

Cholezystolithiasis

M. Frey^a, D. Criblez^b

Allgemeines

Die Bedeutung des Gallensteinleidens ergibt sich aus der hohen Prävalenz und dem erheblichen Komplikationspotential. Die Cholezystektomie ist der dritthäufigste chirurgische Abdominaleingriff nach der Appendektomie und der Hysterektomie. Rechnet man die im Jahre 1999 in der Zentralschweiz (0,5 Mio. Einwohner) durchgeführten 700 Cholezystektomien auf die Gesamtbevölkerung (7,2 Mio.) der Schweiz hoch, so ergeben sich über 10 000 Eingriffe pro Jahr.

Gallensteine entstehen als Resultat einer komplexen pathophysiologischen Kaskade, die nicht in allen Einzelheiten geklärt ist und je nach Steinart variiert [1, 2].

Für die Entstehung von **Cholesterinsteinen** spielen drei Faktoren eine Rolle. Ein Überschuss an Cholesterin relativ zu den Phospholipiden und Gallensäuren in der Galle führt zur **Übersättigung** und konsekutiv zur Bildung von Cholesterinkristallen. Kalziumsalze und Glykoproteine (Muzin) sind als Kristallisationskerne für die **Nukleation** erforderlich. Diesem Schritt können nukleationshemmende Fakto-

ren (wie Apolipoproteine) entgegenwirken. Eine verlängerte **Verweildauer** in der Gallenblase fördert sodann die Formation von Kristallen, deren Aggregation zu Mikrolithen und schliesslich zu Gallensteinen.

Der kürzliche Nachweis von bakterieller DNS, unter anderem von *Helicobacter* spezie, inklusive *Helicobacter pylori*, in 90% der Cholesterin-Gallensteine [3, 4] wirft die Frage auf, ob eine bakterielle Besiedelung der Gallenblase eine ätiopathogenetische Bedeutung für die Lithogenese hat.

Schwarze Pigmentsteine entstehen im wesentlichen durch eine Bilirubin-Übersättigung der Galle mit der Folge einer Präzipitation von Kalzium-Bilirubinaten zusammen mit anderen Kalziumsalzen und Matrixproteinen.

Braune Pigmentsteine bilden sich als Folge von bakteriellen Infekten der Gallenwege, meist im Zusammenhang mit einer Gallenwegsobstruktion. Bakterielle Enzyme bewirken die Ausfällung von Gallensalzen, konjugiertem Bilirubin und Lipiden.

Als spezielle Erscheinung muss «**Sludge**» (auch Mikrolithiasis oder «Schlick») hervorgehoben werden, welcher erstmals als sonographisches Phänomen beschrieben wurde [5]. Es handelt sich um viskös eingedickte Galle durchsetzt mit kleinen, 0,5 bis 1 mm messenden Präzipitaten aus Cholesterin-Monohydrat-Kristallen, Lipiden, Kalzium-Bilirubinaten, weiteren Kalziumsalzen und Muzin. Sludge kann spontan reversibel sein, aber auch rezidivieren oder in eine Steinbildung ausmünden. Innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 3 Jahren wurde in 5 bis 15% eine Progression zu Gallensteinen festgestellt. Somit muss Sludge als potentielle Vorstufe von Gallensteinen betrachtet werden. Eine Reihe von **prädisponierenden Faktoren** (Tabelle 1) sind bekannt und sollten in die klinischen Überlegungen einbezogen werden. Die schlagwortartige Verkürzung auf das Profil «female, forty, fatty, fertile» wird der Wirklichkeit zu wenig gerecht.

Sonographische **Prävalenz-Studien** zeigen übereinstimmend eine Zunahme der Prävalenz mit steigendem Alter. Gallensteine sind bei Frauen je nach Alter 1,5 bis 3mal so häufig wie bei Männern. Für die Schweiz erlauben nur Sektionsstatistiken (Abb. 1) eine Abschätzung der hohen Prävalenz [6].

