

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II - Großhadern  
der Universität München

Vorstand:  
Prof. Dr. med. Burkhard Göke

**Einfluss von Ursodeoxycholsäure  
auf den gastrointestinalen Lebensqualitätsindex (GLQI)  
bei Patienten mit „asymptomatischer“ Cholezystolithiasis.**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Volker Hinz  
aus Husum

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dieter Jüngst

.....

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. A. Eigler  
Prof. Dr. H. Dörfler  
Prof. Dr. G. Schelling

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 09.06.2005

---

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>Allgemeiner Teil</b>	
1.1 Gallensteine in der Medizingeschichte .....	1
<b>Spezieller Teil</b>	
1.2 Anatomie und Physiologie des hepato-biliären Systems .....	3
1.2.1 Anatomie .....	3
1.2.2 Physiologie .....	4
1.3 Pathogenese der Gallensteine .....	6
1.3.1 Risikofaktoren für die Cholelithiasis .....	6
1.3.2 Morphologie der Gallensteine .....	7
1.3.2.1 Cholesterinsteine .....	7
1.3.2.2 Schwarze Pigmentsteine .....	8
1.3.2.3 Braune Pigmentsteine .....	8
1.4 Therapie der Gallensteine .....	9
1.4.1 Aktuelle Therapieformen bei Gallenblasensteinen .....	10
1.4.1.1 Konservative Therapie der Cholezystolithiasis .....	10
1.4.1.2 Medikamentöse Litholyse .....	11
1.4.1.3 Extrakorporale Stoßwellen-Lithotripsie (ESWL) .....	12
1.4.2 Operative Verfahren .....	13
1.4.2.1 Konventionelle „offene“ Cholezystektomie .....	13
1.4.2.2 Laparoskopische Cholezystektomie .....	14
1.4.3 Leitlinien zur Behandlung von Gallensteinen .....	14
<b>2. Fragestellung .....</b>	<b>15</b>
2.1 Herleitung .....	15
2.2 Symptome und Therapie des symptomatischen Gallensteins .....	16
2.3 Was genau ist ein asymptomatischer Gallenstein? .....	17
2.4 Ergebnisdifferenzen in verschiedenen Gallensteinstudien .....	18
2.5 Anlass zu dieser Studie .....	20
2.6 Das Ziel dieser Studie .....	21

---

<b>3.</b>	<b>Patienten .....</b>	<b>23</b>
3.1	Erste Suchmethode .....	24
3.2	Zweite Suchmethode .....	24
3.3	Einschlusskriterien .....	25
3.4	Ausschlusskriterien.....	25
<b>4.</b>	<b>Methoden .....</b>	<b>27</b>
4.1	Forschungen über Lebensqualität und Wohlbefinden.....	27
4.1.1	Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex (GLQI) .....	28
4.1.1.1	Struktur des Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex-Fragebogens .....	29
4.2	Ursodeoxycholsäure (UDC) .....	31
4.2.1	Wirkmechanismen der Ursodeoxycholsäure .....	32
4.2.2	Chemische Daten der Ursodeoxycholsäure.....	33
4.2.3	Pharmakokinetische Eigenschaften.....	33
<b>5.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
5.1	Auswertung der Fragebögen .....	35
5.1.1	Ergebnisse des 1. GLQI-Fragebogens .....	36
5.1.2	Ergebnisse des 2. GLQI-Fragebogens .....	37
5.1.3	Absolute Indexwertveränderung zwischen GLQI-1 und GLQI-2.....	37
5.1.4	Größenordnung und Verteilung der Indexwertveränderung .....	38
5.1.5	Dominanz der einzelnen Symptome.....	39
5.1.6	Einfluss von UDC auf die einzelnen Symptome.....	39
5.2	Besondere Vorkommnisse / Nebenwirkungen.....	41
<b>6.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>43</b>
6.1	Eignung des GLQI bei der Diagnose –Cholezystolithiasis– .....	44
6.2	Wirkprofil der Ursodeoxycholsäure .....	47
6.3	Schlussfolgerung.....	50
6.3.1	Vorgehensweise bei „asymptomatischen“ Gallensteinen.....	50
6.3.2	Neues Behandlungsschema der Cholezystolithiasis .....	52
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>54</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>56</b>

---

<b>9.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>65</b>
9.1	Bildnachweis	
9.2	Originalfragebogen „Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex“	
9.3	Datenblatt mit den Einzelwerten von 35 Patienten aus GLQI-1 und GLQI-2	
<b>10.</b>	<b>Veröffentlichungen .....</b>	<b>68</b>
	Abstract u. Poster– Falk Symposium Freiburg 2003	
	Abstract u. Poster– Falk Symposium Freiburg 2004	

**Lebenslauf**

**Danksagung**



# 1 Einleitung

## *Allgemeiner Teil*

### 1.1 Gallensteine in der Medizingeschichte

„Wissen Sie eigentlich schon, dass Sie einen Gallenstein haben !?“

Diese Frage wird Patienten relativ häufig gestellt, wenn bei ihnen zum Beispiel im Rahmen einer Oberbauchsonographie, die zunächst gar nicht gezielt wegen einer Gallenblasenerkrankung durchgeführt wurde, sozusagen als Zufallsbefund, eine Cholezystolithiasis festgestellt wird. Nicht selten sind diese Personen dann völlig überrascht von dieser Diagnose, denn obwohl das Gallensteinleiden, neben den Herz-Kreislauf-Erkrankungen und dem Diabetes mellitus, mit zu den häufigsten internistischen Krankheitsbildern der westlichen Industrienationen gehört, [3, 4, 38] bleiben die meisten Betroffenen von schwereren Symptomen befreit. [2, 3, 4, 13, 22, 23, 29, 48, 64, 82] Viele der heutigen „Zivilisationskrankheiten“ haben ihren Ursprung in einer falschen Lebensweise. Durch eine zu kalorienreiche Ernährung mit zu viel gesättigten tierischen Fetten, raffinierten Kohlehydraten und wenig Ballaststoffen, bei gleichzeitigem Bewegungsmangel und übermäßigen Stressbelastungen, wird zum Beispiel auch die Bildung von Gallensteinen begünstigt.

Medizinhistorisch betrachtet ist die Cholezystolithiasis jedoch kein Leiden, das sich erst im Laufe des Industriezeitalters entwickelt hat. Verschiedene geschichtliche Quellen belegen, dass die Menschheit schon seit sehr langer Zeit von Gallensteinen geplagt wird. So hat der griechische Arzt Alexander von Tralles (525–605 v.Chr.) in einem seiner „Zwölf Bücher über die Medizin“ schon Gallensteine erwähnt. [7] Vom bisher ältesten Nachweis eines Gallensteinleidens berichtete jedoch der Paläopathologe Sir Max-Armand Ruffer im Jahre 1921 in der Zeitung „Chicago-press“. Anfang des 20. Jahrhunderts haben er und ein Team um Sir Granville Elliot Smith, am „Royal College of Surgeons“ in London, genauere wissenschaftliche Untersuchungen an ägyptischen Mumien durchgeführt. Hierbei konnten sie zum Beispiel so bekannte Krankheiten wie Pocken, Pneumonien, Silikosen, Bilharziosen, verschiedene Läsionen an Knochen und Bändern sowie Nierensteine nachweisen, und bei der Mumie einer Priesterin aus der 21. Dynastie (ca. 1000 v. Chr.) wurden erstmals mehrere Konkremente in der Gallenblase gefunden. [7, 28, 91]

Einer von den prominentesten Persönlichkeiten der Geschichte, die vermutlich unter einem Gallenstein zu leiden hatten, ist Alexander der Große ( 356-323 v. Chr.). Die Analyse der beschriebenen Symptome einer Erkrankung, in den Wochen kurz vor seinem Tod, lassen durchaus zu diesem Schluss kommen. [7, 28]

In diesem Zusammenhang ist die Annahme, dass ein Gallenstein hier und da sogar den Lauf der Geschichte ein wenig mit beeinflusst haben könnte, gar nicht so abwegig. Man stelle sich nur einmal vor, wie sich wohl wiederholt heftige Gallensteinkoliken auf das Verhalten eines früheren Stammesfürsten oder sonstigen Herrschers seinen Untergebenen oder Gegnern gegenüber ausgewirkt haben könnten. Daher ist es naheliegend, dass es schon seit jeher Erklärungsversuche für die Ursachen dieses Leidens gegeben hat. Woraus dann, hiervon abgeleitet, die unterschiedlichsten Therapieansätze im Laufe der Medizingeschichte entwickelt worden sind. Im späten Mittelalter beschreibt Paracelsus (1453-1541 n. Chr.) in einem seiner Bücher die „tartarischen Kranckheiten“. Hierin vermutet er erstmals das Ausfallen von festen Bestandteilen aus einer Lösung als die entscheidende Ursache für das Entstehen von Konkrementen in der Gallenblase. Als Therapie zu deren Auflösung empfiehlt er eine Diät sowie verschiedene „Pharmaka“. [87] Damit kam Paracelsus dem heutigen Wissensstand zwar schon recht nah, aber auf Grund der begrenzten Möglichkeiten der damaligen Zeit, blieb die Cholezystolithiasis noch bis ins letzte Jahrhundert hinein eine durchaus lebensbedrohliche Erkrankung. Erst mit der Einführung und ständigen Weiterentwicklung der chirurgischen Therapie sowie der verschiedenen Lyseverfahren hat diese Erkrankung ihren Schrecken weitestgehend verloren.

Heute sind zwar die wesentlichsten Ursachen bekannt, die zu einer Cholezystolithiasis führen können, aber im Detail sind doch noch etliche Fragen offen. Es laufen daher weltweit zahlreiche Studien, mit dem Ziel, weitere Erkenntnisse zu gewinnen, wie einer Gallensteinbildung möglicherweise vorzubeugen ist, beziehungsweise um eine adäquate Therapie für alle Schweregrade dieser Erkrankung zu entwickeln.

## **Spezieller Teil**

### **1.2 Anatomie und Physiologie des „hepato-biliären Systems“ [75]**

Mit ein Grund dafür, dass die Pathogenese der Cholezystolithiasis und somit auch die daraus resultierenden Symptome noch nicht abschließend geklärt sind, liegt sicherlich auch an dem komplexen Aufbau der anatomischen Strukturen sowie der vielfältigen, präzise aufeinander abgestimmten physiologischen Prozesse, die in dem hepato-biliären System ablaufen.

#### **1.2.1 Anatomie**

Die Leber als größtes Stoffwechselorgan hat ihre bedeutendste Funktion im Metabolismus der Kohlenhydrate, Eiweiße und Fette, der Hormone und Vitamine sowie bei der Entgiftung. Eine weitere wichtige Aufgabe nimmt sie als exkretorische Drüse bei der Produktion der Gallenflüssigkeit war. Die primäre Lebergalle wird in den Leberzellen (Hepatocyten) gebildet und in die zwischen den Leberzellen liegenden kleinen Gallenkapillaren (Canaliculi biliferi) sezerniert. Von hier gelangt sie über die Hering-Kanälchen (Ductulus bilifer) in den Ductus interlobularis bilifer und weiter über den Ductus hepaticus dexter und sinister in den Ductus hepaticus communis. Der Ductus hepaticus communis und der von der Gallenblase kommende Ductus cysticus vereinigen sich zum Ductus choledochus. Der Endabschnitt des Ductus choledochus mündet schließlich neben oder gemeinsam mit dem Ductus pancreaticus über die Papilla Vateri in den absteigenden Teil des Zwölffingerdarms. Der Muskulus sphinkter Oddi an der Papille verhindert den Reflux aus dem Duodenum.

Die ca. 8–12 cm lange und 4–5 cm breite, birnenförmige Gallenblase ist ein dünnwandiges Hohlorgan, das sich in eine Höhlung an der Unterfläche des rechten Leberlappens anlagert. In der Gallenblase wird die von der Leber produzierte, konzentrierte Gallenflüssigkeit gespeichert. ( Abbildung 1 )

Durch Nahrungsreize, und hier ganz besonders durch fetthaltige Speisen, wird die Gallenflüssigkeit durch Kontraktionen der Gallenblasenmuskulatur in das Duodenum entleert, wo sie die intestinale Fettverdauung fördert. Neben der Steuerung durch den Nervus vagus wirkt dabei das Cholecystokinin als ein wesentlicher Stimulus für die Kontraktion der Gallenblase.

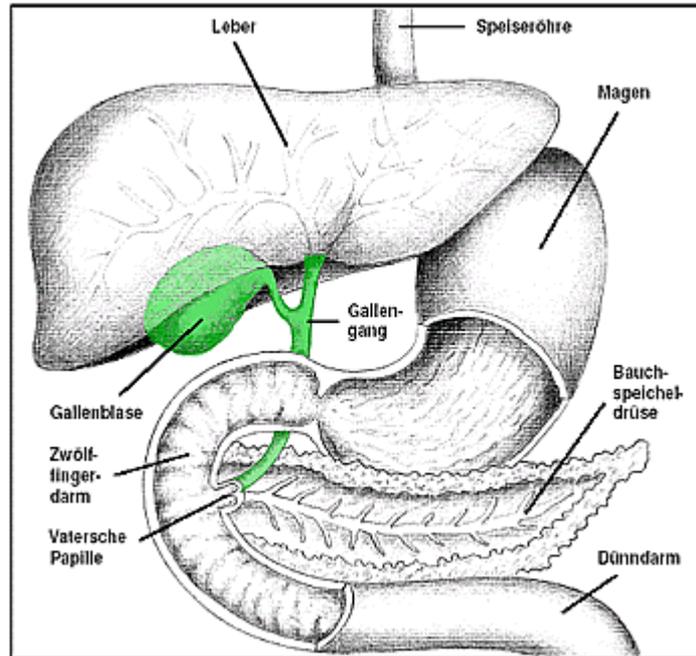


Abb. 1

## 1.2.2 Physiologie

Das Fassungsvermögen der Gallenblase beträgt etwa 40–60 ml. Um die täglich bis zu 1000 ml produzierte Galle aufnehmen zu können, wird innerhalb kürzester Zeit bis zu 90% des Wassers aus der Galle resorbiert. Diese Konzentrierung schafft im ungünstigen Fall jedoch auch gleichzeitig eine der wesentlichen Voraussetzungen für die Entstehung einer Cholelithiasis. Die Gallenflüssigkeit besteht jetzt hauptsächlich aus den Gallensäuren, Cholesterin und Phospholipiden sowie Eiweiße, Bilirubin und Elektrolyte. Die primären Gallensäuren Chenodeoxycholsäure und Cholsäure werden in der Leber aus Cholesterin durch hinzufügen einer Carboxylgruppe sowie von Hydroxylgruppen gebildet und mit Glycin und Taurin konjugiert. Konjugierte Gallensäuren sind wasserlöslicher als unkonjugierte. Teilweise werden diese primären Gallensäuren im Kolon von anaeroben Bakterien metabolisiert und dabei dehydroxyliert und dekonjugiert, wodurch die sogenannten sekundären Gallensäuren Lithocholsäure und Deoxycholsäure entstehen. Teile der Lithocholsäure werden im Kolon wiederum bakteriell über die Zwischenstufe Ketolithocholsäure in eine tertiäre Gallensäure, die **Ursodeoxycholsäure**, umgewandelt.

Die Ursodeoxycholsäure unterscheidet sich von der Chenodeoxycholsäure nur in der äquatorialen Anordnung der 7 $\beta$ -Hydroxylgruppe. Trotz dieses vermeintlich kleinen Unterschiedes ist die Ursodeoxycholsäure dadurch jedoch deutlich hydrophiler geworden. Auf Grund ihrer Struktur haben die Gallensäuremoleküle eine sowohl hydrophile als auch lipophile Eigenschaft. Durch diesen amphiphilen Charakter bilden Gallensäuren in einer wässrigen Lösung gerichtete Molekülaggregate, die als Mizellen bezeichnet werden. In deren inneren, lipophilen Kern können Fettsäuren, Cholesterin und Phospholipide aufgenommen werden, wobei dann sogenannte „gemischte Mizellen“ entstehen.

Auf diese Weise kann z.B. das wasserunlösliche Cholesterin in Lösung gehalten werden. Es fällt erst kristallin aus, wenn eine Übersättigung erreicht wird, was als wesentlicher Faktor bei der Entstehung von Cholesteringallensteinen gilt. Die in der Gallenflüssigkeit enthaltenen Gallensäuren emulgieren durch Mizellenbildung die Nahrungsfette und das Cholesterin und ermöglichen dadurch deren Verdauung und Resorption. Gleichzeitig wird damit auch die Aufnahme der fettlöslichen Vitamine gewährleistet.

Im Verlauf der Darmpassage werden ca. 90% der Gallensäuren sowohl aktiv als auch passiv resorbiert und nur ein geringer Teil, etwa 10 bis 20%, wird ausgeschieden. Die resorbierten Gallensäuren werden in der Leber rekonjugiert sowie ein Teil der sekundären Gallensäuren rehydroxyliert. Danach gelangen sie zur erneuten Verwendung wieder in die Gallenblase. Der ausgeschiedene Anteil wird neu synthetisiert. Der gesamte Gallensäurenpool des Körpers beträgt ca. 3–4 g. Da jedoch bei sehr fettreicher Ernährung bis zum 5-fachen dieser Menge benötigt wird, zirkulieren die Gallensäuren bei Bedarf im sogenannten entero-hepatischen Kreislauf mehrere Male durch Darm und Leber. Je nach Art der Nahrungsaufnahme variieren die Zirkulationen zwischen 4–12 mal pro Tag. In diesem entero-hepatischen Kreislauf werden über die Galle auch Abbauprodukte von Medikamenten und Toxine sowie das Bilirubin ausgeschieden, welches im Regenerationszyklus der Erythrozyten entsteht. Da die Gallensäuren als Grundbaustein jeweils ein Cholesterinmolekül aufweisen, tragen sie über Ausscheidung und Neusynthese auch zur Regulation des Cholesterinhaushaltes bei.

### 1.3 Pathogenese der Gallensteine [45, 67]

Gallensteine sind das Resultat eines komplexen pathophysiologischen Vorganges, der im Detail bis heute noch nicht geklärt ist und darüber hinaus je nach Steinart variiert. Allerdings sind die drei wesentlichsten Faktoren, die zur Gallensteinbildung führen bekannt. So kommt es bei Übersättigung der Gallenflüssigkeit mit Cholesterin und/oder unkonjugiertem Bilirubin, unter Beteiligung von Kalziumionen und Glykoproteinen des Gallenblasenschleims (Muzine) als Nukleationskeime, zu einer Ausfällung. Diese Präzipitate können sich dann bei längerer Verweildauer in der Gallenblase oder dem Gallengangsystem zu Konkrementen zusammenlagern.

[15, 41, 57, 61, 62]

Zu den drei Grundvoraussetzungen wie Supersaturation, Nukleation und Stase der Gallenflüssigkeit in der Gallenblase, gibt es eine Reihe von zusätzlichen prädisponierenden Gegebenheiten, die als Risikofaktoren für die Gallensteinbildung gelten.

#### 1.3.1 Risikofaktoren für die Cholelithiasis

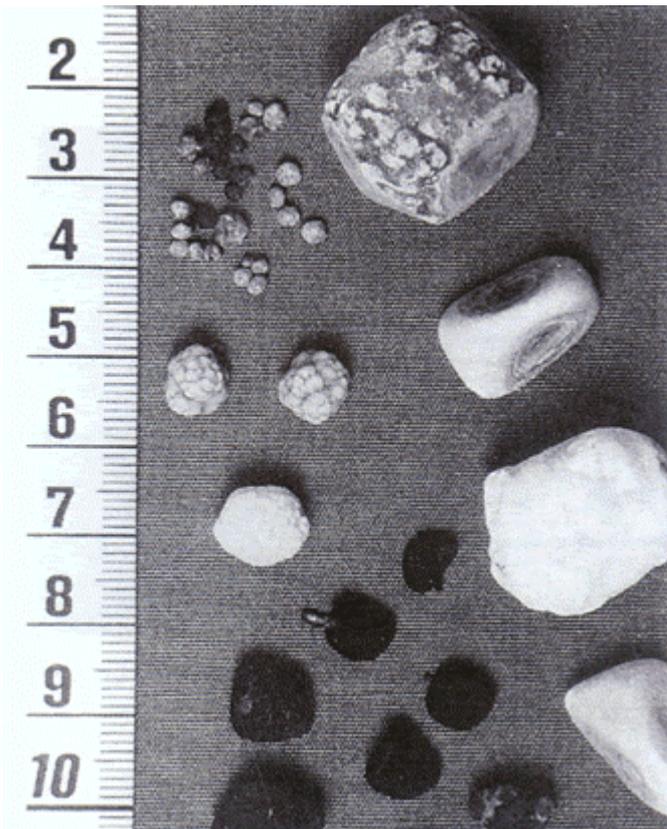
- ▶ Alter > 40 Jahre
- ▶ weibliches Geschlecht ( 2-3 mal so häufig wie bei Männern )
- ▶ Schwangerschaften ( Risiko steigt mit der Anzahl )
- ▶ Adipositas
- ▶ schnelle Gewichtsreduktion
- ▶ total-parenterale Ernährung
- ▶ Diabetes mellitus
- ▶ Hyperlipidämie
- ▶ Chronische Hämolysen
- ▶ Leberzirrhose
- ▶ Erkrankungen des Dün- und Dickdarms ( Morbus Crohn, Colitis ulcerosa => Verlust von Gallensäuren )
- ▶ Gallengangsanomalien
- ▶ Medikamente mit cholestatischer Nebenwirkung ( z.B. Östrogene, Androgene, einige Immunsuppressiva, Antiarrhythmika und Antibiotika )

Auf Grund der familiären Häufung der Cholezystolithiasis wird darüber hinaus ein genetischer Mechanismus vermutet. [15, 40, 51, 62]

### 1.3.2 Morphologie der Gallensteine

Gallensteine können sehr unterschiedliche Formen und Farben aufweisen. (Abbildung 2) Wobei über die Zusammensetzung der einzelnen Komponenten, die diese unterschiedliche Morphologie bewirken, Rückschlüsse auf den zugrundeliegenden Pathomechanismus gezogen werden können. Allgemein wird zwischen Cholesterin- und Pigmentsteinen unterschieden. Bei einem Cholesterinanteil von 10–50 % spricht man von gemischten Steinen.

Abb. 2



#### 1.3.2.1 Cholesteringallensteine

Nach heutigem Kenntnisstand sind etwa 80% der Gallenblasensteine, die bei der mitteleuropäischen Bevölkerung diagnostiziert werden, Cholesterinsteine [57]. Wobei man von solchen spricht, wenn sie in ihrer Zusammensetzung mindestens zu 50% aus Cholesterin bestehen. Liegt der Cholesterinanteil über 90% bezeichnet man sie als reine Cholesterinsteine. Charakteristisch für diese Art der Cholesterinsteine ist ihre gelblich-weiße Farbe. Sie sind röntgennegativ und treten oft als „Solitärstein“ auf. Darüber hinaus werden sie deutlich grösser als Pigmentsteine.

Bei der Pathogenese der Cholesterinsteine spielt die starke Übersättigung der Gallenflüssigkeit mit Cholesterin eine wesentliche Rolle. Als Ursache dafür kommt entweder eine erhöhte Produktion und Sezernierung von Cholesterin durch die Leber oder eine Verringerung des Gallensäurenanteils in der Gallenflüssigkeit in Betracht. Dieses kann zum Beispiel durch eine reduzierte Bildung von Gallensäuren oder deren erhöhten Verlust bei entsprechenden Darmerkrankungen ( z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa ) geschehen. Als Folge daraus kann das Cholesterin dann nicht mehr

durch Mizellenbildung mit den Gallensäuren in Lösung gehalten werden. Im Zusammenwirken mit einer gesteigerten Bildung von Muzinen durch die Gallenblasenschleimhaut, die als Kondensationskerne wirken, präzipitieren daraufhin Cholesterinkristalle, die sich bei verzögerter Gallenblasenentleerung nach und nach zu Konkrementen weiterentwickeln können.

### **1.3.2.2 Schwarze Pigmentsteine**

Schwarze Pigmentsteine kommen gehäuft bei Patienten mit chronischer Hämolyse oder Leberzirrhose vor. Sie bestehen überwiegend aus Bilirubin und Kalziumsalzen und sind meistens kleiner als Cholesterinsteine. Dafür treten sie aber häufig in deutlich größerer Anzahl bei den betroffenen Patienten auf.

### **1.3.2.3 Braune Pigmentsteine**

Braune Pigmentsteine, die den Hauptanteil der Gallengangsteine ausmachen, bestehen aus Bilirubin, Kalziumsalzen und Glykoproteinen (Muzin). Sie haben darüber hinaus aber häufig einen zentralen Einschluss von bakteriellen oder parasitären Erregerstrukturen, was eventuell auf den zugrundeliegenden Pathomechanismus hindeutet. Die Behinderung des Galleabflusses und eine gleichzeitige chronische Infektion der Gallengänge gelten daher als Risikofaktoren. Die häufig vorkommenden bakteriellen und parasitären Infektionen des biliären Systems im Orient erklären damit möglicherweise auch das gehäufte Auftreten der braunen Pigmentsteine in diesen Regionen.

