 %)	128
<i>N gesamt</i>	2	4	21	78	49	154

Tab. 8: Verteilung positiver Steinbefunde nach OP-Verfahren



Diagr. 1: Verteilung positiver Steinnachweise nach OP-Verfahren

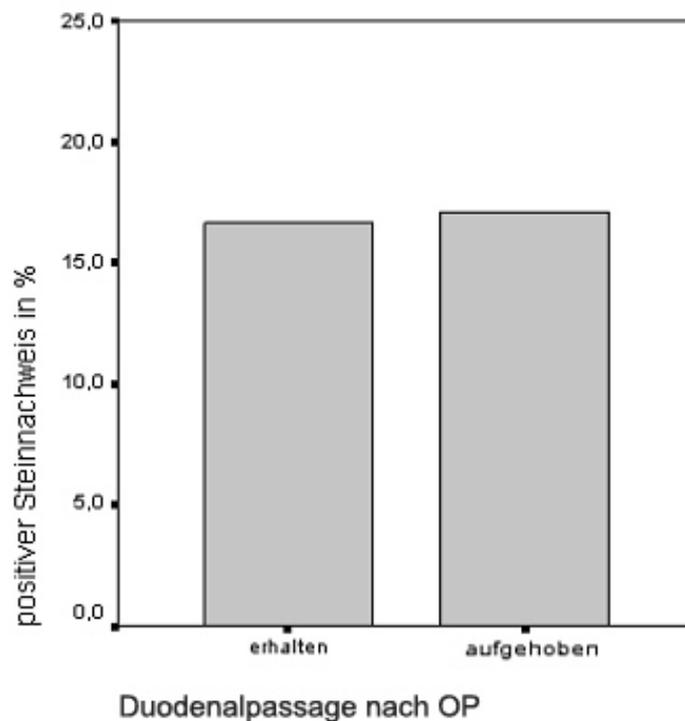
### 3.6 Gallensteine und Duodenalpassage

Die Analyse der Anzahl von postoperativ neu diagnostizierten Gallensteinleiden in Beziehung zum Vorhanden- oder Nicht-Vorhanden-Sein der Duodenalpassage ergab eine vergleichbare Inzidenz (16,7% bzw. 17,1% der Fälle mit positivem Steinnachweis, siehe Tabelle 9 und Diagramm 2).

Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (t-Test,  $p > 0.05$ ).

	<i>Erhaltene DD-Passage</i>	<i>Aufgehobene DD-Passage</i>	<i>N gesamt</i>
<i>Positiver Steinbefund</i>	12 (16,7 %)	14 (17,1 %)	26
<i>Negativer Steinbefund</i>	60 (83,3 %)	68 (82,9 %)	128
<i>N gesamt</i>	72	82	154

Tab. 9: Verteilung positiver Steinbefunde nach Zustand der Duodenalpassage



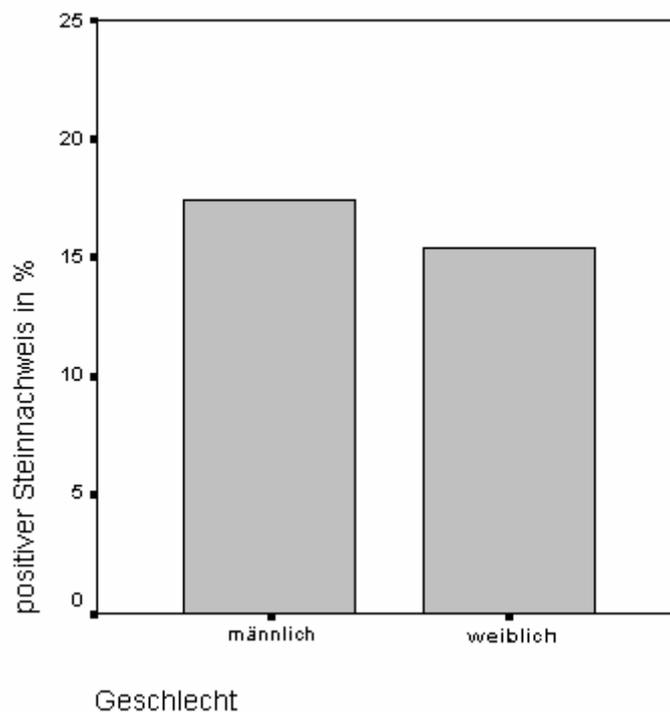
Diagr.2: Verteilung positiver Steinbefunde nach Zustand der Duodenalpassage

### 3.7 Gallensteine und Geschlecht

Die Analyse der Anzahl von postoperativ neu diagnostizierten Gallensteinleiden in Beziehung zum Geschlecht ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (t-Test,  $p > 0.05$ ).

	<i>Männlich</i>	<i>Weiblich</i>	<i>N gesamt</i>
<i>Positiver Steinbefund</i>	20 (17,4 %)	6 (18,2%)	26
<i>Negativer Steinbefund</i>	95 (82,6 %)	33 (81,8 %)	128
<i>N gesamt</i>	115	39	154

Tab. 10: Verteilung positiver Steinbefunde nach Geschlecht



Diagr. 3: Verteilung positiver Steinbefunde nach Geschlecht

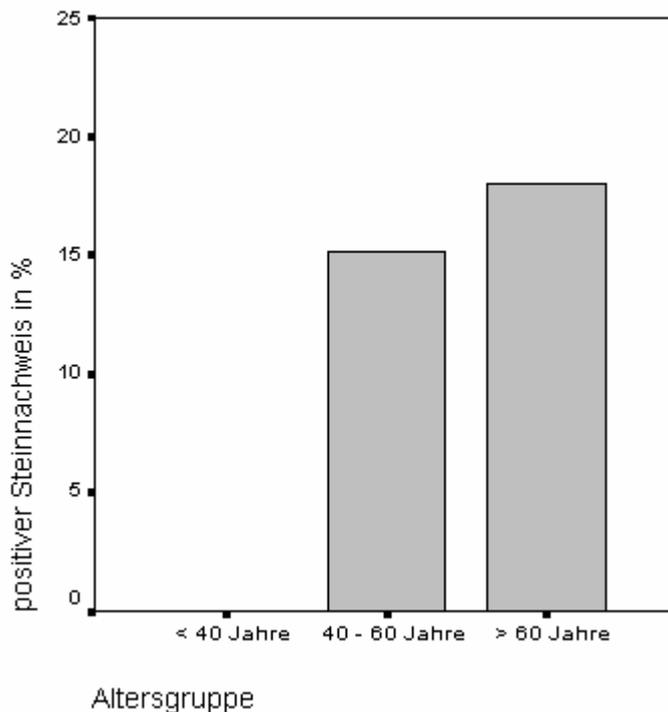
### 3.8 Gallensteine und Lebensalter

Die Analyse der Anzahl von postoperativ neu diagnostizierten Gallensteinleiden in Abhängigkeit vom Lebensalter der untersuchten Patienten ergab eine Inzidenz von 15,2% bis 17,9 % über alle Altersgruppen.

Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (ANOVA mit post-hoc Bonferroni-Korrektur,  $p > 0.05$ ).

	< 40 a	40-60 a	> 60 a	N gesamt
Positiver Steinbefund		5 (15,2 %)	21 (17,9 %)	26
Negativer Steinbefund	4 (100,0 %)	28 (84,8 %)	96 (82,1 %)	128
N gesamt	4	33	117	154

Tab.11: Verteilung positiver Steinbefunde nach Lebensalter



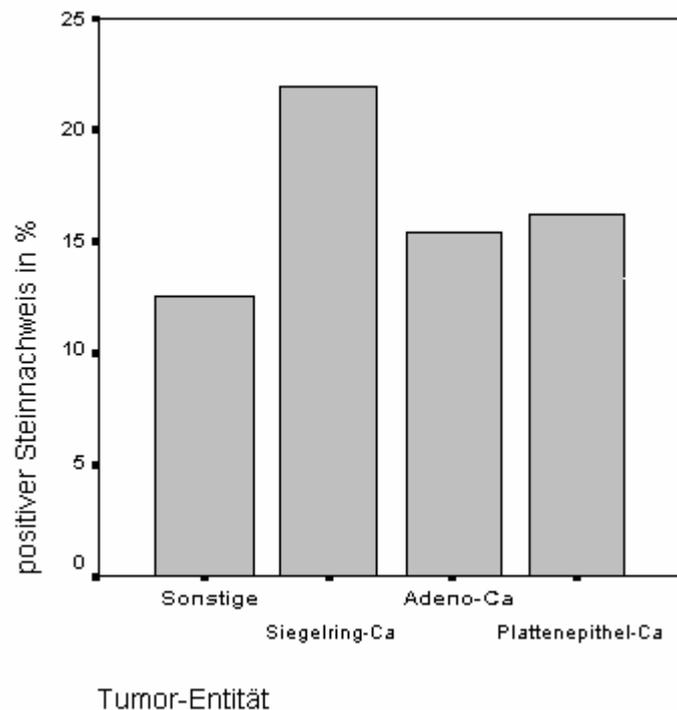
Diagr. 4: Verteilung positiver Steinnachweise nach Lebensalter

### 3.9 Gallensteine und Tumor-Entität

Die Analyse der Anzahl von postoperativ neu diagnostizierten Gallensteinleiden in Abhängigkeit zur Tumor-Entität ergab eine Inzidenz von 12,5 % bis 22,5 % unter den Gruppen. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (ANOVA mit post-hoc Bonferroni-Korrektur,  $p > 0.05$ ). Es wurden alle Karzinome des Ösophagus und des Magens zusammengefasst.

	<i>Siegelring-CA</i>	<i>Adeno-CA</i>	<i>Plattenepithel-CA</i>	<i>Sonstige</i>	<i>N gesamt</i>
<i>Positiver Steinbefund</i>	9 (22,0 %)	8 (15,4 %)	6 (16,2 %)	3 (12,5 %)	26
<i>Negativer Steinbefund</i>	32 (88,0 %)	44 (84,6 %)	31 (83,8 %)	21 (87,5 %)	128
<i>N gesamt</i>	41	52	37	24	154

Tab. 12: Verteilung positiver Steinbefunde nach Entität des Tumors



Diagr. 5: Verteilung positiver Steinnachweise nach Entität des Tumors

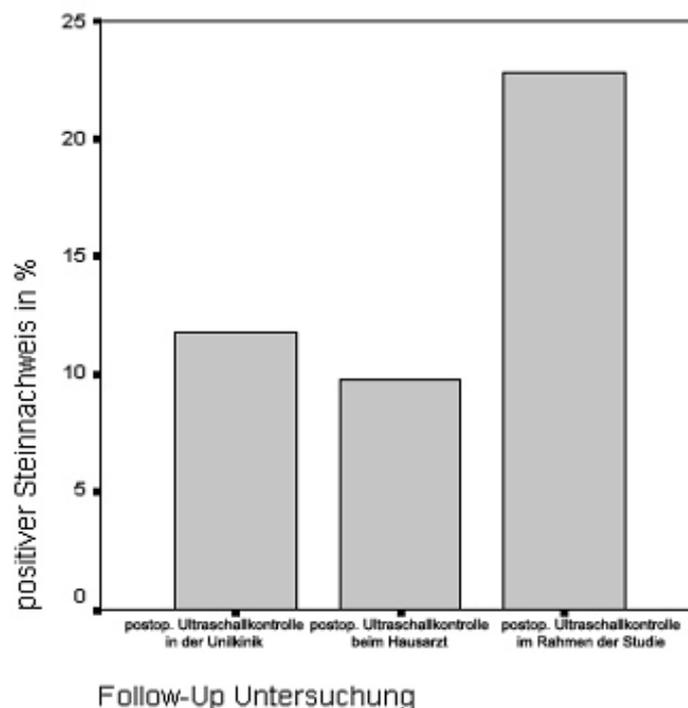
### 3.10 Gallensteine und Nachuntersucher

Die Analyse der Anzahl von postoperativ neu diagnostizierten Gallensteinleiden im Verhältnis zur Methode des Steinnachweises ergab eine Inzidenz um 10% für nach Aktenlage bzw. vom Hausarzt sonografisch gestellte Diagnosen (11,8% bzw. 9,8% der Fälle mit positivem Steinnachweis, siehe Tabelle 13 und Diagramm 6), sowie eine prozentual doppelt so hohe Inzidenz für die direkt im Rahmen der Studie sonografierten Patienten (22,8%).