Klinik und Diagnose der Cholezystolithiasis

Asymptomatische Gallensteine und biliäre Dyspepsie

Die überwiegende Mehrheit der Gallensteinträger ist asymptomatisch. Nicht selten besteht konkomitierend, d. h. ohne kausale Verknüpfung, eine Symptomkombination mit den

Tabelle 1.
Risikofaktoren der Gallensteinbildung.

Alter >40 Jahre
weibliches Geschlecht
Schwangerschaft (Risiko steigt mit Anzahl)
Adipositas
Forcierte Gewichtsreduktion
Total-parenterale Ernährung
Diabetes mellitus
Hyperlipidämie
Chronische Hämolyse
Leberzirrhose
Erkrankungen des terminalen Ileums (Gallensalzverlust)
Gallengangsanomalien, -strikturen, -infekte
Medikamente:
Ceftriaxon
Cholestyramin
Clofibrat
Octreotid
Östrogene
Ethnische Prädisposition

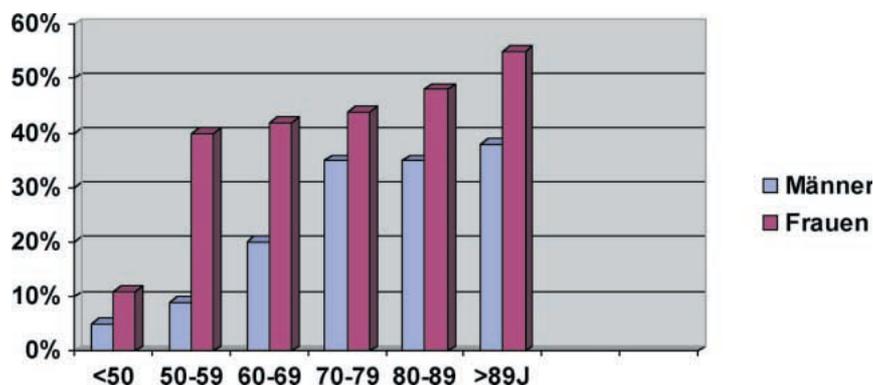
^a Gastroenterologische Praxis, Luzern

^b Gastroenterologische Abteilung, Medizinische Klinik, Kantonsspital Luzern

Korrespondenz:
Dr. med. Dominique Criblez
Gastroenterologische Abteilung
Kantonsspital
6000 Luzern 16

dominique.criblez@ksl.ch

Abbildung 1.
Gallensteinhäufigkeit in Prozenten bei obduzierten Schweizer Patienten abhängig vom Alter und Geschlecht nach [6].



Elementen von Fettunverträglichkeit, postprandialem Unwohlsein und bitterem Aufstossen, bisweilen begleitet von Luftrülpfen und Blähungen, was als **biliäre Dyspepsie** bezeichnet wird. Die biliäre Dyspepsie ist aber praktisch gleich häufig bei Patienten mit oder ohne Gallensteine anzutreffen. Sie persistiert auch nach einer Cholezystektomie. Es handelt sich um ein funktionelles Beschwerdebild, dessen Ursache unbekannt ist und das in keinen kausalen Zusammenhang mit Gallensteinen gebracht werden kann [7]. Steinträger mit biliärer Dyspepsie sind demnach in bezug auf die Therapieindikation den asymptomatischen Steinträgern gleichzustellen.

Die symptomatische Cholezystolithiasis

Wenn Steine das Gallenblasen-Infundibulum bzw. den Ductus cysticus obstruieren, entstehen Symptome im Sinne von typischen biliären Schmerzen. Dieser konstant intensive, dumpfe und beklemmende Schmerzzustand wird allgemein – wenn auch, streng genommen, fälschlicherweise – als «Gallekolik» bezeichnet. Er tritt episodisch aus voller Gesundheit auf, oftmals nachts, und ist nicht zwangsläufig nahrungsabhängig. Er erreicht innert 15 Minuten bis einer Stunde sein Maximum und dauert eine

halbe bis wenige Stunden an. Solche Ereignisse sind vom Patienten auch retrospektiv meist genau datierbar. Eine längere Schmerzdauer muss an eine Cholezystitis oder Pankreatitis denken lassen. Der biliäre Schmerz ist im mittleren oder rechten Oberbauch lokalisiert und kann in die rechte Schulter ausstrahlen. Vegetative Begleitsymptome wie Brechreiz, Erbrechen und Schwitzen sind häufig. Der Patient verhält sich physisch unruhig [7].