Klinisch kommt die Cholezystolithiasis in drei Schweregraden vor:

- ▶ asymptomatischer ( „stummer“ ) Gallenstein
- ▶ symptomatischer Gallenstein mit Cholestase und/oder Gallenkoliken
- ▶ „akute Galle“ mit akuter Gallenblasen- und/oder Gallengangsentzündung.

Die entsprechenden Therapiemöglichkeiten werden im folgenden Abschnitt kurz vorgestellt.

## 1.4 Therapie der Gallensteine

So lange wie es das Gallensteinleiden gibt, so lange gibt es auch schon die Bemühungen, die Betroffenen davon zu befreien oder zumindest die damit verbundenen Beschwerden zu lindern.

Während es aus der frühesten Medizingeschichte noch Hinweise auf teilweise recht obskure Behandlungsmethoden mit allerlei Magie gibt, versuchte man es im Laufe der folgenden Jahrhunderte zum Beispiel mit Aderlässen oder verschiedenen Kräutermixturen in Umschlägen, Packungen oder Tees. [82] Der Erfolg dürfte jedoch in den meisten Fällen eher gering gewesen sein. Es ist vielmehr davon auszugehen, dass die Cholelithiasis zu dieser Zeit häufig sogar einen tödlichen Verlauf nahm, wenn sich zum Beispiel Komplikationen wie eine Cholezystitis oder, schlimmer noch, eine Pankreatitis daraus entwickelten.

Dieses änderte sich erst entscheidend mit der Einführung chirurgischer Therapieformen, die in solchen Fällen dann zur Anwendung kamen. Im Vergleich zur langen Zeit seit der es diese Erkrankung schon gibt, ist die Geschichte der chirurgischen Behandlung von Gallensteinen jedoch relativ kurz. Bedeutende Entwicklungsschritte in diesem Zusammenhang waren:

**1867** erste Cholezystotomie durch John S. Bobbs (1809-1870) [34]

**1882** erste offene Cholezystektomie durch Carl Langenbuch (1846-1901) [42]

**1985** erste laparoskopische Cholezystektomie durch Erich Mühe, Böblingen [50]

Die ständige Verbesserung der operativen Techniken hat dazu geführt, dass die Cholezystolithiasis heute als eine eher harmlose Erkrankung einzustufen ist.

Durch die Entwicklung hochwirksamer Medikamente zur Steinauflösung, und der Einführung der „Extrakorporalen Stoßwellen-Lithotripsie“ (ESWL), wurde es darüber hinaus möglich, zwischen verschiedenen Therapieformen zu wählen.

Seit der Entdeckung der Röntgenstrahlen (1895) durch Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923), und deren Nutzbarmachung für die Medizin, konnten Gallensteine jetzt erstmals auch *in situ* nachgewiesen werden. In den nachfolgenden Jahren sind dann auch auf dem Gebiet der Diagnostik immer präzisere Verfahren entwickelt worden, welche die Differentialdiagnostik unterstützen und damit auch die Entscheidung für die eine oder andere Therapie maßgeblich mit beeinflussen.

Heute kommt in der Routineuntersuchung bei Verdacht auf eine Cholezystolithiasis in erster Linie die Ultraschalldiagnostik zum Einsatz. Sonographisch lassen sich die Gallenblasensteine als echogebende Strukturen gut darstellen. Bei einem Steindurchmesser über 2 mm beträgt die Sensitivität etwa 95%. Eine darstellbare Verdickung der Gallenblasenwand über 4 mm gilt zudem als unspezifisches Indiz für eine Cholezystitis. [78] Darüber hinaus können so auch Hinweise auf ein Gallenblasenkarzinom oder Polypen der Gallenblasenwand gewonnen werden. Im Rahmen einer Untersuchung der Gallenblasenfunktion bietet die Sonographie Informationen über die Kontraktilität der Gallenblase sowie über die Durchgängigkeit des Ductus cysticus. Aus den genannten Gründen hat sich die sonographische Diagnostik als schnell verfügbare und unkompliziert durchführbare, bildgebende Methode bewährt, zumal sie auch noch äußerst patientenschonend und zugleich sehr kosteneffizient ist.

Welche der verschiedenen Behandlungsmethoden dann jeweils zur Anwendung kommt, hängt zum einen von der Zusammensetzung und Größe der Gallensteine sowie vom Schweregrad der Erkrankung ab, zum anderen wird auch die individuelle körperliche Verfassung des Patienten mit entscheidend für die jeweilige Therapieform sein.

### **1.4.1 Aktuelle Therapieformen bei Gallenblasensteinen**

Obwohl gegenwärtig eine Neuorientierung bezüglich der Therapieempfehlungen erkennbar ist, stehen bis jetzt (noch) folgende Behandlungskonzepte zur Verfügung:

#### **1.4.1.1 Konservative Therapie der Cholezystolithiasis**

Bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit einer symptomatischen Cholezystolithiasis ohne Komplikationen, die sich aus persönlichen oder medizinischen Gründen gegen eine operative Behandlung entscheiden, bietet die konservative Gallensteintherapie immer noch eine überlegenswerte Alternative. Je nach Ausgangssituation kommen dabei die medikamentöse Litholyse oder die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL), in Kombination mit einer medikamentösen Litholyse, zum Einsatz.

### 1.4.1.2 Medikamentöse Litholyse

Für die orale medikamentöse Litholyse stehen die hochwirksamen Gallensäuren Chenodeoxycholsäure (CDC) und Ursodeoxycholsäure (UDC) zur Verfügung. Wegen der fehlenden Lebertoxizität, bei gleicher Effektivität wie eine Kombinationsbehandlung mit CDC+UDC, wird heute die Monotherapie mit ca. 10–12 mg/kg/d UDC empfohlen. [52, 58, 72]

Sinnvoll ist diese Therapie bei Gallensteinen, die sich überwiegend aus Cholesterinkristallen gebildet haben, und deren Durchmesser maximal 5–10 mm beträgt. Die Gallenblase sollte darüber hinaus nicht mehr als bis zur Hälfte mit Steinen gefüllt sein. Ideal für eine Lysetherapie sind sogenannte „schwebende“ Steine. Sie haben in etwa die gleiche Dichte wie die Gallenflüssigkeit und lagern sich aus diesem Grunde nicht so leicht ab. Dadurch bieten sie eine gute Angriffsfläche für die Auflösung. Eine Steinverkalkung muss durch eine Röntgenleeraufnahme ausgeschlossen werden. Im Zweifelsfall ist ein CT erforderlich. Die normale Gallenblasenmotilität und die ungehinderte Durchgängigkeit der Gallengänge müssen durch eine Funktionssonographie nachgewiesen werden. Hierbei sollte die Ejektionsfraktion nach einer Reizmahlzeit mindestens 50% betragen. Durch die Einnahme von entsprechenden Gallensäuren lässt sich so der Prozess der Cholesterinsteinbildung umkehren. Vor allem durch die orale Gabe von Ursodeoxycholsäure wird eine Steinfreiheit von bis zu 70% innerhalb von 1-2 Jahren erzielt. [72] Die Therapiedauer und die Erfolgsrate hängen dabei von der Größe, Zusammensetzung und Anzahl der Steine sowie von der Sorgfalt bei der Auswahl der Patienten ab. Die Therapie sollte nach sonographisch abgesicherter Steinfreiheit noch für ca. drei Monate fortgeführt werden. [52]

#### Als Kontraindikationen gelten:

- ▶ akute oder chronische Cholezystitis
- ▶ Cholangitis
- ▶ Verdacht auf Gallenblasenkarzinom
- ▶ Akute oder chronisch aktive Hepatitis
- ▶ Leberzirrhose
- ▶ chronische Durchfälle
- ▶ akute Ulkuskrankheit
- ▶ Schwangerschaft

**Vorteile der medikamentösen Therapie:**

Die Therapie mit Ursodeoxycholsäure ist praktisch nebenwirkungsfrei und stellt somit die schonendste Art der Gallensteinentfernung dar. Weitere Vorteile gegenüber einer Operation sind die Erhaltung einer funktionfähigen Gallenblase sowie die Vermeidung von Operationsrisiken und -folgen. Volkswirtschaftlich betrachtet ist die Erhaltung der Arbeitsfähigkeit während der Behandlungszeit von Bedeutung.

**Nachteile der Lysetherapie:**

Ein Nachteil der medikamentösen Litholyse ist die unbefriedigend hohe Rezidivrate, die innerhalb von 5 Jahren bei bis zu 50 % liegt. [59, 72, 97] Als Prophylaxe könnte hier eine intermittierende, niedrig dosierte Gabe von Ursodeoxycholsäure wirksam sein. [21, 36, 59, 72, 90, 97] Diese Methode hat sich zumindest zur Vermeidung einer Gallensteinbildung bei starker Gewichtsreduzierung durch eine kalorienarme Diät bewährt. [79]

Die direkte Lyse mit *Methyltertbutyläther (MTBE)* kommt heute nicht mehr zum Einsatz. Bei dieser Methode wurde MTBE über einen perkutan positionierten Katheter oder mittels ERCP direkt in die Gallenblase injiziert. Als invasives Verfahren, verbunden mit einer relativ langen Krankenhaus-Liegezeit der Patienten sowie einer hohen Rezidivrate, hat sie sich die MTBE-Lyse gegenüber anderen Verfahren als nicht vorteilhaft erwiesen. [52]

**1.4.1.3 Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL)**

Um die Lysezeit bei größeren Cholesterinsteinen zu verkürzen, entwickelten Sauerbruch et al. 1986 die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie. [74] Bei diesem Verfahren werden die Gallensteine, ähnlich wie bei der Nierensteinzertrümmerung, mit Hilfe von hochenergetischen Stoßwellen, die außerhalb des Körpers von einem Generator erzeugt und genau auf einen Gallenstein fokussiert werden, in kleinste Bruchstücke zertrümmert. Diese können dann direkt über die Gallengänge ins Duodenum gelangen und ausgeschieden werden. Um dieses Ziel zu erreichen, sind je nach Anzahl sowie Art und Größe der Steine mehrere Lithotripsiebehandlungen nötig. Parallel zu diesem Verfahren wird eine gleichzeitige Lysebehandlung mit Ursodeoxycholsäure durchgeführt, um möglicherweise noch kleine verbliebene Steinreste aufzulösen.

Die Stoßwellenbehandlung dauert etwa 30 bis 60 Minuten wobei sonographisch eine fortlaufende Ergebniskontrolle durchgeführt wird. Geeignet ist eine extrakorporale Stoßwellenlithotripsie vor allem bei Patienten mit einem solitären, röntgennegativen Stein, d.h. er sollte nicht verkalkt sein und dabei möglichst einen Durchmesser von 2 cm nicht überschreiten. Die Gallenblase muss bei diesem Verfahren voll funktionsfähig sein und es darf keine Cholezystitis vorliegen. Darüber hinaus muss sichergestellt werden, dass die Gallenwege durchgängig sind. Es wird geschätzt, dass nur etwa 5–10% aller Patienten mit einer Cholelithiasis für diese Therapie in Frage kommen. [70, 72, 74] Die Resultate sind allerdings, abgesehen von Einzelfällen, eher unbefriedigend, da mehr als ein Drittel der Patienten nach 5 Jahren wieder „Gallensteinträger“ ist. [54, 71]

Diese Einschränkungen, im Zusammenhang mit dem relativ hohen apparativen Aufwand, hatten zur Folge, dass diese Methode heute in der Routine keine Anwendung mehr findet, obwohl sie bei Patienten eine hohe Akzeptanz fand. [76]

## **1.4.2 Operative Verfahren**

Für ein operatives Verfahren sollte sich entschieden werden, wenn eine nichtchirurgische Vorgehensweise zur Beseitigung von Gallensteinen wenig Aussicht auf Erfolg verspricht und der Patient unter massiven akuten Beschwerden leidet. Eine prophylaktische Cholezystektomie bei asymptomatischen Gallensteinträgern ist nur bei einer Porzellangallenblase oder bei einem Gallenblasenpolypen von einer Größe  $\geq 1$ cm gerechtfertigt, da bei diesen Befunden auf lange Sicht das Karzinomrisiko möglicherweise erhöht ist. [52, 64]

### **1.4.2.1 Konventionelle „offene“ Cholezystektomie**

Bei der operativen Entfernung der Gallensteine kommen je nach Ausgangslage zwei unterschiedliche Methoden zur Anwendung. Zum einen die sogenannte „offene“ Cholezystektomie mit einem Rippenbogenrandschnitt rechts, zur Eröffnung des Bauchraumes, um die Gallenblase über diesen Zugang komplett mit den Steinen zu entfernen. Diese Methode wird angewendet, wenn eine kompliziertere Ausgangssituation vorliegt wie zum Beispiel eine ausgeprägte Entzündung der Gallenblase und/oder der Gallenwege, bei Verdacht auf einen Gallenblasentumor oder bei zu erwartenden unübersichtlichen anatomischen Strukturen, verursacht durch Verwachsungen im

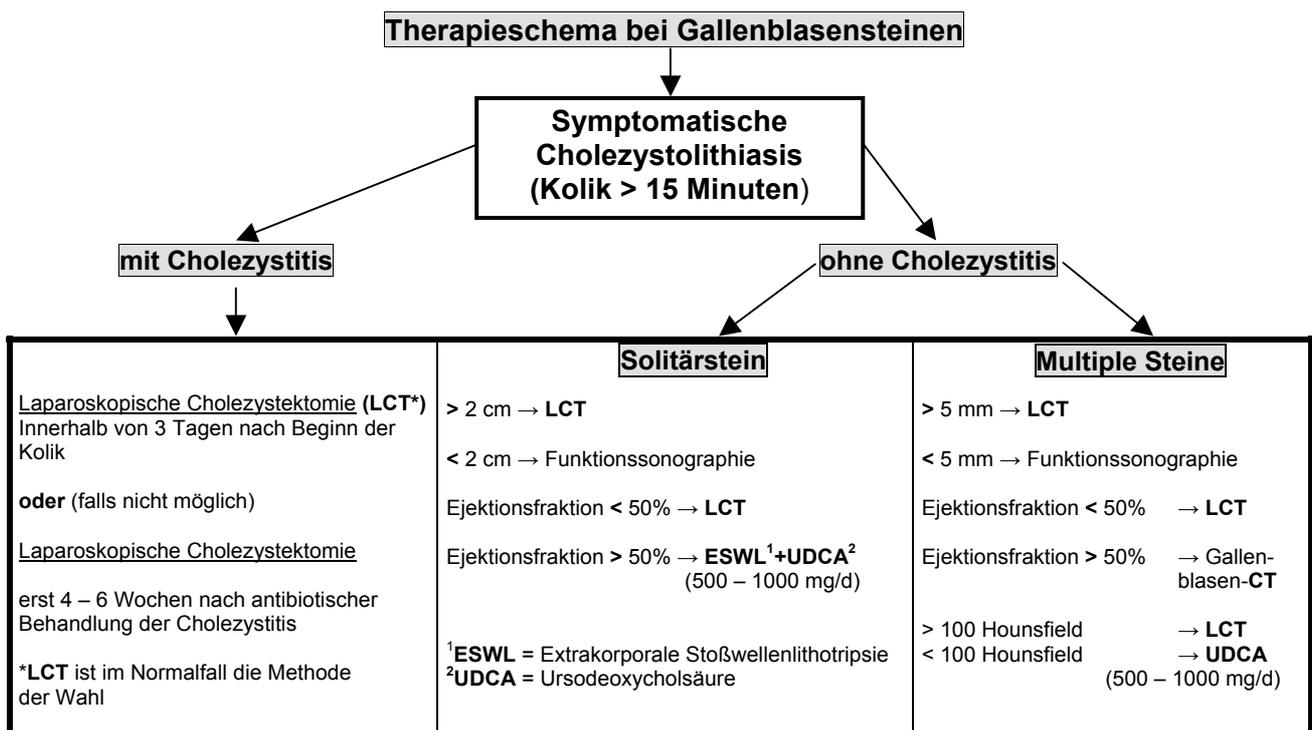
Bauchraum nach Voroperationen. Die zweite Methode ist die laparoskopische Cholezystektomie.

### 1.4.2.2 Laparoskopische Cholezystektomie [25, 26]

Seit ihrer Einführung durch Erich Mühe 1985, [50] hat sich jedoch mehr und mehr die laparoskopische Cholezystektomie als Therapie der Wahl bei der Cholezystolithiasis durchgesetzt. [9, 32, 44] Diese Methode macht heute über 80% aller Cholezystektomien aus, mit steigender Tendenz. [39, 43, 49, 56, 80] Die Vorteile gegenüber der „klassischen“ Methode sind der geringere postoperative Wundschmerz, ein besseres kosmetisches Ergebnis der Operationsnarben, ein wesentlich kürzerer Krankenhausaufenthalt, eine deutlich kürzere Rekonvaleszenz und damit eine kürzere Zeit der Arbeitsunfähigkeit. Von der geringeren Belastung im Vergleich zur konventionellen Methode profitieren auch Patienten in fortgeschrittenem Alter. [46]

### 1.4.3 Leitlinien zur Behandlung von Gallensteinen

Die aktuellen Therapieempfehlungen für Deutschland findet man in den „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Behandlung von Gallensteinen“. (März 2000) [52] Hierin sind die Ergebnisse aus einer nationalen Konsensuskonferenz zusammengefasst und zu Leitlinien formuliert worden, die im Wesentlichen im folgenden Therapieschema dargestellt werden.



**Derzeitige Empfehlung bei der „asymptomatischen“ Cholezystolithiasis → beobachten und abwarten**

## 2 Fragestellung

### 2.1 Herleitung

Nach allgemeiner Auffassung ist die symptomatische Cholezystolithiasis eine Indikation zur Operation. Ebenso besteht scheinbar größtenteils Einigkeit darüber, dass ein asymptomatischer Gallenstein keiner Behandlung bedarf. Uneinig ist man sich allerdings immer noch darüber, welche Symptome den symptomatischen Gallenstein vom asymptomatischen Gallenstein unterscheiden. Als Folge daraus kann es daher vorkommen, dass bei einem Patienten zwar ein Gallenstein diagnostiziert wird, dieser aber mangels dramatischer Beschwerden, die den symptomatischen Gallenstein charakterisieren würden, von dem behandelnden Arzt als „asymptomatisch“ und damit als nicht behandlungsbedürftig eingestuft wird.

Um solch eine Haltung jedoch rechtfertigen zu können, müsste zunächst einmal zweifelsfrei geklärt werden, ob nicht auch Beeinträchtigungen wie zum Beispiel ein Völlegefühl, Blähungen, Unverträglichkeit bestimmter Nahrung mit folgender Abneigung dagegen, Stuhlunregelmäßigkeiten und Sodbrennen durch die gleichen pathophysiologischen Vorgänge hervorgerufen werden, die letztendlich auch zu einer Cholelithiasis führen können.

Ebenfalls unklar ist es, in wie weit, resultierend aus diesem physischen Beschwerdekomples, Beeinträchtigungen psychischer und sozialer Art durch das Gallensteinleiden verursacht werden können. Sollten nämlich die oben genannten Symptome doch in einem kausalen Zusammenhang mit einer Cholezystolithiasis stehen, so würde die Bezeichnung „asymptomatisch“ dieser Patientengruppe in keiner Weise gerecht. Denn auch wenn sich der eine oder andere vielleicht im Laufe der Zeit, mehr oder weniger zufriedenstellend, mit den Beschwerden „arrangiert“ haben mag, eventuell auch weil die Symptome nicht in eine direkte Verbindung mit einem Gallenstein gebracht werden, so kann die Lebensqualität einzelner Betroffener dennoch von Fall zu Fall erheblich eingeschränkt sein.

Aus diesem Grunde besteht weiterhin dringend Handlungsbedarf, alle möglichen Auswirkungen eines „stummen“ Gallensteins auf das allgemeine Wohlbefinden von betroffenen Personen zu bestimmen, damit daraus die Grundlage für eine angemessenere Behandlung entwickelt werden kann, die auch die Patienten mit berücksichtigt, die von solchen „Befindlichkeitsstörungen“ betroffen sind.

Eine Forderung, die um so dringlicher erscheint, wenn man sich einmal vor Augen führt, dass sich diese uneinheitlichen Bewertungen, welche Merkmale einen Gallenstein symptomatisch und damit letztendlich auch behandlungsbedürftig machen, jetzt schon fast ein ganzes Jahrhundert lang hinziehen.

Während Mayo (1911) [47] noch der Überzeugung war, dass der „unschuldige Gallenstein ein Mythos sei“, kamen Gracie et al. (1982) in ihrer Studie zu dem Schluss, dass es den „harmlosen“ Gallenstein sehr wohl gäbe und somit kein Mythos sei. [29] Der Grund für diese unterschiedlichen Standpunkte ist wahrscheinlich auch dadurch zu erklären, dass es zur Zeit von Mayo noch nicht die heutigen Diagnosemöglichkeiten gab, um einen Gallenstein zu entdecken, lange bevor er Schwierigkeiten machte. In der Regel wurde man zu der Zeit erst auf einen Gallenstein aufmerksam, wenn er sich deutlich bemerkbar gemacht hatte. Weil man aber nicht wissen konnte, wie lange dieser Stein möglicherweise schon existierte, ohne Symptome zu verursachen, kam man folglich zu der Auffassung, dass es keinen asymptomatischen Gallenstein gäbe.

Erst mit der Entwicklung modernerer Diagnoseverfahren, wie zum Beispiel einer verbesserten Röntgentechnik, wurden im Rahmen einer Röntgenuntersuchung des Abdomens auch Gallensteine entdeckt, die bislang keine oder zu geringe Beschwerden gemacht hatten, als dass der Patient sie mit einem Gallenstein in Verbindung gebracht hätte. Ganz besonders seit der Einführung der Ultraschalluntersuchung wurden dann immer häufiger „asymptomatische“ Gallensteine per Zufall entdeckt, wodurch die Richtigkeit der These von Gracie et al. mehr und mehr bestätigt wurde. So ist es denn heute auch nicht mehr die Frage, ob es den asymptomatischen Gallenstein gibt oder nicht, sondern jetzt geht es vielmehr darum zu entscheiden, ab wann ein Gallenstein als „symptomatisch“ einzustufen ist, mit den entsprechenden therapeutischen Konsequenzen.

## **2.2 Symptome und Therapie des symptomatischen Gallensteins**

Nach derzeitiger Definition sind starke kolikartige Schmerzen im Epigastrium oder rechten Oberbauch, die auch in den Rücken und die rechte Schulter ausstrahlen können und dabei länger als 15 Minuten andauern, charakteristische Anzeichen für einen symptomatischen Gallenstein. Begleitet werden diese Schmerzen häufig von Übelkeit und gelegentlichem Erbrechen. [8, 14, 20 37]

Über die Behandlung von solchen symptomatischen Gallensteinen herrscht weitestgehend Einigkeit. Hier geht es in erster Linie nicht mehr um die Bewertung der Lebensqualität des betroffenen Patienten, sondern jetzt gilt es, weitere Bedrohungen der Gesundheit durch Komplikationen wie zum Beispiel einer Cholezystitis mit der Gefahr einer Gallenblasenperforation, einer Cholangitis oder biliären Pankreatitis zu beseitigen. Daher besteht sowohl national als auch international allgemeine Übereinstimmung darüber, dass bei wiederholten Koliken, falls sich die Verdachtsdiagnose einer Cholezystolithiasis durch weitere Untersuchungen bestätigen lassen sollte, die laparoskopische Cholezystektomie als Therapie der Wahl zu empfehlen sei [9, 25, 26, 32, 44, 46, 49, 52], da das Risiko, in den nächsten zwei Jahren weitere biliäre Koliken zu erleiden, deutlich erhöht ist und in einer Studie sogar mit über 50% angegeben wird. [22, 88]

Damit scheint zumindest für dieses Patientenkollektiv die therapeutische Vorgehensweise einigermaßen geklärt.

### **2.3 Was genau ist ein asymptomatischer Gallenstein?**

Was ist aber mit den Menschen, bei denen der Gallenstein nur hin und wieder und das auch nur kurzfristig, d.h. weniger als 15 Minuten, leichte Schmerzen unterhalb des rechten Rippenbogens verursacht, deren Auslösung von den Betroffenen jedoch relativ sicher mit dem Verzehr einer fettreichen Nahrung in Verbindung gebracht werden kann und diese Personen dann dazu veranlasst diese Speisen zu meiden, obwohl sie gerade diese hin und wieder mal ganz gerne essen würden? Was ist darüber hinaus mit Beschwerden wie zum Beispiel Völlegefühl, starken Blähungen mit übermäßigem Windabgang, heftigen Magen-Darmgeräuschen sowie Sodbrennen und Unwohlsein im gleichen Zusammenhang, die manche Betroffene so verunsichern, dass gesellschaftliche Kontakte zunehmend gemieden werden und aus diesem Grunde zum Beispiel Konzert- und Theaterbesuche nicht mehr möglich erscheinen? — Ist so ein Gallenstein wirklich asymptomatisch?

Es ist zu berücksichtigen, dass Belastungen dieser Art, je nach Ausprägung und einer individuell unterschiedlichen Toleranzschwelle, die Lebensqualität von Fall zu Fall erheblich einschränken können. In Diskussionen über diese Problematik hört man dann häufig das Argument, dass die soeben genannten Beschwerden doch mehr oder weniger mal bei jedem Menschen vorkommen können. Das mag stimmen. Der entscheidende Unterschied liegt jedoch darin, dass diese Beeinträchtigungen bei

einigen Menschen ein Dauerzustand sind und das teilweise schon seit etlichen Jahren.