Aufgrund der Grössendifferenz der drei Gruppen wurde keine statistische Signifikanz erreicht (ANOVA mit post-hoc Bonferroni-Korrektur,  $p > 0.05$ ).

	<i>Postoperative Ultraschallkontrolle in der Uniklinik Düsseldorf</i>	<i>Postoperative Ultraschallkontrolle beim Hausarzt</i>	<i>Postoperative Ultraschallkontrolle im Rahmen der Studie</i>	<i>N gesamt</i>
<i>Positiver Steinbefund</i>	4 (11,8 %)	4 (9,8 %)	18 (22,8 %)	26
<i>Negativer Steinbefund</i>	30 (88,2 %)	37 (90,2 %)	61 (77,2 %)	128
<i>N gesamt</i>	34	41	79	154

Tab. 13: Verteilung positiver Steinbefunde nach Art der Nachuntersuchung



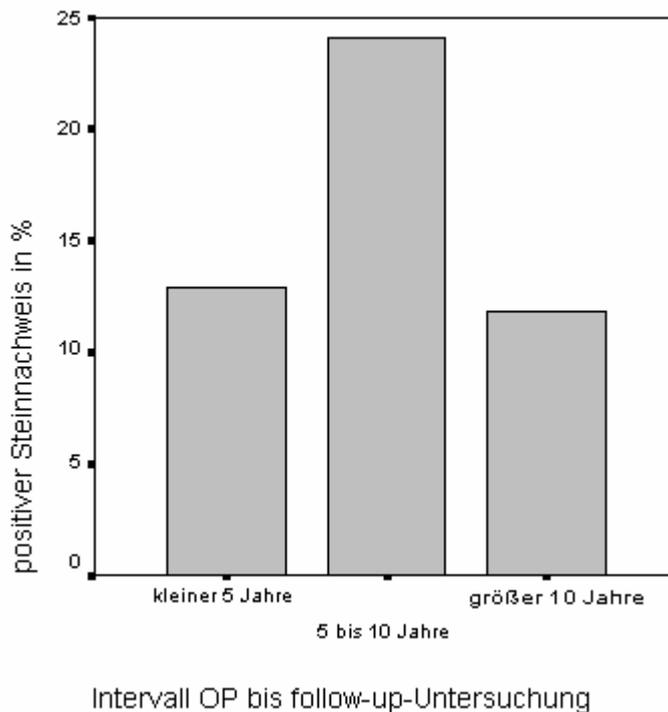
Diagr. 6: prozentualer Anteil positiver Steinnachweise nach Art der Nachuntersuchung

### 3.11 Gallensteine und follow-up-Intervall

Die Analyse der Anzahl von postoperativ neu diagnostizierten Gallensteinleiden in Relation zur Länge des follow-up-Intervalls ergab eine Inzidenz zwischen 11,8 % und 24,1% in den untersuchten Zeiträumen. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. (ANOVA mit post-hoc Bonferroni-Korrektur,  $p > 0.05$ ).

	$\leq 5 a$	$> 5 a \text{ bis } \leq 10 a$	$> 10 a$	<i>N</i> gesamt
<i>Positiver Steinbefund</i>	8 (12,9 %)	14 (24,1 %)	4 (11,8 %)	26
<i>Negativer Steinbefund</i>	54 (87,1 %)	44 (75,9 %)	30 (88,2 %)	128
<i>N gesamt</i>	62	58	34	154

Tab. 14: Verteilung positiver Steinbefunde nach der Länge des follow-up-Intervalls



Diagr. 7: Verteilung positiver Steinbefunde nach der Länge des follow-up-Intervalls

### 3.12 Gallensteine und Lokalisation des Tumors

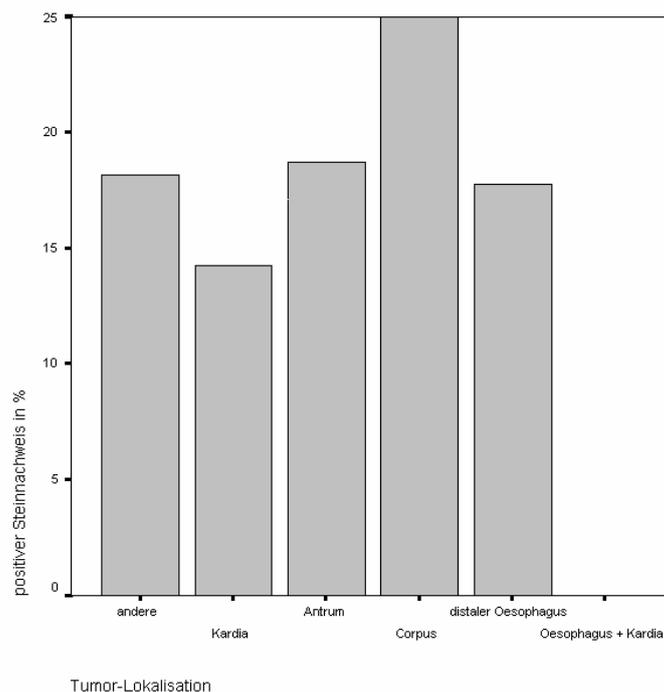
Die Analyse der positiven Steinnachweise in Relation zur Lokalisation des operierten Tumors ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Lokalisationen des Tumors.

(ANOVA mit post-hoc Bonferroni-Korrektur,  $p > 0.05$ ).

In der Kategorie „andere“ Lokalisationen wurden solche subsummiert, die sich in mehr als zwei anatomischen Regionen manifestierten oder systemisch waren. Im Einzelnen handelte es sich um 3 Non-Hodgkin Lymphome (1 MALT-, 1 T-Zell- und 1 B-Zell-Lymphom), 4 gastrointestinale mesenchymale Tumore (GIMT), davon 3 in der Unterkategorie der gastrointestinalen Stromatumore (GIST), ferner 2 Magenfrühkarzinome und 2 Magenkarzinome im Fundus, wobei letztere aufgrund der zu niedrigen Fallzahl nicht als eigenständige Gruppe berücksichtigt wurden.