Die **Differentialdiagnose** des biliären Schmerzes ist breit. Oft steht ein gastroduodenales Ulkus zur Diskussion. Ulzera verursachen aber nur selten Schmerzen von der Intensität einer Gallekolik, es sei denn im Falle einer offenen oder gedeckten Perforation. Im Zweifelsfall schafft die Gastroduodenoskopie Klärung. Ein routinemässiges gastrokopisches Screening vor Cholezystektomie hat aber in entsprechenden Studien eine geringe Ausbeute gezeigt und ist deshalb nicht generell indiziert.

Klinischer Befund

Beim unkomplizierten biliären Schmerz ist der klinische Abdominalbefund weitgehend unerheblich. Der Befund einer prallen, kugeligen Resistenz im rechten Oberbauch deutet auf einen Hydrops, ein Empyem oder ein Gallenblasenkarzinom. Weitere Indizien für Komplikationen sind Lokalperitonismus, Fieber, Ikterus oder Ileus-Symptome.

Laborbefunde

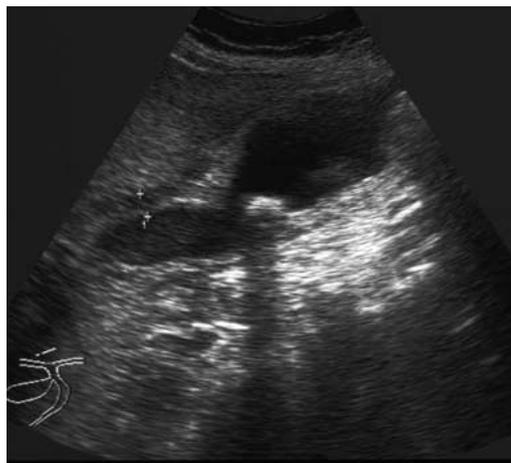
Die Cholezystolithiasis, symptomatisch oder nicht, verursacht *per se* keine Laborveränderungen. Der gelegentlich zu beobachtende flüchtige Anstieg des Serumbilirubins, der Transaminasen und der Cholestaseenzyme ist Ausdruck eines Steinabgangs mit spontaner transpapillärer Passage. Die Transaminasenerhöhung kann hierbei kurzfristig hohe, «pseudo-hepatitische» Werte erreichen. Eine persistierende Erhöhung der Leber- und Cholestasewerte deutet hingegen auf eine obstruierende Choledocholithiasis, der zusätzliche CRP-Anstieg auf eine aufgepfropfte Cholangitis.

Abbildung 2.
Sonographie bei Cholezystolithiasis und Sludge: Schallauslöschender echodichter Reflex, entsprechend einem Konkrement, innerhalb von Sludge.



Abbildung 3.

Sonographie bei akuter Cholezystitis:
Ausgeprägte Verdickung und Auflockerung der Gallenblasenwand; Exsudat im Leberbett (hypodenser Saum). Schallauslöschendes Konkrement im Gallenblasenlumen.



Die isolierte CRP-Erhöhung und Leukozytose sind verdächtig auf eine Cholezystitis. Steigen Serum-Amylase oder -Lipase an, ist dies Hinweis auf eine biliäre Pankreatitis.

Bildgebende Diagnostik

Nur etwa 10% der Cholesterinsteine und gegen 50% der (allerdings selteneren) Pigmentsteine haben einen genügend hohen Kalziumgehalt, um auf der **Abdomen-Leeraufnahme** sichtbar zu sein. Eine Porzellangallenblase (kalkinkrustierte Gallenblasenwand als Folge einer chronischen Cholezystitis), Luft in der Gallenblasenwand bei der emphysematösen Cholezystitis, eine Aerobilie oder ein Gallenstein-Ileus sind seltene «Trouvaillen».

