

**II. Medizinische Klinik und Poliklinik der
Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. R. M. Schmid)**

1. Transpankreatische Precut-Sphinkterotomie (TPS) als Technik bei schwieriger Gallengangsintubation
2. Langzeit- Follow up von benignen und malignen Veränderungen der Papilla Vateri

Sebastian Paul Benno Pointner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.- Prof. Dr. Ch. Prinz,
Bergische Universität Wuppertal
2. Univ.- Prof. Dr. F. R. Greten

Die Dissertation wurde am 19.09.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.11.2012 angenommen.

*Gewidmet meiner Ehefrau Saskia, meinen Eltern,
meiner Schwester Johanna,
meiner Schwester Christine und ihrer Familie
für die Liebe und Unterstützung
und meinem Freund Daniel Owczarek
für den Rückhalt und das stets offene Ohr.*

Inhaltsverzeichnis

1Anatomie der ableitenden Gallenwege.....	6
2Obstruktion der Gallenwege.....	8
2.1Ätiologie.....	9
2.1.1Cholelithiasis.....	9
2.1.2Benigne Gallengangsstenosen.....	10
2.1.2.1Postoperative Strikturen.....	10
2.1.2.2Chronische Pankreatitis.....	10
2.1.2.3Sonstige benigne Ursachen.....	11
2.1.3Maligne Gallengangsstenosen.....	12
2.1.3.1Pankreaskarzinome.....	12
2.1.3.2Extrahepatische Gallengangskarzinome.....	12
2.1.3.3Neoplastische Veränderungen der Vater´schen Papille.....	13
2.1.3.3.1Adenome der Papilla Vateri.....	14
2.1.3.3.2Maligne Transformation von Adenomen der Vater´schen Papille.....	15
2.1.3.3.3Karzinome der Papilla Vateri.....	16
2.1.3.4Sonstige maligne Ursachen.....	17
2.2Klinik.....	19
2.3Diagnostik von Gallengangsstenosen.....	20
3Therapie distaler Gallengangsstenosen.....	22
3.1Chirurgische Therapie.....	22
3.2Perkutane Transhepatische Cholangio-Drainage (PTCD).....	24
3.3Endoskopische Therapie.....	25
3.3.1Endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikografie und Endoskopische Papillotomie.....	25
3.3.1.1Erfolgs- und Komplikationsraten.....	28

3.3.2	Endoskopische Techniken bei schwieriger Gallengangsintubation.....	28
3.3.2.1	Nadelmesser-Sphinkterotomie.....	29
3.3.2.2	Transpankreatische Precut-Sphinkterotomie.....	30
3.3.2.3	Weitere Precut-Techniken.....	31
3.3.3	Endoskopische Therapie von Adenomen der Papilla Vateri.....	32
3.3.3.1	Endoskopische Papillektomie.....	32
3.3.3.2	Erfolgsrate und Komplikationen.....	34
4	Zielsetzung der Arbeit.....	35
5	Material und Methoden.....	36
5.1	Transpankreatische Precut-Sphinkterotomie (TPS)	36
5.1.1	Patienten.....	36
5.1.2	Technik der transpankreatischen Precut-Sphinkterotomie.....	37
5.1.3	Erfassen von Komplikationen.....	39
5.2	Langzeit-Follow up von benignen und malignen Veränderungen der Papilla Vateri..	40
5.2.1	Patienten.....	40
5.2.2	Technik der endoskopischen Papillektomie.....	41
5.2.3	Erfassen von Komplikationen.....	42
6	Ergebnisse.....	43
6.1	Transpankreatische Precut-Sphinkterotomie (TPS)	43
6.1.1	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	43
6.1.2	Untersuchungs- und Durchleuchtungszeiten der endoskopischen Untersuchung	45
6.1.3	Erfolgsrate der transpankreatischen Precut-Sphinkterotomie.....	45
6.1.4	Komplikationen der transpankreatischen Precut-Sphinkterotomie.....	47
6.2	Langzeit-Follow-Up von benignen und malignen Veränderungen der Papilla Vateri.	48
6.2.1	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	48
6.2.2	Endoskopische Abtragung der Papillenadenome.....	52

6.2.3Erfolgs- und Komplikationsrate der endoskopischen Therapie.....	53
6.2.4Langzeitverlauf.....	55
6.2.5Zunahme der Dysplasie und maligne Transformation.....	57
7Diskussion.....	59
7.1Transpankreatische Precut-Sphinkterotomie als Technik bei schwieriger Gallengangsintubation.....	59
7.2Langzeit-Follow-Up von benignen und malignen Veränderungen der Papilla Vateri.....	65
8Zusammenfassung.....	71
9Literaturverzeichnis.....	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1a: Intrapankreatischer Verlauf des DHC, von dorsal (© Pointner 2009).....	6
Abbildung 1b: Extrapankreatischer Verlauf des DHC, von dorsal (© Pointner 2009).....	6
Abbildung 2a: Ampulla hepatopancreatica (© Pointner 2009).....	7
Abbildung 2b: Septierter Typ (© Pointner 2009).....	7
Abbildung 2c: Langstreckiger gemeinsamer Verlauf; Y-Typ (© Pointner 2009).....	7
Abbildung 2d: Kurzstreckiger gemeinsamer Verlauf; U-Typ (© Pointner 2009).....	7
Abbildung 2e: Kurzstreckiger gemeinsamer Verlauf – V-Typ (© Pointner 2009).....	8
Abbildung 2f: Getrennter Verlauf – II-Typ (© Pointner 2009).....	8
Abbildung 3: Schema einer PTCD mit liegender Yamakawa-Drainage (© Pointner 2010).....	24
Abbildung 4: Standard-Papillotom (© Pointner 2009).....	25
Abbildung 5: Endoskopische Papillotomie.....	26
Abbildung 6: Schematische Darstellung einer endoskopischen Papillotomie (© Pointner 2009).....	26
Abbildung 7: Abfluss der Galle über einen Stent im Ductus coledochus.....	27
Abbildung 8: Nadelmesser (© Pointner 2009).....	29
Abbildung 9: Schematische Darstellung einer Nadelmesser-Precut-Sphinkterotomie bei liegendem Pankreasgangstent (© Pointner 2009).....	30
Abbildung 10: Drahtschlinge (© Pointner 2009).....	33
Abbildung 11: Darstellung einer endoskopischen Papillektomie (© Pointner 2009).....	33
Abbildung 12: Schematische Darstellung der transpankreatischen Precut-Sphinkterotomie (© Pointner 2009).....	38
Abbildung 13: Erfolgsrate der transpankreatischen Precut-Sphinkterotomie (TPS).....	46
Abbildung 14: histologischer Strukturtyp und Dysplasiegrad der Adenome bei Erstdiagnose.....	50
Abbildung 15: Erfolgsrate der endoskopischen Papillektomie.....	53

Verzeichnis der Abkürzungen

α-HCG	alpha-Human chorionic gonadotropin
A.	Arteria
AP	Alkalische Phosphatase
APC	Argon-Plasma-Coagulation
APC-Gen	Adenomatosis poliposis coli-Gen
ALT	Alanin Transaminase (auch:GPT)
AST	Aspartat Transaminase (auch:GOT)
CCC	Cholangio-cellular Carcinoma
Child	Child-Pugh-Klassifikation der Leberzirrhose (A-C)
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computer Tomografie
CUP	Cancer of unknown primary
d	Tag
D./Dd.	Ductus/ Ducti
dL	Deziliter
DPC4	(Tumor-Supressor-Gen; auch: MADH4/SMAD4)
EK	Erythrozyten-Konzentrat
EPT	Endoskopische Papillotomie
ERCP	Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie
et al.	et alii, -ae, -a
EUS	Endoskopischer Ultraschall (Endosonografie)
FAP	Familiäre Adenomatöse Plyposis
F	French (1mm = 3 F)
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
G	Giga (10 ⁹)
g	Gramm
GIST	Gastrointestinaler Strumatumor
Hb	Hämoglobin
HIV	Human Immundeficiency Virus
IDUS	Intraduktaler Ultraschall
Ig A	Immunglobulin A
i.S.	im Serum
K-ras	V-Ki-ras2; Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (Protein und Gen)

L	Liter
Lig.	Ligamentum
mg	Miligramm
min	Minuten
mm	Milimeter
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie
MUC2	Mucin 2 (Protein und Gen)
n	Anzahl
n.n.	nicht näher bezeichnet
NBS	Nasobiliär-Sonde
Nd:YAG	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
p16	(Tumor-Suppressor-) Protein 16 (auch:CDKN2A)
p53	(Tumor-Suppressor-) Protein 53
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
PTC	Perkutane Transhepatische Cholangiografie
PTCD	Perkutane Transhepatische Cholangio-Drainage
SOD	Sphinkter-Oddi-Dysfunktion
spp.	species pluralis
Tis	Carcinoma in situ
TPS	Transpankreatische Precut-Sphinkterotomie
U	Unit
V.	Vena

1 Anatomie der ableitenden Gallenwege

Nach Zusammenfluss der intrahepatischen Gallenwege aus den Canaliculi biliferis über die Ducti biliferi interlobares und nach Vereinigung der größeren Gallengänge, den Dd. hepatici dexter und sinister, verlässt der Ductus hepaticus communis am Leberhilus die größtenteils unter dem rechten Zwerchfell liegende Leber.

Mit diesem vereinigt sich der aus der an der Facies viszerale der Leber und kaudal der Pars superior duodeni gelegenen Gallenblase führende Ductus cysticus zum Ductus choledochus. Dieser verläuft zunächst mit der A. Hepatica propria und der V. porta hepatis (d) im Lig. Hepatoduodenale und gelangt hinter der Pars superior duodeni an die Pars descendens Duodeni. In diesem Abschnitt steht der Gallengang in enger Beziehung zum Pankreaskopf.

Nach Hollinghead¹ durchzieht der Ductus choledochus (a) bei bis zu 85% der Menschen den Pankreas und wird vom Caput pancreaticus (b) umschlossen, in den restlichen Fällen liegt er dem Pankreaskopf von dorsal an. (Abb. 1a,b) Dort mündet er, meist mit dem Ductus pancreaticus zusammen, auf der Papilla duodeni Major (c), kaudal der Plica longitudinales duodeni, in den Dünndarm.

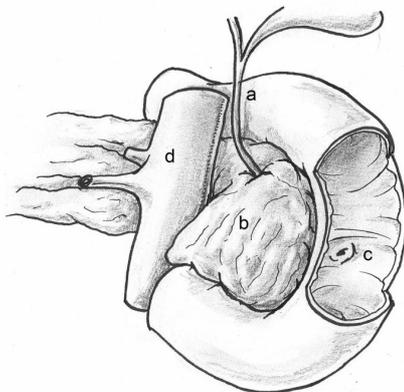


Abbildung 1a: Intrapankreatischer Verlauf des DHC, von dorsal (© Pointner 2009)

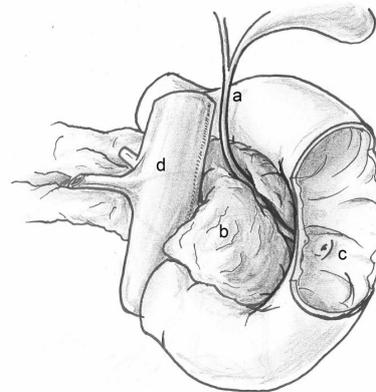


Abbildung 1b: Extrapankreatischer Verlauf des DHC, von dorsal (© Pointner 2009)

Der intrapancreatisch verlaufende Anteil des Ductus variiert in der Länge von 1,5 bis 6 cm, was sich klinisch bei Strikturen, beispielsweise im Rahmen einer chronischen Pankreatitis, auswirken kann.²

Für die Vereinigung von Gallen- und Pankreasgang sind einige anatomische Variationen beschrieben. Häufiger ist ein kurz- oder langstreckiger, gemeinsamer Abschnitt, oft mit einer ampullären Erweiterung des Endstückes, der sog. Ampulla hepatopancreatica (Abb.2a), seltener aber auch eine Septierung des gemeinsamen Ganges (Abb.2b) bis hin zu getrenntem Verlauf und separater Einmündung in das Duodenum.

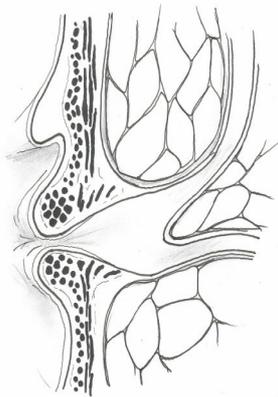


Abbildung 2a: Ampulla hepatopancreatica (© Pointner 2009)

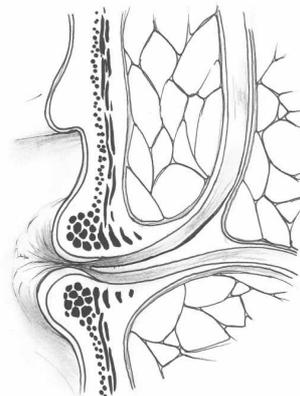


Abbildung 2b: Septierter Typ (© Pointner 2009)

Flati et al.³ beschrieben in einer Serie von 64 bilio- duodenopankreatischen Präparaten als häufigste Variante den Y-förmigen Verlauf (Abb.2c) in 61,2% der Fälle, gefolgt von den Variationen mit kurzer gemeinsamer Endstrecke, dem sog. U- Typ (Abb.2d) und dem sog. V-Typ (Abb.2e), welche bei 14,3% bzw. 22,4% zu finden waren.

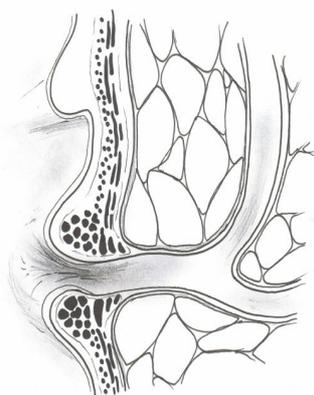


Abbildung 2c: Langstreckiger gemeinsamer Verlauf; Y-Typ (© Pointner 2009)

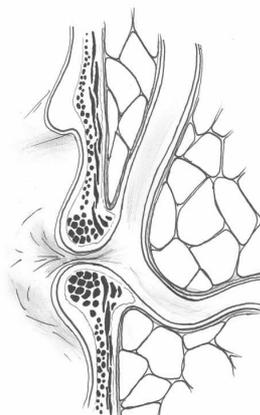
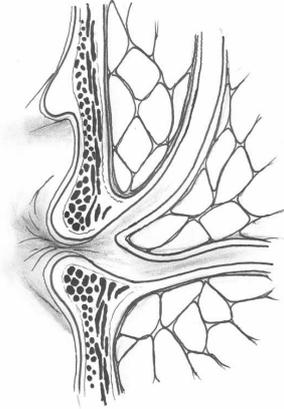
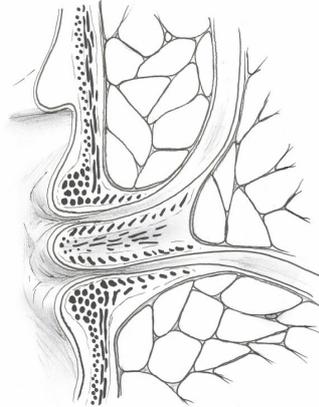


Abbildung 2d: Kurzstreckiger gemeinsamer Verlauf; U-Typ (© Pointner 2009)

Getrennter Verlauf und separate Einmündung beider Gänge, der sog. II-Typ (Abb.2f) , lag in 2,1% der Fälle vor.



*Abbildung 2e:
Kurzstreckiger gemeinsamer
Verlauf – V-Typ (© Pointner
2009)*



*Abbildung 2f: Getrennter
Verlauf – II-Typ (© Pointner 2009)*

2 Obstruktion der Gallenwege

Obstruktionen des Ductus choledochus, verursacht durch Gallensteine und Stenosen benignen oder malignen Charakters (s.S.17, Tabelle 1), führen häufig durch eine Abflussbehinderung der Galle zum Rückstau in das hepato-biliäre System und in Folge dessen zu Cholestase mit klinischen Symptomen wie Verschlussikterus und Pruritus.

In der Folge kann es zu Komplikationen wie Cholangitis und Cholezystitis und bei Verlegung der Ampulla hepatopancreatica und Rückstau in das Pankreasgangsystem auch zu akuter Pankreatitis kommen. Bei schweren klinischen Verläufen können diese bis zur Cholangiosepsis, einem lebensbedrohlichen Krankheitsbild, führen. Aber auch leichtgradige Obstruktionen können schwerwiegende Langzeit-Folgen haben und zu sekundärer biliärer Leberzirrhose und im Endstadium zu Organversagen führen.

2.1 Ätiologie

Ursachen einer Gallengangsobstruktion können benigner oder maligner Genese sein. Dies äußert sich in einer typischen klinischer Symptomatik und hat Auswirkungen auf die Art der Therapie und die Prognose.

2.1.1 Cholelithiasis

Cholelithiasis ist eine der häufigsten Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes. Etwa 10% der Bevölkerung in den westlichen Industrienationen sind betroffen, wobei nur etwa 20% der Fälle symptomatisch werden.^{4 5} Dabei beträgt die Prävalenz bei Männern 7,9% und die bei Frauen 16,6%.⁶ Als Risikofaktoren für die Entstehung von Gallensteinen spielt u.a. die ethnische Herkunft eine Rolle; Menschen kaukasischer, hispanischer oder indianischer Abstammung sind häufiger betroffen.^{7 8 9 10 11} Die Prävalenz von Cholelithiasis beträgt beispielsweise bei Amerikanern indianischer Abstammung und männlichen Geschlechts 29,5% und bei Frauen 64,1%, bei Amerikanern mexikanischer Abstammung bei Männer und Frauen 8,9% bzw. 26,7%.^{12 13} Ein weiterer prädisponierender Faktor, neben weiblichem Geschlecht, ist ein hohes Lebensalter. Auch sind Gallensteine häufig mit metabolischen Störungen vergesellschaftet, wie zum Beispiel Adipositas, Dyslipoproteinämie (Hypertriglyzeridämie) und Diabetis mellitus Typ 2.^{14 15 16}

Gallensteine können bei Cholecystolithiasis in den Gallengang migrieren oder entstehen bei Cholelithiasis im Gallengang. Durch Einklemmung können sie zu Cholestase führen.

Mikrolithiasis, Gallensteine von 1-2 mm Größe, die in der Sonografie oft nicht darstellbar sind und sog. Sludge, eine visköse Mischung von mikroskopischen Kristallen, Glykoproteinen, Proteinen, Zelldetritus und Muzinen,¹⁷ entstehen durch Stase der Galle, langes Fasten und bei distaler Gallengangsobstruktion. Mikrolithiasis und Sludge werden, oft gemeinsam auftretend, in Patienten mit idiopathischer Pankreatitis beobachtet. In 60% bis 80% der Fälle von akuter idiopathischer Pankreatitis bei Patienten mit intakter Gallenblase wird Sludge als Ursache angenommen.^{18 19 20}

Eine weitere Form der Gallengangsobstruktion bei Cholelithiasis stellt das Mirrizzi-Syndrom dar. Dieses beschreibt die Kompression des D. Choledochus durch einen in der Hartmann'schen Tasche der Gallenblase impaktierten Stein.

2.1.2 Benigne Gallengangsstenosen

Eine häufige Ursache einer Gallengangsstenose sind impaktierte Gallensteine, welche die natürliche Engstelle, die Papilla Vateri, verlegen können. Weitere benigne Ursachen können narbige Strikturen nach Choledochusrekonstruktionen oder operativen Eingriffen mit bilio-digestiver Anastomose, oder in Folge chronischer Pankreatitis sein, und, seltener, Papillitis stenosa oder benigne Raumforderungen wie Adnome der Papilla Vateri oder des Duodenum und andere.

2.1.2.1 Postoperative Strikturen

In westlichen Ländern sind postoperative, narbige Strikturen des Gallengangs die häufigste Ursache benigner Gallengangstrikturen. Sie treten meist als Folge einer intraoperativen Verletzung des Gallenganges auf, gewöhnlich nach laparoskopischen Cholezystektomien, und im distalen Anteil vor allem als Anastomosenstenose nach Choledochusrekonstruktionen oder nach Lebertransplantationen.^{21 22}

Aktuell liegt die Häufigkeit von biliären Strikturen in Folge Cholezystektomien zwischen 0,2% und 0,7%.^{23 24 25} Im Rahmen von orthotopischen Lebertransplantationen kommt es in 10-20% der Fälle zu biliären Komplikationen, wobei die Narbenstriktur an der Anastomose der Choledochocholedochostomie die häufigste Anastomosenstenose ist.^{26 27} In diesen Fällen können Beschwerden wenige Tage später, aber auch erst nach bis zu 2 Jahren auftreten.²⁸

2.1.2.2 Chronische Pankreatitis

Mit einer Inzidenz von 8,2 pro 100.000 und einer Prävalenz von 10-30 pro 100.000 ist chronische Pankreatitis eine häufigere Erkrankung des Gastrointestinaltraktes.^{29 30 31}

Alkohol gilt in der westlichen Hemisphäre als Hauptursache für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis und ist in 70-90% der Fälle als Ursache beschrieben.^{30 32 33 34}

Es werden mehrere Formen der chronischen Pankreatitis unterschieden, wobei die kalzifizierende Form die häufigste darstellt, gefolgt von der obstruktiven- und nicht-alkoholischen chronischen Pankreatitis.^{30 35}

Die kalzifizierende chronische Pankreatitis wird als Folge von mehreren abgelaufenen Episoden schwerer akuter Pankreatitiden gesehen.^{36 37} Daher sind akute- und chronische alkoholische Pankreatitis auch als unterschiedliche Stadien der gleichen Erkrankung zu betrachten.^{38 39}

Obstruktive chronische Pankreatitis entsteht durch Verlegung des D. pancreaticus, z.B. in Folge einer Papillenstenose, Pankreastumoren, Divertikeln und angeborenen oder erworbenen Gangveränderungen.³³ Darüberhinaus werden autoimmune, hereditäre und idiopathische Ursachen einer chronischen Pankreatitis unterschieden.^{40 41}

Neben den Spätfolgen und Komplikationen wie Fibrose, exo- und endokriner Insuffizienz, Entstehung von Pankreaspseudozysten und Pankreasgangsteinen kann es auch zu Strikturen des Gallenganges kommen. Diese werden durch die anatomische Beziehung des Ductus hepatocholedochus zum Caput pancreaticus (s.o.) begünstigt und treten in der Folge rezidivierender, akuter entzündlicher Prozesse auf, die letztlich in einer periduktalen Fibrose münden können.⁴²

2.1.2.3 Sonstige benigne Ursachen

Eine weitere Ursache benigner Gallengangsobstruktion, vor allem im asiatischen Raum, sind parasitäre Infektionen durch *Ascaris lumbricoides*, *Echinococcus cysticus*, *Fasciola hepatica* und andere.⁴³

Clonorchis sinensis beispielsweise ist eine der häufigsten parasitären Zoonosen des Menschen, meist bedingt durch schlechte hygienische Verhältnisse und nicht ausreichend gegartes Essen. Nach Migration aus dem Duodenum in die Gallenwege verursachen diese eine meist chronische Infektion mit progressiver, periduktaler Fibrose.

Das kann in der Folge zu diversen hepatobiliären Erkrankungen führen, wie z.B. Cholelithiasis, pyogener Cholangitis, Cholezystitis, biliärer Obstruktion und, obwohl benigner Natur, auch zum Cholangiokarzinom.⁴⁴

Weitere Ursachen gutartiger biliärer Strikturen sind abdominelle Traumata, Ischämie, Infektionen, chronisch rezidivierende Cholangitiden, Aerobilie, Pankreas(pseudo-)zysten, Duodenaldivertikel, Chemo- und Strahlentherapie, HIV-assoziierte Cholangiopathie, Sarkoidose, Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC), und seltener Vaskulitiden, Papillitis stenosans, Sphinkter-Oddi-Dysfunktion (SOD) oder kongenitale Malformationen wie z.B. Zysten oder Morbus Caroli.

2.1.3 Maligne Gallengangsstenosen

Zu den malignen Ursachen einer distalen Gallengangsobstruktion zählen Karzinome des Pankreas, der extrahepatischen Gallengänge, der Papilla Vateri und seltener des Dünndarms, zusammengefasst als peripapilläre Karzinome. Dabei ist die klinische Präsentation der verschiedenen Neoplasmen ähnlich. Desweiteren sind hier neben malignen auch benigne Neoplasien der Papilla Vateri aufgeführt, da diese inzwischen als potentielle Präkanzerosen betrachtet werden.