Beruft man sich in diesem Zusammenhang auf die Richtlinien der WHO, in denen Gesundheit als „Zustand eines vollkommenen körperlichen, geistigen, seelischen und sozialen Wohlbefindens“ definiert wird, so sind auch diese Menschen im weitesten Sinne „krank“ und somit behandlungsbedürftig.

## 2.4 Ergebnisdifferenzen in verschiedenen Gallensteinstudien

Wenn es jedoch um die Frage geht, ob die oben genannten Beeinträchtigungen, zusätzlich zu den kolikartigen Schmerzen, weitere Leitsymptome für ein Gallensteinleiden darstellen, gehen die Meinungen darüber immer noch weit auseinander.

Recherchiert man in den entsprechenden Studien, die darum bemüht waren herauszufinden, welche klinischen Symptome einen Gallenstein „verraten“, so ist es auf Grund der unterschiedlichen Ansätze der Studiendesigns und folglich auch deren Ergebnisse, nahezu unmöglich, daraus allgemeingültige Rückschlüsse zu ziehen.

Das Problem beim Vergleich der einzelnen Studien beginnt damit, dass eine große Variabilität darin besteht, welche Symptome im Zusammenhang mit einem Gallensteinleiden in den Studien überhaupt berücksichtigt wurden. Ein weiteres Problem besteht darin, dass Beschwerden wie etwa Völlegefühl, Blähungen mit übermäßig starkem Windabgang, Nahrungsmittelunverträglichkeiten und Sodbrennen häufig dem Begriff „Dyspepsie“ subsumiert werden. Das bringt aber die nötige Präzisierung kaum voran, da ja selbst der Begriff *Verdauung* schon sehr weit gefasst ist und den Vorgang von der Nahrungsaufnahme bis hin zur Ausscheidung abdeckt. Bei dem Bemühen, die Quelle der „Verdauungsstörung“ zu benennen, findet man in der internationalen Literatur dann Wortschöpfungen wie: „inorganic-, ulcer-like-, non-ulcer-, functional-, flatulent-, biliary-, essential- oder idiopathic-dyspepsia“, um nur einige zu nennen. [5, 31]

So ist es auch nicht verwunderlich, dass es in der Literatur angeblich über zwanzig verschiedene Definitionen der Dyspepsie gibt. [84] Wie groß die Verunsicherung in diesem Zusammenhang ist lässt sich auch daran ermessen, dass man in Studien, die sich speziell mit den Ursachen einer Dyspepsie befassen, zu dem Ergebnis kommt, dass es verschiedene Auslöser für dyspeptische Beschwerden gibt, wobei aber auch Gallensteine als Verursacher genannt werden. [84] Im Gegensatz dazu werden in einigen Gallensteinstudien, außer der biliären Kolik, die „dyspeptischen“

Beschwerden wiederum nicht den Gallensteinen als Verursacher zugeordnet [2, 8, 14, 37, 48, 83], oder man kommt zu dem Schluss, dass sie etwa gleich häufig bei Menschen mit und ohne Gallenstein vorkommen, etwa im Falle eines Colon irritabile oder einer — Dyspepsie! [27, 83]

Jørgensen kommt 1989 in einer Studie sogar zu dem Schluss, dass es gar keine gallensteinspezifischen Symptome gäbe. [35] Andererseits gibt es aber auch Untersuchungen, die belegen, dass das Ausmaß dieser Symptome nach einer Cholezystektomie signifikant reduziert wurde. Woraus man schlussfolgern könnte, dass diese Symptome zuvor doch in einem Zusammenhang mit der Cholezystolithiasis standen. [6, 10, 19, 66, 69, 98] Diese Annahme wird auch durch die Veröffentlichung einer Studie von Hausgen et al. (1997) bestärkt, in der nämlich ein gemeinsamer pathogenetischer Mechanismus sowohl bei der Gallensteinerkrankung als auch bei der „funktionellen Dyspepsie“ angenommen wird. [30]

Um jetzt aber die Verwirrung komplett zu machen, gibt es darüber hinaus auch noch Studien deren Resultate besagen, dass Beschwerden dieser Art, als sogenanntes „Postcholezystektomie-Syndrom“, erst als Folge einer Cholezystektomie aufgetreten sind. [69, 83, 94]

Statt also eine einigermaßen einheitliche Aussage zu finden ist es vielmehr so, dass die Frage, ob das eine oder andere „dyspeptische“ Symptom durch einen Gallenstein verursacht werden könne, bis heute immer noch kontrovers diskutiert wird.

Die Diskrepanz zwischen den „Dogmen“ **„Innocent gall-stone a myth.“** [47] und **„The natural history of silent gallstones: The innocent gallstone is not a myth“** [29] wurde zwar zugunsten der Aussage von Gracie et al. aufgehoben, was jetzt aber immer noch fehlt, ist eine verlässlichere Differenzierung zwischen einem symptomatischen und einem asymptomatischen Gallenstein, damit dementsprechend alle Ausprägungen einer Cholezystolithiasis angemessen therapiert werden können.

## 2.5 Anlass zu dieser Studie

Der Anlass zu dieser klinischen Pilotstudie war letztendlich das Ergebnis einer Untersuchung von Mentis et al. (2001) [10], in der jeweils eine Gruppe „asymptomatischer“ sowie „symptomatischer“ Gallensteinträger, vor und vier Monate nach einer laparoskopischen Cholezystektomie, mit dem „Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex – Fragebogen“ (**GLQI**), nach Eypasch et al. (1993) [16], befragt wurden.

In dieser Studie hatten beide Gruppen nach einer laparoskopischen Cholezystektomie überraschenderweise einen signifikant höheren Lebensqualitätsindex. Bei den Patienten mit der symptomatischen Cholezystolithiasis erstaunt es nicht, dass sie eine wesentliche Verbesserung ihrer Lebensqualität durch die Operation erfahren hatten. Was aber hat bei den „asymptomatischen“ Teilnehmern dieser Studie zu einer Steigerung ihrer Lebensqualität geführt? Oder andersherum gefragt: „Unter welchen Einschränkungen der Lebensqualität, auf die sich diese Operation positiv auswirken konnte, hatte die „asymptomatische“ Gruppe zuvor *gelitten*?“

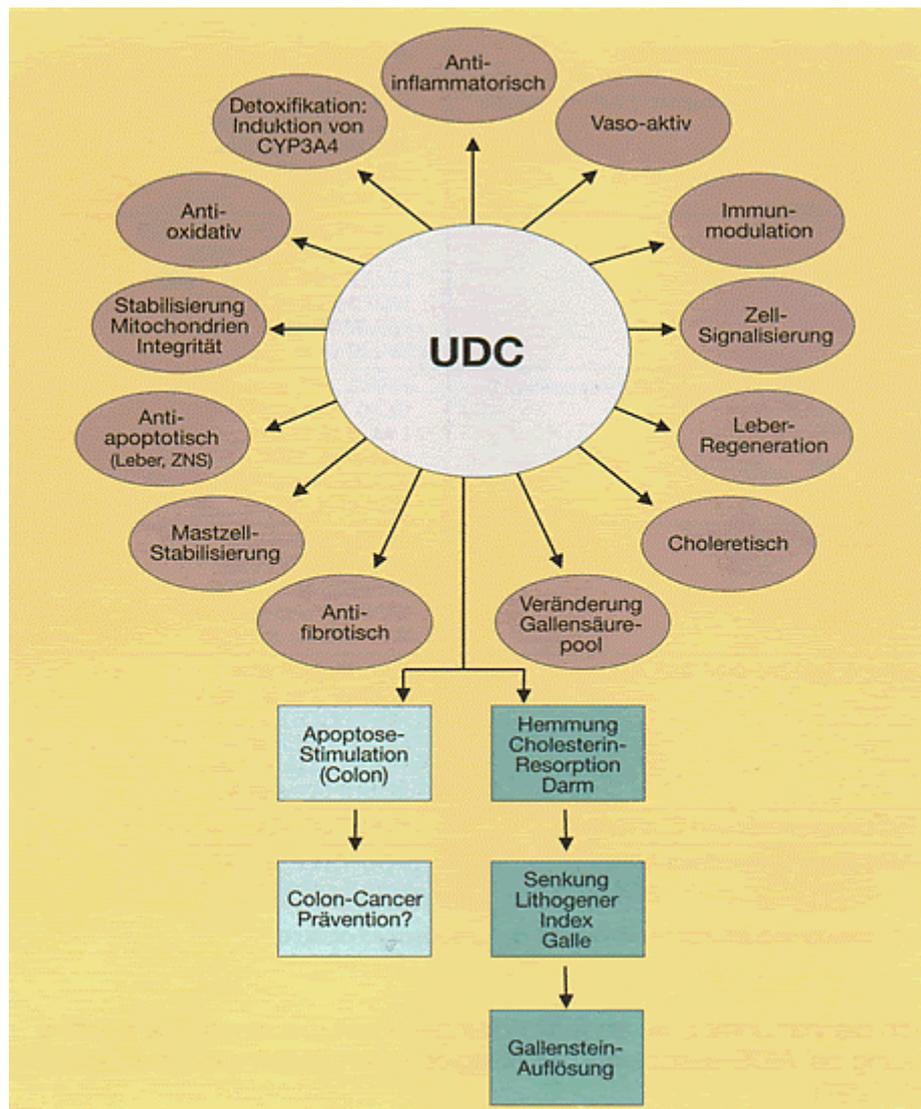
In dieser Frage steckt offensichtlich jener Widerspruch, der das ganze Dilemma der immer noch unbefriedigenden Differenzierung zwischen einer symptomatischen und asymptomatischen Cholezystolithiasis aufzeigt.

Die Cholezystektomie beseitigt mit der Gallenblase zwar eine Quelle für mögliche Nukleationsfaktoren oder eine Motilitätsstörung, zwei wesentliche Voraussetzungen für eine Gallensteinbildung, aber damit noch nicht zwingend die ganze vorgelagerte komplexe pathophysiologische Kaskade verschiedener ungeklärter Faktoren, die eventuell auch an der Entstehung dieser Gallensteine und der damit verbundenen Symptome beteiligt gewesen sein könnten. Die Frage erscheint daher durchaus berechtigt, ob hier eventuell ein Placeboeffekt der Operation eine Rolle gespielt haben könnte? Die „follow-up“ Zeit von vier Monaten in dieser Studie ist möglicherweise zu kurz, um eine endgültige Aussage über den weiteren Verlauf machen zu können. [69, 85, 93]

Wie die oben genannte Studie gezeigt hat, leiden Patienten mit Gallensteinen, die zwar nicht den Kriterien eines symptomatischen Gallensteins entsprechen, möglicherweise unter weiteren Beeinträchtigungen, die ebenfalls Einfluss auf die gastrointestinale Lebensqualität nehmen können, aber im Grunde genommen zu „harmlos“ sind, um gleich eine Cholezystektomie zu rechtfertigen.

## 2.6 Das Ziel dieser Studie

Wir wollten deshalb in dieser Pilotstudie herausfinden, ob und wie sich eine Behandlung mit einer niedrigen Dosis **Ursodeoxycholsäure** (250 mg/Tag) mit ihrem, in mehreren Studien belegten, breitgefächerten Wirkungsspektrum im hepato-biliären System (Abbildung 3), auf den „Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex“ von asymptomatischen Gallensteinträgern auswirken würde.



**Abb.3**

In vorausgegangenen placebo-kontrollierten Doppelblindstudien ist die Wirksamkeit von Ursodeoxycholsäure sowohl in der Behandlung der Dyspepsie als auch bei den dyspeptischen Beschwerden von Patienten mit Gallensteinen schon nachgewiesen worden. [24, 60] Aus diesem Grund haben wir in dieser Untersuchung zunächst auf eine Verblindung und auf eine Placebo-Kontrollgruppe verzichtet, da wir in erster Linie

die Anwendbarkeit des „Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex-Fragebogens“ in diesem Zusammenhang überprüfen wollten.

Dazu haben wir 35 Patienten mit einer asymptomatischen Cholezystolithiasis, die darüber hinaus aber vollkommen gesund waren, für die Dauer von 30 Tagen eine Kapsel mit 250 mg Ursodeoxycholsäure pro Tag verordnet, die vor dem Schlafengehen eingenommen werden sollte. Die Studienteilnehmer wurden jeweils vor und nach dieser Therapie gebeten, ebenfalls den Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex - Fragebogen zu beantworten.

Dieser GLQI-Fragebogen hat sich zwar zur Beurteilung von Beeinträchtigungen durch Krankheiten im gastrointestinalen System bewährt, ist aber nach unserer Meinung bei der ausschließlichen Bewertung des Beschwerdebildes einer Cholezystolithiasis zu breit angelegt, da er auch Fragen enthält, die definitiv nicht im Zusammenhang mit einem Gallensteinleiden stehen. Um jedoch einen direkten Vergleich zwischen unseren Ergebnissen und denen der oben erwähnten Studie zu ermöglichen, haben wir uns ebenfalls zur Verwendung des GLQI-Fragebogens entschlossen.

Mit dieser Studie haben wir versucht, eine Antwort auf folgende Fragen zu finden:

- 1.) **Lässt sich mit Hilfe des Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex-Fragebogens nach Eypasch et al. (1993) [16] eine genauere Differenzierung zwischen einem asymptomatischen und einem symptomatischen Gallenstein erreichen?**
  
- 2.) **Wie wirkt sich Ursodeoxycholsäure auf eine eventuelle „dyspeptische“ Begleitsymptomatik bei „asymptomatischen“ Gallensteinen aus?**

Dazu haben wir folgende Hypothese aufgestellt:

**Ursodeoxycholsäure verbessert den Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex bei Patienten mit „asymptomatischer“ Cholezystolithiasis!**

### 3 Patienten

Zur Durchführung dieser Pilotstudie wurde eine Mindestzahl von 30 sorgfältig selektierten Teilnehmern festgesetzt, die in einem Zeitraum von ca. sechs Monaten gefunden werden sollten. Die Erfolgsquote bei der Suche nach geeigneten Probanden war dann allerdings deutlich geringer als zunächst erwartet, sodass die Probandensuche letztendlich über ein Jahr dauerte. Die Probleme ergaben sich einerseits aus der breiten Anwendbarkeit des „Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex - Fragebogens“ woraus sich Überschneidungen von gleichen Symptomen aus verschiedenen Erkrankungen hätten ergeben können, sodass dadurch eine sehr sorgfältige Auswahl der Studienteilnehmer erforderlich wurde. Andererseits hatte sich bei der Suche nach geeigneten Patienten eine deutlich erkennbare Tendenz bei den Chirurgen abgezeichnet, nämlich einen einmal „auffällig“ gewordenen Gallenstein möglichst bald zu entfernen. Dabei spielt die relativ unkomplizierte und patientenschonende Technik der laparoskopischen Cholezystektomie sicherlich auch eine Rolle. Dieses wird zum Beispiel eindrucksvoll durch eine Studie von Amarnath et al. (2002) [1] belegt, in der man 170 Patienten mit symptomatischen Gallensteinen laparoskopisch cholezystektomiert hat. 121 Personen (71,2%) davon wurden bereits sechs Stunden nach der Operation nach Hause entlassen. 116 Patienten (96%) davon blieben in einem „follow-up“ von 24 und 48 Stunden sowie zwei Wochen danach beschwerdefrei und waren zufrieden mit der ambulanten Behandlung. Andere Studien belegen zudem, dass seit Einführung dieses neuen Verfahrens die Cholezystektomien in einigen Ländern um mehr als 25% angestiegen sind [39, 43, 49, 56, 80]. Auch die Tatsache, dass durch den flächendeckenden Einsatz von Ultraschall in der Diagnostik mehr Gallensteine als bisher entdeckt werden, kann als einzige Erklärung für diese Zunahme nicht ausreichen. Als Konsequenz daraus gestaltete sich die Suche nach geeigneten Patienten so schwierig.

Der in der Studie verwendete GLQI-Fragebogen wurde zur Erfassung der verschiedenen Erkrankungen des gesamten Magen-Darmtraktes entwickelt, um damit die Lebensqualität von Patienten vor und nach einer Therapie bewerten zu können. Damit die Aussagekraft des Befragungsergebnisses für diese Studie gewährleistet werden konnte, musste daher bei der Auswahl der Probanden sichergestellt werden, dass bei ihnen, außer der „asymptomatischen“ Cholezystolithiasis, keine weiteren

Erkrankungen vorlagen auf die dieser Fragebogen auch anwendbar gewesen wäre, und die dann die erzielbare Gesamtpunktzahl unauswertbar verzerrt hätten.

Idealkandidaten waren demzufolge Patienten, die im Rahmen einer routinemäßigen Vorsorgeuntersuchung, quasi als Zufallsbefund, von ihrem Gallenstein erfahren hatten, ansonsten aber als vollkommen gesund eingestuft worden waren.

Bei der Suche nach geeigneten Patienten wurden zwei unterschiedliche Strategien verfolgt, die nachfolgend erläutert werden.

### **3.1 Erste Suchmethode**

Bei der ersten Methode wurde der „ICD-10 Schlüsselcode“ genutzt. Mit der Eingabe der Schlüsselzahl – K 80.20 – die für eine Cholezystolithiasis ohne Cholezystitis steht und einer zusätzlich vorgegebenen Zeitraumbegrenzung, vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2003, wurden auf diesem Wege von einem Computer alle Patienten erfasst, die in dieser Zeit im Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München als Patienten aufgenommen worden waren, und bei denen als Haupt- oder Nebenfund eine Cholezystolithiasis ohne Cholezystitis diagnostiziert und gemäß dem ICD-10 Schlüssel registriert worden war. Durch Eingabe der Kategorie Z–00 bis Z–99.9 des ICD-10 Schlüssels wurde dann der ganze Komplex der Vorsorgeuntersuchungen überprüft. Gleichzeitig ließen sich mit den entsprechenden Schlüsselzahlen alle Diagnosen ausschließen, die das Ergebnis der Befragung durch den GLQI in unzulässiger Weise verfälscht hätten, oder die allein auf Grund der Schwere der Erkrankung eine Teilnahme an der Studie verhindert hätten. Auf diesem Wege wurden 71 geeignete Patienten gefunden.

### **3.2 Zweite Suchmethode**

Bei der zweiten Suchmethode wurden niedergelassene Allgemeinmediziner, Internisten, Urologen und Gynäkologen um Mithilfe gebeten, da in diesen Fachgebieten die Sonographie als Standarddiagnoseverfahren das Auffinden von „stummen“ Gallensteinen wahrscheinlicher macht als in anderen Fachbereichen. Die Orthopäden wurden bei der Suche mit einbezogen, da mancher Gallenstein, der sich nur hin und wieder bemerkbar macht, auch Schmerzen im Rücken und der rechten Schulter verursachen kann, was die Patienten deshalb veranlassen könnte, zunächst diese Spezialisten aufzusuchen. Außerdem waren leichtere orthopädische Erkrankungen kein Ausschlusskriterium sofern zu deren Behandlung nicht zeitgleich „nicht-steroidale

Antirheumatika“ (NSAR) angeordnet worden waren, die möglicherweise den Magen-Darmtrakt belastet hätten.

Die Ärzte, die sich zur Unterstützung dieser Studie bereiterklärten, haben daraufhin ihren Patientenstamm nach folgenden Ein- und Ausschlusskriterien durchsucht:

### **3.3 Einschlusskriterien:**

- ▶ Patienten (m / w) mit einer „asymptomatischen“ Cholezystolithiasis mit funktions-tüchtiger Gallenblase und einem durchgängigen Gallengangsystem, die sich an-sonsten beschwerdefrei fühlten und auch keine Behandlung in diesem Zusam-menhang bekamen oder bekommen hatten.
- ▶ Wohnort in einem Umkreis von ca. 50 km um München herum

### **3.4 Ausschlusskriterien:**

- ▶ Cholezystitis, Choledocholithiasis, Porzellangallenblase, Gallenblasenpolypen
- ▶ Lebererkrankungen, Magen - Darmerkrankungen, Nierenerkrankungen
- ▶ Pankreatitis, Diabetes und andere Endokrinopathien
- ▶ Multimorbidität mit entsprechend umfangreicher medikamentöser Therapie
- ▶ Tumorerkrankungen
- ▶ Schwangerschaft / Stillzeit
- ▶ Alter < 18 Jahre

Da davon auszugehen ist, dass die niedergelassenen Ärzte den Gesundheitsstatus ihrer Stammpatienten genau kennen, konnten auf diesem Wege 58 weitere „Ideal-kandidaten“ für die Studie gefunden werden. Diese Patienten wurden dann zunächst von ihren Hausärzten angeschrieben und auf unsere Studie aufmerksam gemacht. Im Falle der Einverständniserklärung zur Teilnahme wurden diese Patienten danach an uns weiter vermittelt.

Die insgesamt 129 so gefundenen Patienten wurden dann von uns in gestaffelten Zeitabständen angeschrieben und in diesem Schreiben über den Sinn und Zweck sowie den geplanten Ablauf der Studie informiert. Die im Universitätsklinikum gefun-denen „Gallensteinträger“ wurden darüber hinaus in dem Schreiben gebeten, mit ihrem Hausarzt Rücksprache zu halten, um herauszufinden ob aus dessen Sicht einer Teilnahme etwas entgegen stünde.

Jeweils zwei Wochen nach Absendung der Briefe wurden die angeschriebenen Personen dann angerufen. In diesem Gespräch wurden weitere Details bzw. Fragen geklärt. Von den 129 angeschriebenen Personen erklärten sich letztendlich 35 zur Teilnahme bereit. Diese haben dann auch am gesamten Verlauf der Studie teilgenommen und konnten entsprechend ausgewertet werden. Von den 35 Probanden waren 21 Frauen im Alter zwischen 36 und 72 Jahren. Der Durchschnitt lag bei 56,6 Jahren. Bei den 14 Männern betrug das Durchschnittsalter 59,8 Jahre, wobei der jüngste Teilnehmer 29 und der älteste Teilnehmer 78 Jahre alt war.

Gründe der anderen, nicht an der Studie teilzunehmen, waren zum Beispiel eine

- ▶ Cholezystektomie in einer anderen Klinik wegen inzwischen akut aufgetretener Beschwerden
- ▶ inzwischen eingetretene Schwangerschaft oder Stillzeit => Ausschluss
- ▶ Zufriedenheit mit der momentanen gesundheitlichen Situation => Befürchtung, durch die Teilnahme an der Studie „schlafende Hunde zu wecken.“

Je nach Wunsch wurde jetzt jeder Proband entweder zu Hause aufgesucht oder in die Klinik einbestellt.

Vor Beginn der Befragung mittels des Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex - Fragebogens fand ein ausführliches Aufklärungsgespräch statt, in dem allgemein über die Ursodeoxycholsäure und speziell über das Verhalten bei etwaigen Nebenwirkungen informiert wurde. Außerdem wurden noch der Einnahmezeitpunkt und die Einnahmedauer des Medikamentes festgelegt.

Aus einer vorangegangenen Untersuchung über die Wirkung von Ursodeoxycholsäure bei Gallensteinpatienten lag bereits eine positive Beurteilung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät vor, sodass eine erneute ethische Beurteilung dieses Projektes nicht notwendig erschien.

## 4 Methoden

### 4.1 Forschungen über Lebensqualität und Wohlbefinden

Die ersten Ansätze über Lebensqualitätsforschung findet man auf dem Gebiet der Sozialwissenschaften.

Zunächst standen dabei vor allem soziale und ökonomische Aspekte der Lebensqualität wie beispielsweise die soziale Gerechtigkeit, politische Freiheit oder materielle Sicherheit im Vordergrund des Interesses. Später wurden dann auch mehr und mehr subjektiv empfundene Faktoren berücksichtigt, die ebenfalls Einfluss auf die Lebensqualität nehmen können.

Erst mit der Entwicklung der Klinimetrie („Clinimetrics“) durch Feinstein (1983) [18] gewann die Forschung auch im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität eine zunehmende Bedeutung. [77]

Das Ziel dieses neuen Ansatzes in der Medizin ist es, klinisch relevante, vermeintlich „weiche“ Daten des Patienten messbar zu machen. So soll dadurch erreicht werden, dass zum Beispiel bei der Behandlung von chronischen Erkrankungen sowie ganz besonders in der Onkologie, aber zunehmend auch in weiteren Fachgebieten, das angestrebte Therapieergebnis nicht nur nach den erzielten Veränderungen der klinischen Symptomatik oder der Verlängerung des Lebens bewertet wird, sondern dass vielmehr auch danach getrachtet wird, wie man gleichzeitig ein Maximum an Lebensqualität erhalten beziehungsweise zurückgewinnen kann. Der bekannte Leitsatz – „Nicht dem Leben (um jeden Preis) mehr Tage geben, sondern den Tagen mehr Leben“ – hier im Sinne von mehr Lebensqualität, sollte bei jeder Entscheidungsfindung für eine adäquate Therapie Beachtung finden.