Lokalisation	andere	Kardia	Antrum	Corpus	distaler Oesophagus	distaler Oesophagus und Kardia	Gesamt
Positiver Steinbefund	2	7	6	3	8	0	26
Negativer Steinbefund	9	42	26	9	37	5	128
N gesamt	11	49	32	12	45	5	154

Tab. 15: Verteilung primärer Steinbefunde nach Lokalisation des Tumors



Diagr. 8: Verteilung primärer Steinbefunde nach Lokalisation des Tumors

## 4 Diskussion

### 4.1 Untersuchungsmethode und Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Gallensteinleiden werden heutzutage durch die Abdomen-Sonografie als diagnostisches Mittel der Wahl diagnostiziert. Auch in der vorliegenden follow-up Studie wurde dieses diagnostische Verfahren gewählt, da es eine Reihe von Vorteilen gegenüber der möglichen Alternative der Cholecystographie bietet:

- Die Sonografie ist eine nicht-invasive Methode.
- Es kommen keine ionisierenden Strahlen zur Anwendung, somit besteht kein Risiko, dass eine Gewebeschädigung auftritt.
- Die Verträglichkeit der Untersuchung für den Patienten und die schnelle (bedside) Durchführung sprechen für diesen Standard.

Im direkten Vergleich der beiden Methoden konnte von Paul et al. gezeigt werden, dass die Sonografie sensitiver als die orale Cholecystografie bei klinischem Verdacht auf das Vorhandensein von Gallensteinen ist [49]. Allgemein wird das Verfahren der Sonografie mit einer Sensivität von 97 - 100%, einer Spezifität von 93,6 - 100% und einer diagnostischen Exaktheit von 90,8 - 93 % in der Literatur angegeben [5], [7], [42]. Mögliche falsch negative Befunde werden laut Chintipalli et al. zu 1,3% erhoben. Dabei bleibt zu erwähnen, dass diese sich aus einem eventuell zu geringen Durchmesser des Steines, einer möglichen Wandständigkeit oder durch die Verwechslung mit einem Cholesterolpolypen ergeben können [7]. Auch gegenüber der Computertomographie zeigt die Sonografie Vorteile bei der Darstellung der Gallensteine und der Quantifizierung ihrer Grösse. Daneben erlaubt die Sonografie auch eine Beurteilung der Gallenblasen-Kontraktilität im gleichen Untersuchungsgang. Lediglich bei calciumhaltigen Steinen ist die Computertomographie in Bezug auf den Steinnachweis überlegen [42]. Auch die Erfahrung und Routine des Untersuchers spielt eine Rolle. Zur möglichen Fehlervermeidung in diesem Punkt wurden alle Ultraschallbefunde vom gleichen Untersucher (Facharzt der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie) standardisiert mit einem Konvexschallkopf bei 3,5 - 3,75 MHz in 3 Schichtebenen erhoben (siehe Kap. 2.4).

Bei der anschließenden Bildung des Patientenkollektivs blieben nach Anwendung der Ausschlusskriterien 154 Patienten übrig. Die 34 Patienten, die keinen der angebotenen Nachuntersuchungstermine wahrnehmen konnten, wurden aufgrund vorhandener Sonografiebefunde – seien sie aus dem Hause der Universitätsklinik Düsseldorf oder vom betreuenden Hausarzt – in die Studie mit aufgenommen.

Es ist bekannt, dass die Sensitivität der Sonografie von der Erfahrung des Untersuchers abhängt [58].

Um eine mögliche Beeinflussung der Befunde durch unterschiedliche Untersucher so gering wie möglich zu halten, wurden alle Untersuchungen der follow-up Termine vom gleichen Untersucher durchgeführt. Um gegebenenfalls derartige Unterschiede zu erkennen, wurde eine mögliche Abhängigkeit des Steinnachweises vom Untersucher statistisch überprüft.

Die hier beobachtete Abweichung zwischen dem positiven Steinnachweis nach Aktenlage (11,8%) und betreuenden Hausarzt (9,8%) einerseits sowie dem 22,8%igen Steinnachweis bei sonografischer Diagnostik im Rahmen der follow-up Untersuchung andererseits, ergab unter Berücksichtigung der Grössendifferenz der Gruppen jedoch keine statistische Signifikanz.

#### 4.2 Postoperatives Cholelithiasis-Risiko nach OP-Verfahren

Wie eingangs in Kapitel 3.2 gezeigt, konnte in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied in der Inzidenz der Cholelithiasis in Abhängigkeit vom angewandten Operationsverfahren gezeigt werden. Für die Patienten, die nach Bilroth I oder II operiert wurden, lässt sich keine Aussage treffen, da insgesamt nur 6 Patienten sich in dieser Gruppe befanden. In der Literatur finden sich teils widersprüchliche Angaben zum Gallensteinrisiko nach Bilroth I Resektion mit trunkulärer Vagotomie. So berichten Krause et al. über eine Inzidenz von 25% [34], Metheny et al. über 17% postoperativ neuer positiver Gallensteinnachweise [45], Majoor et al. fanden jedoch nur bei 3,5% von 174 nachuntersuchten Patienten Gallensteine [41]. Horwitz et al. beobachteten im Zeitraum von vier Jahren nach Bilroth II Resektion mit trunkulärer Vagotomie ein Auftreten von Gallensteinen bei 37 % der Patienten [24].

#### 4.3 Postoperatives Cholelithiasis-Risiko nach Zustand der Duodenalpassage

Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte auch in Bezug auf den Erhalt bzw. Nicht-Erhalt der Duodenalpassage kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von postoperativen Gallensteinen gefunden werden. In der Literatur gibt es kaum Arbeiten, die die postoperative Cholelithiasis-Inzidenz unter diesem Aspekt beleuchten. Eine initial bestehende Vermutung, dass die Operationsweise – sprich der Erhalt der Duodenalpassage – einen positiven, also mindernden Einfluss auf das Gallensteinrisiko haben könnte, wurde nicht bestätigt. Die weitgehend homogene Verteilung von fast 50:50 des Patientenkollektivs unter dem Gesichtspunkt des Erhaltes/Nicht-Erhaltes der Duodenalpassage lässt diese Aussage zu.