2.1.3.1 Pankreaskarzinome

Karzinome des Pankreas sind vergleichsweise häufig mit einer Inzidenz von sieben bis 11 pro 100.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Europa⁴⁵, wobei der Tumor in 80% der Fälle zwischen dem sechsten und achten Lebensjahrzehnt auftritt⁴⁶, und haben eine äußerst schlechte Prognose. Als Hauptrisikofaktoren gelten chronische Pankreatitis⁵⁰ und Rauchen, wobei sich eine Korrelation zur Anzahl der „Packyears“ feststellen lässt.^{47 48 49}

Der mit 80% häufigste histologische Typ ist das duktales Pankreaskarzinom. Tumoren des Pankreas betreffen den Corpus, die Cauda pancreatica, oder sind multifokal lokalisiert, zu 65% ist jedoch der Pankreaskopf betroffen.⁵⁰ Das führt durch die anatomischen Verhältnisse oft zu einer Obstruktion des biliären Traktes. Klinisch imponiert daher Ikterus, oft vergesellschaftet mit einem therapierefraktären Pruritus. Dieser ist neben Gewichtsverlust und epigastrischen Schmerzen eines der häufigsten Symptome, wobei ein schmerzloser Ikterus eher ungewöhnlich ist.⁵¹

2.1.3.2 Extrahepatische Gallengangskarzinome

Gallengangskarzinome sind maligne Tumoren des Gallengangsepithels und machen annähernd 10 bis 15 Prozent aller Malignome des hepatobiliären Systems aus. Die Inzidenz liegt nach Henson et al bei 0,88 pro 100.000 Neuerkrankungen⁸⁷ und ist nach einer epidemiologischen Untersuchung aus den USA von Goodman und Mitarbeitern⁵² bei Männern mit 0,93 pro 100.000 größer und beträgt bei Frauen dagegen 0,61 pro 100.000.

Gallengangskarzinome entstehen meist in den extrahepatischen Anteilen der Gallenwege und die häufigste Manifestation ist mit 50%-60% die Gallengangsbifurkation.⁵³ Dort werden sie auch als „Klatskin“-Tumoren bezeichnet (nach einer Publikation von Gerald Klatskin von 1965). Als Risikofaktoren für Gallengangskarzinome gelten vor allem PSC⁵⁴ und parasitäre Infektionen mit Leberegelern, speziell *Clonorchis sinensis*.⁴³ Eine im Rahmen einer Kohortenstudie in Japan durchgeführte Risikoanalyse ergab für Cholelithiasis eine Assoziation mit Karzinomen der Gallenblase und der extrahepatischen Gallengänge. Das Risiko für Gallengangskarzinome war darüber hinaus auch bei Adipositas erhöht.⁵⁵

2.1.3.3 Neoplastische Veränderungen der Vater´schen Papille

Die Vater´schen Papille und der Bereich der gemeinsamen Endstrecke des Ductus choledochus und des Ductus Pankreatikus stellen eine Schleimhautgrenze dar, an der das Epithel der Ampulla hepatopancreatica und das Dünndarmepithel aufeinandertreffen und welche dauerhaft drei unterschiedlich zusammengesetzten Sekreten ausgesetzt ist.

Neoplastische Veränderungen dieser Region sind meist epithelialen Ursprungs und können daher von duodenalem-, Pankreasgang- oder Gallengangepithel ausgehen.

Fischer und Zhou⁷¹ fanden in Papillenkarcinomen des intestinalen Typs immunhistochemische Reaktionsmuster wie in normaler intestinaler Schleimhaut. Karzinome des pankreatobiliären Typs dagegen entsprachen in ihrem Reaktionsverhalten dem pankreatikobiliären Gangepithel und den Schleimdrüsen der Papillenregion. Diese Unterscheidung des Ursprungsepithels ließ sich auch bei niedrig differenzierten Karzinomen und Sonderformen treffen.

Generell wird zwischen benignen und malignen Veränderungen der Papille unterschieden. In neueren autoptischen Untersuchungsreihen waren neoplastische Läsionen der Papilla Vateri in 0,063% bis 0,21% der Fälle anzutreffen.^{56 57 58 59}

Bei ungefähr 70% der neoplastischen papillären und ampullären Läsionen handelt es sich nach Rattner et al. um Adenome, bei weiteren 25-30% um Karzinome und den Rest macht ein weites Spektrum diverser benignen und malignen Veränderungen aus, wie z.B. Hämangiome, Leiomyome, Leiomyofibrome, Lipome, Lymphangiome und neuroendokrine Tumore.^{60 61 62}

2.1.3.3.1 Adenome der Papilla Vateri

Für benigne Veränderungen der Papilla Vateri ist anhand von Autopsien der frühen 1930er und 1940er Jahren, sowie in einer neueren Serie eine Prävalenz von 0,04% bis 0,12% angegeben.^{63 64 65}

Adenome kommen in allen Abschnitten des Dünndarms vor, dort aber vergleichsweise seltener als im Kolon. Am häufigsten ist das Ileum betroffen (45%), gefolgt vom Jejunum (35%) und seltener das Duodenum.^{66 67} Bis zu 10% aller duodenalen Polypen sind Adenome und diese sind eher im letzten Abschnitt des Zwölf-Finger-Darms lokalisiert, vornehmlich im Bereich um die Vater'sche Papille.⁶⁷

In Fällen von hereditären Polyposis-Syndromen findet man allerdings gehäuft multiple Adenome. So waren beispielsweise bei 60% bis 100% der Betroffenen mit Familiärer Adenomatöser Polyposis (FAP) benigne Tumore der Papille und der periampullären Region festzustellen.^{68 69}

Pathogenetisch wird vermutet, dass kanzerogene oder prä-kanzerogene Bestandteile der Galle und des Pankreassekrets an der Entstehung von Adenomen beteiligt sind. Es gibt jedoch keine bekannten chemisch-toxischen Stoffe, Nahrungsmittel oder Umwelteinflüsse, die nachweislich ursächlich für deren Genese sind.⁷⁰

Makroskopisch imponieren Adenome meist durch eine allgemeine Vergrößerung der Papilla Vateri. Die Mucosa erscheint weißlich, entfärbt und granulär, mit einer weichen Konsistenz, ohne Erosionen oder Ulzerationen. Villöse Adenome im Speziellen imponieren endoskopisch charakteristischerweise als eine blumenkohlartige, lobulierte, sessile, polypoide Masse.

Histologisch wird zwischen tubulären, tubulo-villösen und villösen Adenomen unterschieden. Der feingeweblichen Aufbau adenomatöser Proliferate ist vor allem durch Atypien, Mehrreihigkeit und Schichtstörungen des Epithels gekennzeichnet.⁷¹ Dabei wird auch bei Papillenadenomen von einer Adenom-Karzinom-Sequenz ausgegangen. Nach Stolte et al.⁷² nimmt das Risiko einer Progression in ein invasives Karzinom mit zunehmender villöser Komponente zu.

2.1.3.3.2 Maligne Transformation von Adenomen der Vater'schen Papille

Obwohl Adenome der Papilla Vateri als benigne eingestuft werden, gilt eine maligne Transformation im Sinne einer Adenom-Karzinom-Sequenz als gesichert.

Cattel und Pyrtek waren die ersten die eine maligne Transformation eines Papillenadenoms beschrieben haben.⁷³

Inzwischen gibt es eine Reihe klinischer und pathologischer Untersuchungen, die eine maligne Transformation belegen.^{68 72 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85}

Papilläre Adenome zeigen, wie in der kolorektalen Karzinogenese, eine schrittweise Zunahme der Atypien von milder, über mäßiggradige, bis hin zu schwerer Dysplasie und invasivem Wachstum.^{65 70} Sogar kleine Adenome können fokale Dysplasien aufweisen. Dabei sei erwähnt, dass Adenome per definitionem Dysplasien darstellen und in diesem Falle von niedriggradiger Dysplasie ausgegangen wird. Histologisch sind bei niedriggradiger Dysplasie die Nuclei der Epithelzellen noch basal angeordnet, es sind eine geringe muzinöse Depletion und differenzierte Zellen (wie z.B. Paneth'sche Körnerzellen oder Becherzellen) zu finden. Mit steigendem Dysplasiegrad sind die Zellkerne zunehmend luminalseitig angeordnet, die Schleimproduktion ist erhöht und die Kern-Zytoplasma-Relation und die Mitoserate nehmen zu.^{66 67}

Karzinome der Papilla Vateri und der ampullären Region zeigen Ähnlichkeiten sowohl mit kolorektalen-, als auch mit Pankreaskarzinomen. Abgesehen von der APC-Genmutation bei FAP mit den typischen molekularen Alterationen und Karzinogenese, werden bei sporadischen Karzinomen K-ras-, DPC4- und p16-Mutationen, sowie p53-Expressionsstörungen festgestellt. Daher geht man von gleichen pathologischen Mechanismen der Karzinogenese aus.⁷¹

2.1.3.3.3 Karzinome der Papilla Vateri

Ca. 5% aller bösartigen Neubildungen im Gastrointestinaltrakt sind periampullär. Karzinome der Vater'schen Papille sind im Vergleich zum Pankreaskarzinom mit einem Verhältniss von ungefähr 1:20 sehr selten. Die Inzidenz beträgt nach Henson et al. 0,49 pro 100.000.⁸⁶

Nach einer epidemiologischen Studie aus den USA von Goodman et al. zwischen 1997 und 2002 gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Inzidenz von Karzinomen der Papilla Vateri, welche bei Männern 0,7 pro 100.000 und bei Frauen 0,45 pro 100.000 beträgt.⁵²

Ähnliches zeigt auch eine Untersuchung aus Neuseeland mit einer Inzidenz von 0,34/100.000 bei Männern und 0,25/100.000 bei Frauen weißer Hautfarbe.⁸⁷

Papillenkarcinome entwickeln sich eher sporadisch.⁷¹ Bei frühem Manifestationsalter und bei Zwillingen wird eine genetische Prädisposition vermutet und auch Neurofibromatose Typ I scheint die Entstehung ampullärer Karzinome zu begünstigen.^{88 89 90} Bei FAP ist die peripapilläre Region nach dem Kolorektum der zweithäufigste Manifestationsort von Karzinomen.^{91 92}

Im Vergleich zu anderen periampullären Karzinomen hat das Papillenkarcinom eine verhältnismäßig gute Prognose. Da es klinisch relativ früh Symptome verursacht, wird es früher diagnostiziert und ist oft noch gut resektabel.⁹³ Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 6% und 61%, wobei die Prognose bei Infiltration über den Musculus sphincter Oddi hinaus schlecht ist.^{59 94 95 96 97}

Morphologisch wird zwischen polypoid-wachsenden, ulzerierten und einem gemischten Typen (polipös und ulzeriert) unterschieden.⁵⁹

Makroskopisch unterteilt man drei Wuchsformen. Intramural-protruierende Tumoren wachsen polypös in die Ampulla ein und wölben die Papille in das Duodenum vor. Exponiert-protruierende Tumoren wachsen polypös durch die Papille in das Duodenum. Ulzerierende Papillenkarcinome zeigen vor allem tiefen-invasives Wachstum und sind bei Diagnosestellung meist weiter fortgeschritten.⁹⁸ Sie gehen oft ohne Vorläuferläsionen einher, breiten sich häufiger perineural, lymphangioginvasiv und venös aus und zeigen zum Zeitpunkt der Operation häufiger Lymphknotenmetastasen als protruierende Karzinome. Sie bedingen eine wesentlich schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate als Karzinome mit Vorläuferläsionen.⁹⁹

Histologisch werden mehrere Typen des Papillenkarzinoms unterschieden, wobei der intestinale und der pankreatobiliäre Typ die häufigsten sind.

Sie werden gegenüber Sonderformen (kleinzellige-, siegelringzellige-, neuroendokrine Karzinome, u.a.) abgegrenzt.⁷¹ Nach Kimura et al.¹⁰⁰ haben pankreatobiliäre Karzinome eine signifikant schlechtere Prognose, was auf das aggressivere Wachstum und den häufigeren Lymphknotenbefall zurückgeführt wird.

2.1.3.4 Sonstige maligne Ursachen

Weitere maligne Ursachen einer Gallenwegsobstruktion sind häufig Metastasen anderer Karzinome, maligne Lymphadenopathie, Karzinome der Gallenblase und seltener Dünndarmkarzinome außerhalb der peripapillären Region.¹⁰¹

Henson und seine Mitarbeiter⁸⁶, die eine umfangreiche Studie zwischen 1973 und 2005 in den USA durchführten, stellen fest, dass o.g. maligne Entitäten der peripapillären Region, sowie auch Gallenblasenkarzinome, gemeinsame Stammzelllinien, Differenzierungswege und histologische Eigenschaften aufweisen.

Sie legen anhand ihrer Daten nahe, dass auch die Karzinogenese auf die gleiche Weise erfolgt. Diese gehe in allen Fällen vom Gangepithel aus. Die unterschiedlichen Inzidenzen erklärten sich durch die unterschiedlichen Oberflächenverhältnisse; Pankreaskarzinome seien demnach häufiger, da die epitheliale Oberfläche des Pankreasgangsystems größer sei, als die der Gallenwege, Gallenblase und der Papillenregion.

Tabelle1: Mögliche Ursachen einer Gallengangsobstruktion

	Choledocholithiasis
benigne	iatrogen (Postoperative Strikturen, Bilio-digestive-Anastomosen-Stenosen) Traumatisch Infektiös Ischämisch Narbige Strikturen bei chronischer Pankreatitis Parasitär (<i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Echinococcus cysticus</i> , <i>Fasciola hepatica</i> , <i>Clonorchis sinensis</i> u.a.) Chronisch-rezidivierende Cholangitis Aerobilie Pankreaszysten/ Pankreaspseudozysten Duodenaldivertikel Radio-/chemotherapie-assoziierte Cholangiopathie HIV-assoziierte Cholangiopathie Sarkoidose Adenome u.a. benigne Veränderungen Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC) Vaskulitis Papillitis Stenosans Sphinkter-Oddi-Dysfunktion (SOD) Kongenital (Zysten, M. Caroli u.a.)
maligne	Metastasen Maligne Lymphadenopathie Pankreaskarzinome Hepatozelluläre Karzinome Cholangiozelluläre Karzinome Gallenblasenkarzinome Karzinome der Papilla Vateri Dünndarmkarzinome Gastrointestinale Strumatumoren (GIST)

2.2 Klinik

Obstruktionen des D. Choledochus führen durch die Abflussbehinderung zu einem Rückstau von Galle in das hepatobiliäre System. Im Rahmen einer extrahepatischen Cholestase kommt es zur Anhäufung gallepflichtiger Substanzen und deren Ablagerung in der Körperperipherie.

Laborchemisch ist eine Erhöhung der Cholestaseparameter i. S., γ -GT, AP und konjugiertem Bilirubin nachweisbar. Bei Leberzellschädigung sind außerdem AST (GOT) und ALT (GPT) erhöht.

Die Ablagerung des Bilirubins in der Körperperipherie führt zu Ikterus und mit Akkumulation der Gallensäuren im Plasma ist zudem häufig Pruritus vorhanden. Dieser ist schwer therapierbar und stellt, vor allem psychisch, eine starke Belastung für Patienten dar.¹⁰²

Die Stase führt zu Leberzellschädigung und Endotoxämie, die fehlende Gallesekretion zu Zottenatrophie und einer übermäßigen bakterieller Besiedlung des Darms. Die Beeinträchtigung der Barrierefunktion und die Translokation von Erregern und Toxinen kann zum Befall mesenterialer Lymphknoten, anderer Gewebe und Organe und durch systemische Entzündungsreaktionen zu septischen Komplikationen mit Organversagen führen.^{103 104 105} Die bakterielle Translokation nimmt zudem eine Schlüsselrolle bei Störungen der Hämostase ein. Die durch Sepsis aktivierte Blutgerinnungskaskade kann zu disseminierter intravasaler Gerinnung und thrombotischen Ereignissen führen. Der Leberzellschaden und Vitamin-K-Mangel durch fehlende Gallensalze können allerdings auch Blutungsneigung und hämorrhagischen Episoden bedingen.¹⁰⁶

Bei Cholangitis und Cholangiosepsis in Folge von Cholelithiasis ist eine bakterielle Kolonisation der Gallenwege relevant. Bei malignen Obstruktionen liegen positive biliäre Kulturen in bis zu zwei Dritteln der Fälle vor. Die Infektionen sind in diesen Fällen meist monomikrobiell. Nach erfolgten Eingriffen im Bereich der Gallenwege liegt die Keimbesiedlung bei nahezu 100% und ist polymikrobiell.¹⁰⁷

Bei Cholezystitis löst v.a. der intraluminale Druckanstieg, zusammen mit der an Cholesterin übersättigten Galle, eine akute Entzündungsreaktion aus. Eine bakterielle Infektion ist meist sekundär und erfolgt v.a. durch ascendierende Keime.¹⁰⁸

Eine weitere Komplikation der Obstruktion des gemeinsamen Ausführungsganges von Galle und Pankreas ist die akute Pankreatitis. Das klinische Leitsymptom sind starke Oberbauchschmerzen, die oft gürtelförmig ausstrahlen, und der klinisch-chemische Nachweis einer Erhöhung der Lipase i.S. Die Pathogenese ist noch nicht ausreichend

geklärt und es existieren kontroverse Theorien. Im Fall von biliärer Pankreatitis wird überwiegend vom Druckanstieg im Pankreasgangsystem, Gallereflux, dem Überwiegen aggressiver gegenüber protektiver Faktoren, Aktivierung von Enzymen und in der Folge Autodigestion ausgegangen.¹⁰⁹ Bei Pankreasgangobstruktionen durch kongenitale anatomische Variationen wie Pancreas divisum, Tumoren der Ampulla hepatopancreatica oder Sphinkter-Oddi-Dysfunktion kann es zu rezidivierenden akuten Pankreatitiden kommen.¹¹⁰

2.3 Diagnostik von Gallengangsstenosen

Das initiale Ziel der Diagnostik bei Cholestase ist die Unterscheidung von intra- und extrahepatischer Gallengangobstruktion. In bis zu 90% der Fälle können gründliche Anamnese, klinische und Laborchemische Untersuchung extrahepatische Cholestase zutreffend diagnostizieren.¹¹¹ Die transabdominelle Sonografie wird in der Regel als Untersuchung der ersten Wahl angeschlossen, da sie nicht-invasiv, gegenwärtig leicht verfügbar und schnell anwendbar ist.

Bei Cholestase imponiert die Dilatation des Ductus choledochus über 7 mm, oft mit Aufweitung der intrahepatischen Gallenwege oder der Gallenblase. Als zuverlässigste Zeichen für extrahepatische Cholestase gelten gemeinhin ein über 5mm aufgeweiteter Ductus hepaticus communis und ein Durchmesser der intrahepatischen Gallengänge über 40% des Kalibers des begleitenden portalen Venensystems. Um die Ätiologie der Obstruktion zu ergründen besitzt die Sonografie allerdings eine niedrige Sensitivität (50-80%) und erst mit der Anwendung zusätzlicher bildgebender Verfahren, wie ERCP, Endosonografie, Computertomografie oder MRCP kann die Diagnose in 95% bis 99% der Fälle zuverlässig gestellt werden.¹¹²

Tse et al.¹¹³ unterscheiden zwischen direkten Techniken wie ERCP (Endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikografie) und PTC (Perkutane transhepatische Cholangiografie) und indirekten Techniken wie Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikografie (MRCP), Endosonografie (EUS) oder spiral-Computertomografie (hCT). Der Vorteil der direkten Verfahren ist die Möglichkeit, zusätzlich Gewebeproben zu entnehmen und therapeutisch zu intervenieren. Sie sind jedoch invasiv und gehen mit Komplikationsrisiken einher. Die indirekten Verfahren haben den Vorteil die intrahepatischen Gallenwege und benachbarte Organe darstellen zu können. Sie haben ein niedrigeres Risikoprofil und können zum Staging bei malignen Prozessen eingesetzt

werden. Verfahren wie CT oder MRCP sind jedoch relativ kostspielig und gehen mit Strahlenbelastung einher oder können bei Patienten mit Implantaten nicht angewendet werden. EUS birgt zwar die Möglichkeit von Biopsien oder zytologischen Untersuchungen, ist jedoch invasiv und die Patienten müssen sediert sein.

Die ERCP besitzt nach Frey et al.¹¹⁴ bei Gallensteinen eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 98%. Bei der Entnahme von Gewebeprobe mittels Bürstenzytologie, Fein-Nadel- oder Zangenbiopsie zur Diagnostik maligner Obstruktionen erreicht sie nur eine mäßige Sensitivität (20-60%) bei einer Spezifität von nahezu 100%^{115 116 117}

Zur Diagnosesicherung bei Papillentumoren hat sich die Zangenbiopsie mit einer Sensitivität von 77-88% als das beste Verfahren erwiesen.¹¹⁵

Die PTC ermöglicht eine Darstellung der intrahepatischen Gallenwege in 100% der Fälle mit und in 60-80% der Fälle ohne Gangdilataationen.¹¹³ Sie ist bei der Diagnose von Gallenwegsobstruktionen in Sensitivität und Spezifität vergleichbar mit der ERCP, ist dieser jedoch im Hinblick auf Erfolgs- und Komplikationsrate unterlegen.¹¹⁸

Die MRCP zeigte in einer Meta-Analyse eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 97% in der Darstellung biliärer Obstruktionen und deren Ausprägung, ist allerdings weniger sensitiv in der Diagnose von Steinen und ermöglicht keine sichere Unterscheidung benigner und maligner Obstruktionen.¹¹⁹

Die Endosonografie erreicht zur Klärung extrahepatischer Strikturen eine Sensitivität und Spezifität von 97% und 88%.¹²⁰ Bei Choledocholithiasis werden sogar eine Sensitivität und Spezifität von 95% bzw. 98% erreicht. Desweiteren erlaubt EUS eine Unterscheidung verschiedener maligner Obstruktionsursachen und ist vor allem präzise beim Staging von Pankreaskarzinomen.¹¹³

Das Spiral-CT ermöglicht eine drei-dimensionale Darstellung des Gallengangsystems, zeigt sich vor allem bei der Diagnose von Pankreaskarzinomen der Sonografie und Magnetresonanz-Tomografie als Überlegen¹²¹ und stellt auch Gallengangskarzinome in 86-100% der Fälle zuverlässig dar.¹²² Bei periampullären Tumoren ist es dem EUS jedoch bei Diagnose und lokoregionärem Staging unterlegen und vermag im Hinblick auf peritoneale oder kleine Metastasen nur begrenzt die Resektibilität beurteilen. Die Computertomografie geht mit einer hohen Strahlenbelastung einher und darüber hinaus treten in bis zu 1% der Fälle Reaktionen auf das (jodhaltige) Kontrastmittel auf.¹¹³

3 Therapie distaler Gallengangsstenosen

Die Existenz eines Gallenwegssystems war bereits in vorchristlicher Zeit bekannt, dennoch sind erst mit genauer Kenntnis der Anatomie und vor allem den Errungenschaften der Asepsis und Anästhesie in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts Eingriffe an selbigem möglich geworden. Diese haben die Beseitigung der Stase zum Ziel. Wenn eine ursächliche Therapie jedoch nicht möglich ist, steht in Anbetracht der o.g. Komplikationen, die Entlastung im Vordergrund.

3.1 Chirurgische Therapie

Bis die Endoskopie und speziell die ERCP sich in der Diagnostik und Therapie etablierten, und bis zur Einführung minimalinvasiver Verfahren, war die offene Chirurgie in der Behandlung von pankreatikobiliären Erkrankungen die Methode der Wahl.

Als Begründer der Gallenblasenchirurgie gilt Jean-Louis Petit, der 1733 die Drainage und Stein Entfernung bei Cholelithiasis propagierte und in der Folge 1743 die Punktion eines Gallenblasenempyems beschrieb.¹²³

Die erste chirurgische Cholezystotomie und Steinextraktion erfolgte am 15. Juli 1867 durch Dr. John Stough Bobbs in Indianapolis¹²⁴ und die erste Cholezystektomie wurde 1882 von Langenbuch in Berlin durchgeführt.¹²⁵ Die erste erfolgreiche Choledocholithotomie erfolgte 1890 durch Courvoisier in Basel¹²⁶ und Mc Burney führte in den 1890er Jahren die chirurgische Sphinkterotomie ein.¹²⁷

Bis in die 80er Jahre des 20. Jahrhunderts war die Chirurgie bei hepatobiliären Erkrankungen die Therapie der Wahl. Die Chirurgie ist jedoch immer mit Risiken behaftet. Vogt et al. berichten nach biliopankratischen Eingriffen in 13,7% Komplikationen, davon vor allem Cholangitiden und Restenosen, bei einer Mortalität von 3%.¹²⁸ Doch auch Operationen bei Cholelithiasis und anderen gutartigen Erkrankungen der Gallenwege gehen mit nicht unerheblichen Risiken einher.