Der **transabdominale Ultraschall** ist heute die Erstuntersuchung in der Gallensteindiagnostik. Obwohl untersucherabhängig, kann auch im klinischen Alltag eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität von 95% bei der Diagnose der Cholezystolithiasis erreicht werden. Die früher gebräuchliche perorale Cholezystographie ist durch den Ultraschall vollständig verdrängt worden.

Gallenblasensteine stellen sich sonographisch als intensive, lagevariable Schallreflexionen dar, die einen Schallschatten werfen. **Sludge** zeigt sich als Schicht feiner Echoreflexionen (Abb. 2) ohne Schallschatten, die sich aufgrund der Gravitation langsam entsprechend der Körperlage verschiebt. Eine vergrösserte, pralle, konturgerundete Gallenblase mit liquidem Inhalt, aber ohne Kontraktion auf eine Reizmahlzeit findet sich beim **Hydrops**. Druckdolenz der Gallenblase, Wandverdickung (>3 mm), ein echoarmer Randsaum zum Leberbett sind die sonographischen Kriterien der **Cholezystitis** (Abb. 3). Beim **Empyem** ist der Gallenblaseninhalt zudem echogen und Sludge-ähnlich.

Bisweilen ist trotz typischen biliären Schmerzen sonographisch kein Konkrement darstell-

bar, wenn ein solitäres Konkrement im Infundibulum oder Ductus cysticus impaktiert und dort erschwert sonographisch nachweisbar ist. Mit einer Kontroll-Sonographie im beschwerdefreien Intervall kann dann bisweilen ein inzwischen wieder befreiter Stein identifiziert werden. Als Differentialdiagnosen kommen eine Mikrolithiasis oder eine Sphinkter-Oddi-Dysfunktion in Frage.

Gallenblasensteine werden in der **Computer-Tomographie** – bedingt durch den geringen Dichteunterschied zwischen Galle und Cholesterinsteinen – mit ungenügender Zuverlässigkeit entdeckt.

Die **Gallenwegs-Szintigraphie** mit ^{99m}Tc-markierten Iminodiacetic-Derivaten (HIDA) zum Nachweis einer «vésicule exclue» hat hierzu-lande, anders als in den USA, keine Verbreitung gefunden.

Natürlicher Verlauf der Cholezystolithiasis**Asymptomatische Gallensteine**

Die überwiegende Mehrheit der in sonographischen Prävalenzstudien erfassten Gallensteinträger sind und bleiben asymptomatisch (oder haben unbedeutende dyspeptische Symptome). In solchen Kollektiven erleiden 10% der Beobachteten innert 5 Jahren, 15% innerhalb 10 Jahren und etwa 18% innerhalb von 15 bis 25 Jahren typische Gallekoliken [8].

Symptomatische Cholezystolithiasis

Nach einer ersten Gallekolik besteht ein 50%iges Risiko von weiteren Ereignissen innert einem Jahr. Eine Minderheit von 30% bleibt nach einer ersten Kolik rezidivfrei.

Unter den Patienten mit rezidivierenden Kolicen erleiden 2% pro Jahr eine Steinkomplikation wie akute Cholezystitis, Verschlussikterus, Cholangitis, biliäre Pankreatitis oder Gallensteinileus [9].

Gallenblasenkarzinom

Das seltene Gallenblasenkarzinom ist in etwa 80% der Fälle mit einer zumeist vorgängig symptomatischen Cholezystolithiasis vergesellschaftet und demnach häufiger bei Frauen. Weit über die Hälfte werden in einem fortgeschrittenen Stadium und jenseits des 70. Altersjahres diagnostiziert [10]. Als Stein-assoziierte Risikofaktoren gelten die Porzellangallenblase und eine Steingrösse von mehr als 3 cm. Ausserhalb von solchen Risikosituationen wird die prophylaktische Cholezystektomie beim asymptomatischen Steinträger nicht empfohlen [11]. Ein spezielles Problem bildet das inzidentelle Gallenblasenkarzinom, das in gegen 1% der Cholezystektomien entdeckt wird und in den

meisten Fällen einer ausgedehnten Nachresektion bedarf [12].