In der vorwiegend naturwissenschaftlich orientierten Schulmedizin, die deshalb auch immer häufiger despektierlich als „Apparatemedizin“ bezeichnet wird, neigt man im Bestreben zur exakten Diagnosefindung allzusehr dazu nur Fakten gelten zu lassen, die messbar oder sichtbar sind oder in anderer Weise quantifizierbar gemacht werden können. Weil aber bei einigen Menschen diese erhobenen „harten“ Daten aus Laborwerten, bildgebenden Verfahren oder der Histopathologie keinen Hinweis auf die Ursachen ihrer subjektiv empfundenen Beschwerden liefern, kann es vorkommen, dass Patienten als organisch gesund eingestuft und mit ihrem Leiden allein gelassen werden.

Enttäuscht von ihrem Arzt, sehen sich nicht wenige Menschen daraufhin veranlasst, eine Heilung in den unterschiedlichsten „paramedizinischen“ Bereichen zu suchen. Aus diesem Grunde ist es außerordentlich wichtig, dass die Erkenntnisse aus der Lebensqualitätsforschung bei der Behandlung von Patienten berücksichtigt werden.

#### **4.1.1 Der Gastrointestinale Lebensqualitätsindex (GLQI)**

In dieser Studie verwendeten wir zur Erfassung von „Befindlichkeitsstörungen“, die möglicherweise mit einem „stummen“ Gallenstein zusammenhängen könnten, den „Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex“ (**GLQI**) nach Eypasch et al. (1993) [16], der auch in der Studie von Mentis et al. (2002) [10] benutzt worden war.

Der „GLQI“ ist ein validierter und getesteter Fragebogen mit dessen Hilfe die Lebensqualität von Patienten mit Erkrankungen des Magen-Darmtraktes vor und nach einer Therapie bewertet werden kann.

Bei der Erstellung dieses Fragebogens wurden folgende Bereiche berücksichtigt:

- ▶ Symptomatik der Erkrankung
- ▶ psychologisches Wohlbefinden
- ▶ physische Funktion
- ▶ soziale Funktion

Wobei einzelne Bereiche für sich oder im Extremfall auch alle gemeinsam Einfluss auf das Wohlbefinden eines Menschen nehmen können.

Zusätzlich wurde mit einer Frage der Grad der Belästigung durch die medizinische Behandlung ermittelt.

Genauere Angaben über die Struktur des Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex - Fragebogens, die Dimensionen und Aspekte der Lebensqualität sowie der Berechnung des Indexwertes sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

( Originalfragebogen siehe im Anhang )

#### 4.1.1.1 Struktur des Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex- Fragebogens [16]

Dimension / Aspekt	Numerischer Beitrag zum Index (Punkte) Aspekt	Dimension	Gewichtung für den Gesamtwert des Index [%]
<b>Symptome:</b>			
▶ Schmerzen im Bauch	4		
▶ Epigastrisches Völlegefühl	4		
▶ Blähungen	4		
▶ Windabgang	4		
▶ Aufstoßen, Rülpsen	4		
▶ Darmgeräusche	4		
▶ Häufiger Stuhlgang	4		
▶ Spaß am Essen	4		
▶ Nahrungsrestriktion, Diät	4		
▶ Regurgitation	4		
▶ Langsames Essen	4		
▶ Schluckstörungen	4		
▶ Dringender Stuhlgang	4		
▶ Durchfall	4		
▶ Verstopfung	4		
▶ Übelkeit	4		
▶ Blut im Stuhl	4		
▶ Sodbrennen	4		
▶ Unkontrollierter Stuhlabgang	4		
<b>Summe</b>		<b>76</b>	<b>53%</b>
<b>Emotionen:</b>			
▶ Stressverarbeitung	4		
▶ Traurigkeit über Erkrankung	4		
▶ Nervosität, Angst	4		
▶ Zufriedenheit	4		
▶ Frustration	4		
<b>Summe</b>		<b>20</b>	<b>14%</b>

**Physische Funktionen:**

▶ Müdigkeit	4
▶ Unwohlsein	4
▶ Nächtliches Aufwachen	4
▶ Körperliches Aussehen	4
▶ Körperliche Kraft	4
▶ Ausdauer	4
▶ Fitness	4

<b>Summe</b>	<b>28</b>	<b>20%</b>
--------------	-----------	------------

---

**Soziale Funktionen:**

▶ Alltagsaktivitäten	4
▶ Freizeitaktivitäten	4
▶ Verhältnis zu nahestehenden Personen	4
▶ Sexualleben	4

<b>Summe</b>	<b>16</b>	<b>11%</b>
--------------	-----------	------------

---

**Medizinische Behandlung:**

▶ Belästigung durch med. Behandlung	4
--	---

<b>Summe</b>	<b>4</b>	<b>2%</b>
--------------	----------	-----------

---

<b>Gesamtsumme</b>	<b>144 Punkte</b>	<b>100%</b>
--------------------	-------------------	-------------

---

Gewertet wurde dabei der subjektive Eindruck, den die Patienten von der Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität hatten.

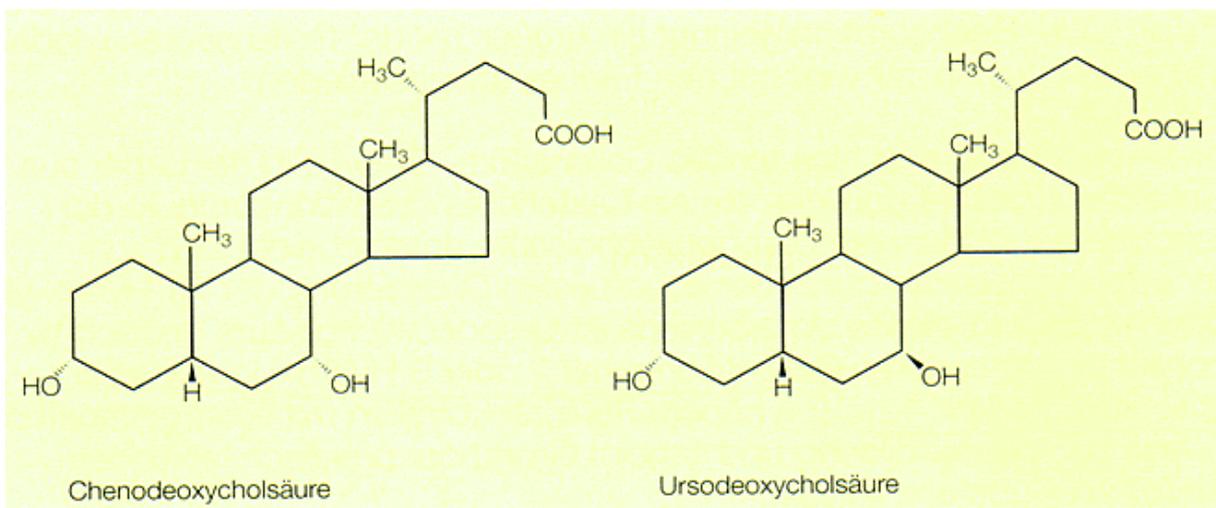
Nach vielen Entwicklungsschritten entstand die aktuelle Version, die den geforderten Gütekriterien eines klinischen Tests wie Gültigkeit, Reproduzierbarkeit, Anwendbarkeit und Sensitivität entspricht.

Bei der Beantwortung der 36 Fragen müssen sich die Patienten auf einer 5-stufigen Skala von 0 bis 4 entscheiden. Durch Addition der jeweils erzielten Punktwerte wird der Lebensqualitätsindex berechnet. Die maximal erreichbare Gesamtpunktzahl von 144 entspräche dabei einer vollkommen unbeeinträchtigten Lebensqualität.

## 4.2 Ursodeoxycholsäure (UDC) [17]

Die Ursodeoxycholsäure ist eine beim Menschen natürlich vorkommende tertiäre Gallensäure. Sie wird in der Leber aus 7-Ketolithocholsäure gebildet, die ein bakterielles Stoffwechselprodukt der Chenodeoxycholsäure (CDC) ist.

Während die Chenodeoxycholsäure, die Cholsäure und die Deoxycholsäure in höheren Konzentrationen in der Gallenflüssigkeit gefunden werden, macht die Ursodeoxycholsäure mit 0,1 – 5% nur einen sehr geringen Anteil aus. Die Ursodeoxycholsäure unterscheidet sich von der Chenodeoxycholsäure nur in der äquatorialen Anordnung der 7 $\beta$ -Hydroxylgruppe. (Abbildung 4)



**Abb. 4**

Aufgrund dieser Positionierung ist die Ursodeoxycholsäure jedoch deutlich hydrophiler als die anderen Gallensäuren. Das hat zur Folge, dass sie als stark polare Gallensäure weniger zur Micellenbildung tendiert. Zusammen mit der apolaren Chenodeoxycholsäure entstehen jedoch so genannte gemischte Mizellen, bei denen die CDC den apolaren Kern und die UDC die Hülle bildet. Auf diese Weise wird die zytotoxische Eigenschaft der lipophilen Chenodeoxycholsäure deutlich reduziert. Darüber hinaus formt die Ursodeoxycholsäure gemeinsam mit Phospholipiden Flüssigkristalle, in denen Cholesterin in Lösung gehalten werden kann. Um ein Auskristallisieren von Cholesterin zu verhindern, ist es notwendig, dass ein bestimmtes Verhältnis von Cholesterin zu Gallensäuren und Phospholipiden besteht. Aus diesem Verhältnis lässt sich der sogenannte Cholesterin-Sättigungsindex (CSI) ableiten.

Hat dieser lithogene Index eine Größenordnung von 1 ist die maximale Cholesterinlöslichkeit erreicht. (siehe Abbildung 5) Bei einem lithogenen Index < 1 kann noch

mehr Cholesterin in Lösung gehalten werden. Bei einem CSI > 1 ist die Galle jedoch mit Cholesterin so übersättigt, dass instabile Cholesterin-Vesikel entstehen, die sich zu Kristallen weiterentwickeln können. Bei entsprechend langer Verweildauer in der Gallenflüssigkeit können sich diese Kristalle zu einem Cholesterinstein formieren.

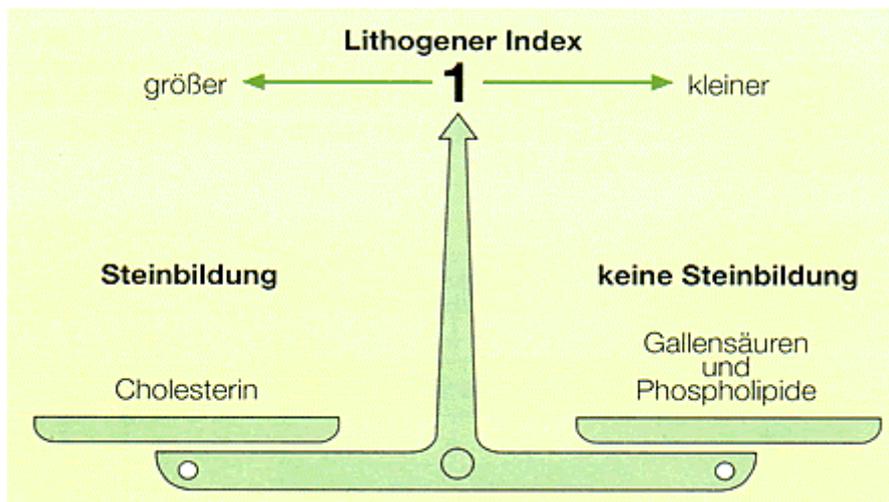


Abb. 5

#### 4.2.1 Wirkmechanismen der Ursodeoxycholsäure

Um die Steinbildung umzukehren bzw. einen vorhandenen Gallenstein aufzulösen, muss die Lithogenität der Galle deutlich unter den CSI von 1 gesenkt werden. Durch die orale Gabe von Ursodeoxycholsäure wird sowohl die Cholesterinresorption im Darm als auch die Cholesterinsekretion in die Galle gehemmt. Dadurch wird der Cholesterin-Sättigungsindex gesenkt.

Die zusätzliche Eigenschaft der Ursodeoxycholsäure, zusammen mit Cholesterin Flüssigkristalle zu bilden, bewirkt, dass Cholesterinsteine allmählich wieder aufgelöst werden können.

Bei Leber- und cholestatischen Erkrankungen beruht die Wirkung der Ursodeoxycholsäure nach bisherigen Erkenntnissen vermutlich auf einem relativen Austausch lipophiler, detergentienartiger, toxischer Gallensäuren gegen die hydrophile, untoxische Ursodeoxycholsäure sowie auf einer Verbesserung der sekretorischen Leistung der Leberzelle und auf immunregulatorischen Prozessen.

## 4.2.2 Chemische Daten der Ursodeoxycholsäure

Ursodeoxycholsäure (UDC) ist eine weiße bis gelbliche kristalline Substanz.

Löslich in Methanol, Äthanol und Essigsäure. Praktisch unlöslich in Wasser.

Chemische Bezeichnung: **3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -Dihydroxy-5 $\beta$ -cholan-24-säure**

Summenformel: **C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>**

Molekulargewicht: **392,6**

pK<sub>a</sub>-Wert: **5**

Strukturformel: (siehe Abbildung 6)

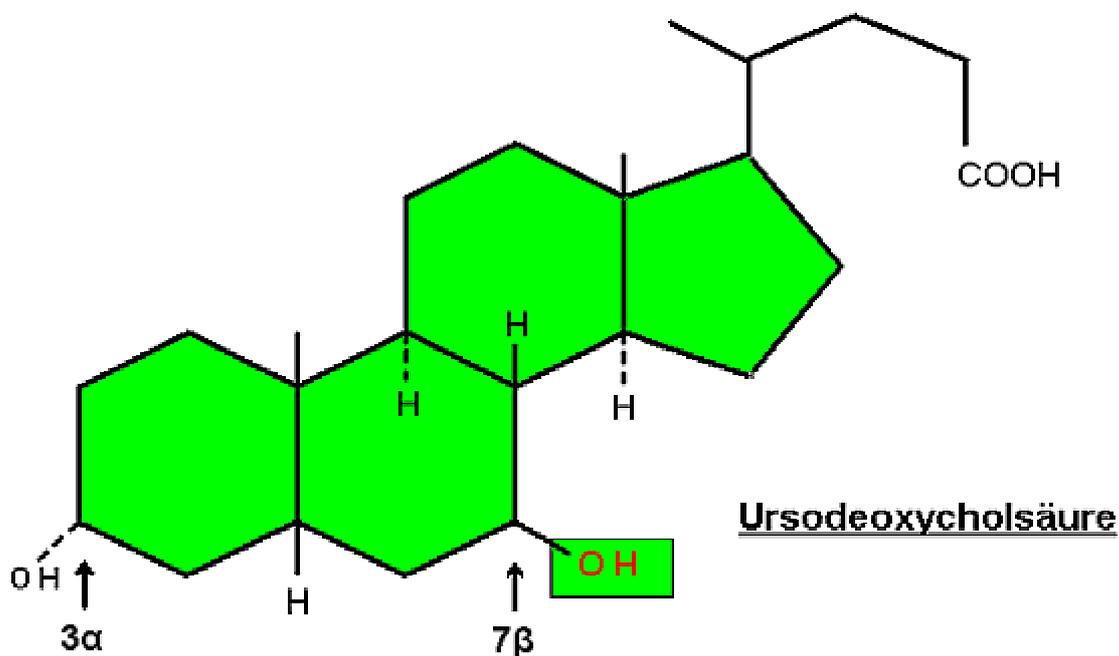


Abb. 6

## 4.2.3 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Ursodeoxycholsäure wird im Jejunum und im oberen Ileum durch passiven, im terminalen Ileum durch aktiven Transport schnell resorbiert. Die Resorptionsrate beträgt im Allgemeinen 60 – 80%. Nach der Resorption wird die Gallensäure in der Leber fast vollständig mit den Aminosäuren Glycin und Taurin konjugiert und dann biliär ausgeschieden. Die first-pass-clearance durch die Leber beträgt bis zu 60%. Die biologische Halbwertszeit der Ursodeoxycholsäure liegt bei 3,5 – 5,8 Tagen.

## 5 Ergebnisse

Die etwa ein Jahr dauernde Datenerhebung verlief insgesamt vollkommen problemlos. Dazu hat nicht zuletzt auch die außergewöhnlich gute Kooperationsbereitschaft aller Studienteilnehmer ganz entscheidend beigetragen.

Allerdings zeigten sich anfangs doch einige Personen bei dem ersten telefonischen Kontaktgespräch etwas verwundert über unser Anliegen und gaben zu bedenken, dass ihre Teilnahme sehr wahrscheinlich sinnlos sei, da sie doch keinerlei Beschwerden mit ihrem Gallenstein hätten. Nachdem sie auf unser Bitten hin dennoch bereit waren, an dieser Studie teilzunehmen, stellte sich bei einigen heraus, dass sie tatsächlich entweder nur sehr geringe beziehungsweise gar keine Beschwerden durch ihren Gallenstein hatten. Dabei fiel besonders auf, dass es nur Männer waren, die bei der ersten Befragung schon einen hohen Ausgangswert von über 120 Punkten erzielten. Dieses bestätigt zum einen einmal mehr, dass asymptomatische Gallensteine kein Mythos sind und zum anderen, dass diese häufiger bei Männern vorkommen als bei Frauen. Dieses Verteilungsmuster wurde nämlich auch schon in vorangegangenen Studien gefunden. [2, 48] Bei dem Ergebnis in unserer Studie war überdies auch zu berücksichtigen, dass eine noch höhere Punktzahl nur deshalb nicht erreicht wurde, weil die Fragen im GLQI nicht ausschließlich „gallespezifisch“ sind. So wurde zum Beispiel die Frage nach dem nächtlichen Durchschlafen bei den meisten Teilnehmern mit null Punkten bewertet. Auch bei den Fragen über Stressbewältigung sowie Müdigkeit oder Abgespanntheit wurde eine reduzierte Punktzahl erreicht. Wobei hier aber in den meisten Fällen eher eine hohe berufliche Beanspruchung der Grund dafür gewesen sein dürfte und weniger der Gallenstein.

Bei einigen Teilnehmern jedoch, die anfangs auch der Meinung waren, dass „ihr“ Gallenstein ihnen keine Probleme bereite, zeichnete sich bei der detaillierten Befragung durch den GLQI-Fragebogen eine zum Teil erhebliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität ab, was durch eine deutliche Reduzierung der zu erreichenden Punktzahl erkennbar wurde. Wobei hier auch oder gerade bei den möglicherweise „gallespezifischen“ Fragen ein geringeres Ergebnis erzielt wurde. Dieses bestätigt unsere Vermutung, dass einige Patienten zwar Beeinträchtigungen in ihrer Lebensqualität verspüren, diese Beschwerden aber entweder nicht mit Gallensteinen in Verbindung bringen, oder sich durch individuelle Verhaltensänderungen irgendwie mit „ihrem Stein arrangiert“ haben.

## 5.1 Auswertung der Fragebögen

Der originale „Gastrointestinale Lebensqualitätsindex–Fragebogen“ (GLQI) besteht normalerweise aus insgesamt 36 Fragen. Bei unserer Befragung haben wir jedoch die Fragen Nr. 24 und Nr. 26 aus folgenden Gründen herausgenommen:

Bei der Frage Nr. 24 wird nach der Beeinträchtigung durch eine medizinische Behandlung gefragt. Da aber für die Durchführung dieser Studie nur Patienten mit einem „asymptomatischen“ Gallenstein gesucht worden waren und darüber hinaus alle anderen Erkrankungen, die entweder direkt oder über ihre Therapie Einfluss auf das Wohlbefinden genommen hätten, durch ein Ausschlussverfahren herausgenommen worden waren, erübrigte sich diese Frage.

Mit der Frage Nr. 26 wird der Einfluss der Erkrankung auf das Sexualleben bewertet. Da bei der Auswahl der Probanden als altersbezogene Eingrenzung lediglich die Volljährigkeit vorausgesetzt worden war, ergab sich nach Aufnahme aller Studienteilnehmer ein Altersbereich von 29 bis 78 Jahren. Dieses hatte zur Folge, dass die Sexualität in einigen Fällen keine aktive Rolle mehr spielte und somit die Frage nicht beantwortet werden konnte. Um aber eine Gleichheit bei der erzielbaren Gesamtpunktzahl zu schaffen, wurde diese Frage ebenfalls für alle Teilnehmer ausgeschlossen. Aus diesem Grunde konnte in unserer Untersuchung nur ein maximaler GLQI von 136 „Punkten“ erreicht werden.

Nach der Befragung wurden die individuell erzielten Einzelergebnisse der 35 Teilnehmer in einem Datenerhebungsblatt zusammengestellt. (siehe Anhang)

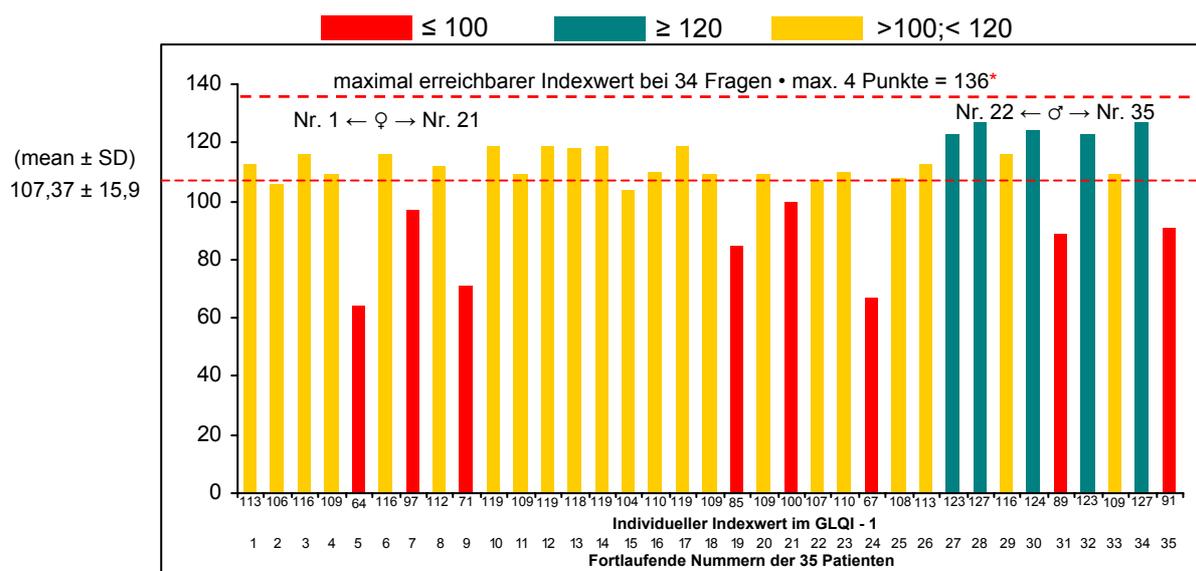
Um herauszufinden, wie sich die 30-tägige Verabreichung von 250 mg Ursodeoxycholsäure auf den Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex von „asymptomatischen“ Gallensteinpatienten ausgewirkt hat, wurde das in der ersten Befragung erzielte Gesamtergebnis jedes Teilnehmers (Diagramm 1, S. 36) der entsprechenden Gesamtpunktzahl aus dem zweiten Fragebogen gegenübergestellt. (Diagramm 2, S. 37) Die Auswertung der Fragebögen erfolgte dann durch Anwendung des „*Student–t–Tests* für verbundene Stichproben“. Die Summe aus den individuellen Einzeldaten entspricht dabei dem Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex des betreffenden Patienten, und zwar vor sowie nach einer Behandlung mit Ursodeoxycholsäure. Als deutliche Einschränkung des Wohlbefindens wurde eine Gesamtpunktzahl von  $\leq 100$  angesehen, wogegen ein Gesamtergebnis von  $\geq 120$  als keine beziehungsweise nur sehr geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität eingestuft wurde, wobei noch zu berücksichtigen war, ob sich die noch fehlenden Punkte bis zum Maximalergebnis

von 136 nur aus 2–3 Symptomen ergaben, oder aber aus einer breiten Verteilung über mehrere Fragen. Darüber hinaus wurde noch bewertet, wie viele Punkte jede einzelne der 34 Fragen von allen Teilnehmern zusammen erzielte. (Diagramm 5, S. 39) Daraus lässt sich nach der ersten Befragung erkennen, welche Symptome bei den Teilnehmern insgesamt am häufigsten aufgetreten waren. Das Gesamtergebnis aus der zweiten Befragung gibt Aufschluss darüber, bei welchen Symptomen sich die zuvor durchgeführte Behandlung mit einer niedrig dosierten Gabe von Ursodeoxycholsäure am deutlichsten ausgewirkt hat. (Diagramm 6, S. 39)

### 5.1.1 Ergebnisse des 1. GLQI-Fragebogens

Diagramm 1 zeigt von jedem der 35 Studienteilnehmer die Summe der Einzelergebnisse, die bei den insgesamt 34\* Fragen des ersten GLQI-Fragebogens erzielt worden waren. Danach erreichten fünf Frauen und drei Männer weniger als 100 Punkte (rote Balken), während die Gesamtpunktzahl bei 22 Patienten zwischen 100 und 120 lag. (gelbe Balken) Lediglich fünf Männer übertrafen hier schon die 120-Punkte-Grenze (grüne Balken), was gleichbedeutend mit einem hohen „Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex“ ist. Der arithmetische Mittelwert lag bei  $107,37 \pm 15,9$  Standardabweichung.