Bei benignen Erkrankungen weist die Chirurgie der Gallenwege nach McSherry und Glenn¹²⁹ Mortalitätsraten von 0,5% bis über 8% auf. Dabei steigen die Komplikationen im Alter mit zunehmenden Risikofaktoren (v.a. Diabetes, Malnutrition, kardiopulmonale- und renale Insuffizienz). Verschiedene Studien der 70er und 80er Jahre des 20. Jahrhunderts weisen Mortalitätsraten von über 5%, teils bis zu 12,3% und 28% nach Operationen von

Gallensteinen bei älteren Patienten auf.^{130 131 132 133} Aber auch altersunabhängige Einflussfaktoren steigern das Operationsrisiko. Cholangitis bedingte in einigen Studien operative Mortalitätsraten von 12% bzw. 14%^{134 135} und auch Zirrhose erhöhte das Risiko operativer Eingriffe.^{136 137} Dies führte neben dem Einsatz minimal-invasiver operativer Verfahren schon in den 80er Jahren Autoren wie Cotton dazu, bei Choledocholithiasis mit bestimmten Konditionen die endoskopische Therapie zu favorisieren.¹³⁸ Nach Veröffentlichung der ersten laparoskopischen Cholezystektomie durch Mouret 1987 in Lyon¹³⁹ etablierten sich minimal-invasive Verfahren im Laufe der 90er Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts.¹⁴⁰ Mit ihrer Verbreitung stieg allerdings auch die Inzidenz iatrogenen Gallengangsverletzungen.¹⁴¹ Heute ist bei symptomatischer Cholelithiasis die Cholezystektomie die Therapie der Wahl. Dabei ist die Frage der optimalen Technik noch nicht geklärt.^{142 143} Die Drainage mit der Beseitigung von Gallengangssteinen erfolgt meist zweizeitig durch prä- oder postoperative ERCP. Bei großen Konkrementen auch einzeitig mittels einer transzystischen- oder transduktalen Gallengangsexploration via Choledochotomie während des laparoskopischen Eingriffs.¹⁴⁴ Adenome der Vater'schen Papille werden in der Regel lokal reseziert. Die erste lokale Exzision eines Papillenadenoms wurde 1899 von Halsted beschrieben.¹⁴⁵ Der Umfang des Eingriffes kann jedoch in Hinblick auf das Risiko maligner Transformation ausgeweitet werden. Bei fraglicher Dignität oder im Falle eines „Carcinoma in situ“ können eine Ampullectomie mit Lymphknotenextirpation, oder im Extremfall eine Pankreatoduodenektomie durchgeführt werden.^{146 85}

Bei malignen pankreatobiliären Erkrankungen ist die chirurgische Resektion die einzige potentiell kurative Option. Im Fall lokoregionärer Irresektabilität oder Metastasierung können palliativ biliäre und gastrische Bypässe angelegt werden.¹⁴⁷ Die erste Pankreatoduodenektomie wegen eines Karzinoms der Papille erfolgte 1912, bevor Whipple seine radikalere Technik 1937 bekannt machte.^{148 149} Für chirurgische Eingriffe sind Risikofaktoren, die mit einer signifikant erhöhten postoperativen Mortalität assoziiert sind, inzwischen gut erforscht. Neben Malignität ist auch das Bilirubin im Serum als Einflussfaktor identifiziert worden.^{150 151 152} Dies führte zu Überlegungen einer präoperativen bzw. adjuvanten Drainage und zum Einsatz alternativer Verfahren wie der perkutanen transhepatischen Gallengangsdrainage oder der Endoskopie. Die präoperative Drainage des gestauten Gallengangsystems ist jedoch nicht nur umstritten^{153 154 155 156}, sondern führt nach van der Gaag et al.^{157 158} bei Patienten mit periampullären Malignomen und mit Pankreaskopfkarzinomen im Besonderen zu einer höheren postoperativen Morbidität und Mortalität.

3.2 Perkutane Transhepatische Cholangio-Drainage (PTCD)

Bei der perkutanen transhepatischen Gallengangsdrainage erfolgt eine Ableitung der gestauten Galle durch die Insertion eines Katheters mittels Seldinger-Technik über einen der Äste des rechts- oder linkshepatischen Gallengangsystems. (s.Abb. 3) Die Erstbeschreibung erfolgte 1974 durch Molnar und Stockhum.¹⁵⁹ Die PTCD wurde eingeführt, um durch präoperative Entlastung eine Normalisierung der Leberfunktion und durch Besserung des Allgemeinzustands Operabilität zu erreichen.¹²⁴ Desweiteren erwartete man die mit Cholestase verbundenen postoperativen Komplikationen (bakterielle Translokation mit Infektionen und Sepsis, Blutgerinnungsstörungen und post-prozedurales Nierenversagen) vermindern zu können.¹⁶⁰ Die perkutane Gallengangsdrainage erwies sich jedoch als komplikationsträchtiger als anfangs berichtet. Während frühe Studien eine sehr geringe Komplikationsrate (4-5%) propagierten^{161 162 163 164}, sind vor allem Katheterdislokationen und Infektionen häufige Probleme. Komplikationen treten in bis zu 69% der Fälle auf und die Mortalität liegt bei bis zu 5,6%.^{165 166 167 168 169 170 171} Daher wird die perkutane Gallengangsdrainage, oft in palliativer Intention, als Ultima Ratio nach Versagen anderer Therapieverfahren angewendet.¹⁷²

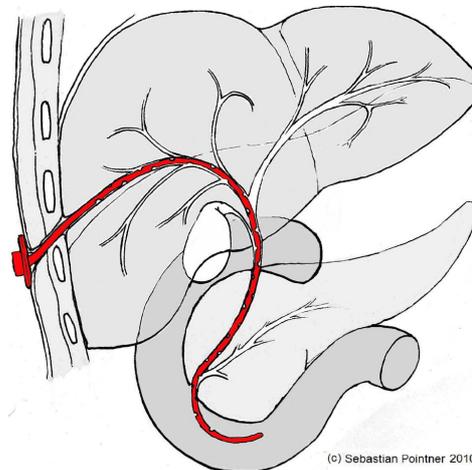


Abbildung 3: Schema einer PTCD mit liegender Yamakawa-Drainage (© Pointner 2010)

3.3 Endoskopische Therapie

3.3.1 Endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikografie und Endoskopische Papillotomie

Die Endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikografie (ERCP) ist 1968 das erste Mal von McCune und Kollegen¹⁷³ beschrieben worden. Aber erst durch Benutzen eines Duodenoskops mit Seitblick-Optik ein Jahr später, welches die Intubation der Papille unter Sicht ermöglichte, fand das Verfahren weitere Verbreitung.¹⁷⁴ Peter B. Cotton¹⁷⁵ nennt schon 1972 persistierende oder rezidivierende Cholestase, erfolglose radiologische Cholangiografie und bekannte oder vermutete pankreatische Erkrankungen als Indikation. Die Einführung der Endoskopischen Papillotomie (EPT), zuerst beschrieben 1974 durch Classen und Demling¹⁷⁶, ermöglichte es, die ERCP nicht nur diagnostisch, sondern auch therapeutisch einzusetzen. Dabei wird ein Papillotom verwendet, welches aus einem durch einen Katheter laufenden Schneidedraht besteht, dessen distales Ende an der Katheterspitze befestigt ist (s.Abb. 4).



Abbildung 4:
Standard-
Papillotom
(© Pointner 2009)

Nach endoskopischer retrograder Duktografie wird das Papillotom unter endoskopischer Kontrolle mit Position an der Papille in den Gang eingeführt. Die Überprüfung der korrekten Lage des Papillotoms erfolgt radiologisch mittels vorsichtiger Kontrastmittelinstitution oder mit Hilfe eines Führungsdrahtes. Bei richtiger Positionierung wird durch Zug an dem Draht die Spitze gebogen und selbiger dadurch freigelegt. Der Schnitt erfolgt als Mischung aus mechanischem Schneiden und Elektrokoagulation und eröffnet die Papille über ungefähr 10 - 15 mm. (s.S. 25, Abb. 5,6)

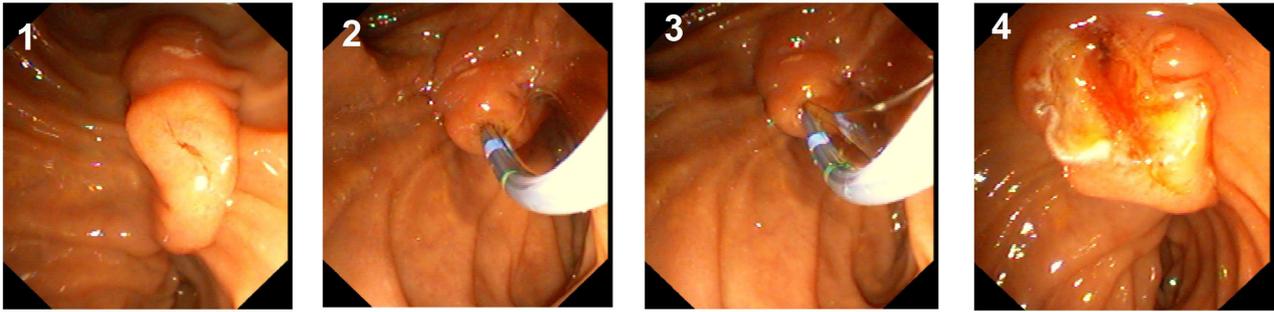


Abbildung 5: Endoskopische Papillotomie

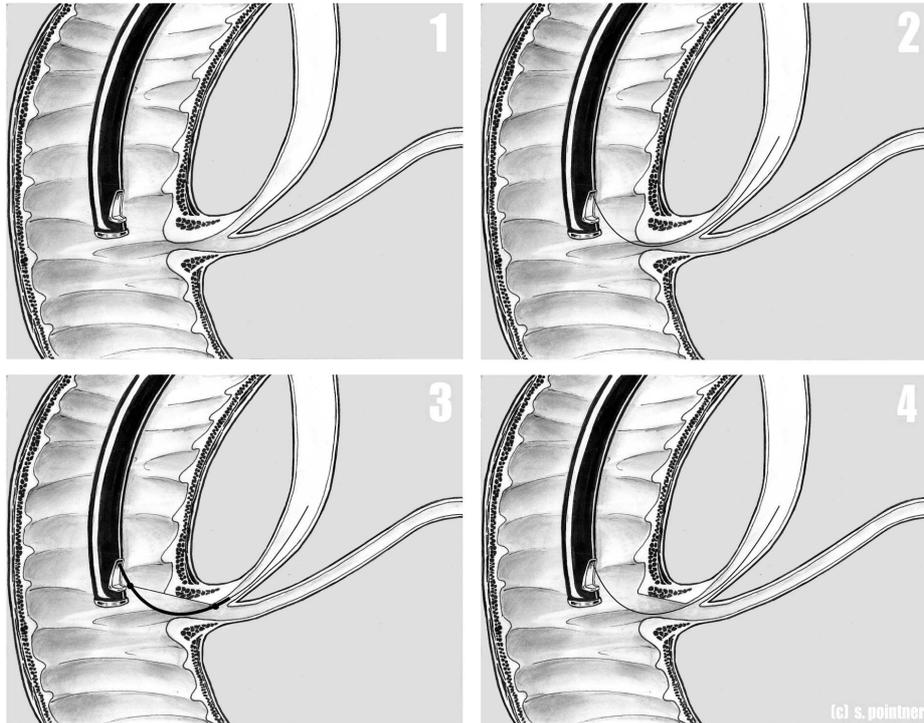


Abbildung 6: Schematische Darstellung einer endoskopischen Papillotomie
(© Pointner 2009)

Die Papillotomie soll den Abgang von Steinen oder den Abfluss der Galle ermöglichen und so zu einer Entlastung des gestauten Systems führen. Zudem können unter radiologischer Kontrolle Stents oder Instrumenten zur weiteren Therapie eingebracht werden.

Zum Entfernen von Gallengangskonkrementen werden z.B. ein Katheter mit Dormia-Körbchen oder eine Ballonsonde geschlossen über die Engstelle geschoben und geöffnet zurückgezogen, um impaktierte Steine zu entfernen. Große Konkreme können vor Einsatz des Dormiakorb mit mechanischen, elektrohydraulischen oder laserbasierten endoskopischen Methoden zertrümmert werden.^{177 178} Bei benignen oder malignen Gallengangsstenosen wird die Engstelle mit einem Ballonkatheter aufgedehnt, eine Nasobiliär-Sonde (NBS) oder Stents zur Drainage eingesetzt.¹⁷⁹ (s.Abb. 7)

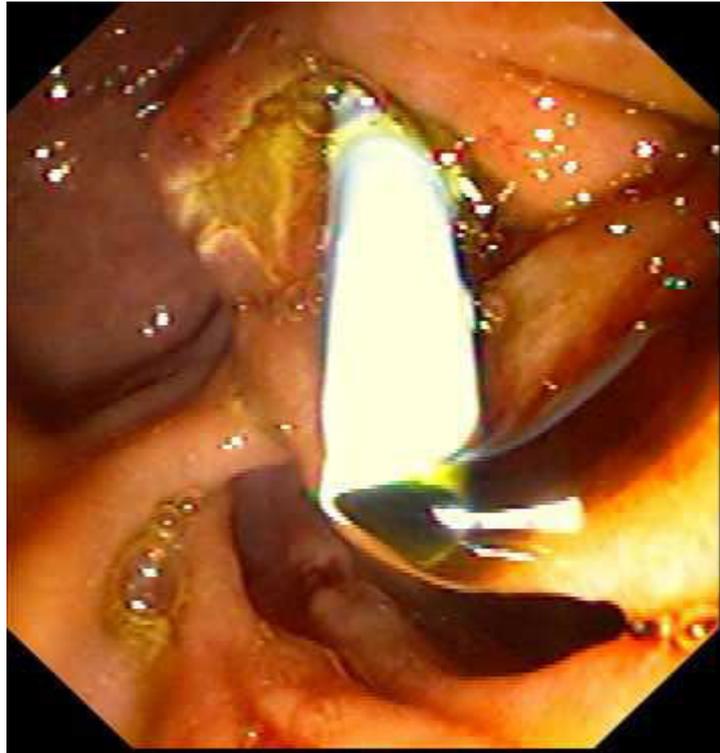


Abbildung 7: Abfluss der Galle über einen Stent im Ductus coledochus

Inzwischen hat sich die ERCP mit EPT vor allem bei Choledocholithiasis mit begleitender Cholangitis, benignen Stenosen der Gallenwege und in palliativer Intention bei malignen Obstruktionen als Therapieoption etabliert.^{180 181 182 172} Mit der Weiterentwicklung Bildgebender Verfahren geht zudem ein Rollenwechsel der ERCP zu einem vornehmlich therapeutischen Verfahren einher.¹⁸³ Autoren wie Cotton verlangen daher ihre weitere Evaluation durch valide Studien und eine interdisziplinäre Übereinkunft zur Bewertung von Patienten, Interventionen und Ergebnissen.¹⁸⁴ Tabelle 2 zeigt die wichtigsten Indikationen einer ERCP nach dem „State-of-the-science statement“ der NIH¹⁸³

Tabelle 2: Indikationen der ERCP nach NIH¹⁸³

absolut	Choledocholithiasis mit Cholestase, dilatiertem D. Choledochus, Cholangitis, akuter Pankreatitis Diagnose von Papillenneoplasien rezidivierende akute Pankreatitis palliativ bei Pankreas- und Gallengangskarzinomen
relativ	Bei V.a. biliäre Pankreatitis als Notfalleingriff bei schwerer akuter biliärer Pankreatitis mit EPT bei SOD Typ I, SOD Typ II mit >40mmHg
EPT: endoskopische Papillotomie SOD: Sphinkter-Oddi-Dysfunktion	

3.3.1.1 Erfolgs- und Komplikationsraten

In der Hand erfahrener Untersucher ist die therapeutische ERCP bei über 90% der Patienten erfolgreich.^{185 186} Akute Komplikationen der ERCP mit EPT sind Pankreatitiden, Blutungen, Perforationen und Cholangitiden. Eine Klassifikation von Cotton et al.¹⁸⁷ gibt eine Definition und eine Einteilung in Schweregrade an. (s.S. 39, Tab. 4) Zudem hat sie, wie alle Eingriffe im Bereich der Gallenwege, oft eine mikrobielle Besiedlung zur Folge.¹⁸⁸ Die Häufigkeit auftretender Komplikationen nach ERCP mit EPT reicht anhand prospektiver, multizentrischer Studien von 4,95% bis zu 9,8% aller Fälle bei einer Mortalität um 1%. Eine häufige Komplikation ist dabei mit 1,3-7,6% die akute Pankreatitis.^{189 190 191 192 193} Eine Meta-Analyse möglicher Risikofaktoren einer Post-ERCP-Pankreatitis von Masci et al. ergab, neben Patienten-bezogenen Faktoren wie Sphinkter-Oddi-Dysfunktion, weiblichem Geschlecht und stattgehabten Pankreatitiden in der Krankengeschichte, auch eine Signifikanz für wiederholte Kontrastmittel-Instillationen in den D. pancreaticus und Precut-Sphinkterotomie.¹⁹⁴ An Langzeit-Komplikationen wurde bisher nur eine postinterventionelle Stenose nach erfolgter Papillotomie beschrieben.¹⁹⁵

3.3.2 Endoskopische Techniken bei schwieriger Gallengangsintubation

In Fällen besonderer Anatomischer Verhältnisse (angeboren, postoperativ, u.ä.), entzündlicher oder raumfordernder Prozesse, aber auch mangelnder Erfahrung des Untersuchers kann die primäre Intubation des Gallenganges frustan bleiben.^{196 197 198}

In solchen Fällen kann die Untersuchung nicht nur zeitraubend und anspruchsvoll sein, sondern ist vor allem mit einem erhöhten Risiko für ERCP-assoziierte Komplikationen verbunden.^{199 200 195}

Die Alternative bestand im Wesentlichen in der perkutanen transhepatischen- oder der chirurgischen Vorgehensweise, bis Siegel 1980 die erste Precut-Papillotomie als erweiterte endoskopische Technik beschrieb.²⁰¹ Inzwischen gibt es eine Vielzahl verschiedener Techniken, um die Erfolgsrate der Sphinkterotomie zu verbessern.

3.3.2.1 Nadelmesser-Sphinkterotomie

Das Nadelmesser ist im Wesentlichen ein Katheter mit einer kleinen Spitze aus Metall, welche mittels Elektrokauteertechnik durch Hochfrequenzstrom zum Schneiden benutzt werden kann (s. Abb. 7). Von Jerome Siegel wurde dessen Einsatz als Instrument für eine Precut-Papillotomie dokumentiert.^{196 201}

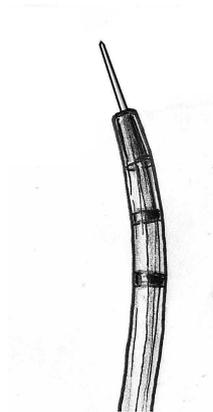


Abbildung 8:
Nadelmesser
(© Pointner 2009)

Heute wird diese Technik zumeist ausgeführt, wie von Huibregtse et al. beschrieben.²⁰²

Dabei wird mit einem Nadelmesser ein Schnitt über ca. 4-10 mm Länge, vom Ostium der Papilla Vateri ausgehend, in Richtung des Verlaufs des Ductus choledochus (in Draufsicht auf die Papille in Richtung 11 oder 12 Uhr) durch leichten Druck gegen das Papillendach ausgeführt.

Eine Variation der Nadelmesser-Sphinkterotomie ist die suprapapilläre Fistulotomie, bei der mittels Nadelmesser eine Punktion kranial der Papillenöffnung vorgenommen und der Schnitt dann nach kranial- oder kaudalwärts ausgeführt wird.

Bei Patienten mit Billroth II-Anatomie, bei der D. pancreaticus und D. choledochus in der blind verschlossenen Dünndarmschlinge münden, wird der erforderliche Schnitt in Richtung 7 Uhr ausgeführt, sofern die Papille mit dem Duodenoskop erreichbar ist.

Die oben genannten Techniken der Nadelmesser-Papillotomie werden oft mit einem liegenden Pankreasgangstent ausgeführt, der, neben einem vermuteten, päventiven Effekt, auch als Führungshilfe für den Schnitt dient. (s. S. 29, Abb. 9)

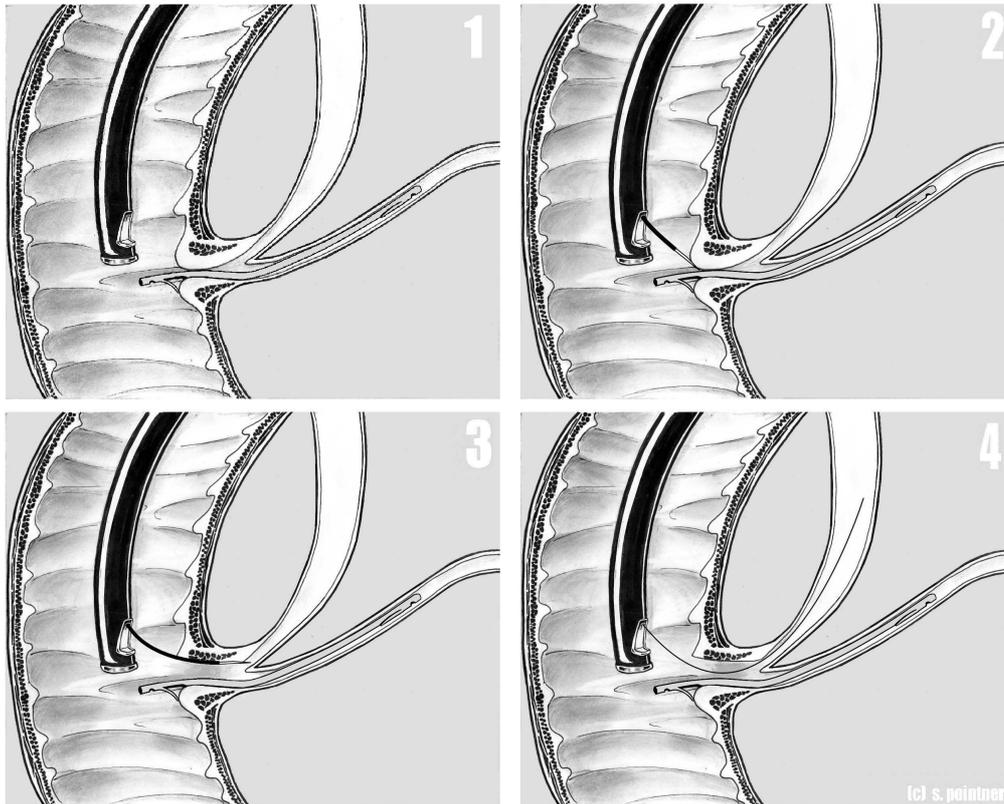


Abbildung 9: Schematische Darstellung einer Nadelmesser-Precut-Sphinkterotomie bei liegendem Pankreasgangstent (© Pointner 2009)

Nach Sherman et al. sinkt das Risiko einer Pankreatitis signifikant, wenn der in den Pankreasgang eingebrachte Stent nach der folgenden Precut-Sphinkterotomie belassen wird.²⁰³

3.3.2.2 Transpankreatische Precut-Sphinkterotomie

Die zweite, jüngere Form der Precut-Papillotomie basiert auf Verwendung eines Traktionssphinkterotoms. Ursprünglich wurde der Zugang über den gemeinsamen biliopankreatischen Gang mittels eines modifizierten Papillotoms mit verkürzter Spitze beschrieben. Dies ermöglicht eine Inzision auch, wenn eine tiefe Kanülierung nicht möglich ist und ein Standard-Papillotom nicht korrekt plaziert werden kann.

Über den gemeinsamen Gang wird die Inzision des Septums in Richtung des Ductus choledochus ausgeführt, was von Binmöller et al. 1996 als „papillary roof incision“ beschrieben wurde und eine Sondierung des Gallenganges nach frustraner konventioneller Technik ermöglichte.²⁰⁴

Eine Variante dieser Technik basiert auf das Einführen eines Standard- statt des verkürzten Papillotoms in den D. pancreaticus. Mit diesem wird dann ein Schnitt über 5-8mm durch das Septum in 11- oder 12-Uhr-Position in Richtung des Gallenganges ausgeführt. Dieser transpankreatische Zugang wurde erstmals von John S. Goff 1995 beschrieben.²⁰⁵

3.3.2.3 Weitere Precut-Techniken

Es gibt weitere Verfahren, die als Precut-Techniken bei schwieriger oder frustrierender Gallengangsintubation beschrieben und als neuere Alternativen zu den bekannten Verfahren vorgestellt wurden.

Eine Technik besteht darin, mittels eines Führungsdrahtes eine Punktion der Papille vorzunehmen. Durch diesen künstlichen Gang kann ein Papillotom durch den intramuralen Anteil der Papille platziert und ein Schnitt in Richtung des Gallenganges vorgenommen werden. Dieses Verfahren wurde von Burdick et al. 2002 erstmals als „Intramurale Inzision“ beschrieben und von Misra und Kollegen 2008 an einem kleinen Patientenkollektiv angewendet.^{206 207}

Des Weiteren wurde der Einsatz eines speziellen Sphinkterotoms mit 1 mm Durchmesser beschrieben, welches durch einen 6- oder 7 F großen Katheter eingeführt und zu einer normalen oder zur Precut-Sphinkterotomie benutzt wird. In einer Studie von Seifert et al.²⁰⁸ von 1999 wurde damit in 98% der Fälle eine erfolgreiche Gallengangsintubation erreicht.