Therapie

Therapie-Indikationen

Bei **asymptomatischer Cholezystolithiasis** stellt sich theoretisch die Frage einer prophylaktischen Behandlung, um künftigen Schmerzereignissen, Komplikationen oder dem Gallenblasenkarzinom vorzubeugen. Der Nutzen der prophylaktischen Cholezystektomie ist aber nicht erwiesen [9, 13]. Ausnahmen bilden Gallensteine im Kindesalter, chronisch-hämolytische Anämien, Steine >3 cm und die Porzellangallenblase. Die **«Gelegenheitscholezystektomie»** anlässlich operativer Abdominaleingriffe aus nicht biliärer Indikation ist Gegenstand von Debatten [14]. Zumindest für die Nierentransplantation liegen heute Daten vor, die eine Zurückhaltung begründen [15]. Hingegen ist die prophylaktische Entfernung einer steinhaltigen Gallenblase ernsthaft zu erwägen anlässlich von Magen- bzw. Magenteilresektionen, die im späteren Eventualfall einer sekundären Choledocholithiasis die ERCP technisch verunmöglichen würden.

Asymptomatischer Sludge ist ebenfalls nicht therapiebedürftig und oft spontan reversibel. Sind gleichzeitig potentiell biliäre Symptome bzw. Komplikationen (wie zum Beispiel rezidivierende Pankreatitiden unklarer Ätiologie) vorhanden, so muss die Therapieindikation im Einzelfall überprüft werden.

Bei der **symptomatischen Cholezystolithiasis** steht nach einer ersten Gallekolik ein Ermessensspielraum offen, da ein Teil der Patienten auch ohne Therapie rezidivfrei bleiben wird. Im Falle von rezidivierenden Koliken ist hingegen ein therapeutischer Handlungsbedarf meist gegeben, schon im Hinblick auf die Vermeidung erneuter Schmerzereignisse, aber auch zur Prophylaxe von ernsthaften Komplikationen.

Cholezystektomie

In den vergangenen Jahren hat sich allgemein die **laparoskopische Cholezystektomie** als Therapie der Wahl für die Cholezystolithiasis durchgesetzt [16]. Sie macht heute 75–80% aller Cholezystektomien aus. Die Vorteile sind geringerer Wundschmerz, ein kürzerer Spitalaufenthalt und eine kürzere Arbeitsabsenz. Obschon es sich bei den laparoskopisch operierten Patienten um eine günstige Auswahl handelt, zeigt eine schottische Studie im Setting einer obligatorischen zentralen Datenerhebung keine Reduktion der Mortalität und der Kosten [17]. In einer grossen schweizerischen Zusammenstellung (ohne lückenlose Erfassung) der laparoskopischen Cholezystektomien beträgt die Mortalität 0,2%, die Morbidität 10%

[18]. Die laparoskopische Cholezystektomie ist somit heute eine ausgereifte, risikoarme Methode zur Behandlung symptomatischer Gallenblasensteine. Als Kontraindikationen gelten das Gallenblasenkarzinom, schwere Gerinnungsstörungen und die metabolisch und vaskulär dekompensierte Leberzirrhose; relative Kontraindikationen sind eine Schwangerschaft, Adhäsionen, Zustand nach Magenteilresektion vom Typ B-I oder B-II und grosse Abdominalhernien.

Etwa 40% der cholezystektomierten Patienten werden postoperativ nicht beschwerdefrei (sog. **«Post-Cholezystektomie-Syndrom»**) [19]. 5% haben nach einer laparoskopischen Cholezystektomie Beschwerden Visick-Grad III (entsprechend einer episodisch oder dauernd bedeutsam eingeschränkten Leistungsfähigkeit und/oder Lebensqualität), 2% können wegen der Beschwerden die sozialen Anforderungen nicht mehr erfüllen oder bedürfen einer Zweitoperation (Visick-Grad IV) [20]. Durchfall (5%) und biliärer duodeno-gastrischer Reflux sind gelegentlich beobachtete echte Postcholezystektomie-Symptome. Treten erneut typische biliäre Schmerzen auf, müssen zurückgelassene Gallengangs-Konkremente gesucht werden. Kurz-postoperativ auftretende Cholestase- oder Cholangitiszeichen deuten zudem auf die Möglichkeit einer iatrogenen Gallengangs-läsion. Intraperitoneal «verlorene» Gallensteine verursachen selten und zum Teil erst nach Jahren Symptome.