**Diagramm 1** zeigt den individuellen Indexwert im GLQI-1 vor einer Behandlung mit Ursodeoxycholsäure (UDC)

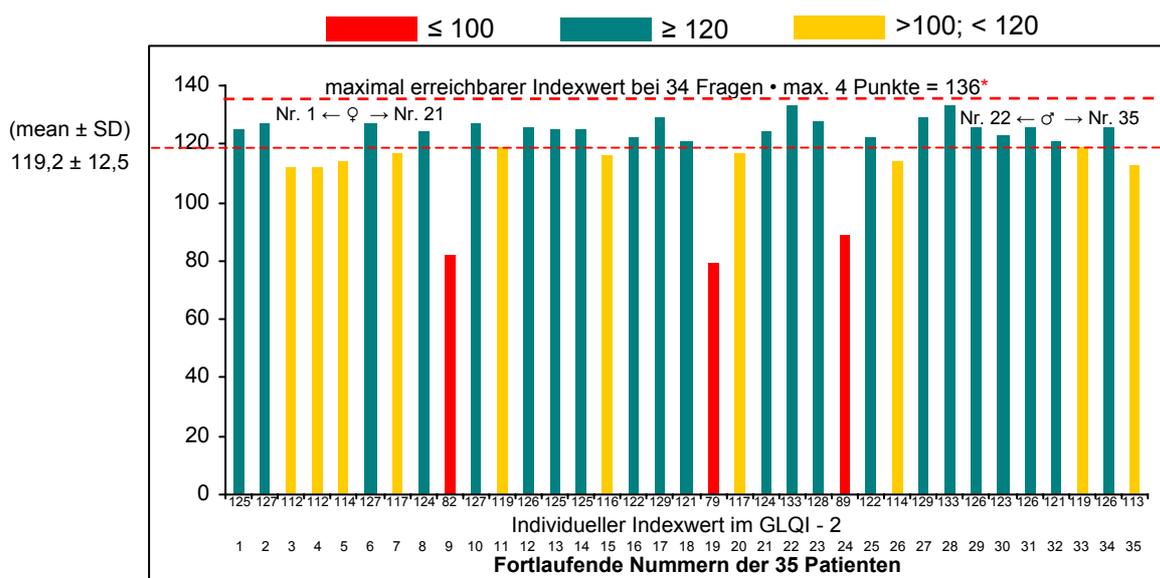


\* (s. Text S. 35)

### 5.1.2 Ergebnisse des 2. GLQI-Fragebogens

Diagramm 2 zeigt die Veränderungen gegenüber den Ergebnissen aus der ersten Befragung, und zwar nach einer 30-tägigen Behandlung mit 250 mg/d Ursodeoxycholsäure. Danach wurde die 100-Punkte-Grenze (rote Balken) nur noch von einem Mann und zwei Frauen unterschritten. Während das Gesamtergebnis jetzt bei zehn Personen zwischen 100 und 120 Punkten lag (gelbe Balken), erreichten diesmal insgesamt 22 Studienteilnehmer mehr als 120 Punkte (grüne Balken). Der arithmetische Mittelwert betrug jetzt  $119,2 \pm 12,5$  Standardabweichung. Dieses bedeutet eine signifikante Verbesserung ( $p < 0,01$ ) gegenüber den Ergebnissen aus der ersten Befragung. ( $107,37 \pm 15,9$  versus  $119,2 \pm 12,5$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung))

**Diagramm 2** zeigt den individuellen Indexwert im GLQI-2 nach einer 30-tägigen UDC- Behandlung mit 250 mg/d

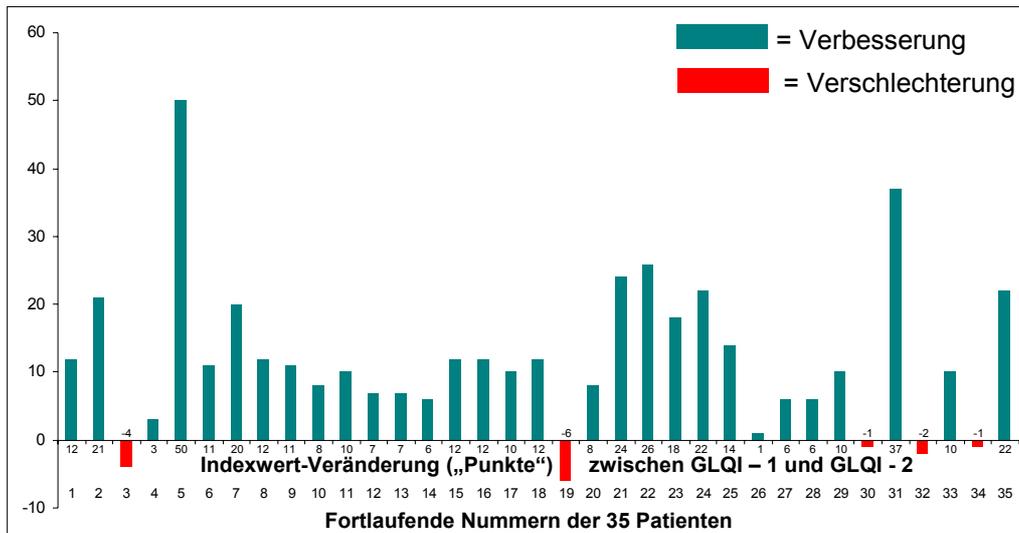


\* (s. Text S. 35)

### 5.1.3 Absolute Indexwertveränderung zwischen GLQI-1 u. GLQI-2

Im dritten Diagramm werden die absoluten individuellen Punktwertveränderungen zwischen GLQI-1 und GLQI-2 dargestellt. Sie erstrecken sich von minus 6 bis zu plus 50 Punkten. Hier zeigt sich auch, dass fünf Patienten nicht von der UDC-Behandlung profitierten. Allerdings hatte einer davon schon einen Ausgangswert von 116 Punkten und bei drei Personen betrug der erste Gesamtscore sogar deutlich mehr als 120 Punkte, sodass eine weitere Indexwertsteigerung kaum möglich war.

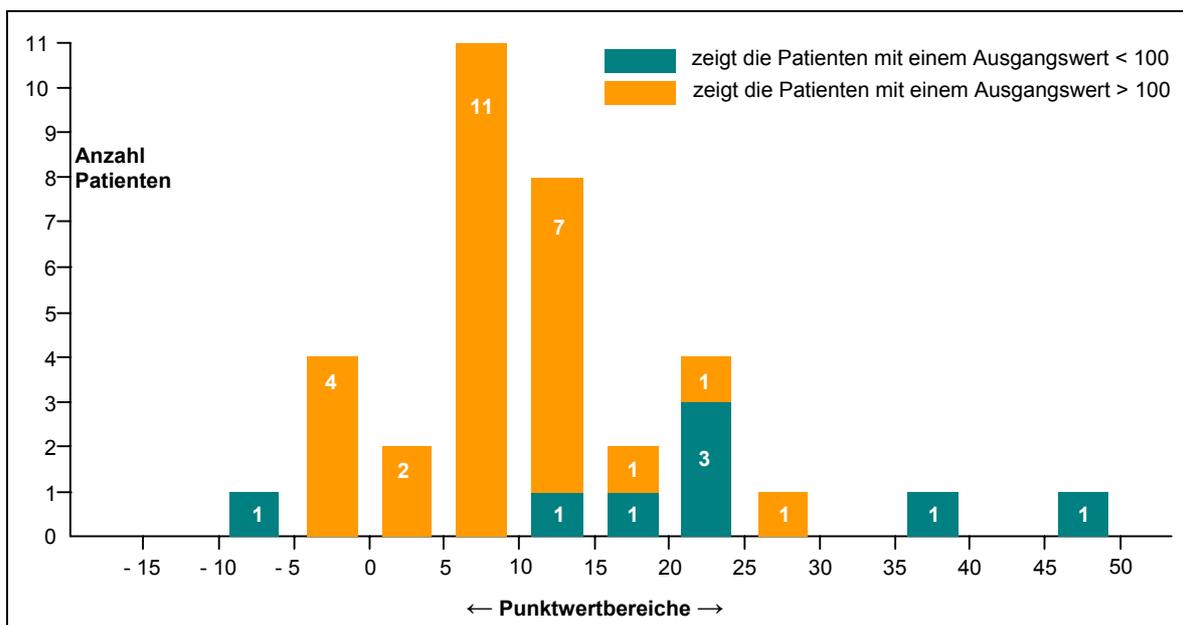
**Diagramm 3** zeigt die absolute individuelle Indexwert-Veränderung zwischen GLQI-1 und GLQI-2 nach einer 30-tägigen UDC-Behandlung mit 250 mg/d



### 5.1.4 Größenordnung und Verteilung der Indexwertveränderungen

Diagramm 4 zeigt die Größenordnung und Verteilung der Indexwert-Veränderungen zwischen GLQI-1 und GLQI-2. Hier ist erkennbar, dass sieben der acht Patienten, die einen Ausgangswert  $\leq 100$  hatten, im Verhältnis zur Gruppe mit einem Ausgangswert  $> 100$ , die deutlichsten Indexwertsteigerungen erzielten.

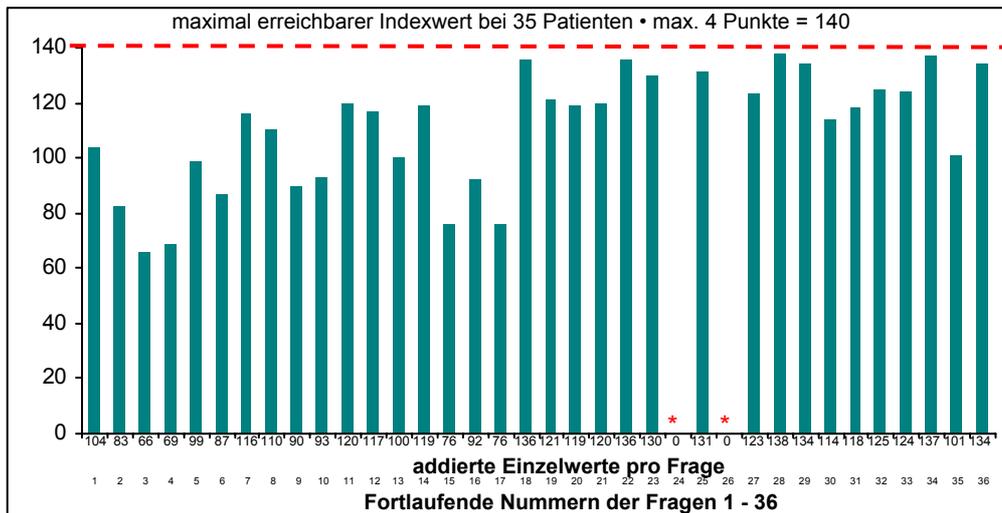
**Diagramm 4** zeigt die Verteilung der Punktwert-Veränderung zwischen GLQI-1 und GLQI-2 bei 35 Patienten nach einer 30-tägigen UDC-Behandlung mit 250 mg/d



### 5.1.5 Dominanz der einzelnen Symptome

Diagramm 5 zeigt wie viele Punkte die 35 Patienten zusammen bei jeder Frage vergaben. Hier zeichnet sich quasi eine „Beeinträchtigungsrangfolge“ der Symptome ab.

**Diagramm 5** zeigt die addierten Einzelwerte von 35 Patienten bei den Fragen 1–36 im GLQI–1 vor einer UDC–Behandlung

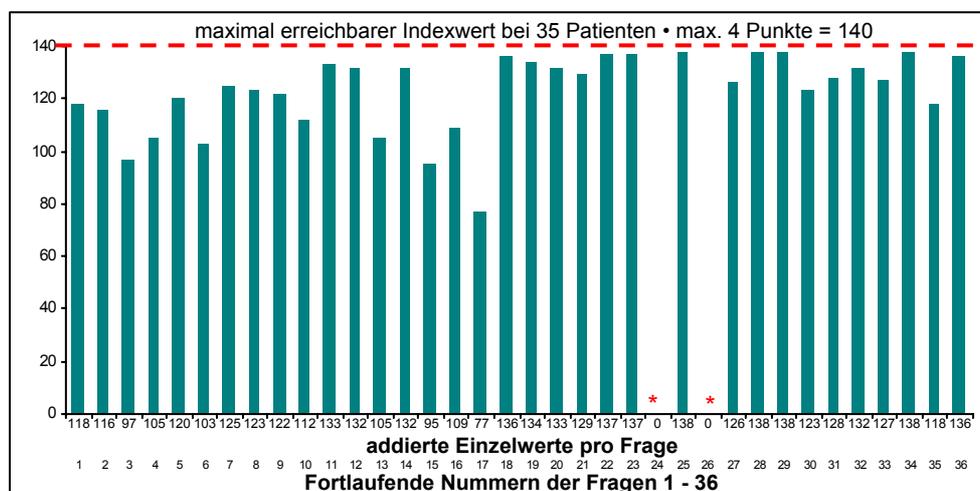


\*Die Fragen 24 und 26 wurden wegen Irrelevanz nicht gestellt, siehe Text S. 35

### 5.1.6 Einfluss von UDC auf die einzelnen Symptome

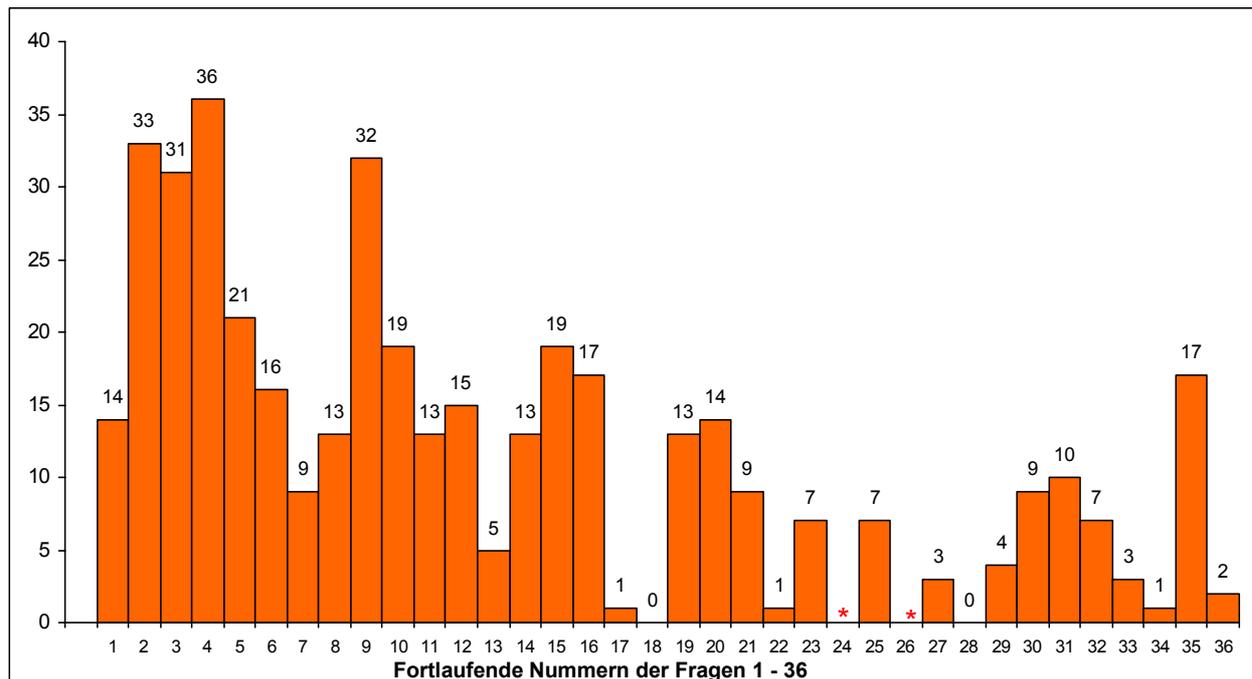
In Diagramm 6 ist erkennbar, dass die 30-tägige UDC-Behandlung vorrangig bei den Symptomen gewirkt hat, die im Diagramm 5 einen geringen Ausgangswert zeigten.

**Diagramm 6** zeigt die addierten Einzelwerte von 35 Patienten bei den Fragen 1–36 im GLQI–2 nach einer 30-tägigen UDC–Behandlung mit 250 mg/d



\* Die Fragen 24 und 26 wurden wegen Irrelevanz nicht gestellt, siehe Text S. 35

**Diagramm 7** zeigt die absolute Indexwert-Veränderung pro Frage (Symptom) zwischen GLQI-1 und GLQI-2 nach einer 30-tägigen UDC-Behandlung mit 250 mg/d.



Im Diagramm 7 fällt auf, dass es überwiegend die Symptome sind, die noch immer umstritten sind, ob sie auch durch einen Gallenstein verursacht werden können.

### Inhalte der Fragen des GLQI-Fragebogens: <sup>1)</sup>

- |                                 |  |
|---------------------------------|--|
| 1. Schmerzen im Bauch           | 20. Ausdauer                             |
| 2. Völlegefühl                  | 21. Fitness                              |
| 3. Blähungen                    | 22. Alltagsaktivitäten                   |
| 4. Windabgang                   | 23. Freizeitaktivitäten                  |
| 5. Aufstoßen (Rülpfen)          | 24. Belästigung durch med. Behandlung*   |
| 6. Darmgeräusche                | 25. Verhältnis zu nahestehenden Personen |
| 7. Häufiger Stuhlgang           | 26. Sexualeben*                          |
| 8. Spaß am Essen                | 27. Regurgitation                        |
| 9. Nahrungsunverträglichkeit    | 28. Langsames Essen                      |
| 10. Stressverarbeitung          | 29. Schluckstörungen                     |
| 11. Traurigkeit über Erkrankung | 30. Dringender Stuhlgang                 |
| 12. Nervosität, Angst           | 31. Durchfall                            |
| 13. Zufriedenheit               | 32. Verstopfung                          |
| 14. Frustration                 | 33. Übelkeit                             |
| 15. Müdigkeit                   | 34. Blut im Stuhl                        |
| 16. Unwohlsein                  | 35. Sodbrennen                           |
| 17. Nächtliches Aufwachen       | 36. Unkontrollierter Stuhlabgang         |
| 18. Körperliches Aussehen       |  |
| 19. Körperliche Kraft           |  |

\* Die Fragen Nr. 24 und Nr. 26 wurden wegen Irrelevanz nicht gestellt (s. Text Seite 35)

1) siehe Originalfragebogen im Anhang

## 5.2 Besondere Vorkommnisse / Nebenwirkungen

Die Studienteilnehmer waren in einem Aufklärungsgespräch eindringlich aufgefordert worden, bei jeglicher gesundheitlichen Beeinträchtigung während des Zeitraumes der Medikamenteneinnahme, das Medikament sofort abzusetzen und telefonisch Kontakt mit dem Durchführenden der Studie oder dem Hausarzt aufzunehmen. Dieser Aufforderung sind während des gesamten Studienverlaufs zwei Probanden nachgekommen. Bei diesen Patienten handelte es sich um eine 71-jährige Frau und deren 36-jährige Tochter (familiäre Häufung ?!), die gleichzeitig an der Studie teilnahmen. Etwa eine Woche nach Beginn der Einnahme des Präparates klagten beide Personen über einen leichten Juckreiz, hauptsächlich im Dekolleté-Bereich. Die Empfehlung, die Teilnahme zu beenden, lehnte die Mutter, mit dem Hinweis auf die Geringfügigkeit der Beeinträchtigung und des inzwischen wahrgenommenen deutlich besseren Befindens hinsichtlich ihres „Gallensteinleidens“, ab. Nach einer weiteren Woche war der Juckreiz trotz der fortgeführten Medikamenteneinnahme vollkommen abgeklungen. Die Tochter hatte die Einnahme des Medikamentes für eine Woche unterbrochen und bei Erreichen der Beschwerdefreiheit auf eigenen Wunsch die Teilnahme an der Studie fortgesetzt.

Ein Juckreiz ist bei beiden Personen im weiteren Verlauf der Studie nicht wieder aufgetreten. Bei der zweiten Befragung, nach dem vorgegebenen Ende der Medikamenteneinnahme, wurde dann von der Tochter berichtet, dass ihr 2-jähriger Sohn etwa im gleichen Zeitraum ebenfalls über Juckreiz geklagt hatte. Dies lässt vermuten, dass die aufgetretenen Beschwerden wahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme standen, sondern zufällig von einer anderen Ursache ausgelöst wurden. (Allergie?)

Eine Teilnehmerin hat bei der zweiten Befragung von einer wiederholt aufgetretenen leichten Übelkeit berichtet. Da sie diese jedoch nicht in einen Zusammenhang mit der Einnahme des Medikaments gebracht hatte, wurden wir von ihr nicht vorzeitig darüber informiert. Weil sich die im ersten Fragebogen angegebenen Einschränkungen ihrer Befindlichkeit nicht gebessert hatten, verringerte sich die Gesamtpunktzahl bei der zweiten Befragung um weitere 6 Punkte, da im Fragebogen auch nach Beschwerden wie Unwohlsein und Übelkeit gefragt wurde. Dieser Patientin wurde nahegelegt, ihren Hausarzt zur weiteren Abklärung aufzusuchen.

Zwei Probanden berichteten über eine anfängliche Verstärkung ihrer Blähungen, die jedoch im weiteren Verlauf deutlich weniger wurden und zum Ende der 30-tägigen Medikamenteneinnahme gar nicht mehr auftraten.

Alle anderen Personen haben das Präparat von Anfang an sehr gut vertragen, wobei eine Teilnehmerin angab, dass sie vor Beginn der Studie unter immer wieder auftretender Migräne zu leiden hatte, aber während des Einnahmezeitraums der Ursodeoxycholsäure (UDC) keine einzige Migräneattacke mehr erlitten habe. Ein möglicher Zusammenhang mit der Einnahme von UDC und ein dem entsprechender Wirkmechanismus sind unklar. Im Gegensatz dazu ist eine deutliche Verringerung von zeitlich unregelmäßig auftretenden Herzrhythmusstörungen, von denen eine Patientin vor Beginn der Studie berichtete, möglicherweise durch die Beseitigung ehemals starker Blähungen zu erklären. So ist bekannt, dass durch einen überblähten Magen oder Darm, über einen viszeroviszeralen Reflex (Roemheld-Syndrom), Extrasystolen ausgelöst werden können. Dieses wäre ein durchaus zu begrüßender Nebeneffekt der „URSO“-Therapie.

## 6 Diskussion

Bei der Beurteilung des Ausmaßes einer Erkrankung ist es nicht ausreichend, sich nur auf sogenannte „harte“ Daten zu stützen, wie sie zum Beispiel aus Laborwerten, pathohistologischen Befunden oder bildgebenden Verfahren gewonnen werden. Es ist auch wichtig zu wissen, inwieweit sich die subjektiv empfundenen Beeinträchtigungen, die durch diese „harten“ Daten verursacht werden, auf die Lebensqualität des Betroffenen auswirken. Nur so kann eine angemessene Therapie gewährleistet werden, die insgesamt zur Wiedererlangung eines physischen, psychischen und sozialen Wohlbefindens führt.

Am Beispiel der Diagnose – Cholezystolithiasis – wird deutlich, wie berechtigt diese Forderung ist.

Starke krampfartige Schmerzen im Epigastrium oder rechten Oberbauch von mehr als 15 Minuten Dauer, die eventuell auch in den Rücken und zur rechten Schulter ausstrahlen und gelegentlich von Übelkeit und Erbrechen begleitet werden, deuten sehr wahrscheinlich auf ein „symptomatisches“ Gallensteinleiden hin. Eine Ultraschalluntersuchung der Gallenblase „erhärtet“ dann möglicherweise diese Verdachtsdiagnose. Auffällige Laborwerte wie eine Leukozytose sowie BSG - Beschleunigung und CRP-Erhöhung würden darüber hinaus auf eine Cholezystitis hinweisen. Zeigt ein Gallenstein diese gravierenden Merkmale jedoch nicht, wird er allgemein als „asymptomatisch“ eingestuft. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass sich eventuelle „Befindlichkeitsstörungen“ im Zusammenhang mit dem Gallenstein sonographisch nicht darstellen lassen und möglicherweise auch keine Laborwertveränderungen bewirken. Dennoch kann ein davon betroffener Patient in seiner Lebensqualität erheblich beeinträchtigt sein.

Die Auswertung der Fragebögen von den 35 Probanden in unserer Studie hat jedenfalls gezeigt, dass ein „asymptomatischer“, weil schmerzfreier Gallenstein häufig gar nicht so „asymptomatisch“ ist. Denn obwohl die Teilnehmer der Studie gemäß derzeitig geltender Definition nicht als symptomatisch einzustufen waren, da sie bislang noch nicht unter einer Kolik von mindestens 15 Minuten Dauer zu leiden hatten, war das Wohlbefinden bei knapp 25% der Befragten durch Beschwerden wie zum Beispiel einem unangenehmen Völlegefühl, starken Blähungen mit übermäßigem Windabgang, häufiges Aufstoßen sowie Nahrungsmittelunverträglichkeiten und Sodbrennen so beeinträchtigt, dass sich diese Betroffenen in Bezug auf die damit verbunde-

nen erheblichen Einschränkungen ihrer Lebensqualität alles andere als „asymptomatisch“ fühlten.

Dieses zeigt einmal mehr wie wichtig es ist, endlich verlässliche Bewertungskriterien für das gesamte Ausmaß der Beeinträchtigungen durch eine Cholezystolithiasis zu finden.