Hashiba et al.²⁰⁹ beschrieben 2004 ein Verfahren, das die Autoren als „suprapapillary blunt dissection“ bezeichneten. Dabei wird ein Zugang zum Ductus choledochus über einen länglichen Schnitt kranial der Papille mit einem Nadelmesser geschaffen. Diese Inzision wird stumpf mittels einer kleinen Zange und Tupfer zum Gallengang freipräpariert und dieser anschließend mit dem Nadelmesser eröffnet. a

Eine weitere Technik, die von Heiss und Kollegen²¹⁰ 2002 in 8 von 12 Fällen erfolgreich angewandt wurde, beschreibt den Einschnitt des Papillendaches oder des Septums mittels eines Prototyps einer endoskopischen Schere ohne Applikation von Schneidestrom.

Die Durchführung einer endoskopischen Papillektomie als Precut-Technik wurde 1996 von Farrell et al.²¹¹ als extreme Alternative nach frustrierender primärer Gallengangsintubation bei Patienten mit maligner Stenose beschrieben.

3.3.3 Endoskopische Therapie von Adenomen der Papilla Vateri

Es gibt verschiedene endoskopische Behandlungsoptionen für Adenome der Papilla Vateri. Dabei sollten Papillenadenome, nach sicherem Ausschluss eines Karzinoms, vor allem möglichst zeitnah entfernt werden. Dies gilt nicht nur bei klinischer Symptomatik, sondern auch im Hinblick auf potentielle, bioptisch nicht erfasste, prämaligne oder maligne Herde und der Gefahr einer späteren malignen Entartung.²¹² Obwohl die endoskopische Resektion von Karzinomen der Papille beschrieben wurde, kann sie als Behandlungsoption nicht empfohlen werden.^{213 214} Areale hochgradiger Dysplasie in Adenomen hingegen sind per se keine Kontraindikation für eine endoskopische Abtragung, jedoch sollte diese zeitnah durchgeführt werden.²¹⁵

3.3.3.1 Endoskopische Papillektomie

Standardisierte Techniken für die lokale endoskopische Therapie von Papillenadenomen existieren aufgrund geringer Fallzahlen und der Datenlage nicht, jedoch wird in der Regel eine Papillektomie durchgeführt. Erste Veröffentlichungen zu dieser stammen aus den späten achziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts.^{216 210}

Dabei sei angemerkt, dass „Ampullektomie“ das chirurgische Entfernen der Ampulla hepatopancreatica mit Reimplantation der Dd. choledochus und pancreaticus in das Duodenum bezeichnet. Die endoskopische Papillektomie dagegen beschreibt, technisch gesehen, die Resektion von Gewebe der Papille. In der Literatur werden beide Begriffe jedoch gleichermaßen benutzt.²¹⁷

Die Papillektomie wird in der Regel mit einer Drahtschlinge und Elektrokauterisation durchgeführt. Eine Endoskopieschlinge besteht aus einer durch einen Katheter geführten Drahtschlinge, welche durch Zug in den Katheter zurückgezogen wird und sich dadurch schließt. (S.30, Abb. 10)

Es gibt dabei keine evidenzbasierten Empfehlungen, ob eine Polypektomieschlinge mit geflochtenem oder eine Papillektomieschlinge mit monofilem Draht benutzt, ob Schneide- oder Koagulationsstrom und welche Stromstärke verwendet werden oder in welcher Position die Schlinge angesetzt werden soll.²¹⁸



Abbildung 10:
Drahtschlinge
(© Pointner 2009)

Um die Abtragung zu erleichtern, wird, ähnlich wie bei kolorektalen Polypen auch, die Läsion oftmals submukös unterspritzt. Die Schleimhautveränderung wird dadurch angehoben („lift sign“) und lässt sich leichter mit der Schlinge fassen. Die Injektion erfolgt meist mit Kochsalz-, Epinephrin-, oder Glucoselösung. Zur besseren Abgrenzung der Läsion zu gesunder Mucosa kann jedoch auch Methylenblau verwendet werden.^{219 220 221}

Hebt sich das Adenom durch die Injektion nicht ab, kann das auf Tiefeninfiltration deuten und wird mit Malignität assoziiert. In diesem Falle ist die komplette endoskopische Abtragung, ausgenommen mit palliativer Intention bei inoperablen Patienten, eine Kontraindikation.²²²

Die Papillektomie erfolgt, je nach Größe und Lokalisation, im Ganzen („en bloc“; Abb.11) oder in mehreren Portionen („piecemeal“).

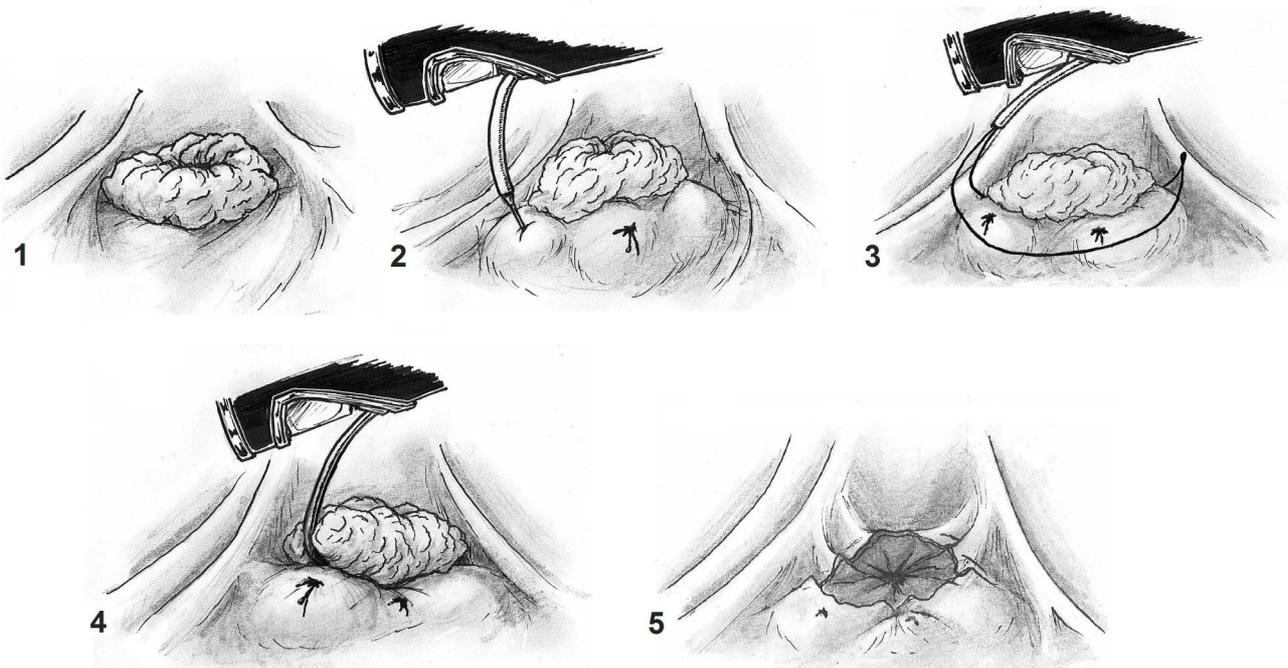


Abbildung 11: Darstellung einer endoskopischen Papillektomie (© Pointner 2009)

Darüber hinaus gibt es verschiedene ablativ Verfahren, wie z.B. Argon-Plasma-Koagulation (APC), mono- und bipolare Elektrokoagulation, sowie Laserablation mittels CO²-Laser oder Neodym-dotiertem Yttrium-Aluminium-Granat-Laser (Nd:YAG-Laser).

Diese werden meist nicht primär zur Abtragung eingesetzt, sondern dienen vornehmlich der Beseitigung von residuellem Adenomgewebe, u.a. weil ablatiertes Gewebe histologisch nicht mehr aufgearbeitet werden kann.

Häufig wird die APC-Therapie eingesetzt, da sie verbreitet und durch geringe Eindringtiefe besser steuerbar ist.^{219 220 222 223 224 225 226 227 228}

3.3.3.2 Erfolgsrate und Komplikationen

Für die endoskopische Papillektomie werden Erfolgsraten von 46-92% beschrieben. Die meisten Prozeduren benötigten mehrere Sitzungen, wobei vor allem größere Befunde nicht während des ersten Eingriffes komplett abgetragen werden.^{219 223 224 225 226 227 229}

Dabei weisen Adenome mit Einwachsen in die Ampulla hepatopancreatica bzw. Gallengang wesentlich schlechtere Erfolgsraten auf (46% gegenüber 83%) und bedürfen häufiger eines chirurgischen Eingriffs.²³⁰ Residuen waren nach Norton et al²²⁵ häufiger nach Elektrokoagulation, als nach Schlingenabtragung.

Die endoskopische Papillektomie weist die gleichen akuten Komplikationen auf, die auch sonst mit der ERCP assoziiert sind. Die am häufigsten berichteten Komplikationen sind Pankreatitiden mit einer Inzidenz von 8-15%, Blutungen in 2% bis 13% d.F., Perforationen (0-4%) und Cholangitiden (0-2%). Als späte Komplikation wurde die Papillenstenose beschrieben, die zwischen 0% und 8% aller Fälle aufgetreten ist.^{219 223 224 225 226 227 229}

Die Rezidivraten liegen je nach Technik und patientenbezogenen Faktoren wie z.B. FAP oder Gardner-Syndrom in heterogenen, retrospektiven Studien zwischen 4,8% und 42,9%, oft aber über 10% und traten in den verschiedenen Studien zwischen 6 und 98 Monaten nach erfolgter Papillektomie auf.^{219 220 224 225 226 227 228 230 231}

Nach einer erfolgten Papillektomie werden endoskopische Nachuntersuchungen empfohlen, um Rezidive möglichst frühzeitig entdecken und behandeln zu können.

4 Zielsetzung der Arbeit

Die von Goff²⁰⁵ erstmals beschriebene, modifizierte transpankreatische Precut-Sphinkterotomie ist eine relativ neue Technik bei schwieriger Intubation der Gallenwege. Die bisherige Datenlage dazu ist allerdings mäßig. Es existieren wenige Studien und die Anzahl der von Goff²³² durchgeführten Untersuchungen ist mit 51 nicht sehr groß. Zudem hatte seine Studie eine, im Vergleich zu allen bisher veröffentlichten Studien über alternative Techniken bei schwieriger Gallengangintubation, unüblich niedrige Komplikationsrate. Die Zielsetzung des ersten Teils der Arbeit war es daher, die Transpankreatische Precut-Sphinkterotomie (TPS) im Hinblick auf die Erfolgs- und Komplikationsrate an einem größeren Patientenkollektiv zu untersuchen, bei dem eine Intubation der Gallengänge auf herkömmliche Weise fehlschlug.

Adenome der Vater'schen Papille als Obstruktionsursache sind selten. Daher besitzen die meisten Studien bisher auch eine übersichtlichen Zahl an Patienten. Dabei ist stets das Risiko einer malignen Transformation gegeben und der Übergang in ein Karzinom der Vater'schen Papille kann für den Betroffenen schwerwiegende Konsequenzen bis hin zum Tod haben. Daher wird in der Regel eine Entfernung von Papillenadenomen angestrebt. Inzwischen ist die endoskopische Papillektomie die Therapie der Wahl vor den invasiveren chirurgischen Verfahren, sofern das Adenom benigne und vollständig zu entfernen ist. Die meisten Studien beobachten Patienten mit Papillenneoplasien allerdings nur über einen begrenzten Zeitraum, der meist weniger als zwei Jahre beträgt. Daher ist die Zielsetzung des zweiten Teils der Arbeit, Patienten mit Neoplasien der Vater'schen Papille über einen längeren Zeitraum zu verfolgen, um den Erfolg einer Abtragung, einer endoskopischen Papillektomie im Besonderen, und im Falle eines Rezidivs den weiteren Verlauf der Erkrankung im Hinblick auf die weitere Therapie, Progression, sowie ggf. eine maligne Transformation zu ergründen.

5 Material und Methoden

5.1 Transpankreatische Precut-Sphinkterotomie (TPS)

5.1.1 Patienten

Für den Zeitraum vom Januar 2003 bis Juni 2006 wurden über die Datenbank „Endobase“ der Endoskopie der II. Medizinischen Klinik des Klinikums München Rechts der Isar (MRI) der Technischen Universität München (TUM) alle durchgeführten Endoskopischen Retrograden Cholangio-Pankreatikografien erfasst. Von diesen wurden die Patienten selektiert, welche eine transpankreatische Papillotomie erhielten. Über die zentrale Datenbank des Klinikums („SAP“) wurden die Krankenakten dieser Patienten analysiert und Diagnosen, die Krankengeschichte, die Werte der laborchemischen Blutanalyse vor der Untersuchung und die Ergebnisse der Oberbauch-Sonografie erfasst und die Auswahl der Probanden erfolgte anschließend nach Ein- und Ausschlusskriterien. (s.Tab. 3 & 4)

Tabelle 3: Einschlusskriterien

-
- Sonografischer Nachweis bei dilatiertem Gallengangsystem
 - Laborchemischer Nachweis erhöhter Cholestaseparameter (Bilirubin i.S. >3mg/dL)
 - Transpankreatischer Zugang zum obstruierten Gallengang
 - Erstmalige Intubation des Gallengangs
 - Erstmalige Diagnose von Cholestase
 - Alter der Patienten von 18 bis 80 Jahren
-

Tabelle 4: Ausschlusskriterien

-
- Stattgehabte Episoden akuter Pankreatitis in der Vorgeschichte
 - Chirurgische Eingriffe am Pankreas in der Vorgeschichte
-

5.1.2 Technik der transpankreatischen Precut-Sphinkterotomie

Die Sedierung der Patienten für die Untersuchung erfolgte mit Propofol und Midazolam i.v. Die Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung des Blutes) wurden während des Eingriffes überwacht.

Die endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatografie und die endoskopische Drainage wurden mit einem Standard-Seitblick-Videoduodenoskop „Olympus TFJ160-R“ durchgeführt (Fa. Olympus, Hamburg).

Die selektive Intubation des D. pancreaticus während der Untersuchung erfolgte mit einem hydrophil beschichteten Führungsdraht. Falls die primäre Intubation des D. choledochus mittels Führungsdraht nicht gelang, wurde der Draht in den Pankreasgang eingeführt.

Die Sondierung des D. choledochus galt als frustan, wenn diese innerhalb von 30 Minuten auf die herkömmliche Weise (mittels einer Drahtsonde) nicht gelang und/oder der D. pancreaticus im Rahmen der Untersuchung mehr als drei mal Intubiert wurde.

Die Intubation des D. pancreaticus wurde nicht durch die Applikation von Kontrastmittel überprüft. Stattdessen erfolgte eine röntgenologische Kontrolle der korrekten Lage des Führungsdrahtes im Ductus pancreaticus. Für eine endoskopische Sphinkterotomie wurde ein Standard-Papillotom verwendet. (Fa. Olympus, Hamburg). Der Schnitt erfolgte mit reinem Schneidestrom, der über einen Hochfrequenz-Elektrochirurgie-Generator (Fa. Erbe, Tübingen) erzeugt wurde.

Über einen im D. pancreaticus liegenden, hydrophilen Draht wurde das Papillotom bis zur Position an der Papille geführt. Die Papillotomie erfolgte in 12-Uhr-Direktion, in Richtung des D. choledochus. Die Papille wurde über eine Länge von ca. 5-8mm aufgetrennt, bis der Zugang zum Gallengangsystem gewährleistet war.

Bei Vorliegen des septierten Typs der Ampulla hepatopancreatica (s. Abb. 2b) wurde die Papillotomie sorgfältig in Richtung der Gallengänge durch das Septum zwischen D. choledochus und D. pancreaticus ausgeführt, um nicht die tieferen Strukturen der Papilla Vateri und der Ampulla hepatopancreatica zu verletzen. (S.37, Abb.12)

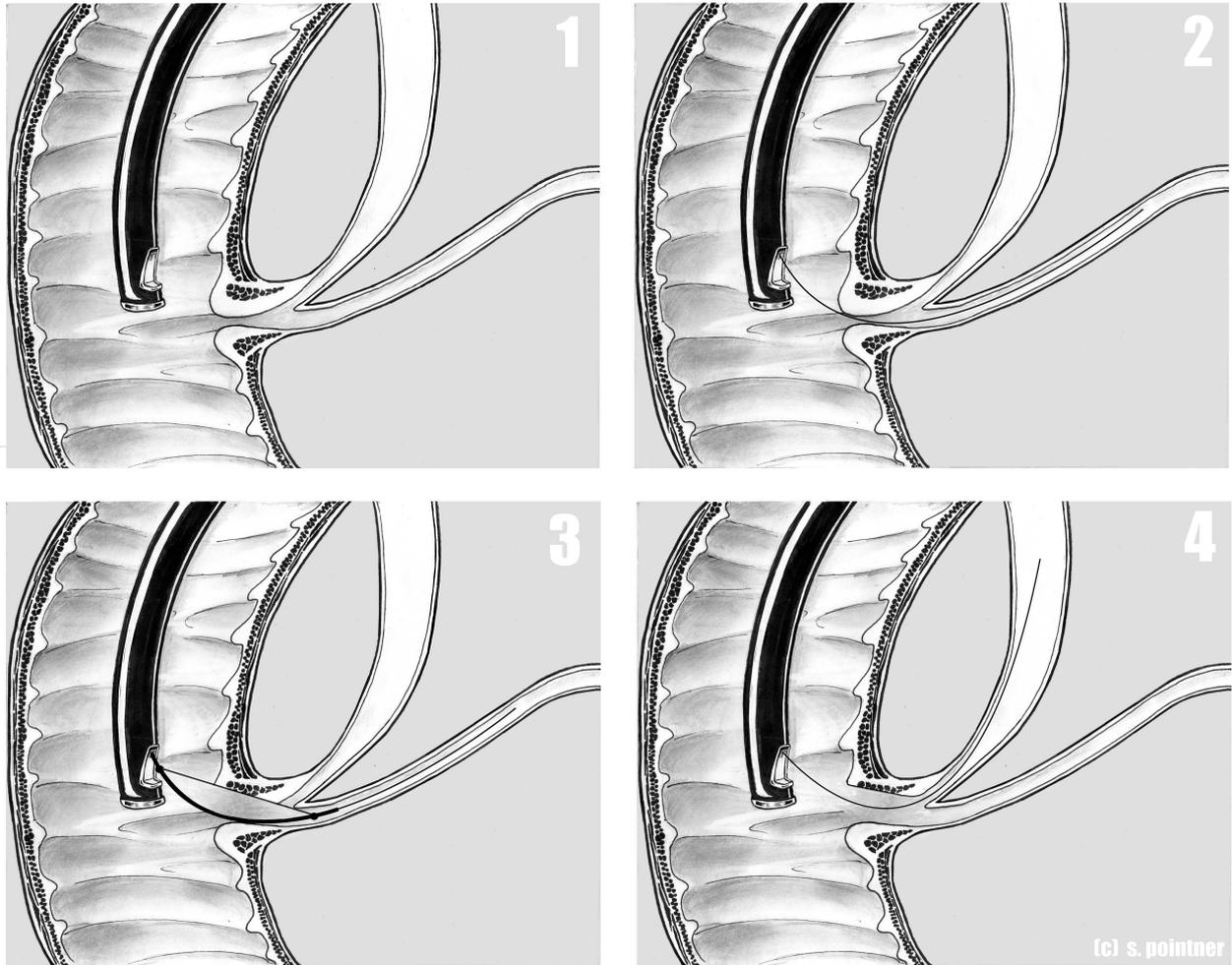


Abbildung 12: Schematische Darstellung der transpankreatischen Precut-Sphinkterotomie (© Pointner 2009)

Im Falle einer Stenose durch impaktierte Gallensteine wurde im Anschluss an die Papillotomie eine Steinextraktion durchgeführt, und die Konkremente mittels eines Dormia-Fangkörbchens oder eines Steinballons entfernt. Bei weiterbestehender Abflussbehinderung wurden ein oder mehrere Polyethylenstents in den Gallengang implantiert.

5.1.3 Erfassen von Komplikationen

Komplikationen des endoskopischen Eingriffs wurden durch Analyse der Patientendaten und Krankenakten festgestellt. Dazu wurde die Dauer der stationären Behandlung nach dem Eingriff ermittelt, die festgehaltenen Vitalparameter, der im Pflegeprotokoll vermerkte Allgemeinzustand des Patienten, die post-prozeduralen Laborwerte und eventuelle Maßnahmen und Folgeeingriffe erfasst. Diese wurden auf Hinweise einer Blutung, einer Pankreatitis, Zeichen einer septischen Komplikation, oder auf Hinweise einer Perforation untersucht. Deren Ausprägung wurde u.a. durch die Aufenthaltsdauer, die Entwicklung der Vitalparameter, Laborwerte, Ergebnisse weiterer Untersuchungen und die veranlasste Therapie beurteilt. Die Definition und die Einteilung der Komplikationen in Schweregrade erfolgte nach den Konsens-Kriterien von Cotton et al.¹⁸⁷ (Tabelle 5)

Für alle erhobenen Werte, wie zum Beispiel Alter oder Ergebnisse der laborchemischen Blutuntersuchung, wurde aufgrund der Fallzahl der Median berechnet.

Tabelle 5: Klassifikation akuter Komplikationen der ERCP nach Cotton et al.¹⁸⁷

	Leicht	Moderat	Schwer
Blutung	Klinische Zeichen einer Blutung, Hämoglobinabfall <3 g/dL, kein Transfusionsbedarf	Transfusionsbedarf ≤ 4 EK*, keine angiografische oder chirurgische Intervention nötig	Transfusionsbedarf ≥ 5 EK* oder angiografische oder chirurgische Intervention
Pankreatitis	Klinische Zeichen einer Pankreatitis, Amylase/Lipase i.S. > 3 x Norm für ≥ 24 h nach der Prozedur, Einweisung für oder verlängerter stationärer Aufenthalt um 2-3 d	Pankreatitis mit Einweisung für oder verlängerter Aufenthalt um 4-10 d	Hospitalisierung für ≥ 10 d oder hämorrhagische Pankreatitis, Phlegmone oder Pseudozyste oder perkutane Drainage oder chirurgische Intervention
Perforation	Mögliche oder leichte Leckage von Kontrastmittel oder Flüssigkeit, Behandlung mit Spülung und Absaugen für ≤ 3 d	Jegliche feststellbare Perforation mit konservativer Behandlung für 4-10 d	Perforation mit konservativer Behandlung für > 10 d oder perkutane oder chirurgische Intervention
Infektion (Cholangitis)	Febrile Temperatur > 38° C für 24-48 h	Febrile oder septische Erkrankung mit stationärer Behandlung ≥ 3d oder endoskopischer oder perkutaner Intervention	Septischer Schock oder chirurgische Intervention

*) EK = Erythrozytenkonzentrat

5.2 Langzeit-Follow up von benignen und malignen Veränderungen der Papilla Vateri

5.2.1 Patienten

Für den Zeitraum vom Januar 1995 bis inklusive Dezember 2005 sind über die Datenbank „Endobase“ der Endoskopie der II. Medizinischen Klinik des Klinikums München Rechts der Isar (MRI) der Technischen Universität München (TUM) alle endoskopischen retrograden Cholangio-Pankreatografien erfasst und Patienten ermittelt worden, die aufgrund eines Adenoms der Papilla Vateri untersucht und behandelt wurden. Über die zentrale Datenbank („SAP“) und das Zentralarchiv des Klinikums wurden mittels der Krankenakten die Krankengeschichte, Labordaten, Untersuchungen, Therapien, Eingriffe und die Histologie der Patienten ermittelt. Ergänzend erfolgte anamnestisch und über Konsultation der behandelnden Ärzte die Ermittlung der Krankengeschichte der Patienten retrospektiv von der Erstdiagnose bis einschließlich Juni 2009. Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden definiert (Tabelle 6&7):

Tabelle 6: Einschlusskriterien

-
- Histologisch gesicherte Diagnose eines Adenoms der Papilla Vateri
 - Erstdiagnose eines Adenoms der Papilla Vateri
 - Erstmalige Therapie des Papillenadenoms
 - Lückenlose Dokumentation des Verlaufs von der Erstdiagnose bis zum Endpunkt
-

Tabelle 1: Einschlusskriterien für Follow up benigner und maligner Papillenveränderungen

Tabelle 7: Ausschlusskriterien

-
- Operative Eingriffe an Pankreas oder distalem Gallengang in der Vorgeschichte
 - Stattgehabte endoskopische oder chirurgische Papillektomie
 - Diagnose einer Neoplasie oder eines Rezidivs* an der Vater'schen Papille in der Krankengeschichte
-

Tabelle 2: Ausschlusskriterien für Follow up benigner und maligner Papillenveränderungen

*) Als Rezidiv wurde das Wiederauftreten eines Adenoms gleichen histologischen Typs im Bereich der Abtragungsstelle bezeichnet. Die Patienten mit Rezidiven oder maligner Transformation wurden bezüglich ihres Outcomes bis zum Ende des Follow up beobachtet.