#### 4.4 Postoperatives Cholelithiasis-Risiko nach Tumorentität und Tumorlokalisation

Die statistische Analyse der Daten im Hinblick auf den möglichen Einfluss durch die Entität des operierten Primärtumors und seiner Lokalisation im ösophagogastralen Trakt zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Cholelithiasis-Risiko. Diese Aussage lässt sich anhand der Fallzahlen für den Magen und den distalen Ösophagus mit guter Sicherheit belegen, für die Tumoren im gastroösophagealen Übergang sind die Fallzahlen (5) sicherlich zu gering. Im Vergleich zur Literatur zeigt sich, dass das postoperative Gallensteinrisiko auch hier mit der trunkulären Vagotomie zusammenhängt, denn in Studien, bei denen das untersuchte Kollektiv aus Patienten ohne Karzinom-Erkrankungen (Reflux-Patienten oder Magenulkus-Patienten) bestand, wurden Inzidenzen genannt, die der Inzidenz dieser Studie, die nur Patienten mit Karzinom-Erkrankungen untersucht, sehr ähnlich sind (siehe 4.7).

#### 4.5 Postoperatives Cholelithiasis-Risiko nach Länge des follow-up Intervalls

Die nicht einheitliche Länge der follow-up Intervalle für alle Patienten ist sicherlich dafür verantwortlich, dass für die Länge der Nachbeobachtungsintervalle keine statistische Signifikanz für das Cholelithiasis-Risiko nachweisbar ist. Die Beobachtung, dass die meisten der postoperativ aufgetretenen Steinbefunde im Intervall nach 5 bis 10 Jahren auftraten, stimmt gut mit den Beobachtungen in der Literatur überein. So berichten Sugiyama et al. über eine relative Häufung der sonografisch bei subtotalen und totalen Magenresektionen mit trunkulärer Vagotomie nachgewiesenen postoperativen Steinneubildungen im follow-up

Intervall von 5 Jahren. Mizuta et al. konnten dies bei ihren Untersuchungen in einem Untersuchungszeitraum von 4 Jahren ebenfalls bestätigen [30].

#### 4.6 Gallensteininzidenz im Patientenkollektiv in Relation zur Normalpopulation

Die Datenlage zur weltweiten Inzidenz der Gallensteinerkrankung pro Jahr oder zur kumulativen Inzidenz in fixen Beobachtungszeiträumen, dem statistischen Begriff „Risiko“ entsprechend, ist spärlich. Wie in der Einleitung gezeigt, existieren zwar zahlreiche Prävalenzstudien sowohl auf Basis von Autopsien als auch auf Basis von sonografischen und/oder cholecystografischen Untersuchungen, der Vergleich mit dem hier vorliegenden – gemäss den gewählten Einschlusskriterien initial Gallenstein-freien – Kollektiv ist allerdings aus den im Folgenden genannten Gründen nicht möglich.

Zum einen treten Unterschiede in der Zusammensetzung der zu vergleichenden Gruppen wie Alter, Geschlecht usw. auf, zum anderen ist die Periodendauer (Zeitraum) auf die sich die Anzahl der Erkrankten bezieht - sprich die sog. Periodenprävalenz – in den verschiedenen Studien nicht einheitlich.

Auch in der vorliegenden Studie stellt die Tatsache ein Problem dar, dass nicht alle Patienten innerhalb eines vergleichbaren follow up-Intervalls untersucht werden konnten: Da alle Patienten präoperativ steinfrei waren, wäre bei gleichen follow-up Intervallen eine präzise Aussage über die kumulative Inzidenz – sprich das mittlere postoperative Risiko –, an Gallensteinen zu erkranken, möglich gewesen. Dennoch ist ein Vergleich zum Erkrankungsrisiko einer gesunden steinfreien Population interessant, wenn auch aufgrund zu unterschiedlicher Kollektivgrössen nur bedingt aussagefähig.

Misciagna et al. untersuchten in einer italienischen Kleinstadt 1.962 Personen, die über 18 Jahre alt und initial sonografisch steinfrei waren nach 7-8 Jahren in einer follow-up Studie erneut sonografisch nach, und fanden heraus, dass die Inzidenz für Gallensteine im Beobachtungszeitraum bei 9,7 pro 1000 Personen pro Jahr lag, d.h. das kumulative Risiko im Intervall von 7-8 Jahren an Gallensteinen zu erkranken betrug etwa 7,5 % [46].

Im vorliegenden Patientenkollektiv traten - in starkem Kontrast zur Studie von Misciagna et al. - im follow-up Intervall von 5-10 Jahren bei 24,1% der trunkulär vagotomierten Patienten Steine auf. Trotz der bereits erwähnten nur eingeschränkten statistischen Vergleichbarkeit der Kollektive, ist das kumulative Risiko nach trunkulärer Vagotomie im Intervall 5-10 Jahre etwa 3-fach höher als bei der nicht-vagotomierten Vergleichspopulation von Misciagna et al.

Dieses Ergebnis unterstützt die Ergebnisse zahlreicher Studien, die eine Lithogenität insbesondere der trunkulären Vagotomie postulieren:

So fanden Sapala et al. in einer Studie über 103 Patienten nach einem einjährigen Beobachtungszeitraum bei denjenigen mit Zustand nach subtotaler Magenresektion ohne trunkuläre Vagotomie Gallensteine in 6 %, bei Zustand nach subtotaler Magenresektion mit trunkulärer Vagotomie in 21 % der Fälle [52].

Csendes et al. untersuchten die Häufigkeit von Gallensteinen in einem Kollektiv von 22 Patienten. Alle waren präoperativ nach Cholecystographie frei von Gallensteinen. Im Rahmen einer posterioren Gastropexie bei Refluxösophagitis wurden bei allen 22 Patienten die anterioren hepatischen Äste des Nervus vagus durchtrennt. Bei der follow-up Untersuchung nach 3-5 Jahren fand man durch Cholecystographie bei 41% der Patienten Gallensteine. In der initial ebenfalls cholecystographierten und gallensteinfreien Kontrollgruppe von 26 Personen fanden sich im gleichen Zeitraum nur bei 7% der Nachuntersuchten neu aufgetretene Gallensteine. Da auch im vorliegenden Patientenkollektiv im Rahmen der trunkulären Vagotomie die hepatischen Äste ebenfalls durchtrennt wurden, stützt die vorliegende Untersuchung die von den Autoren aufgestellte Vermutung des lithogenen Effektes der trunkulären Vagotomie [8].

Horwitz et al fanden in ihrem untersuchten Patientenkollektiv, welches einer Bilroth II Resektion von 3/4 des Magens mit trunkulärer Vagotomie unterzogen worden war, eine Häufigkeit im Beobachtungszeitraum von insgesamt 37% positiver Steinnachweise [24].