Um die Diagnosemöglichkeiten hinsichtlich „weicher Daten“ zu ergänzen, sind in den letzten Jahren immer mehr klinometrische Tests für die verschiedenen Fachgebiete der Medizin entwickelt worden. [18, 53, 68, 77, 86]

Der „Gastrointestinale Lebensqualitätsindex-Fragebogen“ (GLQI), nach Eypasch et al. (1993), [16] ist ein spezielles Beispiel hierfür.

### **6.1 Eignung des GLQI bei der Diagnose – Cholezystolithiasis –**

Anfängliche Bedenken, dass der GLQI zur Bewertung von Einschränkungen der Lebensqualität durch einen Gallenstein in der Praxis nicht ideal sei, haben sich im Verlauf unserer Studie teilweise bestätigt. Ein Grund dafür ist die multidimensionale Struktur des Fragebogens. Darüber hinaus ist die Lebensqualität erfahrungsgemäß keine feste Größe, sondern unterliegt wechselnden Einflüssen, sodass auch der Zeitpunkt bei der Befragung durch den GLQI eine wesentliche Rolle spielt. Speziell der Fragenkomplex über Emotionen kann einige Schwankungen in der Gesamtpunktzahl bewirken, ohne dass dabei eine Aussage über den Schweregrad der Belastungen durch einen Gallenstein gemacht werden kann, sofern nicht gerade eine akute Situation vorliegen sollte. So war es zum Beispiel sehr auffällig bei einer Patientin, die seit 18 Jahren Altenpflegerin ist. Beim ersten Termin zum Ausfüllen des Fragebogens berichtete sie, dass sie einige Wochen zuvor einen Antrag auf Altersteilzeitarbeit gestellt habe, da sie sich vollkommen „ausgebrannt“ fühle, der Bescheid über den Antrag aber noch nicht vorliege. Entsprechend gering fiel die Punktzahl bei den Fragen aus, die Stressbelastung oder die allgemeine Lebenszufriedenheit zum Inhalt hatten. Beim zweiten Termin war dem Antrag auf Altersteilzeitarbeit inzwischen stattgegeben worden, mit dem Ergebnis, dass sich diese Teilnehmerin seitdem emotional erheblich besser fühlte. Verständlicherweise war diesmal die Punktzahl im Fragenkomplex bezüglich der Emotionen höher.

Einen weiteren „Schwachpunkt“ zeigte der GLQI-Fragebogen im Hinblick auf den jeweiligen Zeitabstand zwischen der Diagnosestellung der Cholezystolithiasis und der Befragung. So wirkte sich zum Beispiel ein gerade kurz zuvor diagnostizierter

Gallenstein bei einem 46-jährigen Patienten durch gesteigerte Angst, Sorge und Frustration aus, obwohl dafür eigentlich gar kein Grund vorlag. Der Gallenstein war im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung nur zufällig entdeckt worden und hatte bislang auch keine Beschwerden verursacht. Trotzdem war der Patient, begründet durch die Ungewissheit wie sich die Situation weiterentwickeln würde, sehr besorgt. Dieses hatte zur Folge, dass die erzielte Punktzahl speziell in den Bereichen wo Gefühle wie Angst, Sorge und Frustration bewertet wurden deutlich geringer war. Wogegen die Personen, die sich inzwischen über eine längere Zeit von der „Harmlosigkeit“ ihres Gallensteins hatten überzeugen können, bei diesen Fragen weniger Einschränkungen angaben.

Diese Beispiele zeigen, dass zur ausschließlichen Beurteilung der Beschwerden, die durch Gallensteine verursacht werden können, ein Bewertungsfragebogen sinnvoll wäre, der sich nur auf die möglichen Symptome einer Cholezystolithiasis konzentriert. Hierbei drängt sich jedoch sofort wieder die Frage auf: „Welche typischen Symptome machen einen *asymptomatischen* Gallenstein im Hinblick auf die Einschränkung der Lebensqualität doch *symptomatisch*?“

Bedingt durch die divergierenden Ergebnisse in den verschiedenen Studien, die versucht haben, die „spezifischen Gallensteinsymptome“ zu finden, besteht jedenfalls immer noch Uneinigkeit darüber, auf welche Beschwerden bei der Befragung eines Patienten in diesem Zusammenhang zu achten wäre.

Um hier Abhilfe zu schaffen, wäre es beispielsweise denkbar, die Symptome, die vor einer Lysetherapie oder Cholezystektomie vorhanden waren und die zumindest bei einem Teil der Patienten nach einer Behandlung nicht mehr aufgetreten sind, auch als „gallensteintypisch“ anzusehen und in einem Fragebogen zusammenzustellen. Dieser könnte dann bei der zukünftigen Einschätzung des Beschwerdekomples einer Cholezystolithiasis als zusätzliche Entscheidungshilfe herangezogen werden, um daraus, gemeinsam mit den Ergebnissen anderer Diagnoseverfahren, eine dem Schweregrad entsprechende Therapie ableiten zu können.

Bei der Evaluierung der gallensteinspezifischen Symptome haben sich paradoxerweise die vermeintlichen „Schwächen“ des Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex-Fragebogens im Nachhinein als „Stärken“ erwiesen. Die Probanden kannten ja unsere Bedenken nicht und haben den Fragebogen daher vollkommen unvoreingenommen beantwortet. Ohne dabei zu wissen, welche Fragen speziell auf das Gallensteinleiden abzielten. Aus dem Antwortmuster der 35 Teilnehmer im GLQI-1 ist erkennbar,

dass sich aus der Vielfalt der abgefragten Symptome speziell bei den Beeinträchtigungen, die auch schon in anderen Studien mit einer Cholezystolithiasis in Verbindung gebracht worden waren, eine deutliche Reduzierung der Punktzahl und damit eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität ergeben hat. Dagegen sind bei den Fragen, die ganz sicher nicht auf ein Gallensteinleiden gerichtet waren, nur sehr geringe Abweichungen von der maximal erreichbaren Punktzahl zu sehen. (Diagramm 5, S. 39)

Daraus kann man schlussfolgern, dass diese „dyspeptischen“ Beschwerden, zumindest bei einem Teil der Probanden, doch mit der Cholezystolithiasis in einem Zusammenhang standen. Die andere Möglichkeit, dass die Gallensteine bei allen Studienteilnehmern nur zufällige „stumme“ Begleiter einer Dyspepsie waren, ist eher unwahrscheinlich. Falls dem bei einigen Teilnehmern aber doch so gewesen sein sollte, wäre demzufolge anzunehmen, dass die Verordnung von niedrig dosierter Ursodeoxycholsäure auch bei einer Dyspepsie ohne begleitender Cholezystolithiasis als wirksame Therapieform angesehen werden kann, da sich auch in diesem Falle im GLQI-2 gerade bei den Symptomen deutliche Verbesserungen zeigten, die im ersten GLQI-Fragebogen nur einen geringen Indexwert erreicht hatten. (Diagramm 6, S. 39) Aus der Absolutwertverteilung, die sich aus der Differenz der Werte von GLQI-1 und GLQI-2 ergibt, kann man einerseits direkt erkennen unter welchen Beschwerden die Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der ersten Befragung hauptsächlich litten und zum anderen wo eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nach der Behandlung mit 250 mg/d Ursodeoxycholsäure eingetreten ist. (Diagramm 7, S. 40) Dabei fällt erneut auf, dass es überwiegend die Symptome sind, die in einigen Studien zuvor mit einer Cholezystolithiasis, in anderen Studien aber auch mit einer Dyspepsie in Verbindung gebracht worden sind.

Dieses Resultat bestätigt auch ganz speziell die Ergebnisse zweier Untersuchungen aus dem Jahre 1979. In der einen Studie (Polli et al. 1979) [60] wurde der Effekt von Ursodeoxycholsäure auf dyspeptische Beschwerden bei Patienten mit einer Cholezystolithiasis untersucht. In der anderen, einer Multicenter-Studie, (Frigerio et al. 1979) [24] wurde Ursodeoxycholsäure zur Behandlung einer Dyspepsie erprobt. Beide Studien waren doppelblind- und placebokontrolliert. Die Ergebnisse der Untersuchungen beider Forschungsgruppen zeigten eine signifikant hohe Wirksamkeit der Ursodeoxycholsäure sowohl bei der Behandlung der dyspeptischen Begleit-

symptome bei Gallenstein-Patienten als auch bei den Patienten, die ausschließlich unter dyspeptischen Beschwerden gelitten hatten.

## 6.2 Wirkprofil der Ursodeoxycholsäure

Warum Ursodeoxycholsäure hier in beiden Fällen wirksam geworden ist, lässt sich möglicherweise mit dem Ergebnis einer Studie von Hausgen et al. (1997) [30] erklären. Auf Grund der Resultate ihrer Untersuchungen vermutet diese Forschergruppe nämlich einen gemeinsamen pathogenetischen Mechanismus bei der Cholezystolithiasis und der „funktionellen“ Dyspepsie.

Welcher Anteil des vielseitigen Wirkungsspektrums der Ursodeoxycholsäure (UDC) dabei letztendlich eine Rolle gespielt haben könnte, ist nicht eindeutig geklärt und kann daher nur vermutet werden. Wobei man wahrscheinlich davon ausgehen muss, dass es verschiedene Faktoren sind, die hier synergistisch wirken.

Die Supersaturation der Galle mit Cholesterin löst in der Gallenblase eine Kette von verschiedenen pathogenetischen Mechanismen aus, an deren Ende die Bildung von Cholesterinsteinen steht.

In einer Studie von Sanabria et al. (1995) [73] wird darüber berichtet, dass die Übersättigung der Galle mit Cholesterin entzündliche Prozesse an der Gallenblasenwand mit einer erhöhten IgG- und Mucinsekretion auslöst. Ob auch ständige mechanische Reizungen der Gallenblase durch die Kristalle einer Mikrolithiasis oder Gallensteine mit rauher Oberflächenstruktur eine subakute chronische Inflammation der Gallenblasenwand verursachen können ist unklar, aber durchaus denkbar. Damit ließen sich auch die, von Patienten häufig geschilderten, unterschiedlich starken Schmerzen im rechten Oberbauch erklären.

Durch die Kombination von Sonographie und Szintigraphie konnten Jazrawi et al. (1995) [33] nachweisen, dass die Motilität der Gallenblase bei Gallenstein-Patienten deutlich eingeschränkt war, was eine unvollständige Entleerung der Gallenflüssigkeit mit darin enthaltenen Cholesterinkristallen zur Folge hatte.

Die Motilitätsstörungen der Gallenblase wurden in einigen Studien wiederum mit einer Cholesterinübersättigung der Galle in direkten Zusammenhang gebracht. So konnte gezeigt werden, dass vermehrte Cholesterineinlagerungen in die glatten Muskelfasern der Gallenblasenwand deren Kontraktilität erheblich beeinträchtigte. [11, 33, 55, 62, 63, 99, 100]

Mit der Cholesterinübersättigung, der gesteigerten Mucinsekretion und den Motilitätsstörungen wären somit die drei wesentlichsten Voraussetzungen für eine Cholesterinsteinbildung gegeben, wobei als Ursprung dieser Abfolge die Hypersekretion von Cholesterin aus der Leber in die Galle angesehen werden kann.

In diesem Zusammenhang wird jetzt auch erkennbar, wo die Therapie mit Ursodeoxycholsäure wirksam wird.

Da wäre zunächst die Hemmung der Cholesterinhypersekretion aus der Leber in die Galle und der Cholesterinresorption aus dem Darm zu nennen, wodurch die Supersaturation der Gallenflüssigkeit mit Cholesterin verhindert bzw. rückgängig gemacht wird. In einer Studie von van de Heijning et al. (1999), [95] wurde darüber hinaus gezeigt, dass Ursodeoxycholsäure zum einen die Kontraktilität der Gallenblase verstärkt und zum anderen gleichzeitig antiinflammatorisch auf die Gallenblasenwand wirkt. Mit diesen Erkenntnissen könnte erklärt werden, wie Ursodeoxycholsäure auf jene Symptome Einfluss nimmt, deren Ursache möglicherweise direkt mit der gestörten Funktion der Gallenblase zusammenhängt.

Die Motilitätsstörung der Gallenblase mit einer verminderten Ejektionsfraktion hätte aber auch eine Beeinträchtigung der Verdauung und damit möglicherweise die Entwicklung dyspeptischer Symptome zur Folge. Eine zusätzliche Quelle für dyspeptische Beschwerden kann aus den Ergebnissen der Studie von Colecchia et al. [12] abgeleitet werden. In dieser Untersuchung hat man herausgefunden, dass bei Gallenstein-Patienten, im Vergleich zu gesunden Kontroll-Personen, nicht nur bei der Gallenblase, sondern auch in verschiedenen anderen Bereichen des gastrointestinalen Systems Motilitätsstörungen vorlagen. So wurde bei Gallenstein-Patienten eine deutlich längere Magenentleerungszeit sowie „oro-ileale“ Transitzeit gegenüber der Kontroll-Gruppe gemessen.

Eine schlechte Verdauung der Nahrung in Kombination mit einer verzögerten Darm-passage könnte daher zu Gärungs- und Fäulnisprozessen mit verstärkter Gas- und Toxinbildung im Kolon führen, was wiederum dyspeptische Beschwerden verursachen könnte. In der oben genannten Studie wurde aber auch gleichzeitig gezeigt, dass eine dreimonatige Gabe von Ursodeoxycholsäure sowohl die Magenentleerungszeit als auch die „oro-ileale“ Transitzeit bei den Gallenstein-Patienten signifikant verkürzte, bei der Kontroll-Gruppe jedoch keine Wirkung zeigte. Hiermit ließe sich der therapeutische Effekt von Ursodeoxycholsäure bei einer „*flatulenten*“ Dyspepsie begründen.

Ein anderer Gesichtspunkt im Zusammenhang mit dem Wirkprofil der Ursodeoxycholsäure ist die Veränderung des Anteils der lipophilen Gallensäuren hin zur mehr hydrophilen Ursodeoxycholsäure im Gallensäurepool. Selbst nach einer Verabreichung von nur 250 mg/Tag reicherte sich die Ursodeoxycholsäure schon nach zehn Tagen zu  $18,5 \pm 3,2$  % in der Galle an, wogegen der UDC-Anteil in der Galle von unbehandelten Kontrollpersonen  $2,7 \pm 0,9$  % betrug. (Jüngst et al. 1989) [36] Stiehl et al. (1984) [81] berichten sogar über einem Anstieg von  $28,8 \pm 1,9$ % nach einer 3-monatigen Behandlung mit 250 mg UDC pro Tag. Durch den Anstieg der hydrophilen Ursodeoxycholsäure wird die Viskosität deutlich reduziert und somit die Fließfähigkeit der Galle verbessert. [21] Dieses wiederum führt zu einer intensiveren Vermengung der Galle mit dem Speisebrei und folglich zu einer effektiveren Emulgierung der Nahrungsfette. Dadurch können diese leichter resorbiert werden, was gleichzeitig auch die Aufnahme der fettlöslichen Vitamine verbessert. Darüber hinaus kommen bei einer Cholestase die zytotoxischen Eigenschaften der lipophilen Gallensäuren nicht so zur Wirkung, da sie durch den hydrophilen Charakter der Ursodeoxycholsäure „entschärft“ werden.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass die Ursodeoxycholsäure gegen die folgenden drei wesentlichsten Ursachen der Gallensteinbildung wirksam wird:

- 1.) UDC verhindert bzw. reduziert die Cholesterinsupersaturation der Galle
- 2.) UDC wirkt antiinflammatorisch => weniger Muzin => weniger Nukleationskeime
- 3.) UDC reduziert die Motilitätsstörung der Gallenblasenwand => eine verbesserte Entleerung der Gallenblase mit effektiverem „wash-out“ von „sludge“.

Darüber hinaus wirkt sich Ursodeoxycholsäure auch positiv auf die folgenden physiologischen Vorgänge im Gastrointestinaltrakt aus:

- 1.) UDC steigert die Fließfähigkeit der Galle => bessere Fettverdauung => keine Fettunverträglichkeit.
- 2.) UDC verkürzt die Magenentleerungszeit => 1.) kein Völlegefühl =>weniger Aufstoßen; und 2.) kein Speisereflux => kein Sodbrennen
- 3.) UDC verkürzt die „oro-ileale“ Transitzeit =>weniger Darmgasbildung =>weniger Blähungen und folglich weniger *Windabgang*

Damit nimmt die Ursodeoxycholsäure speziell Einfluss auf die Beschwerden, die von Patienten sehr häufig im Zusammenhang mit einer Dyspepsie, aber auch als Begleitsymptomatik bei einer Cholezystolithiasis genannt werden.

## 6.3 Schlussfolgerung

Auf Grund dieser oben genannten positiven Eigenschaften der Ursodeoxycholsäure auf das gastrointestinale System, und zusätzlich noch gestützt auf die Ergebnisse unserer eigenen Untersuchung, kommen wir daher zu dem Schluss, dass sorgfältig selektierte Gallenstein-Patienten, deren Lebensqualität durch die Begleitsymptomatik der Cholezystolithiasis zwar schon erheblich eingeschränkt ist, dieses allein aber eine Cholezystektomie noch nicht rechtfertigt, von einer längerfristigen Therapie mit niedrig dosierter Ursodeoxycholsäure profitieren können.

### 6.3.1 Vorgehensweise bei „asymptomatischen“ Gallensteinen

In Zukunft sollte also nach der Frage –„Wissen Sie eigentlich, dass Sie einen Gallenstein haben?“– eine weiterführenden Diagnostik vorgenommen werden, die eine mögliche Einschränkung der Lebensqualität des Betroffenen durch diesen Gallenstein erfasst. Sollte sich dabei herausstellen, dass es wirklich „nur“ ein asymptomatischer Gallenstein ist, wäre – *abwarten und beobachten* – die richtige Antwort. Falls dieser Stein lediglich leichtere Beschwerden, zum Beispiel nach einem sehr fettreichen Essen, verursachen sollte, so wäre eventuell die Anwendung „altbewährter Hausmittel“ zu empfehlen. Sollten die Symptome jedoch stärker ausgeprägt und schon eine deutliche Reduzierung der Lebensqualität damit verbunden sein, wären die „Hausmittel“ sehr wahrscheinlich überfordert und in diesem Falle eine Therapie mit 250 mg/d Ursodeoxycholsäure angezeigt. Ein weiteres Argument für diese Vorgehensweise kann aus einer Studie von Tomida et al.(1999) [92] abgeleitet werden. In dieser Untersuchung wurde nämlich herausgefunden, dass eine Langzeitbehandlung mit Ursodeoxycholsäure bei Gallensteinpatienten mit einem reduzierten Risiko assoziiert ist, biliäre Schmerzen oder eine akute Cholezystitis zu entwickeln.

Um zukünftig die Beeinträchtigungen der Lebensqualität durch Gallensteine besser beurteilen zu können, wäre ein Evaluierungsinstrument sinnvoll, das ganz speziell auf die möglichen Begleitsymptome einer Cholezystolithiasis ausgerichtet ist.

Abgeleitet von dem Verteilungsmuster und der Gewichtung der einzelnen Symptome in Diagramm 7 (S. 40), wäre demnach folgender Fragebogen denkbar:

---

1.) Wie häufig hatten Sie in der letzten Zeit Schmerzen im Bauch?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie	
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	<input type="checkbox"/>

---

2.) Wie oft hatten Sie in der letzten Zeit unter Völlegefühl im Oberbauch zu leiden?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie	
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	<input type="checkbox"/>

---

3.) Wie oft wurden Sie in der letzten Zeit durch starke Blähungen belästigt?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie	
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	<input type="checkbox"/>

---

4.) Wie oft hatten Sie in der letzten Zeit übermäßigen Windabgang?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie	
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	<input type="checkbox"/>

---

5.) Wie oft hat Sie in der letzten Zeit verstärktes Aufstoßen gestört?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie	
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	<input type="checkbox"/>

---

6.) Wie oft sind Ihnen in der letzten Zeit intensive Magen-/Darmgeräusche aufgefallen?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie	
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	<input type="checkbox"/>

---

7.) Wie oft haben Sie in der letzten Zeit auf Speisen verzichten müssen weil Sie diese nicht vertragen haben, obwohl Sie diese gerne essen würden?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie	
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	<input type="checkbox"/>

---

8.) Wie oft wurden Sie in der letzten Zeit durch Stuhlunregelmäßigkeiten belästigt?

a) Durchfall <input type="checkbox"/>	b) Verstopfung <input type="checkbox"/>	c) wechselnd <input type="checkbox"/>			
die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie	
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	<input type="checkbox"/>

---

9.) Wie oft haben Sie sich in der letzten Zeit unwohl gefühlt?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie	
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	<input type="checkbox"/>

---

10.) Wie oft hatten Sie in der letzten Zeit unter Sodbrennen zu leiden?

die ganze Zeit	meistens	hin und wieder	selten	nie	
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	<input type="checkbox"/>

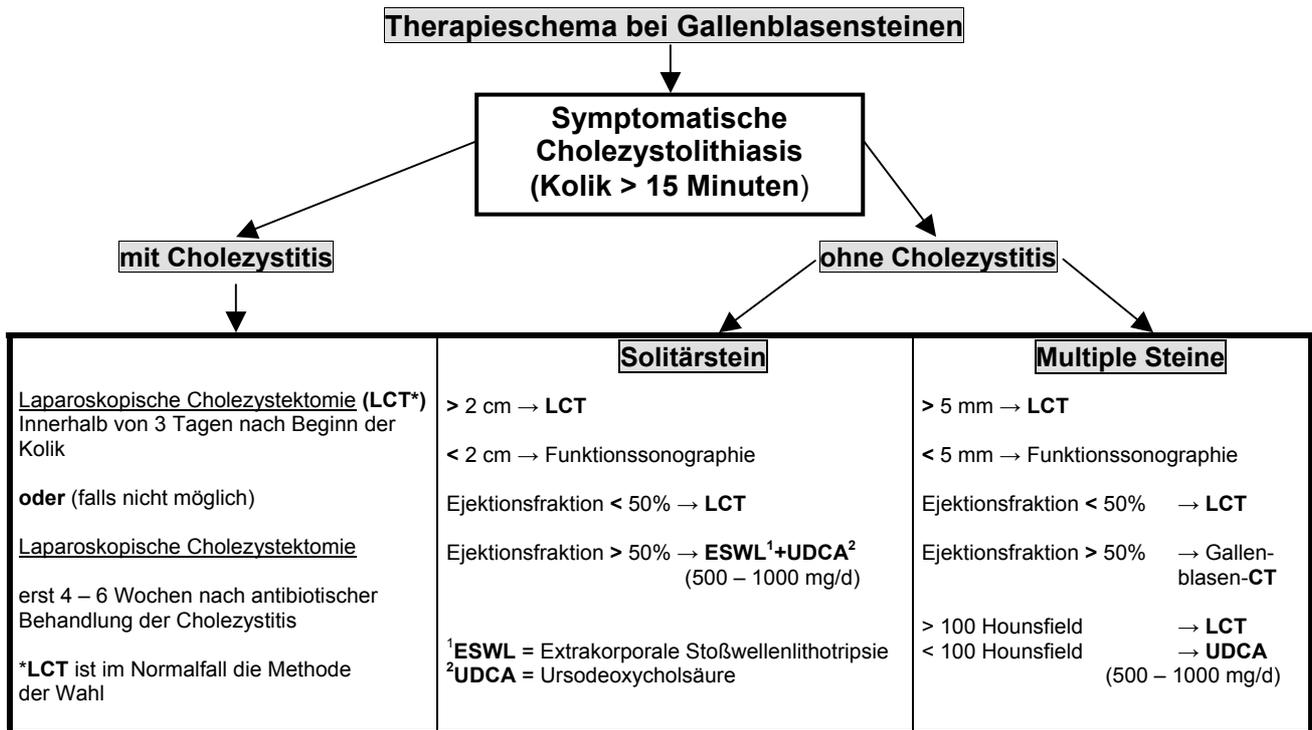
### 6.3.2 Neues Behandlungsschema der Cholezystolithiasis

In Anbetracht der neusten Erkenntnisse aus der Forschung und den klinischen Erfahrungen im Zusammenhang mit einer Cholezystolithiasis, erscheint es als unbedingt notwendig, das derzeit noch geltende Behandlungsschema für Gallenblasensteine den aktuellen Erfordernissen anzupassen.

Die medikamentöse Lyse und die extrakorporale Stoßwellen-Lithotripsie treten dabei auf Grund der unbefriedigend hohen Rezidivrate mehr und mehr in den Hintergrund, obwohl es immer wieder Patienten geben wird, bei denen diese Behandlungsmethoden, aus persönlichen oder medizinischen Gründen, eine vertretbare Alternative darstellen. Die prophylaktische laparoskopische Cholezystektomie bei einem asymptomatischen Gallenstein ist unserer Meinung nach auf Grund des Restrisikos einer Operation nicht gerechtfertigt. Diese Ansicht wird auch durch die Ergebnisse in den beiden Studien von Ransohoff et al. (1983) [65] und Vetrhus et al. (2002) [96] gestützt. Trotzdem gibt es gegenwärtig deutliche Anzeichen dafür, dass offensichtlich doch so praktiziert wird. Wie sonst wäre der weltweit rapide Anstieg der laparoskopischen Cholezystektomien seit Einführung der Methode zu erklären, zumal sich doch die Prävalenz der Gallensteine nicht im gleichen Maße verändert hat. [39, 43, 56, 76, 80 89, 96] Wenn auch die einzelne laparoskopische Operation angeblich kosteneffizienter als die „klassische“ Methode ist, und auch die volkswirtschaftlichen Belastungen durch kürzere Fehlzeiten am Arbeitsplatz geringer ausfallen, so ist doch anzunehmen, dass die Kosten für das Gesundheitswesen auf Grund der gestiegenen Fallzahlen insgesamt eher zugenommen haben.