5.2.2 Technik der endoskopischen Papillektomie

Die Sedierung der Patienten für die Untersuchung erfolgte mit Propofol und Midazolam i.v. Die Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung des Blutes) wurden während des Eingriffes überwacht. Die endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatografie wurde mit einem Standard-Seitblick-Videoduodenoskop, z.B. „Olympus TFJ160-R“ durchgeführt (Fa. Olympus, Hamburg). Die Sondierung des Gallen- und Pankreasganges erfolgte mittels eines hydrophilen Drahtes oder Kontrastmittelapplikation.

Nach endoskopisch-bioptischer Durchführung von mindestens 5 Probeexzisionen zur Sicherung der Diagnose eines Adenoms wurde bei Resektabilität eine Abtragung der Papillenveränderung durchgeführt. Bei großen Läsionen wurde eine EPT durchgeführt, um festzustellen, ob das adenomatöse Gewebe in die Ampulla hepatopancreatica oder den Gallen- oder Pankreasgang einwächst und um den Abfluss sicherzustellen.

Die endoskopische Papillektomie erfolgte mit einer Diathermieschlinge, je nach Größe der Läsion in einer oder mehreren Portionen. Wenn es notwendig schien, wurde das Adenom zur besseren Abtragung mit einer 0,9%igen Kochsalzlösung allein oder zusammen mit Suprarenin in einer Verdünnung von 1:10000 bis 1:20000 submukös unterspritzt und dadurch angehoben. Die Diathermieschlinge wurde, je nach Zugänglichkeit, von kranial oder kaudal um die prominente Läsion gelegt. Bei ausreichender Abtragungstiefe und Abstand zum Gesunden wurde die Läsion fixiert und die Schlinge zugezogen. Der Schnitt erfolgte durch Hochfrequenzstrom, der über einen Elektrochirurgie-Generator erzeugt wurde (Fa. Erbe, Hamburg)

Bei größeren Läsionen, die mit der Schlinge nicht in einem Stück fassbar waren, ist mit ausreichender Tiefe eine Abtragung in einzelnen, gut fassbaren Portionen vorgenommen worden („Piecemeal-Abtragung“). Die Präparate der endoskopischen Papillektomien wurden geborgen und anschließend histologisch aufgearbeitet.

Makroskopisch erkennbare Reste von Adenomgewebe sind mit Hochfrequenzstrom oder mittels APC verödet worden. Eventuelle Nachblutungen wurden mittels Injektion von Suprarenin-Verdünnung zum stehen gebracht. War ein ausreichender Abfluss von Galle und Pankreassekret nicht gewährleistet, wurden zur Drainage Stents in den Pankreas- und/oder den Gallengang eingebracht.

5.2.3 Erfassen von Komplikationen

Für den Zeitraum nach der endoskopischen Papillektomie wurden die Krankenakten und Patientendaten nach Zeichen für Komplikationen des Eingriffs untersucht.

Erfasst wurden die Dauer des Aufenthalts, die im Pflegeprotokoll gemachten Angaben über den Zustand des Patienten, die Vitalparameter, die Laborwerte nach der Endoskopie, zusätzlich durchgeführte Diagnostik und eventuelle Maßnahmen und Eingriffe.

Diese Daten wurden nach Hinweisen auf eine Blutung, eine postprozedurale Pankreatitis, septische Komplikationen oder eine Perforation kontrolliert. Die Definition der akuten Komplikationen und eine Einteilung nach Schweregraden erfolgte nach den Konsens-Kriterien von Cotton et al.¹⁸⁷ (Tabelle 8).

Tabelle 8: Klassifikation akuter Komplikationen der ERCP nach Cotton et al.¹⁸⁷

	Leicht	Moderat	Schwer
Blutung	Klinische Zeichen einer Blutung, Hämoglobinabfall <3 g/dL, kein Transfusionsbedarf	Transfusionsbedarf ≤ 4 EK*, keine angiografische oder chirurgische Intervention nötig	Transfusionsbedarf ≥ 5 EK* oder angiografische oder chirurgische Intervention
Pankreatitis	Klinische Zeichen einer Pankreatitis, Amylase/Lipase i.S. > 3 x Norm für ≥ 24 h nach der Prozedur, Einweisung für oder verlängerter stationärer Aufenthalt um 2-3 d	Pankreatitis mit Einweisung für oder verlängerter Aufenthalt um 4-10 d	Hospitalisierung für ≥ 10 d oder hämorrhagische Pankreatitis, Phlegmone oder Pseudozyste oder perkutane Drainage oder chirurgische Intervention
Perforation	Mögliche oder leichte Leckage von Kontrastmittel oder Flüssigkeit, Behandlung mit Spülung und Absaugen für ≤ 3 d	Jegliche feststellbare Perforation mit konservativer Behandlung für 4-10 d	Perforation mit konservativer Behandlung für > 10 d oder perkutane oder chirurgische Intervention
Infektion (Cholangitis)	Febrile Temperatur > 38° C für 24-48 h	Febrile oder septische Erkrankung mit stationärer Behandlung ≥ 3d oder endoskopischer oder perkutaner Intervention	Septischer Schock oder chirurgische Intervention

*) EK = Erythrozytenkonzentrat

Für den gesamten Zeitraum nach erfolgter Papillektomie wurden Untersuchungsbefunde und Krankenakten nach Anzeichen einer späten Komplikation, wie z.B. einer (Re-)Stenose untersucht.

6 Ergebnisse

6.1 Transpankreatische Precut-Sphinkterotomie (TPS)

6.1.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Für den Zeitraum vom Januar 2003 bis Juni 2006 wurden 126 Patienten erfasst, die aufgrund von neu aufgetretener Cholestase in der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums München Rechts der Isar behandelt wurden und im Rahmen einer ERCP eine transpankreatische Precut-Sphinkterotomie erhielten. Von diesen wurden nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien 108 Patienten in die retrospektive Analyse eingeschlossen. Davon waren 57 Männer und 51 Frauen mit einem medianen Alter von 66 Jahren, wobei der jüngste Patient zum Zeitpunkt der ERCP 25 Jahre und der älteste 80 Jahre alt waren. Tabelle 9 zeigt die medianen Baseline-Charakteristika vor der endoskopischen Intervention.

Tabelle 9: Patientencharakteristika bei Aufnahme

	Patienten	Referenzwert	Einheit
Anzahl Patienten	108		
Geschlecht	Männlich: 57 (52,8%) Weiblich: 52 (47,2%)		
Bilirubin	8,1	<1,2	mg/dL
Alkalische Phosphatase	373	40-120	U/L
γ -Glutamyl Transpeptidase	621	<66	U/L
Leukozyten	7,6	4,0-9,0	G/L
C-reaktives Protein	3,6	<0,5	mg/dL
Sonografischer Durchmesser des D. choledochus	1,3	<0,5*	cm

*) Nach Rogoveanu et al. ¹¹²

Bei der Oberbauchsonografie wurde bei 85 Patienten eine Dilatation der extra- und intrahepatischen und in 11 Fällen eine isolierte Erweiterung der extrahepatischen Gallengänge festgestellt. In 5 Fällen ließ sich nur eine Erweiterung des intrahepatischen Gallengangssystems feststellen. Die gemessene maximale Aufweitung betrug im Median 0,9 cm bei extrahepatischer Cholestase.

Bei Intra- und extrahepatischer Gangdilatation lag das mediane Kaliber bei 1,3 cm.

In 7 Fällen war sonografisch trotz Ikterus und laborchemischer Erhöhung der Cholestase-Parameter keine Dilatation der Gallenwege festzustellen.

Ursächlich für die biliäre Obstruktion waren in 40,7% der Fälle ein benignes und in 58,2% der Fälle ein malignes Geschehen. (s. Tabelle 10)

Tabelle 10: Ursachen der Gallengangsobstruktion

Pathogenese der Gallengangsobstruktion	Anzahl	%
maligne Gallengangsstenose	64	59,3
cholangiozelluläres Karzinom	4	3,7
Pankreaskarzinom	36	33,3
Lebermetastasen	24	22,2
benigne Gallengangsstenose	16	14,8
Benigne Gallengangsstenose, nicht näher bezeichnet	5	4,6
iatrogene Striktur (post-Cholezystektomie)	5	4,6
chronische Pankreatitis	6	5,6
Choledocholithiasis	23	21,3
Verdacht auf Choledocholithiasis	5	4,6

Von den 44 Patienten mit benigner Stenose war bei 23 (21,3%) Choledocholithiasis ursächlich und bei 5 weiteren Patienten (4,6%) bestand klinisch und sonografisch der Verdacht auf Gallengangskonkremente. Bei sechs Patienten lag eine chronische Pankreatitis vor (5,6%). Weitere fünf Patienten (4,6%) wiesen eine biliäre Stenose nach erfolgter Cholezystektomie auf. Bei den restlichen fünf Patienten konnte die genaue Ursache der Stenose nicht ermittelt werden.

Von den 64 Patienten mit maligner Ursache lag bei 36 Patienten (33,3% d.F.) ein Pankreaskarzinom vor. Vier Patienten (3,7%) klagten über ein cholangiozelluläres Karzinom. Bei 24 Personen (22,2%) waren hepatische Metastasen einer anderen malignen Grunderkrankung ursächlich: in fünf Fällen ein metastasiertes Kolonkarzinom, bei drei Patienten ein Magenkarzinom, in zwei Fällen ein Duodenalkarzinom und bei zwei Patientinnen ein Mammakarzinom. In jeweils einem Fall lagen ein Bronchialkarzinom, ein Karzinoid des Appendix, ein Non-Hodgkin-Lymphom und ein gastrointestinaler Stromatumor (GIST) vor. Zwei Patienten wiesen Metastasen eines Prostatakarzinoms auf und in sieben Fällen wurde ein CUP-Syndrom (cancer of unknown primary) diagnostiziert. An Voroperationen im Bereich der Gallengänge wiesen 14 Patienten (13%) eine Cholezystektomie auf und bei einem Patienten war aufgrund eines Ulkusleidens eine

Billroth-II-Operation durchgeführt worden.

An relevanten Begleiterkrankungen lagen bei Aufnahme in einem Fall eine Cholangiosepsis und in zwei Fällen eine toxische Lebererkrankung vor. Während des Beobachtungszeitraumes sind vier Patienten (3,7%) an den Folgen ihrer Grundkrankheit verstorben. Eine Patientin verstarb nach 17 Tagen an einer Pneumonie und respiratorischem Versagen bei peritoneal metastasiertem Pankreaskarzinom. Ein Patient starb an Multiorganversagen im Rahmen eines metastasierten Kolonkarzinoms nach 128 Tagen. Bei einer weiteren Patientin verstarb 13 Tage nach der Intervention an Multiorganversagen in Folge eines multipel metastasierten Magenkarzinoms.

Ein Patient erlag einem akutem Nierenversagen im Rahmen einer alkoholischen Leberzirrhose mit hepatischer Enzephalopathie 34 Tage nach erfolgtem Eingriff.

6.1.2 Untersuchungs- und Durchleuchtungszeiten der endoskopischen Untersuchung

Die Endoskopische Untersuchung dauerte im Median 60 Minuten. Die mediane Durchleuchtungszeit betrug 10,1 Minuten. Dabei erstreckte sich die längste aller Prozeduren auf 167 Minuten. Wenn der Versuch, den Gallengang auf gewöhnliche Weise zu intubieren, nach 30 Minuten frustan blieb, oder der D. pancreaticus häufiger als dreimal kanüliert wurde, erfolgte die transpankreatische Precut-Papillotomie wie eingangs erläutert.

6.1.3 Erfolgsrate der transpankreatischen Precut-Sphinkterotomie

Die Technik des transpankreatischen Zuganges führte bei 103 von 108 Patienten, also in 95,4% der Fälle, zu einer erfolgreichen Gallengangskanülierung.

In 94 der 108 Fällen (87%) konnte durch die Transpankreatische Precut-Sphinkterotomie im ersten Versuch eine erfolgreiche Gallengangsintubation erreicht werden.

Bei 9 Patienten (8,3% d.F.) führte eine zweite Untersuchung, die einen bis vier Tage später durchgeführt wurde, zum Erfolg. In 5 Fällen (4,6%) wurde auch durch einen zweiten Versuch keine Gallengangssondierung erreicht. Diese Patienten wurden mittels einer perkutanen transhepatischen Gallengangsdrainage entlastet. Die Obstruktionsursache dieser Patienten war in drei Fällen ein Pankreaskarzinom, in einem Falle Metastasen

eines unbekanntes Primarius (CUP) und bei einem Patienten eine chronische Pankreatitis. Abbildung 13 zeigt die Erfolgsrate der transpankreatischen Precut-Sphinkterotomie

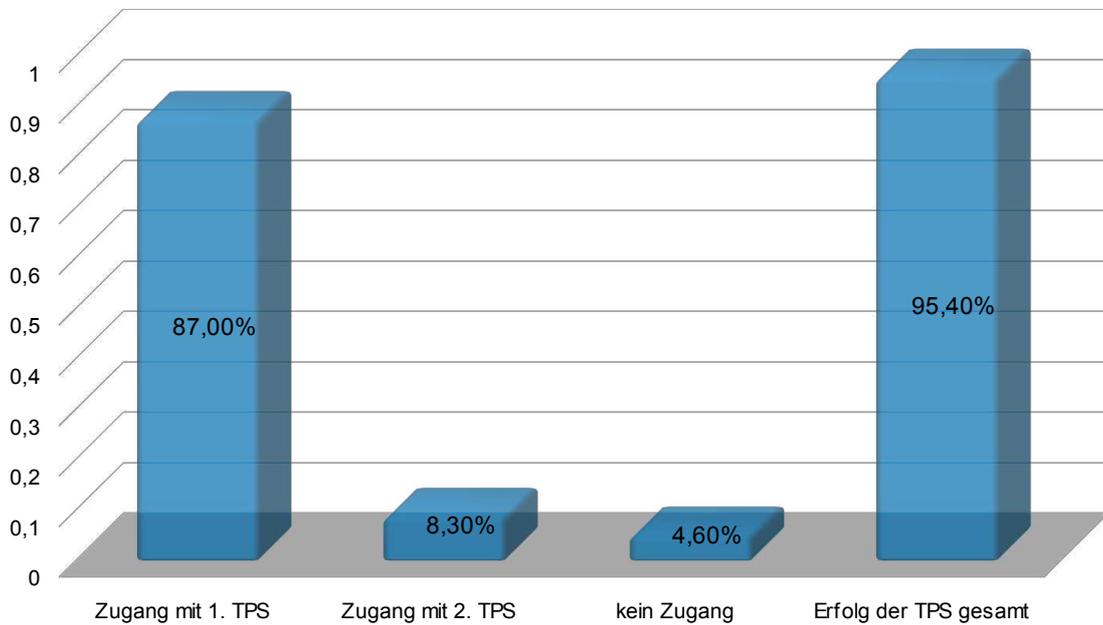


Abbildung 13: Erfolgsrate der transpankreatischen Precut-Sphinkterotomie (TPS)

Nach erfolgter Precut-Papillotomie wurden in der Mehrzahl Polyethylenstents eingelegt. Die Durchmesser der benutzten Stents variierten zwischen 5 F und 11,5 F, im Median 10 F. In neun Fällen erfolgte die Einlage mehrerer Stents (sog. „Multi-Stenting“). Dabei lag der mediane Durchmesser bei 14 F (14-16F). In 5 Fällen wurden Metallstents („Wallstents“) eingelegt, drei mit 4 cm und zwei mit 6 cm Länge. Der Pankreasgang wurde in drei Fällen mit Prothesen versorgt, zwei Plastikstents (5 F und 7F im Durchmesser) und einem 6 cm langen, beschichteten Metallstent.

6.1.4 Komplikationen der transpankreatischen Precut-Sphinkterotomie

Bei 12 der 108 Patienten (11,1%) traten Prozedur-assoziierte Komplikationen auf. Diese wurden nach den Konsens-Kriterien von Cotton et al.¹⁸⁷ klassifiziert. (Tabelle 11)

Bei sechs Patienten (5,6%) traten postinterventionell Blutungen auf, die in vier Fällen (3,7%) als moderat eingestuft und mit der Transfusion von jeweils zwei Erythrozytenkonzentraten behandelt wurden. Es war keine Intervention zur Blutstillung notwendig. In zwei weiteren Fällen (1,9%) wurden die Blutungen als leicht klassifiziert. Es bestand kein Transfusionsbedarf. Die anderen sechs Patienten (5,6%) zeigten nach dem Eingriff Zeichen einer akuten Pankreatitis, die in zwei Fällen (1,9%) eine verlängerte Verweildauer von mehr als vier Tagen zur konservativen Behandlung zur Folge hatte.

In vier Fällen (3,7%) wurde diese als leicht eingestuft und besserte sich unter konservativer Behandlung.

Kein Patient musste wegen des Eingriffs intensivmedizinisch behandelt werden und es wurden keine mit der Behandlung assoziierten Todesfälle festgestellt. In den vier registrierten Fällen war der Exitus letalis durch die Grunderkrankung oder ihre Folgen bedingt. (s.o.)

Tabelle 11: Komplikationen der Transpankreatischen Precut-Sphinkterotomie

Art der Komplikation*	Anzahl	%
Pankreatitis	6	5,6
Leichte Pankreatitis	4	3,7
Moderate Pankreatitis	2	1,9
Blutung	6	5,6
Leichte Blutung	2	1,9
Moderate Blutung	4	3,7
Perforation	-	-
Cholangitis	-	-
Intensivmedizinische Behandlung in Folge des Eingriffs	-	-
Tod in Folge des Eingriffs	-	-
Gesamt-Komplikationsraten	12	11,1
Patienten gesamt	108	100

*) Einteilung nach den Konsens-Kriterien von Cotton et al.¹⁸⁷

6.2 Langzeit-Follow-Up von benignen und malignen Veränderungen der Papilla Vateri

6.2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Durch Auswertung der von Januar 1995 bis 2005 durchgeführten ERCPs und der Patientenakten aus der elektronischen Datenbank und dem Archiv wurden 64 Patienten identifiziert, die mit der Diagnose eines Adenoms der Papilla Vateri in der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums München Rechts der Isar behandelt wurden. Nach Ermittlung der histologisch gesicherten Erstdiagnose und der dokumentierten Krankengeschichte mit durchgeführter Diagnostik und Therapie im Beobachtungszeitraum bis einschließlich Juni 2009 sind im Hinblick auf die Ein- und Ausschlusskriterien 35 Patienten in die Studie aufgenommen worden. 29 Patienten sind aus der Studie ausgeschlossen worden oder gingen im Follow up verloren.

Unter den 35 Patienten waren 16 Frauen (45,7%) und 19 Männer (54,3%). Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 62,9 Jahre. Die Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs vor der Adenomabtragung sind in Tabelle 12 wiedergegeben.

Tabelle 12: Patientencharakteristika vor Adenomabtragung

	Wert	Referenzwert	Einheit
Anzahl Patienten	35		
Geschlecht	Männlich: 19 (54,3%) Weiblich: 16 (45,7%)		
Billirubin	1,35	<1,2	mg/dL
Alkalische Phosphatase	239	40-120	U/L
γ -Glutamyl Transpeptidase	96,5	<66	U/L
Leukozyten	6,02	4,0-9,0	G/L
C-reaktives Protein	1,29	<0,5	mg/dL
Größe des Adenoms	1,75		cm

Über klinische Symptome klagten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 20 der 35 Patienten (57,1%), wobei neun Patienten (25,7%) mehr als ein Symptom aufwiesen. Oberbauchschmerzen waren mit 14 Fällen (40%) am häufigsten vertreten, davon in einem Fall zusammen mit Schüttelfrost. Ikterus wurde bei acht Patienten (22,9%) beobachtet. In fünf Fällen (14,3%) stellte schmerzloser Ikterus das alleinige Symptom dar.

Vier Patienten (11,4%) zeigten das klinische Bild einer Cholangitis mit Schmerzen, Fieber und Schüttelfrost bei Cholestase. Zwei Patienten (5,7%) zeigten die klinischen Zeichen einer Pankreatitis, was durch die folgende Diagnostik bestätigt wurde. (Tabelle 13)

Tabelle 13: Klinische Symptome bei Erstdiagnose

Symptom*	Anzahl	%
Oberbauchschmerzen	14	40
Ikterus	8	22,9
Fieber	5	14,3
Schüttelfrost	4	11,4
Übelkeit	3	8,6
Erbrechen	2	5,7
Klinisches Bild einer Cholangitis	4	11,4
Klinisches Bild einer Pankreatitis	2	5,7
Patienten mit Symptomen	20	57,1
Patienten ohne Symptome	15	42,9
Patienten gesamt	35	100

*) Mehrfachnennungen möglich

Tabelle 3: Symptome bei Erstdiagnose

Bei den restlichen 15 Personen (42,9%) war das Adenom der Papilla Vateri als Zufallsbefund bei einer endoskopischen Untersuchung entdeckt worden. Die Größe der Läsionen betrug im Median 1,75 cm (0,4-4,5cm).

Die histologische Untersuchung der endoskopischen Biopsate, die zur Erstdiagnose eines Adenoms der Papilla Vateri führte, ergab in der Mehrzahl den Typ eines tubulo-villösen Adenoms (n=15 (42,9%)). Bei 10 Patienten (28,6%) wurde ein tubuläres Adenom und bei 8 Patienten (22,9%) ein villöses Adenom der Vater'schen Papille festgestellt. In 2 Fällen war der Strukturtyp des Adenoms histologisch nicht näher spezifiziert. Die Proben waren aber eindeutig nicht entzündlicher oder narbiger Genese, sondern als Adenomgewebe identifiziert worden. (Tabelle 14)

Tabelle 14: Histologie der Adenome bei Erstdiagnose

Strukturtyp des Adenoms	Anzahl	%
tubulo-villös	15	42,9
tubulär	10	28,6
villös	8	22,9
n.n.*	2	5,7

*) nicht näher bezeichnet

Die weitere feingewebliche Aufarbeitung der Proben ergab eine geringgradige Dysplasie in 40% der tubulären, 66,7% der tubulo-villösen und in 62,5% der villösen Adenome. Eine mäßiggradige Dysplasie lag in 50%, 20% und 37,5% der tubulären, tubulo-villösen und villösen Adenome vor. In einem Fall (10%) zeigte das Biopsat eines tubulären Adenoms fokale schwergradige Veränderungen der feingeweblichen Struktur. Zwei Proben eines tubulo-villösen Adenoms zeigten schwere dysplastische Veränderungen, in einem der Fälle wurde fokal der Übergang in ein „Carcinoma in situ“ diagnostiziert. (Abbildung 14)

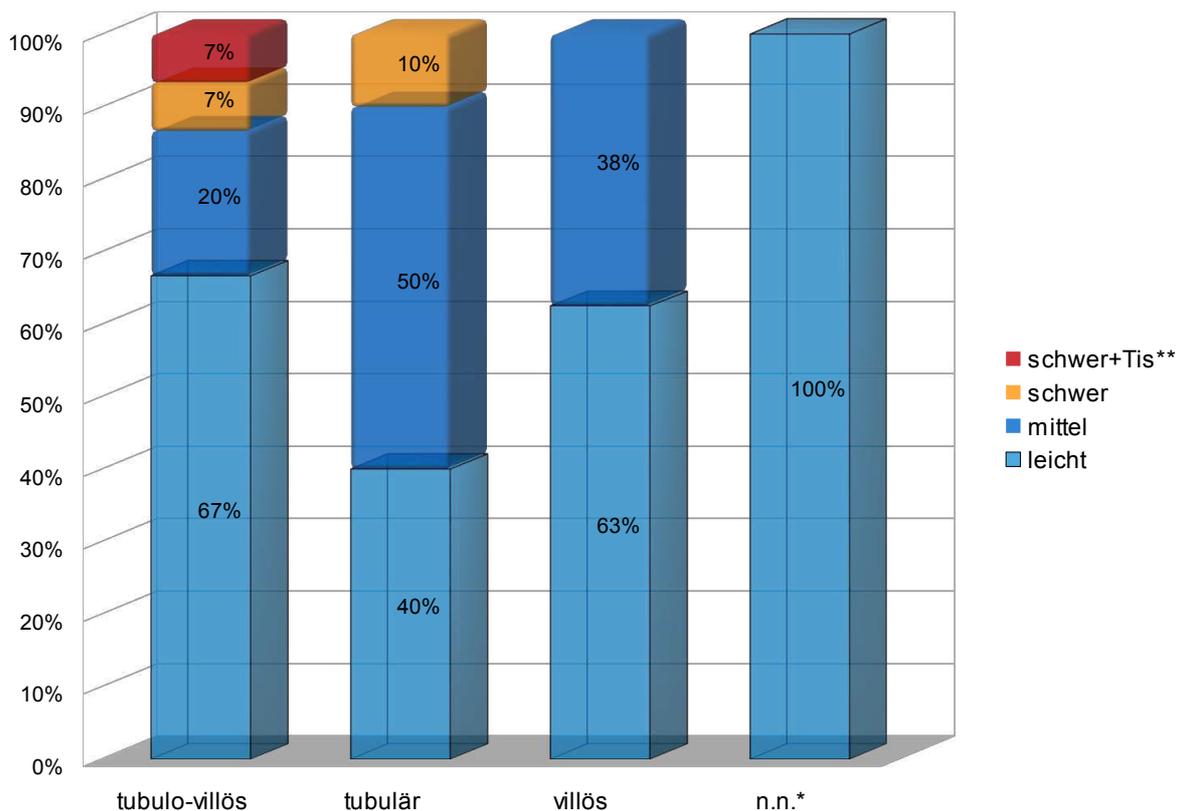


Abbildung 14: histologischer Strukturtyp und Dysplasiegrad der Adenome bei Erstdiagnose

*) nicht näher bezeichnet **) Carcinoma in situ

Im Falle der nicht näher spezifizierten Adenome wird von niedriggradiger Dysplasie ausgegangen, da Adenome per Definitionem Dysplasien darstellen.