Die Persistenz postoperativer Symptome hat jedoch ebenso häufig mit einer «grosszügigen» Indikationsstellung und unkritischen Patientenselektion zu tun. Funktionelle Symptome von der Art der biliären Dyspepsie werden durch die Cholezystektomie nicht beseitigt. Colon-irritabile-bedingte Beschwerden können durch die Cholezystektomie gar verschlimmert werden. Prädiktoren für ein unbefriedigendes Resultat sind das Fehlen von typischen biliären Schmerzen nebst Zeichen von Depression und Angst [21].

Nicht-chirurgische Behandlungsmethoden der Cholezystolithiasis

Noch vor Einführung der laparoskopischen Cholezystektomie wurde damit begonnen, eine Reihe von nicht-chirurgischen Behandlungsalternativen zu evaluieren, vorab die medikamentöse Litholyse und die extrakorporelle Stosswellen-Lithotrypsie (ESWL), ferner die Methyl-tert-butyl-Äther-Lyse (MTBE-Lyse) [22]. Es hat sich aber herausgestellt, dass diese Methoden einige gravierende Nachteile aufweisen. Die MTBE-Lyse ist zwar ein nicht-chirurgisches, jedoch invasives Verfahren mit entsprechenden Risiken. Die medikamentöse Litholyse und die ESWL sind nicht auf alle Patienten anwendbar, sondern erfordern eine rigorose

Quintessenz

- Gallenblasensteine sind sehr häufig, jedoch in gegen 80% der Fälle klinisch stumm. Die asymptomatische Cholezystolithiasis ist nicht behandlungsbedürftig.
- Die Sonographie des Abdomens hat eine hohe Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von Gallenblasensteinen und ist die bildgebende Methode der ersten Wahl.
- Die laparoskopische Cholezystektomie hat sich als Therapie der Wahl bei der Cholezystolithiasis durchgesetzt.
- Viele Patienten/-innen sind nach einer Cholezystektomie nicht beschwerdefrei.
- Die nicht-chirurgischen Behandlungsmethoden (medikamentöse Litholyse; ESWL) weisen wesentliche Nachteile auf und haben sich für die Routine nicht bewährt.

Selektion. Schliesslich qualifizieren nur zirka 30% der Patienten für eine solche Methode. Die Therapie ist langwierig. Da die Gallenblase als Ort der Gallensteinbildung *in situ* belassen wird, bleibt das Problem der Steinrezidive, das mit einer medikamentösen Dauer-Rezidivprophylaxe mit Ursodeoxycholsäure angegangen werden muss.

Die orale **medikamentöse Litholyse** mit Ursodeoxycholsäure, allein oder in Kombination mit Chenodeoxycholsäure, erfordert den Nachweis von nicht-verkalkten, im peroralen Cholezystogramm «flottierenden» Cholesterinsteinen von maximal 5–10 mm Durchmesser bei nachweislich funktionierender, sich auf Reizmahlzeit kontrahierender Gallenblase. Die Therapie-dauer bis zur Steinauflösung beträgt 6 bis 24 Monate. Die primäre Lyserate ist mit 60% aber unbefriedigend und die Rezidivrate mit 30–50% hoch. Deshalb hat die medikamentöse Lyse hierzulande als Routinebehandlung keinen Platz mehr. Ursodeoxycholsäure kann hingegen prophylaktisch gegen die Gallensteinbildung während forcierter Gewichtsreduktion eingesetzt werden.