Tompkins et al. bestätigen ebenfalls den lithogenen Effekt mit einer postoperativen Gallenstein-Inzidenz von 16% in ihrer Studie an 50 initial steinfreien und operativ vagotomierten Patienten im Intervall nach 5 Jahren [57].

Die nach Vagotomie beobachteten Veränderungen in der Menge des Gallenflusses [15] und der Erhöhung des Gallenblasenvolumens [26] sowie einer Verzögerung der Entleerung [48] und Herabsetzung der Wandspannung [38] stützen diese These ebenso, wie die Tatsache, dass bei Vagotomieformen, die die Gallenblaseninnervation erhalten, bisher keine erhöhte Lithiasisinzidenz beobachtet werden konnte [15], [20], [25], [26].

Neuere Erkenntnisse lassen darauf schliessen, das auch die negative Beeinflussung der Motilität des Sphincter Oddi durch die trunkuläre Vagotomie eine Rolle bei der gesteigerten Inzidenz postoperativer Gallensteine spielen könnte [47].

Es darf geschlossen werden, dass die kumulative Inzidenz des vorliegenden Patientenkollektives über einen Nachbeobachtungszeitraum von 16 Jahren (= Zeitraum bis zur

letzten eingeschlossenen Nachbeobachtung) bei mindestens 16,9% liegt (= Prozentsatz der positiven Steinnachweise). Eine höhere Rate von Steinträgern ist deshalb mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit anzunehmen, da ein fehlender Steinnachweis bei einer follow up-Untersuchung weniger als 16 Jahre nach der Operation eine Steinentstehung im nicht mehr erfassten Intervall zwischen follow-up-Zeitpunkt und dem 16. postoperativen Jahr nicht ausschliessen kann.

Um die Frage nach der Lithogenität der trunkulären bzw. selektiven Vagotomie endgültig befriedigend klären zu können, müsste ein ausreichend grosses Patientenkollektiv dezidiert prospektiv untersucht werden. Dies wäre am zuverlässigsten im Rahmen einer multizentrischen Studie zu leisten.

#### 4.7 Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen und Empfehlungen

Zusammenfassend ergibt sich aus den statistischen Untersuchungen dieser Studie, dass weder das Operationsverfahren, noch der Erhalt bzw. Nicht-Erhalt der Duodenalpassage einen Einfluss auf das postoperative Cholelithiasisrisiko zeigen.

Auch Faktoren wie das Geschlecht und das Alter der Patienten sowie die Lokalisation des Primärtumors und seine Entität scheinen statistisch keinen Einfluss auf das Cholelithiasisrisiko zu haben.

Auffällig bleibt in jedem Fall das 3-4 fach gesteigerte Cholelithiasis-Risiko trunkulär vagotomierter Patienten im Vergleich zur Normalpopulation .

Da aber auch das erhöhte Auftreten von Gallensteinen bei trunkulärer Vagotomie nicht zwangsläufig zu klinisch auffälligen Steinen führt, und aufgrund der Tatsache, dass die hier untersuchten bekannten Risikofaktoren des Gallensteinleidens keine signifikante postoperative Risikosteigerung zeigten, lässt sich abschliessend feststellen, dass auf Basis der Gesamtheit der Ergebnisse dieser Studie keine allgemeine Empfehlung zur einzeitigen präventiven Cholecystektomie bei Magenoperationen mit trunkulärer Vagotomie formuliert werden kann.

## 5 Literaturliste

1. Ajani, J.A., P.F. Mansfield, and D.M. Ota, *Potentially Resectable Gastric-Carcinoma - Current Approaches to Staging and Preoperative Therapy*. World Journal of Surgery, 1995. **19**(2): p. 216-220.
2. Balzer, K., et al., *Epidemiology of Gallstones in a German Industrial-Town (Essen) from 1940-1975*. Digestion, 1986. **33**(4): p. 189-197.
3. Bauer, H. and F. Holle, *Selective Proximal Vagotomy (Spv) with Pyloroplasty in Gastroduodenal Ulcer - Technique and Experimental and Clinical Results*. Langenbecks Archiv Fur Chirurgie, 1975. **339**: p. 747-748.
4. Billroth, T., *Offenes Schreiben an Herrn Dr. L. Wittelshofer*. Medizinische Wochenschrift, 1881. **1**: p. 31-161.
5. Bortoff, G.A., et al., *Gallbladder stones: Imaging and intervention*. Radiographics, 2000. **20**(3): p. 751-766.
6. Bozzetti, F., et al., *Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer - Five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial*. Annals of Surgery, 1999. **230**(2): p. 170-178.
7. Chintapalli, K.N., et al., *Sonographic findings in cases of missed gallstones*. Journal of Clinical Ultrasound, 1999. **27**(3): p. 117-121.
8. Csendes, A., J. Larach, and M. Godoy, *Incidence of Gallstones Development after Selective Hepatic Vagotomy*. Acta Chirurgica Scandinavica, 1978. **144**(5): p. 289-291.
9. Dawson, P.A., et al., *Identification of a dysfunctional ileal bile acid transporter gene in a patient with pigment gallstones*. Hepatology, 2000. **32**(4): p. 434A-434A.
10. Diehl, A.K., et al., *Prevalence of Clinical Gallbladder-Disease in Mexican-American, Anglo, and Black-Women*. Southern Medical Journal, 1980. **73**(4): p. 438-&.
11. Exner, A., *Ein neues Operationsverfahren bei tabischen Crises gastriques*. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 1911. **111**: p. 567.
12. Figge, A., S. Matern, and F. Lammert, *Molecular genetics of cholesterol cholelithiasis: Identification of human and murine gallstone genes*. Zeitschrift Fur Gastroenterologie, 2002. **40**(6): p. 425-432.
13. Finney, J., Rienhoff, W., *Gastrectomy*. Archives of Surgery, 1929. **18**: p. 140-162.
14. Fletcher, D.M. and C.G. Clark, *Changes in Canine Bile-Flow and Composition after Vagotomy*. British Journal of Surgery, 1969. **56**(2): p. 103-&.
15. Fletcher, D.M. and C.G. Clark, *Gall-Stones and Gastric Surgery - a Review*. British Journal of Surgery, 1968. **55**(12): p. 895-&.