Stattgehabte Eingriffe im Bereich der Gallenwege waren in 10 Fällen eine Cholezystektomie. Die relevante Nebendiagnosen im Bereich der ableitenden Gallenwege und der periampullären Region sind in Tabelle 15 wiedergegeben.

Tabelle 15: Nebendiagnosen*

Diagnose	Anzahl	%
Choledocholithiasis	6	17,1
FAP	2	5,7
chronische Pankreatitis	2	5,7
akute biliäre Pankreatitis	1	2,9
Pankreaspseudozyste	1	2,9
alkoholische Leberzirrhose	1	2,9
cholagiozelluläres Karzinom	1	2,9
Gastrinom des Duodenum	1	2,9

*) im Bereich der Gallenwege und der peripapillären Region

Die bei 6 Patienten vorliegenden Gallengangskonkremente, in einem Fall vergesellschaftet mit einer akuten biliären Pankreatitis, wurden im Rahmen des endoskopischen Eingriffs mitbehandelt. In zwei Fällen war ein Familiäres Adenomatöses Polyposis-Syndrom (FAP) bekannt und in einem Fall war ein cholangiozelluläres Karzinom diagnostiziert worden, klinisch im Stadium Bismuth III. Zwei Patienten litten an einer chronischen Pankreatitis, in einem der Fälle bedingt durch das Papillenadenom, im zweiten Fall äthyltoxischer Genese bei gleichzeitiger Steatosis hepatis. Zwei Patienten wiesen eine Pankreaspseudozyste auf, einer davon zusätzlich eine alkoholische Leberzirrhose.

Im Beobachtungszeitraum traten bei zwei Patienten ein Gastrinom des Duodenum und ein Leiomyom des Magens neu auf. Ein weiterer Patient erkrankte im Verlauf an einem Prostatakarzinom. Während des Follow up verstarben 9 Patienten, davon drei an den Folgen eines Adenokarzinoms der Vater'schen Papille auf dem Boden eines Papillenadenoms. Ein weiterer Patient starb an den Folgen eines lokal rezidierten Klatskintumors (Stadium III nach Bismuth und Corlette) nach erfolgter Radio-Chemotherapie. Ein Patient erlag einem ossär metastasierten Prostatakarzinom. Ein Patient mit FAP erhielt eine Pankreatoduodenektomie nach Whipple zur Therapie eines Adenomrezidivs. Er verstarb nach Massentransfusion und einem Revisionseingriff wegen Nachblutungen an Sepsis und Multiorganversagen. In einem weiteren Fall war eine dekompensierte Leberzirrhose, klinisch Child B, Todesursache. Ein Patient verstarb an den Folgen einer alkoholinduzierten chronischen Pankreatitis und eine weitere Patientin an dekompensierter Herzinsuffizienz.

6.2.2 Endoskopische Abtragung der Papillenadenome

Die Therapie der Papillenadenome erfolgte im Median 37 Tage (7-770d) nach histologisch gesicherter Erstdiagnose. Bei 25 der 35 Patienten wurde eine endoskopische Papillektomie durchgeführt. Die Abtragung erfolgte in 19 Fällen in toto (76%) und in sechs Fällen (24%) in mehreren Portionen ("piecemeal"). Dabei betrug die Größe der Läsionen im Median 1 cm bei En-Bloc- und 1,5 cm bei Piecemeal-Resektionen.

Bei jeweils einer Piecemeal- und einer En-bloc-Abtragung (5,7%) erfolgte zusätzlich eine Verödung der Abtragungsstelle mittels Argon-Plasma-Koagulation (APC). (s. Tabelle 16)

Tabelle 16: Endoskopische Papillektomie

Technik der Papillektomie	Anzahl	%
En-bloc-Resektion	18	72
En-bloc-Resektion + APC	1	4
Piecemeal-Abtragung	5	20
Piecemeal-Abtragung + APC	1	4
Papillektomien gesamt	25	100

Die Einlage von Stents in den D. choledochus oder D. pancreaticus erfolgte bei nicht ausreichender Drainage vor oder nach der endoskopischen Papillektomie. Tabelle 17 zeigt die im Rahmen der endoskopischen Adenomabtragung eingebrachten Stents bei 14 Patienten.

Tabelle 17: Drainage mittels Stents im Rahmen der Papillektomie

Anzahl Patienten	Ductus choledochus	Ductus pancreaticus
8	-	7 F
2	-	5 F
1	7 F	7 F
1	10 F	7 F
1	11,5 F	-
1	3 x 10 F	-

Bei einem Patienten erfolgte eine palliative Versorgung mit Gallengangstents (7 F+ 10 F) nach alleiniger APC-Therapie. Diese erfolgte wegen schlechten Allgemeinzustands bei bekanntem Gallengangskarzinom.

Bei drei der 35 Patienten (8,6%) erfolgte die Adenomabtragung mittels chirurgischer Papillenexzision und in 6 Fällen (17,1%) wurde eine Pankreatikoduodenektomie durchgeführt. Fünf dieser Patienten erhielten eine Operation nach Whipple, da eine endoskopische Papillektomie aufgrund der Größe (>3,5cm) und Lokalisation des Adenoms mit Einwachsen in die Ampulla hepatopancreatica nicht möglich war. In einem Fall wurde aufgrund eines „Carcinoma in situ“ auf dem Boden eines Adenoms mit schweren Epitheldysplasien eine modifizierte pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie nach Traverso-Longmire durchgeführt.

6.2.3 Erfolgs- und Komplikationsrate der endoskopischen Therapie

Die endoskopische Papillektomie war in 21 der 25 Fälle (84%) erfolgreich, d.h. es wurden keine Residuen berichtet und die Patienten blieben innerhalb des Beobachtungszeitraumes rezidivfrei. (Abbildung 15)

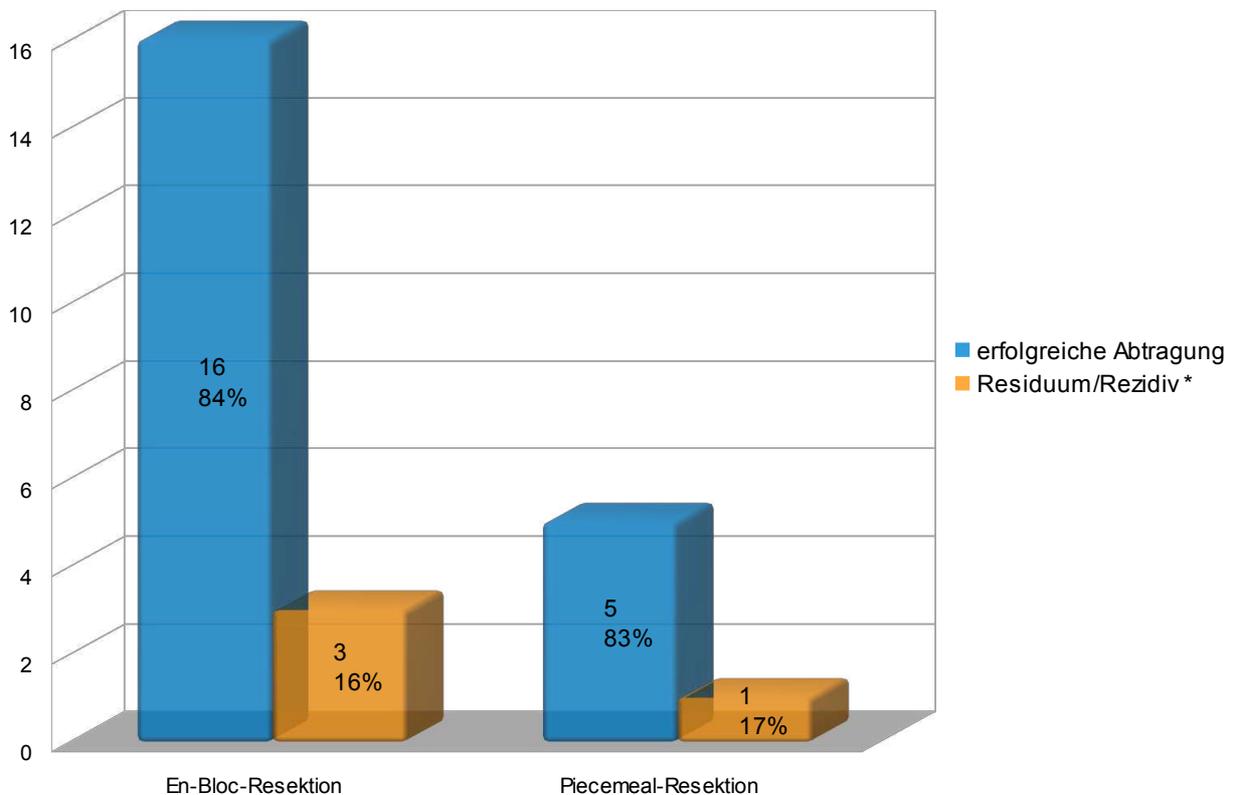


Abbildung 15: Erfolgsrate der endoskopischen Papillektomie

*) davon nach 1 En-Bloc-Resektion mit APC & 1 Piecemeal-Resektion mit APC

In vier der 25 Fälle (16%) wurde nach 429 Tagen im Median (248-713 Tage) das Wiederauftreten des histologisch gleichen Typs beobachtet. In je einem Fall nach En-Bloc- bzw. Piecemeal-Resektion mit zusätzlicher APC-Verödung des Restgewebes.

An Komplikationen traten in zwei Fällen (8%) eine leichte Pankreatitis auf, dabei in einem Fall ohne Einlage eines prophylaktischen Pankreasgangstent. In einem weiteren Fall nach erfolgter Stentversorgung des Ductus pancreaticus bei chronisch rezidivierenden Episoden einer akuten Pankreatitis in der Vorgeschichte. Bei einem Patienten (4%) trat eine leichte arterielle Sickerblutung nach Papillektomie auf, welche im Rahmen des gleichen Eingriffs durch Applikation von 20 ml Suprarenin (1:10000) behandelt wurde. Es waren keine Bluttransfusionen oder weitere Interventionen notwendig. Perforationen, Cholangitis oder Sepsis als Komplikationen des endoskopischen Eingriffes wurden nicht beobachtet. Kein Patient musste in Folge des Eingriffes intensivmedizinisch behandelt werden. Die akuten Komplikationen wurden in ihrer Schwere nach den "consensus criteria" von Cotton et al.¹⁸⁷ bewertet. (s. Tabelle 18)

Tabelle 18: Akute Komplikationen der Endoskopischen Papillektomie

Art der Komplikation*	Anzahl	%
Pankreatitis	2	8
leichte Pankreatitis	2	8
Blutung	1	4
leichte Blutung	1	4
Perforation	-	-
Cholangitis	-	-
intensivmedizinische Behandlung in Folge des Eingriffs	-	-
Tod in Folge des Eingriffs	-	-
Komplikationsrate gesamt	4	16
Papillektomien gesamt	25	100

*) Einteilung der akuten Komplikationen nach den „consensus criteria“ von Cotton et al.¹⁸⁷

An Langzeitkomplikationen entwickelte eine Patientin (4%) eine narbige Papillenstenose, die zu rezidivierenden Pankreatitiden führte. Diese trat 72 Monate nach erfolgter endoskopischer Adenomabtragung und Behandlung eines Rezidivs mittels erneuter frustraner endoskopischer Therapie und darauffolgender lokaler chirurgischer Resektion auf.

6.2.4 Langzeitverlauf

Im Rahmen des Langzeit-Follow up über im Median 113 (46-250) Monate wurde bei neun der 35 Patienten (22,9%) ein Rezidiv der behandelten Papillenneoplasie festgestellt. Diese traten im Median nach 24 (2-94) Monaten auf. In fünf Fällen (62,5%) lag histologisch ein tubulo-villöses und in zwei Fällen (25%) ein tubuläres Adenom vor. In einem Fall (12,5%) wurde ein, auf dem Boden eines tubulo-villösen Adenoms gewachsenes, tubulo-papilläres Adenokarzinom diagnostiziert. Die Rezidive traten in drei Fällen nach chirurgischer Papillenexzision, in vier Fällen nach endoskopischer Papillektomie und in einem Fall nach APC-Therapie auf. (Tabelle 19)

Tabelle 19: Rezidive von Papillenadenomen

Histologische Klassifikation des Papillenadenoms	Art der Therapie	Dauer bis Rezidiv (Mo)
tubulär	chirurgische Papillenexzision	72
tubulär	chirurgische Papillenexzision	25
tubulo-villös	chirurgische Papillenexzision	94
tubulo-villös	endoskopische Papillektomie	10
tubulär	endoskopische Papillektomie	24*
tubulo-villös	endoskopische Papillektomie	19
villös	endoskopische Papillektomie	8
tubulo-villös	APC	32
Tubulo-villös + Adenokarzinom (tubulo-papillär;G2)	Whipple-OP; R0	49

*) bei Familiärer Polyposis Coli (FAP)

Bei den mittels transduodenaler Papillenexzision behandelten Adenomen wurde in einem Fall ein tubuläres Adenom nach 2145 Tagen längerfristig frustran mittels Nd:YAG-Laser behandelt und erneut lokal chirurgisch abgetragen. Da maligne Zellen im Resektat enthalten waren, wurde eine Operation nach Kausch-Whipple durchgeführt.

In zwei Fällen wurden die Rezidive 25 und 94 Monaten nach chirurgischer Papillenexzision festgestellt. Erstes wurde endoskopisch abgetragen. Nach erneutem Rezidiv erfolgte eine Whipple-Operation. Im zweiten Fall wurde langfristig eine frustrane APC-Therapie durchgeführt und nach erneuter lokaler chirurgischer Abtragung Rezidivfreiheit erreicht.

In einem Fall waren nach endoskopischer En-bloc-Resektion noch makroskopisch Reste eines tubulo-villösen Adenoms festgestellt worden, die aufgrund einer postinterventionellen Blutung nicht entfernt werden konnten. Die histologische Aufarbeitung des Präparates ergab schwergradige Epitheldysplasie mit Übergang in ein tubuläres Adenokarzinom entdeckt. Dies wurde, aufgrund des schlechten Zustands der Patientin mit Z.n. Apoplex, endoskopisch abgetragen und mit Stents versorgt. In einer Kontrollendoskopie nach 10 Monaten wurde makroskopisch erneut eine Gewebsveränderung festgestellt, welche histologisch als tubulo-villöses Adenom klassifiziert wurde. Es erfolgte eine Papillektomie. Später auftretende Rezidive wurden mittels APC behandelt. Die Patientin verstarb 146 Monate nach Erstdiagnose an dekompensierter Herzinsuffizienz.

In einem weiteren Fall wurde wegen Verdacht auf Malignität bei FAP ein Rezidiv 24 Monate nach endoskopischer Papillektomie mittels einer modifizierten Pankreatikoduodenektomie nach Traverso behandelt. Im OP-Resektat fand sich Gewebe des bekannten tubulären Adenoms. Der Patient verstarb 38 Monate nach Erstdiagnose an Multorganversagen im Rahmen einer postoperativen Sepsis nach Revisionseingriff und Massentransfusion bei Nachblutungen.

Bei einer Patientin trat 557 Tage nach endoskopischer Abtragung ein Rezidiv eines tubulo-villösen Adenoms auf. Dieses wurde nach erfolgloser Abtragung mittels "Hot-Biopsy-Zange" lokal chirurgisch behandelt. Nach Ausbildung einer narbigen Papillenstenose mit rezidivierenden Pankreatitiden erfolgte eine Duodenumsegmentresektion.

Eine weitere Patientin erhielt wegen eines villösen Adenoms eine endoskopische Papillektomie. Nach 18 Monaten rezidierte die Läsion und wurde in einer weiteren endoskopischen Sitzung abgetragen. Die Patientin war seither rezidivfrei.

Einem Patienten wurde, aufgrund seiner kardiovaskulären Begleiterkrankungen (koronare Herzerkrankung und Herzinsuffizienz), ein tubulo-villöses Adenom mit einer Argon-Plasma-Koagulation verödet. Es erfolgte prophylaktische Stenteinlage. Bei Rezidiv und maligner Transformation nach 3 Monaten erfolgte wegen Inoperabilität eine palliative Therapie mit einem Metallstents. Der Patient verstarb 20 Monate nach Erstdiagnose.

Ein weiterer Patient wurde zur Behandlung einer, bei einem tubulo-villösen Adenom bestehenden, chronisch-nekrotisierenden Pankreatitis einbestellt. Nach Nekrosektomie im Bereich der Cauda pancreatica wurde durch eine erneuten Biopsie des Adenoms der Übergang in ein Adenokarzinom diagnostiziert. Es erfolgte nach Besserung eine Pankreatoduodenektomie nach Kausch-Whipple zur Exzision des Papillenadenoms. Im OP-Präparat wurde histologisch eine R0-Resektion bestätigt. Während der Tumornachsorge wurde nach 49 Monaten ein Lokalrezidiv in der Anastomosenregion und Leberfiliae in den Segmenten IV und VI festgestellt. Bei als austherapiert geltendem Befund erfolgte eine nicht näher bekannte, alternative Tumorthherapie. Der Patient verstarb in Folge rezidivierender Cholangitiden bei Cholestase 111 Monate nach Erstdiagnose.

6.2.5 Zunahme der Dysplasie und maligne Transformation

Zwischen der histologischen Erstdiagnose an Biopsaten und der feingeweblichen Aufarbeitung von Papillektomie- und Operationspräparaten der entfernten Adenome und Rezidive wurden Zunahmen der Dysplasie bis hin zu einer malignen Transformation im Sinne einer Adenom-Karzinom-Sequenz festgestellt. Eine Progression des Dysplasigrades ist in vier von 35 Fällen (11%) nach einem Median von 42 (4-103) Monaten aufgetreten. Diese erfolgte in einem Fall eines tubulären Adenoms innerhalb von 103 Monaten von geringer zu mäßiger Dysplasie. Bei einem weiteren tubulären Adenom hat der Atypiegrad nach 23 Monaten von mäßig auf schwer zugenommen. Zwei tubulo-villösen Adenomen zeigten nach 4 bzw. 60 Monaten eine Progression von leichtgradiger zu fokal schwergradiger Dysplasie. (Tabelle 20)

Tabelle 20: Progression der Dysplasie von Papillenadenomen

Änderung Dysplasiegrad	Strukturtyp Adenom		
	tubulär	villös	tubulo-villös
gering → mäßig	1	1	-
mäßig → schwer	1	-	1
gering → schwer	-	-	2

Ein malignes Geschehen auf dem Boden des diagnostizierten Papillenadenoms wurde nach einer medianen Dauer von 3 (1-40) Monaten in 7 Fällen (20%) festgestellt. (Tabelle 21) Davon wurde in fünf Präparaten eines tubulo-villösen Adenoms fokal der Übergang in ein Adenokarzinom diagnostiziert. Auf dem Boden eines villösen Adenoms traten 3 Monate nach Erstdiagnose Anteile eines Adenokarzinoms der Papilla vateri auf. In einem weiteren Präparat eines villöses Adenomes wurde 8 Monate nach Erstdiagnose in der histologischen Aufarbeitung ein Somatostatin- und Alpha-HCG-positiver neuroendokriner Tumor mit Anteilen von Adenomyomatose in der Tiefe diagnostiziert. Drei Patienten verstarben an den Folgen eines Karzinoms der Papilla vateri 20 Monate, 111 Monate und 71 Monate nach Erstdiagnose.

Tabelle 21: Maligne Transformation von Papillenadenomen

Histologische Klassifikation Papillenadenom	Diagnose Malignom* auf dem Boden eines Adenoms	Dauer bis maligne Transformation (mo)
tubulo-villös	Adenokarzinom	40
villös	Neuroendokriner Tumor (Somatostatin+, α HCG+)	8
tubulo-villös	Adenokarzinom (tubulo-papillär)	5
villös	Adenokarzinom	3
tubulo-villös	Adenokarzinom	3
tubulo-villös	Adenokarzinom	2
tubulo-villös	Adenokarzinom (tubulär)	1

*) anhand Papillektomie- und OP-Präparaten

7 Diskussion

7.1 Transpankreatische Precut-Sphinkterotomie als Technik bei schwieriger Gallengangsintubation.

Neben den direkten Folgen einer Gallengangsobstruktion geht auch die Cholestase selbst mit Komplikationen einher. Obstruktionen der Gallenwege können durch Abflussbehinderung und Rückstau der Galle zu Leberzellschädigung und zum Übertritt ausscheidungspflichtiger Substanzen in Blut und Gewebe führen. Zudem hat der Wegfall der Gallesekretion negative Auswirkungen auf den Stoffwechsel und die Immunabwehr des Darms und kann bei einer Keimbesiedlung der sonst sterilen Galle septische Komplikationen nach sich ziehen. Bei Obstruktionen der Gallenwege ist die ursächliche Beseitigung des Abflusshindernisses essentiell. Dies gilt vor allem für maligne Erkrankungen aufgrund der direkten Auswirkungen (z.B. lokal destruierendes Wachstum, Metastasierung, etc.) und der indirekten Folgen von Karzinomen (z.B. paraneoplastische Syndrome, Tumorkachexie, u.a.). Ist eine Beseitigung der Ursache nicht möglich (fortgeschrittene Karzinome, Infektionen, Begleiterkrankungen, Allgemeinzustand des Patienten, u.a.), steht aufgrund der ernsthaften, potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen die Entlastung im Vordergrund.

Die endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatografie war ursprünglich als diagnostisches Verfahren eingesetzt worden. Mit Einführung der Sphinkterotomie, der Entwicklung diverser Instrumente und dem Einsatz von Stents wurde die ERCP auch zu einem therapeutischen Instrument. In der Hand erfahrener Untersucher führt die therapeutische ERCP in über 90% der Fälle zum Erfolg.²³³

In einigen Fällen bleibt die Gallengangsintubation mittels ERCP und EPT jedoch frustan. Ursachen können Zustände nach operativen Eingriffen, anatomische Variationen und entzündliche, narbige oder neoplastische Stenosen sein. Die Fortsetzung herkömmlicher Intubationsversuche ist allerdings anspruchsvoll und zeitfordernd und darüberhinaus mit einem signifikant höheren Risiko für die Entwicklung einer akuten, postinterventionellen Pankreatitis und anderer Komplikationen behaftet.^{199 200 194} Für solche Fälle existieren inzwischen eine Vielzahl von Techniken als Alternative, um die Kanülierung des Gallengangs zu erreichen und eine perkutane transhepatische Drainage oder einen offenen Eingriff mit den damit verbundenen Risiken zu vermeiden. Die Notwendigkeit einer Anwendung dieser, als „Precut-Sphincterotomy“ bezeichneten Verfahren, variiert stark (bis

zu 36% der Fälle²³²). Neben der Expertise und Erfahrung des Untersuchers ist dies auch von der zugrunde liegenden Erkrankung und den anatomischen Gegebenheiten abhängig.²³⁴ Linder und Söderlund¹⁹⁸ beispielsweise beobachteten eine häufigere Anwendung von Precut-Verfahren bei Gallengangsobstruktionen maligner Genese, als bei Patienten mit Choledocholithiasis. Ebenso war der Bedarf einer Precut-Papillotomie größer bei abnormer Anatomie der Papilla Vateri und bei Duodenalstenose.