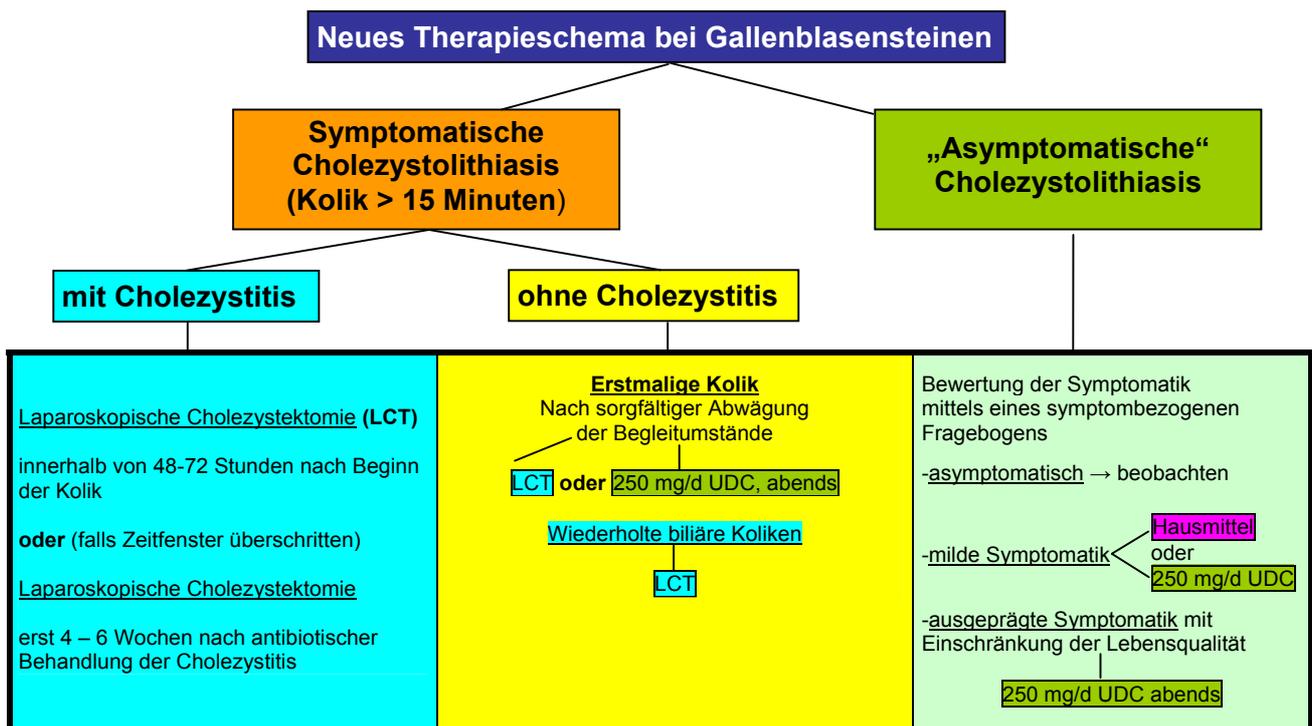
Ein Vorschlag für eine zukünftig differenziertere Vorgehensweise bei der Therapie der Cholezystolithiasis, die dabei alle Schweregrade dieser Erkrankung angemessen berücksichtigt, wird auf der folgenden Seite am Beispiel eines neuen Behandlungsschemas vorgestellt. Dabei wurde zur besseren Vergleichsmöglichkeit das derzeitige Behandlungsschema dem neuen Behandlungsschema noch einmal gegenübergestellt.

1.) Derzeitig empfohlenes Behandlungsschema einer Cholezystolithiasis



Derzeitige Empfehlung bei der „asymptomatischen“ Cholezystolithiasis → beobachten und abwarten

2.) Vorschlag eines neuen Behandlungsschemas, das auch die eventuelle Begleitsymptomatik einer „asymptomatischen“ Cholezystolithiasis mit berücksichtigt.



## 7 Zusammenfassung

Die Cholezystolithiasis ist in westlichen Industrienationen eine häufige Erkrankung, deren Prävalenz im Alter zunimmt und dabei Frauen etwa doppelt so häufig betrifft wie Männer. Studien zufolge wird die Cholezystolithiasis jedoch bei nur etwa 20% der Patienten symptomatisch und damit behandlungsbedürftig

Was jedoch einen symptomatischen von einem asymptomatischen Gallenstein unterscheidet ist bislang nur unbefriedigend geklärt. Nach heutiger Definition sind starke kolikartige Schmerzen im Epigastrium oder rechten Oberbauch, die auch in den Rücken oder in die rechte Schulter ausstrahlen können, charakteristische Anzeichen für einen symptomatischen Gallenstein. In so einem Falle wird im allgemeinen Konsens, spätestens nach einer wiederholten Kolik von mehr als 15 Minuten Dauer, die laparoskopische Cholezystektomie empfohlen. Einigkeit besteht bislang auch darin, dass „asymptomatische“ Gallensteine keiner Therapie bedürfen. Es ist allerdings weiterhin umstritten ob Gallensteine auch „dyspeptische“ Beschwerden verursachen können. Eine Studie von Mentis et al. (2001) zeigt jedoch, neben ähnlichen Ergebnissen aus einigen anderen Untersuchungen, dass Patienten mit einem „asymptomatischen“ Gallenstein nach einer laparoskopischen Cholezystektomie eine signifikante Steigerung des „Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex“ (**GLQI**) erreichten. Woraus schließen lässt, dass diese Patienten zuvor nicht wirklich asymptomatisch waren.

In der oben genannten Studie wurden 37 symptomatische und 30 asymptomatische Gallensteinpatienten vor und vier Monate nach einer laparoskopischen Cholezystektomie mit dem Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex-Fragebogen, nach Eypasch et al.(1993), befragt. Dieser GLQI-Fragebogen besteht aus 36 Fragen, die von den Patienten auf einer 5-stufigen Skala beantwortet werden müssen. Über den Summenwert aller 36 Fragen lässt sich dann ein Lebensqualitätsindex berechnen. Im Fragenkomplex –*Symptome*– wird dabei unter anderem auch nach folgenden Beschwerden gefragt: Epigastrisches Völlegefühl, starke Blähungen, vermehrtes Aufstoßen, übermäßiger Windabgang, heftige Magen-Darmgeräusche, Nahrungsunverträglichkeiten sowie Sodbrennen. Symptome wie sie häufig auch im Zusammenhang mit einer Dyspepsie genannt werden.

Wir wollten daraufhin in unserer Pilotstudie herausfinden, ob eine Linderung dieser Symptome mit entsprechender Steigerung der Lebensqualität auch durch eine Therapie mit niedrig dosierter Ursodeoxycholsäure (UDC) zu erreichen wäre.

Deshalb haben wir 35 Probanden (21 Frauen, Durchschnittsalter 56,6 Jahre sowie 14 Männer, Durchschnittsalter 59,8 Jahre) mit „asymptomatischen“ Gallensteinen, die ansonsten aber vollkommen gesund waren, für die Dauer von 30 Tagen 250 mg Ursodeoxycholsäure (UDC) pro Tag verordnet. Die Teilnehmer wurden jeweils vor und nach dieser Therapie gebeten, ebenfalls den Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex-Fragebogen zu beantworten.

Dabei stellte sich zunächst heraus, dass der GLQI-Fragebogen bei der ausschließlichen Beurteilung der Begleitsymptomatik eines „asymptomatischen“ Gallensteins zu unspezifisch ist, da er zu viele Fragen beinhaltet, die definitiv nicht auf ein Gallensteinleiden abzielen. Hier wäre ein Fragenkatalog sinnvoll, der nur auf die möglichen Symptome einer Cholezystolithiasis ausgerichtet ist. Andererseits wurde aber gerade durch die multidimensionale Struktur des GLQI-Fragebogens deutlich, welche Symptome sich bei Personen mit einem als „stumm“ geltenden Gallenstein vermehrt bemerkbar machen. Mit überwiegender Mehrheit waren es wieder die oben schon genannten dyspeptischen Beschwerden.

Die Patienten erreichten vor der Einnahme von UDC einen GLQI von  $107,37 \pm 15,9$  (arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung), der sich dann nach der 30-tägigen UDC-Behandlung signifikant ( $p < 0,01$ ) auf  $119,0 \pm 12,5$  steigerte.

Nach Auswertung der von uns erhobenen Daten kommen auch wir zu dem Schluss, dass es den „innocent gallstone“ wirklich gibt. Es wurde aber auch deutlich, dass nicht alle Gallensteine, die nach derzeitiger Definition als asymptomatisch gelten, generell auch „stumme“ Gallensteine sind, sondern dass es durchaus Gallenstein-Patienten gibt, deren Wohlbefinden durch verschiedene dyspeptische Symptome deutlich beeinträchtigt ist. Um auch diesen Betroffenen eine angemessene Behandlung zukommen zu lassen, ist es daher unumgänglich, den individuellen Leidensdruck des einzelnen Patienten bei der Wahl der Therapie mit zu berücksichtigen.

**Fazit:** Sorgfältig untersuchte Patienten deren Lebensqualität durch die Begleitsymptomatik einer Cholezystolithiasis zwar schon erheblich eingeschränkt wird, bei denen aber trotzdem eine Cholezystektomie noch nicht gerechtfertigt ist, können von einer Therapie mit niedrig dosierter Ursodeoxycholsäure profitieren.

## 8 Literaturverzeichnis

- 1.) Amarnath T.S., Coulthard R.A., Tate J.J.T.  
Laparoscopic cholecystectomy as a „session“ surgery  
J Amb Surg 2002;10:33-36
- 2.) Anonymous  
Radiologic Appearance of Gallstones and its Relationship with Biliary Symptoms and Awareness of Having Gallstones – Observations During Epidemiological Studies  
Rome Group for the Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO)  
Dig Dis Sci 1987;32:349-353
- 3.) Attili A.F., Carulli N., Roda E., Barbara B., Capocaccia L., Menotti A., Okoliksanyi L., Ricci G., Capocaccia R., Festi D., Lalloni L., Mariotti S., Sama C., Scafato E.  
Epidemiology of gallstone disease in Italy: Prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (MICOL)  
Am J Epidemiol 1995;141:158-162
- 4.) Barbara L., Sama C., Labate A.M.M., Taroni F., Rusticali A.G., Festi D., Sapio C., Roda E., Banterle C., Puci A., Formentini F., Colasanti S., Nardin F.  
A Population Study on the Prevalence of Gallstone Disease: The Sirmione Study  
Hepatology 1987;7:913-917
- 5.) Barbara L., Camilleri M., Corinaldesi R., Crean G.P., Heading R.C., Johnson A.G., Malagelada J.R., Stanghellini V., Wienbeck M.  
Definition and Investigation of Dyspepsia  
Dig Dis Sci 1989;34(8):1272-1276
- 6.) Bates T., Ebbs S.R., Harrison M., A'Hern R.P.  
Influence of cholecystectomy on symptoms  
Br J Surg 1991;78:964-967
- 7.) Beal J.M.  
Historical Perspective Of Gallstone Disease  
Surg Gynecol Obstet 1984;158:181-189
- 8.) Berger MY, van der Velden J.J.I.M., Lijmer J.G., de Kort H., Prins A., Bohnen A.M.  
Abdominal Symptoms: Do They Predict Gallstones  
A Systematic Review  
Scand J Gastroenterol 2000;35:70-76
- 9.) Bittner R., Leibl B., Kraft K., Butters M., Nick G., Ulrich M.  
Laparoskopische Cholecystektomie in der Therapie der akuten Cholecystitis: Sofort – versus Intervalloperation  
Chirurg 1997;68:237-243
- 10.) Bülent Mentés B., Akin M., Irkörüçü O., Tathcioglu E., Ferahköse Z., Yildirim A., Maral I.  
Gastrointestinal quality of life in patients with symptomatic or asymptomatic cholelithiasis before and after laparoscopic cholecystectomy  
Surg Endosc 2001;15:1267-1272

- 11.) Chen Q., Amaral J., Biancani P., Behar J.  
Excess Membrane Cholesterol Alters Human Gallbladder Muscle Contractility and Membrane Fluidity  
Gastroenterology 1999;116:678-685
- 12.) Colecchia A., Sandri L., Simoni P., Azzaroli F., Vestito A., Mazzella G., Roda A., Roda E., Festi D.  
Wirkung der chronischen Verabreichung von Ursodeoxycholsäure auf die gastrointestinale Motilität bei Gallenstein-Patienten und gesunden Kontroll-Personen  
Posterpräsentation 139. Falk Symposium 2004; Falk Abstract-Broschüre Nr. 139; S. 50
- 13.) Comfort M.W., Gray H.K., Wilson J.M.  
The Silent Gallstone: A Ten To Twenty Year Follow-Up Study of 112 Cases  
Ann Surg 1948;128:931-937
- 14.) Diehl A.K.  
Symptoms of gallstone disease  
Baillieres Clin Gastroenterol 1992;6:635-657
- 15.) Dowling R. H.  
Review: pathogenesis of gallstones  
Aliment Pharmacol Ther 2000;14(2):39-47
- 16.) Eypasch E., Wood-Dauphinée S., Williams J.I., Ure B., Neugebauer E. und Troidl H.  
Der Gastrointestinale Lebensqualitätsindex ( GLQI )  
Ein klinimetrischer Index zur Befindlichkeitsmessung in der gastroenterologischen Chirurgie  
Chirurg 1993;64:264-274
- 17.) Fachinformation „Falk Foundation e.V.“ Leinenweberstr.5, 79041 Freiburg / i.Br.
- 18.) Feinstein A. R.  
An Additional Basic Science for Clinical Medicine: IV. Development of Clinimetrics  
Ann Int Med 1983;99:843-848
- 19.) Fenster L.F., Lonborg R., Thirlby R.C., Traverso L.W.  
What Symptoms Does Cholecystectomy Cure?  
Insights from an Outcomes Measurement Project and Review of the Literature  
Am J Surg 1995;169:533-538
- 20.) Festi D., Sottili S., Colecchia A., Attili A., Mazzella G., Roda E., Romano F.  
Clinical Manifestations of Gallstone Disease: Evidence from the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (MICOL)  
Hepatology 1999;30:839-846
- 21.) Fischer S., Müller I., Zündt B., Jüngst C., Meyer G., and Jüngst D.  
Ursodeoxycholic acid decreases viscosity and sedimentable fractions of gallbladder bile in patients with cholesterol gallstones  
European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2004;16:1-7
- 22.) Friedman G.D., Raviola C.A., Fireman B.  
Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a Health Maintenance Organization  
J Clin Epidemiol 1989;42(2):127-136

- 23.) Friedmann G.D.  
Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones  
Am J Surg 1993;165(4):399-404
- 24.) Frigerio G.  
Ursodeoxycholic Acid (UDCA) in the treatment of dyspepsia:  
Report of a multicenter controlled trial  
Current Therapeutic Research 1979;26(2):214-223
- 25.) Gadacz T.R.  
Update on Laparoscopic Cholecystectomy, including a clinical pathway  
Surgical Clinics of North America 2000;80(4):1127-1149
- 26.) Geissler S., Marusch F., Pross M., Koch A., Gastinger I., Lippert H.,  
Chirurgische Therapie der Cholezystolithiasis  
Chir Gastroenterol 2001;17:138-145
- 27.) Glambek I., Arnesjø B., Søreide O.  
Correlation between Gallstones and Abdominal Symptoms in a Random Population  
Results from a Screening Study  
Scand J Gastroenterol 1989; 24:277-281
- 28.) Gordon-Taylor G.  
On Gall-Stones And Their Sufferers  
Br J Surg 1937;25:241-251
- 29.) Gracie W.A., Ransohoff D.F.,  
The natural history of silent gallstones  
The innocent gallstone is not a myth  
New Engl J Med 1982;307(13):798-800
- 30.) Hausgen T., Søndena K., Svebak S., Gilja O.H., Olafsson S., Ødegaard S.,  
Søreide O. Berstad A.  
Common Pathogenetic Mechanisms in Symptomatic, Uncomplicated Gallstone  
Disease and Functional Dyspepsia  
Dig Dis Sci 1997;42(12):2505-2512
- 31.) Heading R.C.  
Definitions of Dyspepsia  
Scand J Gastroenterol 1991;26(182):1-6
- 32.) Hohmann U. , Schramm H.  
Akute Cholecystitis – primär laparoskopisches Vorgehen  
Chirurg 1999;70:270-275
- 33.) Jazrawi R.P., Pazzi P., Petroni M.L., Prandini N., Paul C., Adam J.A., Gullini S.,  
Northfield T.C.  
Postprandial Gallbladder Motor Function: Refilling and Turnover of Bile  
in Health and in Cholelithiasis  
Gastroenterology 1995;109:582-591
- 34.) John S. Bobbs M.D. 1809-1870  
Biographical Information -Special Collections- ruth lilly medical library  
[www.medlib.iupui.edu/hom/bobbs.html](http://www.medlib.iupui.edu/hom/bobbs.html)

- 
- 35.) Jørgensen T.,  
Abdominal symptoms and gallstone disease: An epidemiological Investigation  
Hepatology 1989;9(6):856-60
- 36.) Jüngst D., Brenner G., Pratschke E., Paumgartner G.  
Low-dose ursodeoxycholic acid prolongs cholesterol nucleation time in gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones  
Journal of Hepatology 1989;8:1-6
- 37.) Kraag N., Thijs C., Knipschild P.  
Dyspepsia—How Noisy Are Gallstones?  
Scand J Gastroenterol 1995;30:411-421
- 38.) Kratzer W., Kächele V., Mason R., Hill V., Hay B., Haug C., Adler G., Beckh K., Muhe R.  
Gallstone prevalence in Germany: the Ulm Gallbladder Stone Study  
Dig Dis Sci 1998;43(6):1285-91
- 39.) Lam Chi-Ming, Murray F.E., Cuschieri A.  
Increased cholecystectomy rate after the introduction of laparoscopic cholecystectomy in Scotland  
Gut 1996;38:282-284
- 40.) Lammert F., Carey M.C., Paigen B.  
Chromosomal Organization of Candidate Genes Involved in Cholesterol Gallstone Formation: A Murine Gallstone Map  
Gastroenterology 2001;120:221-238
- 41.) Lammert F., Geier A., Figge A., Matern S.  
Pathogenese der Cholezystolithiasis-neue molekulare Konzepte  
Chir Gastroenterol 2001;17:108-113
- 42.) Langenbuch L.  
Ein Fall von Exstirpation der Gallenblase wegen chronischer Cholelithiasis. Heilung.  
Berliner Klinische Wochenschrift 1882;48:725-727
- 43.) Legorreta A.P., Silber J.H., Costantino G.N., Kobylnski R.W., Zatz S.L.  
Increased Cholecystectomy Rate After the Introduction of Laparoscopic Cholecystectomy  
JAMA 1993;270:1429-1432
- 44.) Manger Th., Fahlke J., Pross M., Fuhlroth J., Röhl F.W., Lippert H.  
Die laparoskopische Cholezystektomie  
Eine empfehlenswerte Indikation bei akuter Cholezystitis?  
Zentralbl Chir 1999;124:1121-1129
- 45.) Matern S. (Hrsg)  
Thieme's Innere Medizin (TIM)  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1999; S. 791ff
- 46.) Maxwell J.G., Tyler B.A., Rutledge R., Brinker C.C., Maxwell B.G., Covington D.L.  
Cholecystectomy in Patients Aged 80 and Older  
Am J Surg 1998;176:627-631

- 
- 47.) Mayo W.J.  
„Innocent“ Gall-Stone A Myth  
JAMA 1911;14:1021-1024
- 48.) McSherry C.K., Ferstenberg H., Calhoun W.F., Lahmann E., Virshup M.  
The Natural history of diagnosed gallstone disease in symptomatic and asymptomatic patients  
Ann. Surg 1985;59-63
- 49.) Meyers W.C., Branum G.D., Farouk M., Grant G.P., Helms M.J., Murray E.A., Pappas T.N., Peete W.P.J.  
A Prospective Analysis of 1518 Laparoscopic Cholecystectomies  
New Engl J Med 1991;324:1073-1078
- 50.) Mühe E.  
Die erste Cholecystektomie durch das Laparoskop  
Langenbecks Arch Surg 1986;369:804
- 51.) Nakeeb A., Comuzzie A.G., Martin L., Sonnenberg G.E., Swartz-Basile D., Kissebah A.H., Pitt H.A.  
Gallstones: genetics versus environment.  
Ann Surg 2002;235(6):842-849
- 52.) Neubrand M., Sackmann M., Caspary W.F., Feussner H., Schild H., Lauchart W., Schildberg F.W., Reiser M., Classen M., Paumgartner G., Sauerbruch T.  
Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zur Behandlung von Gallensteinen  
Internist 2000;41:1426-1437
- 53.) O'Boyle C.A.  
Assessment of quality of life in surgery  
Br J Surg 1992;79(5):395-398
- 54.) Ochi H., Tazuma S., Kajihara T., Hyogo H., Sunami Y., Yasumiba S., Nakai K., Tsuboi K., Asamoto Y., Sakomoto M., Kajiyama G.  
Factors Affecting Gallstone Recurrence After Successful Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy  
J Clin Gastroenterol 2000;31(3):230-232
- 55.) O'Donnell L.J.D., Fairclough P.D.  
Gall stones and gall bladder motility  
Gut 1993;34:440-443
- 56.) Orlando III R., Russell J.C., Lynch J., Mattie A.,  
Laparoscopic Cholecystectomy – A Statewide Experience  
Arch Surg 1993;128:494-499
- 57.) Paumgartner G., Sauerbruch T.  
Gallstones: Pathogenesis  
Lancet 1991;338:1117-1124
- 58.) Petroni M.L., Jazrawi R.P., Pazzi P., Lanzini A., Zuin M., Pigozzi M.G., Fracchia M., Galatola G., Alvisi V., Heaton K.W., Podda M., Northfield T.C.  
Ursodeoxycholic acid alone or with chenodeoxycholic acid for dissolution of cholesterol gallstones: a randomized multicentre trial  
Aliment Pharmacol Ther 2001;15:123-128

- 59.) Petroni M.L., Jazrawi R.P., Lanzini A., Zuin M., Pazzi P., Fracchia M., Boga E., Facchinetti D. Alvisi V., Galatola G., Bland J. M., Heaton K.W., Podda M., Northfield T.C.  
Repeated bile acid therapy for the long-term management of cholesterol gallstones  
Journal of Hepatology 1996;25(5):719-724
- 60.) Polli E., Bianchi P., Conte D., Sironi L., Bozzani A., Bignotti G.C., Dossena C., Ferrari A. Frigerio G., Gellmann E., Manieri L., Riva D., Lureti G.F., Minoja G.M., Melloni G.F. Meroni M., Secchi G.C., Miragoli G., Franzini P., Rainer H., Terruzzi L., Santambrogio G. Pedrazzoli R., Comolli A.M., Taormina C., Mascaretti L., Terruzzi V., Minoli G., Rossini A., Bonini G.P.  
Effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) on dyspepsia in patients with gallstones or other biliary tract anomalies  
Current Therapeutic Research 1979;26(2):230-233
- 61.) Portincasa P., Moschetta A., van Erpecum K.J., Calamita G., Margari A., van Berge-Henegouwen G.P.  
Pathways of cholesterol crystallization in model bile and native bile  
Digestive and Liver Disease 2003;35:118-126
- 62.) Portincasa P., van de Meeberg P., van Erpecum K.J., Palasciano G., van Berge-Henegouwen G.P.  
An Update on the Pathogenesis and Treatment of Cholesterol Gallstones  
Scand J Gastroenterol 1997;223(32):60-69
- 63.) Portincasa P., Di Ciaula A., Baldassarre, G., Palmieri V., Gentile A., Cimmino A., Palasciano G.  
Gallbladder motor function in gallstone patients: sonographic and in vitro studies on the role of gallstones, smooth muscle function and gallbladder wall inflammation  
Journal of hepatology 1994;21:430-440
- 64.) Ransohoff D.F. & Gracie W.A.  
Treatment of Gallstones  
Ann Intern Med 1993;119:606-619
- 65.) Ransohoff D.F., Gracie W.A., Wolfenson L.B., Neuhauser D.  
Prophylactic cholecystectomy or expectant management for silent gallstones  
Ann Intern Med 1983;99:199-204
- 66.) Rhind J.A.; Watson L.  
Gall Stone Dyspepsia  
Brit med J 1968;1:32
- 67.) Riede / Schaefer (Hrsg)  
Allgemeine und Spezielle Pathologie 3. Auflage  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1993; S. 782
- 68.) Romero Y. Thistle J.L., Longstreth G.F., Harmsen W.S., Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Pardi D.S., Zein C.O., Van Dyke C.T., Arora A.S., Locke G.R. III.  
A Questionnaire for the Assessment of Biliary Symptoms  
Am J Gastroenterol 2003;98:1042-1051
- 69.) Ros E.; Zambon D.  
Postcholecystectomy symptoms. A prospective study of gall stone patients before and two years after surgery  
Gut 1987;28:1500-1504