Die **extrakorporale Stosswellenlithotrypsie** ermöglicht die Zerkleinerung von Gallenblasensteinen, deren Fragmente durch den offenen Ductus cysticus abgehen und/oder mit Ursodeoxycholsäure weiter lysiert werden. Die Kriterien für eine Behandlung sind eine Steinzahl <4, Steingrösse <30 mm, Cholesteringehalt >80%, Kalkgehalt <5%. Die Resultate sind unbefriedigend. Gegen die Hälfte der Patienten sind nach einem Jahr noch oder wieder Träger von Gallensteinen. Auch diese aufwendige Methode hat heute keinen Platz mehr in der Routine.

Literatur

- 1 Ko CW, Lee SP. Gallstone formation. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:99–115.
- 2 Donovan JM. Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28:75–97.
- 3 Swidinski A, Khilkin M, Pahlig H, Swidinski S, Priem F: Time dependent changes in the concentration and type of bacterial sequences found in cholesterol gallstones. *Hepatology* 1998;27:662–665.
- 4 Fox JG, Dewhirst FE, Shen Z, Feng Y, Taylor NS, Paster BJ, et al. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. *Gastroenterology* 1998;114:755–63.
- 5 Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary Sludge. *Ann Intern Med* 1999;130: 301–11.
- 6 Etspüler HK, Asper R, Wild JA, Hardmeier Th. Analyse und Epidemiologie von Gallensteinen anhand im Kanton Thurgau verstorbener und obduzierter Patienten. *Ther Umsch* 1993;50:535–40.
- 7 Diehl AK: Symptoms of gallstone disease. *Baillières Clin Gastroenterol* 1992;6:635–57.
- 8 Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM Tyor MP, Hersch T. The natural history of cholelithiasis. The national cooperative gallstone study. *Ann Int Med* 1984; 101:171–5.
- 9 Ransohoff DF, Gracie WA. Treatment of gallstones. *Ann Intern Med* 1993;119:606–19.
- 10 Donohue JH, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the gallbladder, 1989–1955. *Cancer* 1998;83:2618–28.
- 11 de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999;341:1368–78.
- 12 Kapoor VK. Incidental gallbladder cancer. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:627–9.
- 13 Ransohoff DF, Gracie WA, Wolfenson KB, Neuhauser D. Prophylactic cholecystectomy or expectant management for silent gallstones. A decision analysis to assess survival. *Ann Intern Med* 1983;99:199–204.
- 14 Wolff BG. Current status of incidental surgery. *Dis Colon Rectum* 1995;38:435–41.
- 15 Melvin WAS, Meier DJ, Elkhammas EA, Bumgardner GL, Davies EA, Henry ML, et al. Prophylactic cholecystectomy is not indicated following renal transplantation. *Am J Surg* 1998;175:317–19.
- 16 Tait N, Little JM. The treatment of gallstones. *BMJ* 1995;311:99–105.
- 17 McMahon AJ, Fischbacher CM, Frame SH, MacLeod MCM. Impact of laparoscopic cholecystectomy: a population-based study. *Lancet* 2000;356:1632–37.
- 18 Z'Graggen K, Wehrli H, Metzger A, Buehler M, Frei E, Klaiber C. Complications of laparoscopic cholecystectomy in Switzerland. A prospective 3-year study of 10'174 patients. *Surg Endosc* 1998;12:1303–10.
- 19 Ros E, Zamboni D: Postcholecystectomy symptoms. A prospective study of gall stone patients before and two years after surgery. *Gut* 1987;28:1500–4.
- 20 Peterli R, Merki L, Schuppisser JP, Ackermann C, Herzog U, Tondelli P. Postcholecystektomie-Beschwerden ein Jahr nach laparoskopischer Cholezystektomie. *Chirurg* 1998; 69:55–60.
- 21 Jorgensen T, Teglbjerg JS, Wille-Jorgensen P, Bille T, Thorvaldsen P. Persisting pain after cholecystectomy. A prospective investigation. *Scand J Gastroenterol* 1991;26: 124–8.
- 22 Howard DE, Fromm H. Nonsurgical management of gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28:133–44.