Precut-Verfahren, allen voran die am häufigsten benutzte Nadelmesser-Papillotomie, führen, angewendet durch erfahrenen Untersucher, in hohem Maße zum Erfolg. Die meisten Daten beruhen auf retrospektiven Analysen mit unterschiedlichen Indikationsstellungen, Patientencharakteristika und Untersuchern. Es werden Gesamterfolgsraten von 77% bis 98% berichtet.^{189 197 202 235 236 237 238} Dabei ist nicht in allen Untersuchungen die Anzahl der Versuche angegeben. Die erfolgreiche Kanülierung gelang Huibregtse und Mitarbeitern²⁰² bei der Erstuntersuchung in 53% der Fälle. Nach einer zweiten Untersuchung war die Gallengangsintubation in 84% erfolgreich und nach drei und mehr Versuchen lag die Erfolgsrate bei 91%. Das Gros der Untersuchungen der Nadelmesser-Sphinkterotomie beschreibt sehr uneinheitliche Komplikationsraten zwischen 2,5% und 17,7%, wobei Pankreatitiden und Blutungen die häufigsten Komplikationen darstellten. Diese liegen in ihrer Gesamtheit jedoch höher als bei einer Standard-Sphinkterotomie. Multizentrische Studien und eine Meta-Analyse identifizierten die Nadelmesser-Papillotomie zudem als einen unabhängigen Risikofaktor für Komplikationen, speziell für die akute postinterventionelle Pankreatitis.^{189 190 191 194}

Darauf hin erfolgte eine Modifikation dieser Technik mit einem Pankreasgangstent, der während des Precut als Führungshilfe dient und nach dem Eingriff belassen wird. Nach Sherman et al.²⁰³ führt dies zu einer signifikanten Reduktion von post-ERCP-Pankreatitiden. Gleichzeitig wurden neue Precut-Techniken beschrieben, die sich oft an der Nadelmesser-Sphinkterotomie orientieren. Die suprapapilläre Fistulotomie bezeichnet durch eine Punktion mittels Nadelmesser die Schaffung eines künstlichen Zugangs zum Gallengang, welcher dann bis zur Papillenöffnung erweitert wird.²⁰⁷ Auch bei der von Hashiba und Kollegen beschriebenen „suprapapillary blunt dissection“ erfolgt mit einem Nadelmesser eine längliche Inzision kranial der Papille. Diese wird mit einer Endoskopiezange und Tupfer stumpf freipräpariert und mit dem Nadelmesser zur papillenöffnung hin erweitert. Erfolgreich angewandt wurde sie in 48 Fällen, wobei eine Pankreatitis als Komplikation in 8% der Fälle beobachtet wurde.²⁰⁹ Ähnlich funktioniert die von Burdick et al.²⁰⁶ beschriebene Intramurale Inzision, bei der mit einem Führungsdraht eine Gallengangsfistel geschaffen wird. Über diesen erfolgt der Schnitt mittels Papillotom

in Richtung der Papillenöffnung. Neben dem erfolgreichen Einsatz des Prototyps einer Endoskopie-Schere in 8 von 12 Fällen²¹⁰, wurde als radikale Möglichkeit, die Gallengangskanülierung zu erreichen, eine Papillektomie beschrieben. Diese führte bei 10 Patienten zum Erfolg, wobei in 10% der Fälle eine signifikante Blutung auftrat.²¹¹

In der Literatur gibt es nur wenige vergleichende Studien einzelner Precut-Techniken untereinander. Dabei ist die Inzidenz schwererer postprozeduraler Pankreatitiden nach einer Nadelmesser-Papillotomie ohne Pankreasgangstent erhöht.^{189 190 191} Eine multizentrische Studie von Mavrogiannis und Mitarbeitern²³⁹ ergab auch eine höhere Rate an Perforationen im Vergleich zu einer Fistulotomie. Diese weist auch eine geringere Rate an akuten postprozeduralen Pankreatitiden auf, wobei die der Gesamtkomplikationen und der erfolgreichen primären Gallengangsentubationen vergleichbar ist. Der prospektive Vergleich zweier Variationen der Nadelmesser-Precut-Papillotomie (von proximal der Papille zur Öffnung hin oder traditionell vom Ostium in Richtung 11- oder 12 Uhr) ergab keine wesentlichen Unterschiede bezüglich Erfolgs- und Komplikationsraten.²⁴⁰

Beim zweiten großen Ansatz einer Technik zur Precut-Papillotomie erfolgt der Zugang über den Ductus pancreaticus. Über einen Schnitt in das Papillendach bzw. bei Vorliegen des septierten Typs der Ampulla hepatopancreatica durch das Septum wird der Gallengang eröffnet. Von Binmöller et al. wurde dieser Ansatz mit einem speziellen Traktionssphinkterotom als „papillary roof incision“ 1996 veröffentlicht.²⁰⁴ Ein weiterer, als transpankreatischer Precut bezeichneter Zugang wurde von John S. Goff bereits 1995 mit einem Standard-Papillotom beschrieben.²⁰⁵ Für diese Technik gibt es nur wenige, relativ heterogene Studien. Die erste größere Serie von Goff²³² ergab mit 1,96% eine sehr geringe Komplikationsrate, insgesamt ohne einen Fall einer Post-ERCP-Pankreatitis. Diese erscheint im Vergleich mit den anderen Studien unverhältnismäßig gering und ist durch die begrenzte Anzahl von 51 Patienten nicht sehr aussagekräftig.

Akashi et al.²⁴¹ beschreiben den transpankreatischen Zugang bei 172 Patienten mit einer Erfolgsrate von annähernd 95% bei einer Gesamtkomplikationsrate von 9,9% (akute Pankreatitiden in 5,8% der Fälle) im Vergleich zu der einer Standard-Papillotomie (0,8% bei 1770 Untersuchungen). Dabei wurde der transpankreatische Precut allerdings ohne Hilfe eines Führungsdrahtes und bei Bedarf mit Hilfe eines Precut-Papillotoms durchgeführt.

Ähnlich der Technik von Akashi, beschreiben auch Kapetanos und Mitarbeiter²⁴² einen Precut über den Ductus pancreaticus mittels Standard-Papillotom. Der hydrophile Führungsdraht wurde dabei während des Schnittes zurückgezogen. In insgesamt 40 Fällen wird eine Erfolgsrate von 75% und eine Komplikationsrate von 5,9% angegeben. Die 15 Nadelmesser-Precut-Papillotomien ohne Pankreasgangstent als Führungshilfe

hatten im Vergleich in 13,3% Komplikationen zur Folge. Dabei sind Nadelmesser- oder transpankreatischer Precut nach der Präferenz des Untersuchers ausgewählt worden und die Anzahl der Sondierungen des Pankreasganges mit dem Führungsdraht lag im Durchschnitt bei über acht bzw. über zehn Versuchen.

Halttunen und Kollegen²⁴³ führten bei 351 Patienten einen transpankreatischen Precut über einen Führungsdraht aus und verglichen die Ergebnisse mit 178 Nadelmesser-Precut-Papillotomien. Eine erfolgreiche Intubation wurde in 97,3% der Fälle erreicht, davon allerdings in 108 Fällen mit dem ergänzenden Einsatz eines Nadelmessers zur Erweiterung des Schnittes. Für die Auswertung sind die relevanten klinischen Daten von nur 262 der 351 Patienten aus der Pankreas-Precut-Gruppe verfügbar gewesen. Post-ERCP-Pankreatitiden wurden in 8,8% der Fälle beobachtet, Blutungen bei 1,6%. Die Nadelmesser-Sphinkterotomie erfolgte ohne Stent, sowie in Fällen, bei denen sich der Draht nicht in den Ductus pancreaticus einführen ließ und eine transpankreatische Precut-Sphinkterotomie somit nicht möglich war. Desweiteren erfolgte ein Nadelmesser-Precut bei in der Papille impaktierten Steinen und ergab eine Erfolgsrate von insgesamt 71,3%. Die Auswertung der Daten von 157 der 178 Patienten ergab eine Komplikationsrate von 10,5% für die Nadelmesser-Papillotomie.

Die letzte und weiter oben genannte Studien waren zudem nicht randomisiert und die Indikation und die Ausführung der einzelnen Techniken nicht standardisiert, was einen Vergleich der Techniken im Hinblick auf Erfolg und Komplikationshäufigkeit, sowie eine Gegenüberstellung mit anderen Untersuchungen erschwert. Eine prospektive Untersuchung der transpankreatischen Papillotomie von Kahaleh et al.²⁴⁴ gibt eine primär erfolgreiche Gallengangsintubation in 85% der 116 untersuchten Fälle an bei einer Komplikationsrate von 12%. Dabei wurden Pankreatitiden in 8% und Blutungen in 2,4% beobachtet, aber auch in 2 Fällen (1,7%) eine Perforation ins Retroperitoneum.

Die vorliegende, eigene Arbeit ergab nach Auswertung der Daten der TPS eine Komplikationsrate von insgesamt 11% und ist vergleichbar mit den der vorhandenen Untersuchungen. Die Rate an post-ERCP-Pankreatitiden ist dennoch mit 5,8% nicht gering. Der Einsatz eines Führungsdrahtes im D. pancreaticus wurde bereits in Studien bei schwieriger Gallengangsintubation beschrieben. Durch eine Stabilisierung der anatomischen Verhältnisse im Bereich der Ausführungsgänge vermutete man neben einer erleichterten Sondierung auch einen verbesserten Abfluss. Die Ergebnisse im Hinblick auf ein evtl. erhöhtes Pankreatitisrisiko sind jedoch sehr uneinheitlich.^{245 246} In der eigenen Untersuchung kann für den Einsatz eines Drahtes als Orientierungshilfe im Ductus pancreaticus und für eine zurückhaltende Kontrastmittelapplikation in den Pankreasgang

kein relevanter Einfluss auf die Rate an postinterventionellen Pankreatitiden nachgewiesen werden. Es erfolgte allerdings auch keine Anlage eines prophylaktischen Pankreasgangstents, welcher nach ERCP mit Sphinkterotomie nachweislich eine Verminderte Inzidenz einer akuten Pankreatitis bedingte.^{247 248} Auch im Fall einer schwierigen Gallengangsentubation wurden bei hoher Erfolgsrate nur in 5% der Fälle leichte, post-prozedurale Pankreatitiden beobachtet.²⁴⁹ Dagegen scheint der Einsatz eines Führungsdrahtes durch eine bessere Orientierung und somit Bestimmung von Richtung und Tiefe des Schnittes, auch bei eingeschränkten direkten Sichtverhältnissen, die Gefahren einer Perforation verringern zu können. In der von uns durchgeführten Studie konnte diese in keinem der 108 Fälle festgestellt werden. Die Erfolgsrate ist zudem mit 94,5% im Vergleich mit anderen Untersuchungen relativ hoch. Dies gilt auch im Hinblick auf die Indikation, welche in fast 60% eine Obstruktion maligner Genese war. Diese bringt, im Gegensatz zur Choledocholithiasis, neben dementsprechend erschwerten Untersuchungsbedingungen oft einen eingeschränkten Allgemeinzustand des Patienten mit sich.

Diese Ergebnisse sind jedoch die eines spezialisierten Endoskopie-Zentrums einer Universitätsklinik, wie dem Klinikum München Rechts der Isar, mit zusätzlichen, schwerer bewertbaren Einflussfaktoren, wie einer entsprechenden Erfahrung der Untersucher und einer relativ häufigeren Indikation einer Precut-Papillotomie. Die Erfahrung von Untersuchern mit einem hohen Pensum an Prozeduren drückt sich bei der therapeutischen ERCP generell in einer höheren Erfolgsrate und einer geringeren Rate an schweren Komplikationen, sowie der Komplikationsrate insgesamt aus.^{250 251} Eine Studie von Vandervoort et al.²⁵³ lässt diesen Zusammenhang auch für Precut-Techniken vermuten. Weniger geübte Untersucher erzielen demnach mit Precut-Papillotomien häufiger Komplikationen und eine geringere Erfolgsrate. Die Frage nach dem Einfluss der o.g. Faktoren stellt sich hier ebenso, wie die einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der transpankreatischen Precut-Sphinkterotomie auf andere Zentren. Trotz der erzielten Erfolgsrate muss zudem auch die Vertretbarkeit der Risiken abgewogen werden. Dies gilt für die Indikationsstellung, aber auch im Hinblick auf alternative Therapieoptionen, wie der perkutanen transhepatischen Gallengangsdrainage und der Chirurgie.

Betrachtet man, soweit vergleichbar, die oben dargestellten Ergebnisse der alternativen Precut-Techniken, vor allem der häufig angewandten „Freihand“-Nadelmesser-Technik und die Risiken einer fortgesetzten, konventionellen Untersuchung, so kann die TPS als eine relativ sichere Technik mit zwar nicht unerheblichen, aber vertretbaren Komplikationen bei Patienten mit schwieriger Gallengangskanülierung bezeichnet werden.

Dabei ist die postinterventionelle Pankreatitis mit 5,6% die häufigste Komplikation. Auslösende Faktoren sind hauptsächlich mechanischer, aber auch chemischer und enzymatischer Natur. Pathogenetisch führt eine Sekretionsblockade (z.B. im Rahmen einer Abflussbehinderung) zu einer Akkumulation von Zymogen-Granula in den Azinuszellen. Durch Fusion von Lysozymen und Zymogenen in großen Zytoplasmavakuolen und letztlich einer Enzymaktivierung kommt es zu akutem intrazellulären Schaden und in kurzer Zeit zur Organschädigung.²⁵² Die Implantation von Stents in den Pankreasgang erweist sich dabei in Studien als wirksame präventive Maßnahme. Eine Metaanalyse von Singh et al.²⁵⁰ zeigt eine signifikante Risikoreduktion durch die prophylaktische Einlage eines Pankreasgangstents im Rahmen einer ERCP mit EPT. Fogel und Kollegen¹⁵¹ stellten bei Sphinkter-Oddi-Dysfunktion geringere Raten an Pankreatitiden nach Stentimplantation in den Pankreasgang fest. Goldberg und Mitarbeiter²⁵² benutzten Stents im Ductus pancreaticus um die Intubation des Gallengangs in schwierigen Fällen zu erleichtern und stellten in 5,1% eine milde Pankreatitis fest. Bei schwieriger Gallengangskanülierung wird die Precut-Papillotomie mit dem Nadelmesser zunehmend mit einem Pankreasgangstent als Führungshilfe durchgeführt. Nach Sherman et al.²⁵³ sinkt das Pankreatitisrisiko signifikant wenn der implantierte Stent nach der Untersuchung belassen wird. Bei der transpankreatischen Precut-Sphinkterotomie wäre die Einbringung eines Stents als präventive Maßnahme und eventuelle Führungshilfe denkbar. Hookey und Mitarbeiter²⁵⁴ untersuchten in einer retrospektiven Analyse von 572 pankreatischen Sphinkterotomien mögliche Risikofaktoren für eine postinterventionelle Pankreatitis. Dabei wurde die Technik allerdings nur in 29 Fällen, wie von Kahaleh et al.¹⁸⁵ beschrieben, als Precut-Technik genutzt. Weibliches Geschlecht als Faktor scheint dabei mit einem höherem Risiko verbunden zu sein. Ein erhöhtes CRP im Serum, das Vorliegen von Pankreasgangkonkrementen, eine alleinige Inzision der Major-Papille und eine Pankreasgang-Drainage mittels Naso-biliär-Sonde oder Stent gehen dagegen mit einem verminderten Risiko einer Pankreatitis einher. Mit dem Verzicht auf Kontrastmittelinstitutionen in den Ductus pancreaticus und dem Einsatz eines hydrophilen Führungsdrahts lässt dies eine Risikoreduktion für akute postinterventionelle Pankreatitiden vermuten. Diese Hypothese muss jedoch, möglichst durch prospektive und randomisierte Untersuchungen bestätigt werden.

7.2 Langzeit-Follow-Up von benignen und malignen Veränderungen der Papilla Vateri

Auch neoplastische Veränderungen der Papilla Vateri können durch Obstruktion zu Cholestase führen. Ein Ikterus ist dabei meist der erste und nicht selten auch einzige Hinweis für ein benignes oder malignes Geschehen in der periampullären Region. Zusätzlich zu den direkten Auswirkungen einer Papillenstenose besteht bei Adenomen grundsätzlich das Risiko einer malignen Transformation. Dabei wird inzwischen, wie im Kolon auch, von einer Adenom-Karzinom-Sequenz ausgegangen. Papillenkarcinome weisen demnach oft umgebend Adenomgewebe auf und in Adenomen können in vielen Fällen fokal feingewebliche Entdifferenzierungen bis hin zu einem Carcinoma in situ gefunden werden. Sobol und Cooperman⁵⁶ beispielsweise stellten in 12 von 45 Fällen (27%) eines Papillenadenomes ein Karzinom fest. Stolte und Pscherer⁷² fanden bei der Aufarbeitung von 210 Papillenkarcinomen in 31,7% der Biopsien und in 54,9% der Operationspräparate Adenomanteile. Kaiser und Mitarbeiter²⁵⁵ untersuchten 37 Karzinome der Papilla Vateri und fanden in 24 Präparaten (65%) gleichzeitig Adenomgewebe. Kozuka et al.⁸¹ stellten in ihrer Arbeit eine Inzidenz von 81% für Karzinome umgebendes Adenomgewebe fest und Baczako und Mitarbeiter⁸² fanden nach histomorphologischer Untersuchung von 58 Papillenkarcinom-Resektaten sogar in 91,4% der Fälle Mikroadenome. Von diesen adenomatösen Strukturen zeigten 81% mittel- bis hochgradige Dysplasien. Beger und Kollegen⁸⁵ untersuchten in ihrer Studie 45 Adenome und 126 Karzinome der Papilla Vateri. Von den 45 Papillenadenomen waren letztlich 35 histologisch Adenome, davon 30 villöse Adenome der Papilla Vateri. Dabei zeigten 16,6% der villösen Adenome einen Übergang in ein Karzinom. Die restlichen zehn Präparate stellten sich als Adenomyome oder Neurinome heraus.

In der eigenen Untersuchung der vorliegenden Arbeit wurde in einem Zeitraum von im Median 42 Monaten in vier von 35 Fällen (11%) eine Zunahme des Dysplasiegrads beobachtet. In sieben Fällen (20%) der bioptisch als Papillenadenom diagnostizierten Präparaten wurde nach medianen 3 Monaten malignes Gewebe festgestellt. Die Abstände zwischen der Erstdiagnose und einer malignen Transformation waren im Minimum weniger als einen Monat und im Maximum über 40 Monate, also fast vier Jahre.

Dabei lässt sich schwer einschätzen, in welchem Fall eine Fehleinschätzung in Folge der Sensitivität und Spezifität diagnostischer Verfahren vorlag und in welchen Fällen von einer „echten“ malignen Transformation des bekannten Papillenadenoms auszugehen ist. Es ist anhand der vorhandenen Daten nicht sicher festzustellen, in welchem Zeitraum, unter

Einfluss welcher Faktoren und mit welcher relativen Häufigkeit sich eine „maligne Entartung“ also eine Entdifferenzierung im Sinne einer Adenom-Karzinom-Sequenz vollzieht. Das hat auch Konsequenzen für die Diagnostik und Therapie. Biopsien liefern anteilig sehr geringe Mengen an Gewebe aus einer begrenzten Region einer Läsion. Anhand dieser wird eine histologische Diagnose gestellt. So können die oberflächlichen Anteile eines Adenoms mit nur geringer Dysplasie imponieren, während in tieferen Arealen hochgradig dysplastische Areale oder bereits ein Karzinom vorliegen.²⁵⁶ Ungefähr ein Drittel der Papillenbiopsien zur Abklärung einer Stenose enthalten neoplastisches Gewebe²⁵⁷ und nach histologisch gestellter Diagnose eines Adenoms findet sich in Re-Biopsien, Exzisions- oder Operationspräparaten häufig ein okkultes Karzinom. Stolte und Pscherer⁷² stellten in Nachsorgeuntersuchungen von 110 Patienten mit der primären histologischen Diagnose „Anteile eines Adenoms der Papilla Vateri“ in über 60% von 80 zweifelsfrei beurteilbaren Re-Biopsien nachträglich ein malignes Geschehen fest. Seifert et al.⁷⁷ diagnostizierten in 30% bioptisch gesicherter Papillenadenome in Operationspräparaten oder während des Follow up ein Karzinom. Ein Papillenkarcinom wird durch relativ frühzeitig auftretende Symptome häufiger in frühen Stadien festgestellt und kann oftmals noch in kurativer Intention behandelt werden. Es hat dadurch zwar eine verhältnismäßig bessere Prognose als andere Malignome der periampullären Region, dennoch bewegen sich die festgestellte 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 6% und 61%.^{59 94 95 96 97} Daher ist es essentiell, dass Adenome der Papilla Vateri möglichst frühzeitig zweifelsfrei diagnostisch gesichert und, nach sicherem Ausschluss von Malignität, komplett entfernt werden. Das gilt auch im Hinblick auf Rezidive. Daher ist eine langfristige Nachsorge mit regelmäßigen endoskopischen Untersuchungen und Biopsien angezeigt.

Benigne Veränderungen, speziell Adenome der Vater'schen Papille, sind verhältnismäßig selten und die Empfehlungen bezüglich Diagnostik, Therapie und Prognose variieren. Dies gilt auch bei Vorliegen einer genetischen Disposition. Sporadische Adenome, auch mit fokalem Adenokarzinom, können durch eine radikale Resektion mittels einer Pancreaticoduodenektomie unter Umständen komplett kurativ behandelt werden. Bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) ist jedoch weder durch eine lokale, noch durch eine radikale Resektion das Karzinomrisiko de facto auszuschalten und somit keine wirklich kurative Behandlung möglich. Dabei steht allerdings weniger das Risiko von Läsionen des Duodenums und der Papillenregion, sondern vielmehr der Abschnitte des übrigen Gastrointestinaltrakts im Vordergrund.²⁵⁸

Bei sporadischen Papillenadenomen kann die Resektion chirurgisch (lokal oder radikal) oder endoskopisch erfolgen. Die radikale Resektion neoplastischer Veränderungen der Papilla Vateri mittels Pancreaticoduodenektomie hat zwar erwartungsgemäß geringere Rezidivraten als eine lokale Exzision. Dafür geht sie jedoch mit einer hohen Morbidität (25-65%) und Mortalität (0-10%) einher.^{85 259 260 261 262 263 264 265 266} Diese sind größer, als nach transduodenaler Resektion. In einer Untersuchung von Clary et al.²⁶⁷ beispielsweise sind in 38 Fällen benigne und maligne Papillenneoplasien durch denselben Chirurgen mittels Pancreaticoduodenektomie oder lokaler Resektion behandelt worden. Dabei war die transduodenale Resektion mit wesentlich geringerer Operationsdauer (169 min gegenüber 268 min), niedrigerem Blutverlust (192 mL vs. 727mL), einer kürzeren stationären Aufenthaltsdauer (10 d im Gegensatz zu 25 d) und einer deutlich geringeren Gesamtmorbidität (29% gegenüber 78%) assoziiert. Ähnliche Ergebnisse, wie die der lokalen chirurgischen Resektion vermochten die jüngeren endoskopischen Verfahren zur Abtragung von Papillenadenomen dabei mit geringerer Invasivität zu verbinden.

Zur endoskopischen Papillektomie bei Neoplasmen der Papilla Vateri gibt es bislang keine kontrollierten, vergleichenden Studien, aber mittlerweile eine Reihe an retrospektiven Untersuchungen.^{215 217 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231} Diese haben, bis auf wenige, jedoch geringe Fallzahlen und sind aufgrund sehr unterschiedlicher Patientencharakteristika, angewendeter Techniken und Zielsetzungen nur begrenzt zu vergleichen. Die endoskopische Papillektomie wird vergleichsweise selten und meist nur an großen, spezialisierten Zentren durchgeführt. Sie weist Komplikationsraten von bis zu 15% auf. Dabei machen, nach akuten postinterventionellen Pankreatitiden (8-15%), v.a. Blutungen (2-13%) und Perforationen (0-4%) die häufigsten akuten Komplikationen dieses Eingriffs aus.^{219 223 224 225 226 227 229}

In der eigenen Untersuchung stellte vor allem die postinterventionelle akute Pankreatitis als akute Komplikation in 8% der Fälle ein Problem dar. Eine Papillotomie und das Einbringen von Pankreasgangstents erfolgte jedoch nur fakultativ bei mangelnder Drainage, und in einem der beiden Fälle klagte der Patient bereits über Episoden einer akuten Pankreatitis in der Krankengeschichte. Das Risiko einer postinterventionellen Pankreatitis war also ohnehin erhöht und das Ereignis trat trotz prophylaktischer Stenteinlage ein. Eine Blutung wurden nur in einem Fall beobachtet und konnte innerhalb des Eingriffs gestillt werden. Perforationen oder andere akute Komplikationen wurden nicht festgestellt. Das mag unter Umständen auch daran liegen, dass im Zweifel eine chirurgische Entfernung in Betracht gezogen und risikofolle endoskopische Papillektomien mit fragwürdiger Erfolgsaussicht nicht durchgeführt wurden. Die beobachtete narbige

Stenose als Spätkomplikation trat nach endoskopischer Abtragung und folgender transduodener Papillenexzision mit Sphinkteroplastie auf. Sie lässt sich daher nicht als direkte Folge der endoskopischen Papillektomie ausweisen.