- 70.) Sackmann M., Delius M., Sauerbruch T., Holl J., Weber W., Ippisch E., Hagelauer U., Wess O., Hepp W., Brendel W. and Paumgartner G.  
Shock-Wave Lithotripsy of Gallbladder Stones – The First 175 Patients  
N Engl J Med 1988;318:393-397
- 71.) Sackmann M., Niller H., Klueppelberg U., von Ritter C., Pauletzki J., Holl J., Berr F., Neubrand M., Sauerbruch T. and Paumgartner G.  
Gallstone Recurrence After Shock-Wave Therapy  
Gastroenterology 1994;106:225-230
- 72.) Sackmann M.,  
Konservative Therapie der Cholezystolithiasis  
Chir Gastroenterol 2001;17:123-131
- 73.) Sanabria J.R., Upadhy A., Mullen B., Harvey R.C., Strasberg S.M.  
Effect of Deoxycholate on Immunoglobulin G Concentration in Bile: Studies in Humans and Pigs  
Hepatology 1995;21:215-222
- 74.) Sauerbruch T., Delius M., Paumgartner G., Holl J., Wess O., Weber W., Hepp W., Brendel W.  
Fragmentation of Gallstones by Extracorporeal Shock Waves  
N Engl J Med 1986;314:818-822
- 75.) Schmidt / Thews (Hrsg.)  
Physiologie des Menschen 24. Auflage  
Springer Verlag, Berlin 1990; S.759-763
- 76.) Schneider H.T., Schnell E., Wenzel F., Benninger J., Rabenstein T., Flügel H., Katalinic A., Hahn E.G., Ell C.  
Wandel und Akzeptanz operativer und nichtinvasiver Therapieverfahren bei Cholecystolithiasis  
Medizinische Klinik 1998;93(8):457-462
- 77.) Schumacher J., Klaiberg A., Brähler E. (Hrsg.)  
Diagnostik von Lebensqualität und Wohlbefinden – Eine Einführung  
Ersch. in: *Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden*  
Göttingen: Hogrefe (Manuskriptfassung v. 16. Apr. 2002)
- 78.) Shea J.A., Berlin J.A., Escarce J.J., Clarke J.R., Kinosian B.P., Cabana M.D., Tsai W.W., Horangic N., Malet P.F., Schwartz J.S., Williams S.V.  
Revised Estimates of Diagnostic Test Sensitivity and Specificity in Suspected Biliary Tract Disease  
Arch Intern Med 1994;154:2573-2581
- 79.) Shiffman M.L., Kaplan G.D., Brinkman-Kaplan V., Vickers F.F.  
Prophylaxis against Gallstone Formation with Ursodeoxycholic Acid in Patients Participating in a Very-Low-Calory Diet Programm  
Ann Intern Med 1995;122:899-905
- 80.) Steiner C.A., Bass E.B., Talamini M.A., Pitt H.A., Steinberg E.P.  
Surgical Rates And Operative Mortality for Open And Laparoscopic Cholecystectomy In Maryland  
N Engl J Med 1994;330:403-408

- 
- 81.) Stiehl A., Raedsch R., Rudolph G., Walker S.  
Effect of Ursodeoxycholic Acid on Biliary Bile Acid and Bile Lipid Composition in Gallstone Patients  
Hepatology 1984;4:107-111
- 82.) Tait N., Little J.M.,  
Fortnightly Review: The treatment of gall stones  
BMJ 1995;311:99-105
- 83.) Tally N.J.  
Gallstones and Upper Abdominal Discomfort -Innocent Bystander or a Cause of Dyspepsia?  
J Clin Gastroenterol 1995;20(3):182-3
- 84.) Tally N.J., McNeil D., Piper D.W.  
Discriminant value of dyspeptic symptoms: a study of the clinical presentation of 221 patients with dyspepsia of unknown cause, peptic ulceration, and cholelithiasis  
GUT 1987;28:40-46
- 85.) Tenery R., Rakatansky H., Riddick F.A., Goldrich M.S., Morse L.J., O'Bannon J.M., Ray P., Smalley S., Weiss M., Kao A., Morin K., Maixner A., Seiden S.  
Surgical „Placebo“ Controls  
Annals of Surgery, 2002;235(2):303-307
- 86.) Testa M.A., Simonson D.C.,  
Assessment of Quality of Life Outcomes  
New Engl J Med 1996;334(13):835-40
- 87.) Theophrast von Hohenheim  
Das Buch von den tartarischen Kranckheiten nach dem alten Nammen von Gries, Sand und Stein. In: Johannes Huserus Brisgoius ed. Ander Theil der Bücher und Schriften des Philippi Theophrasti Bombast von Hohenheim/ Paracelsi.  
Basel: Conrad Waldkirch; 1589:246-250
- 88.) Thistle J.L., Cleary P.A., Lachin J.M., Tyor M.P., Hersh T.  
The natural history of cholelithiasis: The national gallstone study  
Annals of Internal Medicine 1984;101:171-175
- 89.) Timmer A., Ahrens W., Stegmaier C., Baumgardt-Elms C., Stang A., Jahn I., Jöckel K-H.,  
Risikofaktoren und Operationsraten des Gallensteinleidens  
Ergebnisse einer bevölkerungsbezogenen Studie  
Med Klin 2000;95:672-7
- 90.) Tint G.S., Salen G., Chazen D.  
Symptomatic Gallstones are likely to reoccur after dissolution with Ursodeoxycholic acid (UDCA) but this may be prevented by low-dose UDCA  
Gastroenterology 1987;92: A 1787
- 91.) Toellner, R.  
„Illustrierte Geschichte der Medizin“ Band 1, Seite 114  
Andreas & Andreas, Verlagsbuchhandel, Salzburg 1986
- 92.) 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 1999;30:6-13

- 
- 93.) Turner J.A., Deyo R.A., Loeser J.D., von Korff M., Fordyce W.E.  
The Importance of Placebo Effects in Pain Treatment and Research  
JAMA 1994;271(20):1609-1614
- 94.) Ure B.M., Troidl H., Spangenberg W., Lefering R., Dietrich A., Eypasch E.P.,  
Neugebauer E.  
Long-term results after laparoscopic cholecystectomy.  
Br J Surg 1995;82(2):267-270
- 95.) van de Heijning B.J.M., van de Meeberg P.C., Portincasa P., Doornewaard H.,  
Hoebers F.J.P., van Erpecum K.J. and van Berge-Henegouwen G.P.  
Effect of UDCA Therapy on in vitro Gallbladder Contractility in Patients with  
Cholesterol Gallstones  
Dig Dis Sci 1999;44(1):190-196
- 96.) Vetrhus M. Soreide O., Solhaug J.H., Nesvik I., Sondena K.  
Symptomatic, non-complicated gallbladder stone disease. Operation or Observation?  
A randomized clinical study  
Scand J Gastroenterol 2002;37(7):834-839
- 97.) Villanova N., Bazzoli F., Taroni F., Frabboni R., Mazzella G., Festi D., Barbara L.,  
Roda E.  
Gallstone Recurrence After Successful Oral Bile Acid Treatment  
A 12-year follow-up study and evaluation of long-term postdissolution treatment  
Gastroenterology 1989;97:726-731
- 98.) Weinert C.R., Arnett D., Jakobs D., Kane R.L.  
Relationship Between Persistence of Abdominal Symptoms and Successful Outcome  
After Cholecystectomy  
Arch Intern Med 2000;160:989-995
- 99.) Xu Qi-Wei & Shaffer E.A.  
The Potential Site of impaired Gallbladder Contractility in an Animal Model of  
Cholesterol Gallstone Disease  
Gastroenterology 1996;110:251-257
- 100.) Yu P., Chen Q., Biancani P., Behar J.  
Excess Membrane Cholesterol Impairs Gallbladder Muscle Contraction  
Gastroenterology 1995;108(4) A 442

## **9 Anhang**

### **9.1 Bildnachweis**

#### **Abbildung 1**

Erschienen im DIOmed-Aufklärungssystem;

Abdruck mit freundlicher Genehmigung der DIOmed Verlags GmbH

An der Lohwiese 38, 97500 Ebelsbach

#### **Abbildung 2-5**

Informationsbroschüren Ursofalk / Lithofalk

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5, 79041 Freiburg / i. Br.

### **9.2 Originalfragebogen**

**„Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex“**

### **9.3 Datenblatt mit den Einzelwerten von 35 Patienten aus GLQI-1 und GLQI-2**

## 9.2 Originalfragebogen

## E. Eypasch et al.: Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex

1. Wie häufig in den letzten 2 Wochen hatten Sie Schmerzen im Bauch?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
2. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Sie Völlegefühl im Oberbauch gestört?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
3. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich belästigt durch Blähungen oder das Gefühl, zuviel Luft im Bauch zu haben?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
4. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Windabgang gestört?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
5. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Rülpsen oder Aufstoßen belästigt?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
6. Wie oft in den letzten 2 Wochen hatten Sie auffallende Magen- oder Darmgeräusche?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
7. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch häufigen Stuhlgang gestört?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
8. Wie oft in den letzten 2 Wochen hatten Sie Spaß und Freude am Essen?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(4) (3) (2) (1) (0)
9. Wie oft haben Sie bedingt durch Ihre Erkrankung auf Speisen, die Sie gerne essen, verzichten müssen?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
10. Wie sind Sie während der letzten 2 Wochen mit dem alltäglichen Straß fertig geworden?  
sehr schlecht, schlecht, mäßig, gut, sehr gut  
(0) (1) (2) (3) (4)
11. Wie oft in den letzten 2 Wochen waren Sie traurig darüber, daß Sie krank sind?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
12. Wie häufig in den letzten 2 Wochen waren Sie nervös oder ängstlich wegen Ihrer Erkrankung?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
13. Wie häufig in den letzten 2 Wochen waren Sie mit Ihrem Leben allgemein zufrieden?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(4) (3) (2) (1) (0)
14. Wie häufig waren Sie in den letzten 2 Wochen frustriert über Ihre Erkrankung?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
15. Wie häufig in den letzten 2 Wochen haben Sie sich müde oder abgespannt gefühlt?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
16. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen unwohl gefühlt?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
17. Wie oft während der letzten Woche (1 Woche!) sind Sie nachts aufgewacht?  
jede Nacht, 5 bis 6 Nächte, 3 bis 4 Nächte, 1 bis 2 Nächte, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
18. In welchem Maß hat Ihre Erkrankung zu störenden Veränderungen Ihres Aussehens geführt?  
sehr stark, stark, mäßig, wenig, überhaupt nicht  
(0) (1) (2) (3) (4)
19. Wie sehr hat sich, bedingt durch die Erkrankung, Ihr allgemeiner Kräftezustand verschlechtert?  
sehr stark, stark, mäßig, wenig, überhaupt nicht  
(0) (1) (2) (3) (4)
20. Wie sehr haben Sie, bedingt durch Ihre Erkrankung, Ihre Ausdauer verloren?  
sehr stark, stark, mäßig, wenig, überhaupt nicht  
(0) (1) (2) (3) (4)
21. Wie sehr haben Sie durch Ihre Erkrankung Ihre Fitness verloren?  
sehr stark, stark, mäßig, wenig, überhaupt nicht  
(0) (1) (2) (3) (4)
22. Haben Sie Ihre normalen Alltagsaktivitäten (z. B. Beruf, Schule, Haushalt) während der letzten 2 Wochen fortführen können?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(4) (3) (2) (1) (0)
23. Haben Sie während der letzten 2 Wochen Ihre normalen Freizeitaktivitäten (Sport, Hobby usw.) fortführen können?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(4) (3) (2) (1) (0)
24. Haben Sie sich während der letzten 2 Wochen durch die medizinische Behandlung sehr beeinträchtigt gefühlt?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
25. In welchem Ausmaß hat sich das Verhältnis zu Ihnen nahestehenden Personen durch Ihre Erkrankung verändert?  
sehr stark, stark, mäßig, wenig, überhaupt nicht  
(0) (1) (2) (3) (4)
26. In welchem Ausmaß ist Ihr Sexualleben durch Ihre Erkrankung beeinträchtigt?  
sehr stark, stark, mäßig, wenig, überhaupt nicht  
(0) (1) (2) (3) (4)
27. Haben Sie sich in den letzten 2 Wochen durch Hochlaufen von Flüssigkeit oder Nahrung in den Mund beeinträchtigt gefühlt?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
28. Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Ihre langsame Eßgeschwindigkeit beeinträchtigt gefühlt?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
29. Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Beschwerden beim Schlucken Ihrer Nahrung beeinträchtigt gefühlt?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
30. Wie oft in den letzten 2 Wochen wurden Sie durch dringenden Stuhlgang belästigt?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
31. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Durchfall Sie belästigt?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
32. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Verstopfung Sie belästigt?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
33. Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Übelkeit beeinträchtigt gefühlt?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
34. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Blut im Stuhlgang Sie beunruhigt?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
35. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Sodbrennen gestört?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)
36. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch ungewollten Stuhlabgang gestört?  
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie  
(0) (1) (2) (3) (4)



## **10 Veröffentlichungen**

Abstract u. Poster– Falk Symposium Freiburg 2003

Abstract u. Poster– Falk Symposium Freiburg 2004



# LOW DOSE URSODEOXYCHOLIC ACID IMPROVES THE GASTROINTESTINAL QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH "ASYMPTOMATIC" GALLSTONES

Volker Hinz, Gundula Straub, René Huith\* and Dieter Jüngst  
 Department of Medicine II, Klinikum Großhadern and  
 \* Department of Medical Controlling, Klinikum Innenstadt,  
 Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany



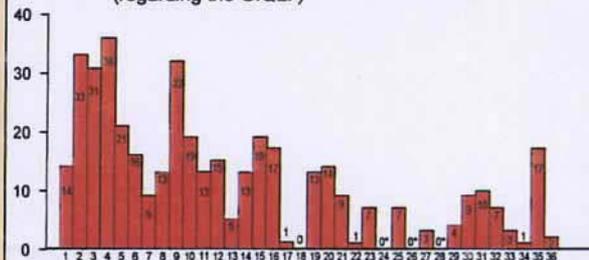
## Introduction

Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy attenuates the risk of biliary pain and complications in patients with symptomatic gallstones [1]. However, it is unknown whether UDCA therapy might improve also the gastrointestinal quality of life in patients with "asymptomatic" cholecystolithiasis.

## Method

Therefore we studied the effect of UDCA treatment in 35 patients [ ♀ = 21; age 36 – 72, av. 56.6; ♂ = 14; age 29 – 78, av. 59,8 ] with "asymptomatic" gall-stones, using the „Gastrointestinal Quality of Life Index“ (GIQLI) as previously introduced by Eypasch et al. [2] The 36 questions of the GIQLI had to be answered on a 5-digit scale (0;1;2;3;4), so if added up a total score of 144 could be obtained. The questionnaire was answered before and after a four-week treatment with 250 mg UDCA per day, taken in the evening.

**Figure 1:** Number of points gained after UDCA treatment (regarding the GIQLI)

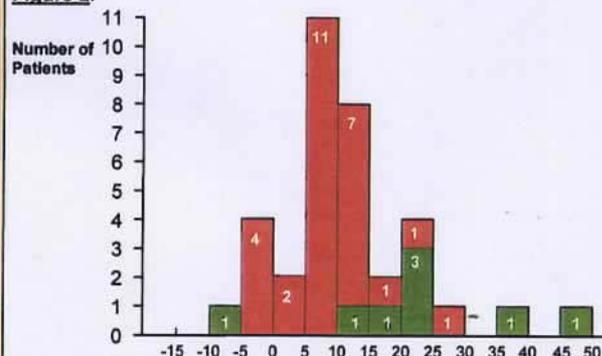


Subject of question No:

- |  |  |
|--|--|
| 2.) feeling of fullness in the upper abdomen | 6.) gurgling noise in stomach and bowels |
| 3.) bloating                                 | 9.) food-intolerance                     |
| 4.) excessive wind                           | 35.) heartburn                           |
| 5.) belching                                 |  |

\* questions were omitted in this study

**Figure 2:**



Change of the Gastrointestinal Quality of Life Index(GIQLI)-score between two measurements before and 4 weeks after treatment with 250 mg UDCA in 35 patients

Patients with an initial GIQLI >100 are shown in orange  
 Patients with an initial GIQLI ≤100 are shown in green

## Results

The patients scored  $107.0 \pm 15.9$  (mean  $\pm$  SD) points from an attainable maximum of 136\* prior UDCA treatment, which increased significantly ( $p < 0,01$ ) to  $119.0 \pm 12.5$  points after UDCA application. (Fig.1) Five patients already had a high GIQLI-score ( $>120$ ) before the treatment with UDCA, which is indicating, that the innocent gall-stone is not a myth. The change of the GIQLI-score between the two measurements ranged from  $-6$  to  $+50$  points. The 8 patients with an initial GIQLI-score  $\leq 100$  gained significantly more points ( $p < 0,01$ ) ( $22.5 \pm 16.6$ ), than the 27 patient with an initial GIQLI-score  $>100$  ( $8.67 \pm 6.84$ ).

## Conclusions

Our study shows that a "silent gall-stone" is not always as silent as expected, and that furthermore a treatment with low dose UDCA can improve the gastrointestinal quality of life in patients with "asymptomatic" cholecystolithiasis particularly in patients with an initial GIQLI-score  $\leq 100$  points. (Fig.2)

- References:** [1] Tomida S. et al. Hepatology 1999; 30: 6-13  
 [2] British Journal of Surgery 1995; 82: 216-222

\*Question № 24 and № 26 of the questionnaire were omitted due to their irrelevance to this study so that instead of 144 only 136 points were to attain.



# REDUCED GASTROINTESTINAL QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SO CALLED "ASYMPTOMATIC GALLSTONES"

Volker Hinz, Gundula Straub and Dieter Jüngst  
Department of Medicine II, Klinikum Großhadern  
Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany



## Introduction

It is generally agreed that patients with gallstones, who present with biliary colics or complications as acute cholecystitis, choledocholithiasis or gallstone pancreatitis, are termed as "symptomatic" and therefore candidates for cholecystectomy. In contrast gallstone patients without biliary colics or complications are called "asymptomatic" and deserve no specific treatment. However, when these patients are questioned in detail, some of them deny any gastrointestinal symptoms, while others complain of dyspepsia, vague epigastric discomfort and / or increased flatulence.

## Method

To further evaluate the gastrointestinal quality of life in these patients we determined the „Gastrointestinal Quality of Life Index“ (GIQLI) in 35 patients (♀=21; age 36-72, av. 56.6; / ♂=14; age 29-78, av. 59.8 years ) with „asymptomatic“ gallstones. The 36 questions as previously introduced by Eypasch et al. [1] had to be answered on a 5-digit scale (from 0-4).

## Results

The patients scored  $107 \pm 15.9$  points (mean  $\pm$ SD) from an attainable maximum of 136\* points. [Fig.1] Five patients had a high GIQLI-score above 120, indicating that the "innocent gall-stone" is a comparably rare finding. However eight patients revealed a reduced GIQLI-score below 100 and thus markedly impaired gastrointestinal quality of life. The low GIQLI-scores were mainly caused by symptoms as: feeling of fullness in the abdomen, increased flatulence, bloating, belching, gurgling noise in the abdomen, food intolerance and heartburn. [Fig.2]

## Conclusions

A considerable portion of so-called "asymptomatic" gallstone patients suffer from markedly reduced gastrointestinal quality of life. The term "asymptomatic" seems inappropriate in these patients and should not withheld a symptom orientated therapy.

**References:** [1] British Journal of Surgery 1995; 82: 216-222

\* Question No. 24 and No. 26 of the questionnaire were omitted due to their irrelevance to this study so that instead of 144 only 136 points were to attain

Figure 2: Added scores of 35 patients per respective question

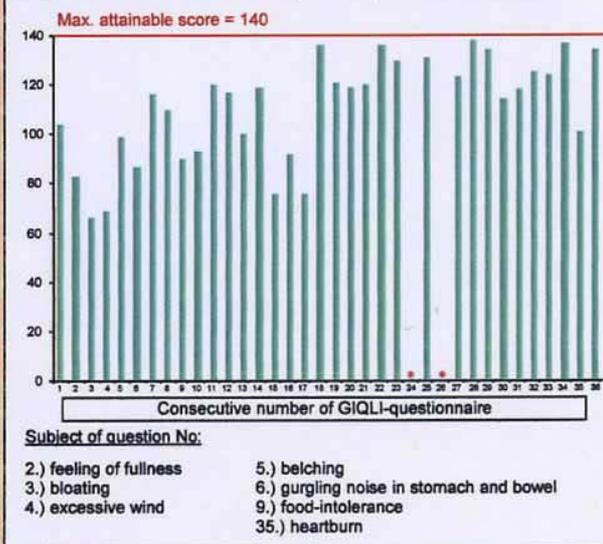
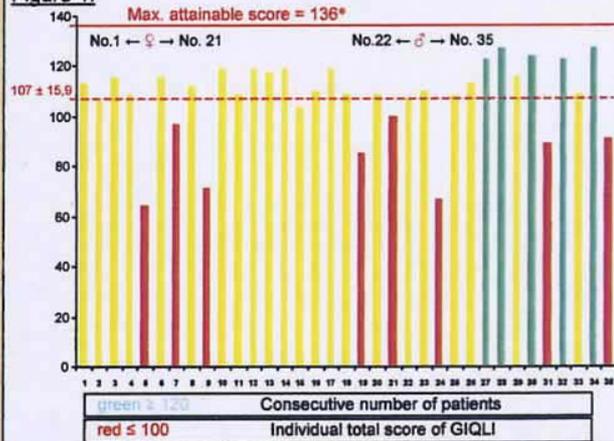


Figure 1:



---

## Lebenslauf

### Angaben zur Person

Name: Hinz, Volker  
Geburtsdatum: 13.07.1943 in Husum  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: seit 1967 verheiratet, 1 Kind  
Anschrift: Konrad Adenauer Str. 37  
82256 Fürstenfeldbruck

**Schulbildung** Allgemeine Hochschulreife

### Berufsausbildung / Berufstätigkeit

1961 – 1964 Lehre: Deutsche Bundesbahn, Glückstadt  
(Gesellenbrief: - Maschinenschlosser -)  
1964 – 1965 Praktikum beim Hamburger Flugzeugbau  
1965 – 1983 Deutsche Bundeswehr - (Offizier / Strahlflugzeugführer)  
1983 – 1986 Sportstudium an der Technischen Universität München  
Abschluss: Staatlich geprüfter Sportlehrer i. fr. Beruf  
1986 – 1991 Freiberuflicher Sport- u. Tennislehrer  
1991 – 1997 Medizinstudium an der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
1998 – 1999 Arzt im Praktikum in der Arbeitsmedizin bei  
Fairchild / Dornier-Flugzeugbau, Oberpfaffenhofen  
1999 Approbation als Arzt  
1999 – 2000 Werksarzt bei Fairchild / Dornier-Flugzeugbau  
2001 – 2002 eigene Praxis mit Schwerpunkt Akupunktur  
seit 09.2002 Promotion an der Ludwig-Maximilians-Universität  
München, - Klinikum Großhadern -

Fürstenfeldbruck, den 05.11.2004

---

## Danksagung

Ich habe in meinem Leben stets Herausforderungen gesucht, die ich meistens auch alleine mehr oder weniger gut bestanden habe. Diese Doktorarbeit war wieder so eine Herausforderung für mich. Allerdings wäre die Bewältigung dieser Aufgabe ohne die qualifizierte Hilfe einiger Menschen ganz sicher nicht so unproblematisch verlaufen. Deshalb möchte ich mich ganz herzlich bedanken bei:

Herrn Prof. Dr. med. Dieter Jüngst, der, obwohl einige Jahre jünger als ich, ein Glücksfall als „Doktorvater“ für mich war. Seinen subtilen Führungsstil, gepaart mit einem aufmunternden Humor bei gleichzeitig präzisen Hilfestellungen, werde ich stets in angenehmer Erinnerung behalten.

Herrn Dr. med. Ulf Schelling, Herrn Dr. med. Kai Reichert und Herrn René Huith, die mich bei der Suche nach geeigneten Teilnehmern für diese Studie sehr hilfreich unterstützt haben.

Frau Gundula Straub, die, als gelernte Opernsängerin und Kommunikationswissenschaftlerin, es mir, als „Steinzeitmensch im Computerzeitalter“, nicht nur ermöglicht hat, die Tücken und Fallstricke der modernen Medien zu überwinden, sondern diese Arbeit teilweise noch mit den schönsten Opernarien begleitete, so dass Frustration gar nicht erst aufkommen konnte.

An dieser Stelle möchte ich mich auch noch einmal ganz herzlich bei den Studienteilnehmern bedanken, die durch ihre außergewöhnlich gute Kooperationsbereitschaft den reibungslosen Verlauf dieser Untersuchung ermöglicht haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt aber meiner Frau und meinem Sohn, die jetzt schon seit Jahrzehnten den „ewigen Studenten“ mit liebevoller Geduld ertragen.

» Ich liebe Euch! « 😊