16. Franksson, C., *Selective Abdominal Vagotomy*. Acta Chirurgica Scandinavica, 1948. **96**(5): p. 409-412.
17. Friedman, G.D., W.B. Kannel, and T.R. Dawber, *Epidemiology of Gallbladder Disease - Observations in Framingham Study*. Journal of Chronic Diseases, 1966. **19**(3): p. 273-&.
18. Fuchs, C.S. and R.J. Mayer, *Medical Progress - Gastric-Carcinoma*. New England Journal of Medicine, 1995. **333**(1): p. 32-41.
19. Fuchs, K.H., et al., *Reconstruction of the Food Passage after Total Gastrectomy - Randomized Trial*. World Journal of Surgery, 1995. **19**(5): p. 698-706.
20. Griffith, C.A., *Long-Term Results of Selective Vagotomy Plus Pyloroplasty - 12 to 17 Year Follow-Up*. American Journal of Surgery, 1980. **139**(5): p. 608-615.
21. Griffith, C.A., *Significant Functions of Hepatic and Celiac Vagi*. American Journal of Surgery, 1969. **118**(2): p. 251-&.
22. Hauters, P., et al., *Cholelithiasis - a Serious Complication after Total Gastrectomy*. British Journal of Surgery, 1988. **75**(9): p. 899-900.
23. Henley, F.A., *Gastrectomy with Replacement - Hunterian Lecture Delivered at the Royal-College-of-Surgeons-of-England on 31st March, 1953*. Annals of the Royal College of Surgeons of England, 1953. **13**(3): p. 141-160.
24. Horwitz, A. and S.M. Kirson, *Cholecystitis and Cholelithiasis as a Sequel to Gastric Surgery - a Clinical Impression*. American Journal of Surgery, 1965. **109**(6): p. 760-&.
25. Ihasz, M. and C.A. Griffith, *Gallstones after Vagotomy*. American Journal of Surgery, 1981. **141**(1): p. 48-50.
26. Inberg, M.V. and M. Vuorio, *Human Gallbladder Function after Selective Gastric and Total Abdominal Vagotomy*. Acta Chirurgica Scandinavica, 1969. **135**(7): p. 625-&.
27. Jackson, R.G., *Anatomic Study of the Vagus Nerves - with a Technic of Transabdominal Selective Gastric Vagus Resection*. Archives of Surgery, 1948. **57**(3): p. 333-352.
28. Juvonen, T., Kervinen, K., Kairaluoma, M., Lajunen, L., Kesaniemi, Y., *Gallstone cholesterol content is related to apolipoprotein E polymorphism*. Gastroenterology, 1993. **104**: p. 1806-1813.
29. Kern, F., *Epidemiology and Natural-History of Gallstones*. Seminars in Liver Disease, 1983. **3**(2): p. 87-96.
30. Kinoshita, H., Imayama, H., Hashino, K., Aoyagi, S., *Study of cholelithiasis after gastrectomy*. Kurume Med J., 2000. **47**(2): p. 105-108.
31. Kramhoft, J., et al., *Vagotomy and Function of Gall-Bladder*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1972. **7**(2): p. 109-&.

32. Kratzer, W., et al., *Gallstone prevalence in Germany - The Ulm Gallbladder Stone Study*. Digestive Diseases and Sciences, 1998. **43**(6): p. 1285-1291.
33. Kratzer, W., R.A. Mason, and V. Kachele, *Prevalence of gallstones in sonographic surveys worldwide*. Journal of Clinical Ultrasound, 1999. **27**(1): p. 1-7.
34. Krause, U., *Long term results of medical and surgical treatment of peptic ulcer*. Acta Chir. Scand. S., 1963. **310**: p. 1.
35. Kremer, K., Schumpelick, V., Hierholzer, G., *Chirurgische Operationen*. Atlas für die Praxis. 1992: Thieme Verlag.
36. Lammert, F., Geier, A., Figge, A., Matern, S., *Pathogenese der Cholezystolithiasis - neue molekulare Konzepte*. Chirurgische Gastroenterologie, 2001. **17**: p. 108-113.
37. Lauren, P., *2 Histological Main Types of Gastric Carcinoma - Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma - an Attempt at a Histo-Clinical Classification*. Acta Pathologica Et Microbiologica Scandinavica, 1965. **64**(1): p. 31-&.
38. Liedberg, G., *Effect of Vagotomy on Gall Bladder and Duodenal Pressures during Rest and Stimulation with Cholecystokinin*. Acta Chirurgica Scandinavica, 1969. **135**(8): p. 695-&.
39. Loeweneck, H., W. Bruckner, and I. Rux, *Vagotomy and Choledochus Innervation.2. Influence of Vagus on Bile Pressure and Bile Composition*. Chirurg, 1973. **44**(3): p. 126-128.
40. Macintyre, I.M.C. and J.A. Akoh, *Improving Survival in Gastric-Cancer - Review of Operative Mortality in English-Language Publications from 1970*. British Journal of Surgery, 1991. **78**(7): p. 773-778.
41. Majoor, C.L.H. and T.J.J. Suren, *Gall-Bladder Complications Following Resection of Stomach for Peptic Ulcer*. British Medical Journal, 1947. **2**(4513): p. 8-11.
42. Marzio, L., et al., *Role of Oral Cholecystography, Real-Time Ultrasound, and Ct in Evaluation of Gallstones and Gallbladder Function*. Gastrointestinal Radiology, 1992. **17**(3): p. 257-261.
43. Massarrat, S., et al., *Incidence of Gallstone Disease in Autopsy Material and Outpatients from West-Germany*. Zeitschrift Fur Gastroenterologie, 1982. **20**(6): p. 341-345.
44. McFarlane, G.A. and A. Munro, *Helicobacter pylori and gastric cancer*. British Journal of Surgery, 1997. **84**(9): p. 1190-1199.
45. Metheny, D. and V.O. Lundmark, *A Review of 155 Gastric Resections in Private Practice from 1946 to 1956*. American Journal of Surgery, 1957. **94**(2): p. 357-367.
46. Misciagna, G., et al., *Epidemiology of cholelithiasis in southern Italy.2. Risk factors*. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 1996. **8**(6): p. 585-593.

47. Nabae, T., et al., *Effect of truncal vagotomy on sphincter of Oddi cyclic motility in conscious dogs*. *Annals of Surgery*, 2002. **236**(1): p. 98-104.
48. Nyhus, L.M., *2 Decades of Gastrointestinal Research - Perspective*. *American Journal of Surgery*, 1976. **131**(1): p. 3-18.
49. Paul, Y., Sarin, N., Dhiman, D., Kaushik, N., *Comparative Study of ultrasonography and oral cholecystography in evaluation of gallbladder and biliary tract diseases*. *Indian J. Med. Sci.*, 1991. **45**(7): p. 167-171.
50. Renz-Polster, H., Krautzig, S., Braun, J., *Basislehrbuch Innere Medizin*. 1999: Urban&Fischer.
51. Reshetnikov, O.V., et al., *Gallstone disease prevalence in Western Siberia: Cross-sectional ultrasound study versus autopsy*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2002. **17**(6): p. 702-707.
52. Sapala, M.A., et al., *Cholelithiasis Following Subtotal Gastric Resection with Truncal Vagotomy*. *Surgery Gynecology & Obstetrics*, 1979. **148**(1): p. 36-38.
53. Sasako, M., *Risk factors for surgical treatment in the Dutch gastric cancer trial*. *British Journal of Surgery*, 1997. **84**(11): p. 1567-1571.
54. Schlatter, C., *A unique case of complete removal of the stomach-successful esophago-enterostomy recovery*. *Med. Res.*, 1897. **52**: p. 909-914.
55. Schumpelick, V., *Chirurgie*. 1999: Enke-Verlag.
56. Siegenthaler, W., *Klinische Pathophysiologie*. 2000: Thieme-Verlag.
57. Tompkins, R.K., et al., *Clinical and Biochemical Evidence of Increased Gallstone Formation after Complete Vagotomy*. *Surgery*, 1972. **71**(2): p. 196-&.
58. Wermke, W., *Sonographic Diagnosis of Concrements of the Bile-Ducts - a Prospective-Study in Respect of the Effects of Objective and Subjective Factors on the on-Target Efficacy in Choledocholithiasis*. *Ultraschall in Der Medizin*, 1992. **13**(6): p. 246-254.
59. World Health Organisation, *The World Health Report*. 1997, WHO: Geneva.

***Persönliche Daten***

Name, Vorname: Petsas, Michail  
 Anschrift: Burghofstr. 90, 40223 Düsseldorf  
 Geburtsdatum, Ort: 12.05.1972, Wuppertal  
 Staatsangehörigkeit: griechisch  
 Familienstand: ledig  
 Eltern: Antonios Petsas, geb. am 19. November 1933  
 Ekaterini Petsa, geborene Kokkidou, geb. am 08. März 1937  
 Geschwister: Athanasia Petsa, geb. am 21. November 1967

***Schulbildung / Berufliche Ausbildung***

06/ 1991 Allgemeine Hochschulreife, Gymn. Sedanstr./ Wuppertal  
 10/ 1992 Beginn Zahnmedizinstudium / Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
 04/ 1994 naturwissenschaftliche Vorprüfung  
 09/ 1995 zahnärztliche Vorprüfung  
 10/ 1998 zahnärztliche Prüfung  
 01/ 1999 Approbation  
 08/1999-08/2000 Ausbildungsassistent in allgemein Zahnärztlicher Praxis in Wuppertal  
 04/2001-03/2002 Ausbildungsassistent in allgemein Zahnärztlicher Praxis in Düsseldorf  
 04/2002-07/2002 Entlastungsassistent in allgemein Zahnärztlicher Praxis in Neuss  
 seit 03/2003 niedergelassener Zahnarzt in Remscheid

## 7 Zusammenfassung

Im Zusammenhang mit Gastrektomien ist in der Vergangenheit ein Anstieg der Gallensteinerkrankungen beobachtet worden. Dieser Anstieg wird unmittelbar auf die Durchtrennung des Nervus Vagus, der auch die Gallenblase innerviert, zurückgeführt. Eine große Zahl von Veröffentlichungen beschäftigen sich mit dem Vergleich vagotomierter und nicht vagotomierter Patienten mit dem Grundtenor, dass Vagotomierte ein höheres Gallenstein-Erkrankungsrisiko haben als vergleichbare Kontrollgruppen.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten der letzten 15 Jahre (1986-2001), die einen Magen- bzw. Ösophagustumor hatten und in der Chirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt wurden, unter der Fragestellung einer postoperativen Gallensteinentwicklung nach vorangegangener trunkulärer Vagotomie nachuntersucht.

Da die Vermutung besteht, dass die über die Jahre angewandten Anastomosevarianten (Billroth I und II, Roux-Y, Longmire-Gütgemann, Ösophagektomie) einen unmittelbaren Einfluss auf die Duodenalpassage und damit letztendlich auch auf die Gallenblase haben, soll ebenfalls ein möglicher Einfluß der Duodenalpassage auf die Gallensteinentwicklung entsprechend der angewandten Rekonstruktionsvariante beurteilt werden.

Von 154 Patienten wurden 120 sonografisch nachuntersucht. 34 Patienten wurden aufgrund von im Hause der Universitätsklinik Düsseldorf vorhandenen Sonografiebefunden oder vom Hausarzt angefertigten und dokumentierten Sonografien mit in die Studie einbezogen.

Neben rein deskriptiven Statistiken wurden Vergleiche von Zahlenwerten auf Gruppenebene unter Anwendung eines zweiseitigen t-Tests nach Fischer bzw. einer Varianzanalyse (ANOVA) mit post-hoc Korrektur für Mehrfachvergleiche nach Bonferroni realisiert.

Es konnte keine Abhängigkeit des Risikos einer Gallensteinentstehung von den untersuchten Parametern wie Op-Verfahren, Erhalt der Duodenalpassage, Alter und Geschlecht, der Tumorentität und -lokalisation und der Länge des follow-up-Intervalls statistisch verifiziert werden.

Neuere Untersuchungen an großen Populationen über einen Zeitraum von 7-8 Jahren zeigen ein kumulatives Risiko an Gallensteinen zu erkranken von etwa 7,5 %.

Davon deutlich abweichend ergab sich in dieser Studie ein 3-4 fach höheres Cholelithiasis-Risiko für trunkulär vagotomierte Patienten.

Da diese aber nicht zwangsläufig klinisch apparent werden, kann auch wegen des Fehlens jeglichen anderen Zusammenhangs der untersuchten Parameter keine allgemeine Empfehlung zur einzeitigen Cholecystektomie auf Basis dieser Studie gegeben werden.