Auch für die endoskopische Abtragung von Adenomen der Vater'schen Papille wird angenommen, dass die Einbringung eines Pankreasgangstents das Risiko einer Sekretionsblockade verringert und zudem Vorteile bei adjuvanten ablativen Verfahren (z.B. APC) bringt.^{219 224 226 229} Andere Autoren dagegen postulieren die Einlage eines Stents in den Ductus pancreaticus nur bei mangelnder Drainage oder einer schwierigen Kanülierung.^{222 223 268} Diese Vermutungen ließen sich bisher jedoch nicht beweisen und die Datenlage ist dürftig. Die einzige kontrollierte prospektive Studie zur präventiven Platzierung eines Stents in den Ductus pancreaticus im Rahmen einer endoskopischen Papillektomie ergab eine verminderte Inzidenz für eine postprozedurale Pankreatitis.²⁶⁹ Im Rahmen der endoskopischen Papillenabtragung erfolgte das Einbringen von Stents in den Gallengang nur bei mangelnder Drainage zur Vermeidung einer Cholangitis.^{219 223}

Pankreatische oder biliäre Papillotomien werden beschrieben, wenn die Adenomexzision zu wesentlicher Gewebeschädigung führte, um den weiteren Abfluss zu gewährleisten und gegebenenfalls die Implantation von Stents zu ermöglichen.^{219 222 228 268 269 270} Eine Modifikation der endoskopischen Entfernung von Papillenadenomen mit erweiterter Papillotomie und der Einbringung von Stents in Gallen- und Pankreasgang als präventive Maßnahme müssen untersucht werden.

Ein weiteres Problem einer lokalen Resektion von Papillenadenomen sind Rezidive, vor allem im Hinblick auf eine maligne Transformation oder vorhandene Foci von Karzinomgewebe. So wird für die transduodenale Resektion, also die chirurgische Papillektomie, eine Rezidivrate von bis zu 50% angegeben.^{76 80 259 260 267 271 272 273 274} Auch die endoskopische Papillektomie zeigt zum Teil hohe Raten an Rezidiven zwischen annähernd 5% und bis über 40%.^{219 221 224 225 226 227 228 230 231}, wobei die Definition eines Rezidives nicht einheitlich ist. Catalano et al.²²⁶ beispielsweise haben eine Abtragung auch dann als erfolgreich beschrieben, wenn innerhalb des medianen Beobachtungszeitraumes von 36 Monaten kein Rezidiv festgestellt wurde, ungeachtet der Zahl der durchgeführten Abtragungen oder auch, wenn ein Wiederauftreten der Läsion weiterhin endoskopisch behandelt werden konnte. Cheng und Mitarbeiter²²⁴ beschreiben dagegen eine erfolgreiche Abtragung bei Abwesenheit makroskopisch sichtbaren Adenomgewebes in der Kontrollendoskopie. Die festgestellte Rezidivrate der eigenen Untersuchung liegt, angenommen kein Wiederauftreten der Läsion bei kompletter Resektion nach im Median 92 Monaten, bei 16%. Ebenfalls uneinheitlich ist die Bezeichnung als Residuum oder als

Rezidiv bei Wiederauftreten der Läsion in den ersten 3 Monaten nach erfolgter Papillektomie. Dies macht die Ergebnisse untereinander schwer vergleichbar, die Rezidivrate wird aber eher hoch anzusetzen sein.

Desweiteren ist der Erfolg der endoskopischen Therapie und die Anwendung der „en-Bloc“- oder „Piecemeal“-Technik abhängig von der Größe und dem intraduktalen Wachstum der Läsion. Die meisten Autoren empfehlen die endoskopische Papillektomie bis zu einer Größe von über 4 oder 5 cm, obwohl auch die Abtragung größerer Läsionen berichtet wurde.^{223 224 229 275} Für Papillenadenome mit intraduktalem Wachstum

beschreiben Bohnacker et al. beispielsweise eine schlechtere Erfolgsrate (46% gegenüber 83%) der endoskopischen Abtragung gegenüber Adenomen ohne Einwachsen in die Ampulla hepatopancreatica und eine häufigere Indikation für eine chirurgische Therapie²³⁰

Die Indikationsstellung der Papillektomien im Rahmen der eigenen Untersuchung erfolgte nach Größe, Ausdehnung und intraduktalem Wachstum, sowie den patientenbezogenen Faktoren, wie Begleiterkrankungen oder dem Allgemeinzustand. Eine Resektion in toto war in 19 Fällen mittels endoskopischer Papillektomie erfolgreich. Über die Durchführung einer „En-Bloc“- bzw. einer „Piecemeal“-Resektion wurde während des Eingriffs entschieden. Entscheidend für die Technik der endoskopischen Papillektomie war dabei eher das Ausmaß des Wachstums in die Ampulla hepatopancreatica und anatomische Faktoren, wie z.B. die Lage der Papille innerhalb einer Schleimhautfalte, welche die Positionierung der Schlinge beeinträchtigten. Beide Techniken, sowohl die endoskopische Papillektomie im Ganzen, wie auch die in einzelnen Portionen, waren in über 80% erfolgreich und erzielten in der Folge Rezidivfreiheit. Die in toto abgetragenen Papillenadenome waren im Median nur 0,5 cm kleiner als die in „piecemeal“-Technik entfernten. Läsionen von über 3,5 cm waren einer endoskopischen Papillektomie mit Schlinge nicht mehr zugänglich und wurden chirurgisch abgetragen.

Anhand der vorliegenden Daten kann die endoskopische Papillektomie bei Adenomen der Papilla Vateri mit begrenztem intraduktalem Wachstum und Ausschluss von Malignität, als eine sichere Alternative zur chirurgischen Resektion betrachtet werden. Dies gilt im Besonderen für Patienten, die nicht operationsfähig sind oder eine Operation ablehnen. Darüber hinaus auch für Patienten mit Malignomen in palliativer Intention, da die Risikofaktoren chirurgischer Verfahren, wie z.B. eine umfangreiche Narkose, Operationswunden, oder lange Liegezeiten, wegfallen. Desweiteren muss bei chirurgischer lokaler Resektion der D. choledochus und ggf. der D. pancreaticus mittels Sphinkteroplastie rekonstruiert werden, was unter Umständen eine postoperative Stenose nach sich ziehen kann. Desweiteren kann die endoskopische Abtragung eines Rezidivs

im Rahmen der ohnehin stattfindenden Nachkontrolle erfolgen.

Für die Dauer und die Frequenz der Nachsorgeuntersuchungen nach der Abtragung von Papillenadenomen existieren unterschiedliche Angaben. Die meisten Studien berichten eine erste endoskopische Verlaufskontrolle nach einem bis sechs Monaten. Weitere Untersuchungen erfolgten alle drei bis zwölf Monate für wenigstens zwei Jahre. Der Beobachtungszeitraum vieler Studien, im Median zwischen neun und 75 Monaten, betrug oft 36 Monate und weniger.^{219 220 221 223 224 225 226 227 228 229 230 231 276}

In der eigenen Untersuchung der vorliegenden Arbeit erfolgten Kontrollendoskopien nach einem bis sechs Monaten. Bei Rezidivfreiheit wurden die Untersuchungen nach einem Jahr und danach in unregelmäßigen Abständen durchgeführt, zumindest aber alle zwei bis drei Jahre, in einigen Fällen auch jährlich. Das Follow up der eigenen Untersuchung betrug dabei im Median 9,4 Jahre. Bei der vergleichsweise niedrigen Inzidenz von Adenomen der Papilla Vateri und mit 29 Patienten „lost to Follow up“ wurden am Ende der Langzeitbeobachtung Daten von 35 Patienten ausgewertet. Davon lag nur bei einem Patienten eine genetische Dysposition (FAP) vor. Eine Zunahme des Dysplasiegrades wurde bei einem sporadischen Adenoms der Vater'schen Papille noch nach acht Jahren beobachtet. Der Übergang in ein Karzinom erfolgte in einem Fall nach über 40 Monaten, also mehr als 3 Jahre nach Erstdiagnose eines sporadischen Adenoms. Und nach der Behandlung eines weiteren sporadischen Papillenadenoms mittels endoskopischer Papillektomie wurde ein Rezidiv noch nach über sieben Jahren beobachtet. Das Kollektiv der eigenen Arbeit beinhaltet nur 35 Patienten und ist anhand der Patientencharakteristika schwer vergleichbar. Dennoch lassen die beobachteten Rezidive und histomorphologischen Entdifferenzierungen bis hin zu einer malignen Transformation ein latentes Risiko im gesamten weiteren Verlauf vermuten. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer Leitlinie für regelmäßige Kontrolluntersuchungen über einen möglichst langen Zeitraum. Eine solche Empfehlung spricht auch die American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) aus.²⁷⁷ Die Nachsorge bei sporadischen Adenomen der Papilla Vateri sollte sich demnach, unter Beachtung des Dysplasiegrades und des intraduktalen Wachstums, an den Richtlinien für flache Polypen des Kolons orientieren.²⁷⁸ Eine interessante Perspektive eröffnet dabei auch eine Studie von Henson und Mitarbeitern⁸⁶. Danach haben Karzinome der Gallenwege, der Gallenblase, des Pankreas und der Vater'schen Papille, ausgehend vom Gangepithel, histologische Gemeinsamkeiten in der Karzinogenese. Dies könnte durch ein eventuell verändertes Verständnis der Pathogenese neue präventive, diagnostische und therapeutische Konzepte für Adenome der Papilla Vateri mit sich bringen.

8 Zusammenfassung

Cholestase aufgrund benigner oder maligner Erkrankungen der peripapillären Region oder der ableitenden Gallenwege ist ein Krankheitsbild mit ernsthaften, z.T. Lebensbedrohlichen Komplikationen. Als therapeutische Option hat sich innerhalb der letzten Jahrzehnte die ERCP als endoskopisches Verfahren etabliert. Dabei wird oft eine Papillektomie durchgeführt und im Falle von Cholelithiasis Konkremente entfernt, oder in palliativer Intention bei Malignomen mittels Stents Entlastung geschaffen.

Es gibt jedoch Fälle, in denen die Gallengangsintubation nach Papillotomie auf konventionelle Weise nicht zum Erfolg führt. Für diese Fälle existieren alternative Techniken, sog. Precut-Verfahren, von denen die häufigst beschriebene die „Freihand“-Nadelmesser-Papillotomie ist. Diese führen in hohem Maße zum Erfolg, gehen allerdings auch mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen einher und gelten als unabhängiger Risikofaktor zur Entwicklung einer akuten post-prozeduralen Pankreatitis.

Eine jüngere Technik ist die transpankreatische Precut-Sphinkterotomie (TPS). Der Schnitt zur Eröffnung des D. choledochus wird dabei mit einem Standard-Traktionssphinkterotom über einen Führungsdraht im Pankreasgang ausgeführt. Die hierzu existierenden Studien verfügen allerdings meist über eine geringere Fallzahl. Im ersten Teil dieser Arbeit wurden die Erfahrungen des eigenen Endoskopiezentrums mit dieser Technik bezüglich Erfolgs- und Komplikationsrate an einem Kollektiv von 108 Patienten beschrieben. Dabei wurde eine erfolgreiche Gallengangsintubation mittels TPS in 95,4 % der Fälle erreicht bei einer Gesamtkomplikationsrate von 11,1 %. Akute Komplikationen wurden nach den Konsens-Kriterien von Cotton et al.¹⁸⁷ bewertet, wobei eine Post-ERCP-Pankreatitis am häufigsten beobachtet wurde. Perforationen oder schwere Komplikationen traten nicht auf.

Eine weitere, verhältnismäßig seltene Ursache für Cholestase sind Adenome der Papilla Vateri. Obwohl eigentlich benignen Natur, besteht das Risiko einer malignen Transformation im Sinne einer Adenom-Karzinom-Sequenz, ähnlich der des übrigen Gastrointestinaltraktes. Dieses existiert, abgesehen von genetisch determinierten Polyposis-Syndromen wie FAP oder dem Gardner-Syndrom, auch bei sporadischen Papillenadenomen. Papillenkarcinome werden klinisch zwar früher präsent als andere peripapilläre Malignome, sind jedoch trotzdem eine potentiell tödliche Erkrankung. Daher sollten Adenome nach Möglichkeit früh und komplett abgetragen werden.

Neben der lokalen und radikalen chirurgischen Therapie ist seit den späten 1980er Jahren die endoskopische Papillektomie als weitere Option beschrieben. Diese ist zwar weniger invasiv als die chirurgischen Verfahren, geht jedoch ebenfalls mit einem nicht

unerheblichen Risiko für Komplikationen einher. Die häufigsten Ereignisse sind, neben Blutungen und Perforationen, das Auftreten akuter post-prozeduraler Pankreatitiden. Ein weiteres Problem der endoskopischen Resektion von sporadischen Papillenadenomen ist die relativ hohe Rate an Rezidiven von bis zu 40%. Diese können auch nach langer Zeit noch auftreten und bergen weiterhin das Risiko einer malignen Entartung. Aufgrund der geringen Inzidenz von Adenomen der Papilla Vateri sind die vorhandenen Studien durch heterogene Patientencharakteristika schwer vergleichbar und meist von geringer Fallzahl. Der Beobachtungszeitraum der meisten Untersuchungen, beträgt zudem meist nur 2-3 Jahre und es existieren keine verbindlichen Richtlinien für eine Nachsorge.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden 35 Patienten mit der Diagnose eines Papillenadenoms über einen Zeitraum von im Median 113 (46-250) Monaten beobachtet und anhand von 25 dieser Patienten die endoskopische Papillektomie als therapeutisches Verfahren bei sporadischen Papillenadenomen untersucht. Eine rezidivfreie, komplette Abtragung wurde in 84 % der Fälle erreicht bei einer Komplikationen von 12 %. Es wurden keine Perforationen und nur leichte Komplikationen festgestellt, wobei die akute post-prozedurale Pankreatitis am häufigsten auftrat. Die Einteilung erfolgte auch hier nach den Konsens-Kriterien von Cotton et al.¹⁸⁷ Desweiteren zeigen die Daten, dass eine Nachsorge mit regelmäßigen endoskopischen Untersuchungen auch weit über den Zeitraum der meisten Untersuchungen hinaus erfolgen muss, da auch nach über acht Jahren noch eine Zunahme des Dysplasiegrades beobachtet wurde und der Übergang in ein Karzinom nach über 40 Monaten auftrat.

Die beiden untersuchten endoskopischen Techniken zeigen zwar nicht unerhebliche Raten post-prozeduraler Komplikationen, insbesondere von akuten Pankreatitiden. Im Hinblick auf eine Fortsetzung herkömmlicher Intubationsversuche und alternativer Behandlungsmethoden, wie der PTCD oder einer Operation, kann die TPS jedoch als eine sichere und effektive Technik bei schwerer Gallengangskanülierung bezeichnet werden. Zur Behandlung sporadischer Papillenadenome ist auch die endoskopische Papillektomie als eine sichere und zuverlässige Therapeutische Option anzusehen. Dies gilt insbesondere dann, wenn ein Patient nicht operationsfähig ist oder einer Operation ablehnend gegenübersteht. Eine Modifikation beider Techniken mit der Einlage prophylaktischer Pankreasgangstents sollte untersucht werden. Die Langzeitbeobachtung von Adenomen der Vater'schen Papille verdeutlicht zudem die Notwendigkeit einer Leitlinie für eine langfristige Nachsorge mit regelmäßigen endoskopischen Kontrolluntersuchungen.

9 Literaturverzeichnis

- 1 Hollinghead W. The lower part of the common bile duct, a review. *Surg Clin North Am* 1957;37:939-52
- 2 Eckhauser F, Knol J, Strodel W, Achem S, Nostrant T. Common bile duct strictures associated with chronic pancreatitis. *Am Surg* 1983;49:350-8
- 3 Flati G, Flati D, Porowska B. Surgical anatomy of the papilla of Vater and biliopancreatic tract. *Am Surg.* 1994;60(9):712-8
- 4 Jensen KH, Jorgensen T. Incidence of Gallstones in a Danish population. *Gastroenterology* 1991;100:790-4
- 5 Bates T, Harrison M, Lowe D, Lawson C, Padley N. Longitudinal study of gall stone prevalence at necropsy. *Gut* 1992;33:103-7
- 6 Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology* 1999;117:632-9
- 7 Maurer KR, Everhart JE, Ezzati TM, Johannes RS, Knowler WC, Larson DL, Sanders S, Shawker TH, Roth HP. Prevalence of gallstone disease in Hispanic populations in the United States. *Gastroenterology* 1989;96(2Pt.1):487-92
- 8 Maurer KR, Everhart JE, Knowler WC, Shawker TH, Roth HP. Risk factors for gallstone disease in the Hispanic population of the United States. *Am J Epidemiol* 1990;131(5):836-44
- 9 Diehl AK, Schwesinger WH, Holleman DR Jr, Chapman JB, Kurtin WE. Gallstone characteristics in Mexican Americans and non-Hispanic whites. *Dig Dis Sci* 1994;39(10):2223-8
- 10 Miquel JF, Covarrubias C, Villaroel L, Mingrone G, Greco AV, Puglielli L, Carvallo P, Marshall G, Del Pino G, Nervi F. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians and Maoris. *Gastroenterology* 1998;115(4):937-46
- 11 Tucker LE, Tangedahl TN, Newmark SR. Prevalence of gallstones in obese Caucasian American women. *Int J Obes* 1982;6(3):247-51
- 12 Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology* 1999;117:632-9
- 13 Everhart JE, Yeh F, Lee ET, Hill MC, Fabsitz R, Howard BV, Welty TK. Prevalence of gallbladder disease in American Indian populations: findings from the Strong Heart Study. *Hepatology* 2002;35:1507-12
- 14 Katsika D, Tubvrad C, Einarsson C, Lichtenstein P, Marschall HU. Body mass index, alcohol, tobacco and symptomatic gallstone disease: a Swedish twin study. *J Intern Med* 2007;262:581-7
- 15 Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Weight cycling and risk of gallstone in men. *Arch Intern Med* 2006;166:2369-74
- 16 Park YH, Park SJ, Jang JY, Ahn YJ, Park YC, Yoon YB, Kim SW. Changing patterns of gallstone disease in Korea. *World J Surg* 2004;28:206-10
- 17 Lee SP, Nicholls JF. Nature and composition of biliary sludge. *Gastroenterology* 1986;90:677-86
- 18 Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1992;326:589-93
- 19 Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Pugés A, Valderrama R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: Prevention of relapses by cholecystectomy or ursodesoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991;101:1701-9
- 20 Testoni PA, Caporuscio S, Bagnolo F, Lella F. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodesoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1702-07
- 21 Martin RF, Rossi RL. Bile duct injuries. Spectrum, mechanisms of injury, and their prevention. *Surg Clin North Am* 1994;74:781-803; discussion 805-7

- 22 Porayko MK, Kondo M, Steers JL. Liver transplantation: late complications of the biliary tract and their management. *Semin Liver Dis* 1995;15:139-55
- 23 A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. The Southern Surgeons Club. *New Engl J Med* 1991;324:1073-8
- 24 Orlando R 3rd, Russell JC, Lynch J, Mattie A, Laparoscopic cholecystectomy. A statewide experience. The Connecticut Laparoscopic Cholecystectomy Registry. *Arch Surg* 1993;128:494-8; disc. 498-9
- 25 Wherry DC, Marohn MR, Malanoski MP, Hetz SP, Rich NM. An external audit of laparoscopic cholecystectomy in the steady state performed in medical treatment facilities of the Department of Defense. *Ann Surg* 1996;224:145-54
- 26 Greif F, Bronsther OL, Van Thiel DH, Casavilla A, Iwatsuki S, Tzakis A, Todo S, Fung JJ, Starzl TE. The incidence, timing and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 1994;219:40-5
- 27 Lerut J, Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, Todo S, Tzakis A, Starzl TE. Biliary tract complications in human orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1987;43:47-51
- 28 Davidson BR, Rai R, Nandy A, Doctor N, Borroughs A, Rolles K. Results of choledochojejunostomy in the treatment of biliary complications after liver transplantation in the era of nonsurgical therapies. *Liver Transpl* 2000;6:201-6
- 29 Lohr JM. What are useful biological and functional markers of early-stage chronic pancreatitis? *J Gastroenterol* 2007;42(17):66-71
- 30 Mayerle J, Lerch MM. Is it necessary to distinguish between alcoholic and nonalcoholic chronic pancreatitis? *J Gastroenterol* 2007;42(17):127-30
- 31 Andersen BN, Pedersen NT, Scheel J, Worning H. Incidence of alcoholic chronic pancreatitis in Copenhagen. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:247-52
- 32 Ammann RW. A clinical based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997;14:215-21
- 33 Ammann RW. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: current knowledge. *Swiss Med Wkly* 2006;136:166-74
- 34 Ammann RW, Mullhaupt B. Do the diagnostic criteria differ between alcoholic and nonalcoholic chronic pancreatitis? *J Gastroenterol* 2007;42(17):118-26
- 35 Strate T, Knoefel WT, Yekebas E, Izbicki JR. Chronic pancreatitis: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:97-106
- 36 Kloppel G, Maillet B. The morphological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992;420:1-4
- 37 Kloppel G, Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. *Pancreas* 1993;8:659-70
- 38 Strate T, Yekbas E, Knoefel WT, Bloechle C, Izbicki JR. Pathogenesis and the natural course of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:929-34
- 39 Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 1984;86:820-88
- 40 Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1561-8
- 41 Bachmann K, Mann O, Izbicki JR, Strate T. Chronic pancreatitis – A surgeons' view. *Med Sci Monit* 2008;14(11):198-205
- 42 Sarles H, Sahel J. Cholestasis and lesions of the biliary tract in chronic pancreatitis. *Gut* 1978;19:851-7
- 43 Al Karawi MA, El Sheikh Mohammed AR, Sultan Khurro M, Neuhaus H. Bedeutung der Endoskopie in der Diagnostik und Therapie gastrointestinaler und biliärer Parasiten. *Internist* 1988;29:807-14
- 44 Choi BI, Han JK, Hong ST, Lee KH. Clonorchiasis and cholangiocarcinoma: etiologic relationship and imaging diagnosis. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:540-52

- 45 Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002;38:99-166
- 46 Alderson D, Johnson CD, NeoptolemosJP. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and periampullary cancers. *Gut* 2005;54(5):1-16
- 47 Coughlin SS, Calle EE, Patel AV, Thun MJ. Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of Unites States adults. *Cancer Causes Control* 2000;11:915-23
- 48 Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observation on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519
- 49 Howe GR, Jain M, Burch JD, Miller AB. Cigarette smoking and cancer of the pancreas: evidence from a population-based case-control study in Toronto, Canada. *Int J Cancer* 1991;47:323-8
- 50 Ghaneh P, Costello E, Neoptolemos JP. Biology and management of pancreatic cancer. *Gut* 2007;56:1134-52
- 51 Murr MM, Sarr MG, Oishi AJ, van Heerden JA. Pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin* 1994;44:304-18
- 52 Goodman MT, Yamamoto J. Descriptive study of gallbladder extrahepatic bile duct, and ampullary cancers in the United States, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2007;18(4):415-22
- 53 Ustundag Y, Bayraktar Y. Cholangiocarcinoma: A compact review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008;14(42):6458-66
- 54 Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol* 1999;10(4):308-11
- 55 Ichiguro S, Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Risk factors of biliary tract cancer in a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study); with special focus on cholelithiasis, body mass index, and their effect modification. *Cancer Causes Control* 2008;19(1):33-41
- 56 Sobol S, Cooperman AM. Villous adenoma of the ampulla of Vater. *Gastroenterology* 1978;75:107-9
- 57 Oh C, Jemerin EE. Benign adenomatous polyps of the papilla of Vater. *Surgery* 1965;57:495-503
- 58 Perzin KH, Bridge MF. Adenomas of the small intestine: a clinicopathologic review of 51 cases and a study of their relationship to carcinoma. *Cancer* 1981;48:799-819
- 59 Yamaguchi K, Enjoji M. Carcinoma of the ampulla of Vater: a clinicopathologic study and pathologic staging of 109 cases of carcinoma and 5 cases of adenoma. *Cancer* 1987;59:506-515
- 60 Allgaier HP, Schwacha H, Kleinschmidt M, Thimme U, Blum HE. Ampullary hamartoma: A rare cause for biliary obstruction. *Digestion* 1999;60(5):497-500
- 61 Treitschke F, Beger HG. Local resection of benign periampullary tumors. *Ann Oncol* 1999;10(4):212-4
- 62 Rattner DW, Fernandez-del Castillo C, Brugge WR, Warshaw AL. Defining the criteria for local resection of ampullary neoplasms. *Arch Surg* 1996;131:366-71
- 63 Shapiro P, Livfendahl RA. Tumors of the extrahepatic bile ducts. *Ann Surg* 1931;95:61-79
- 64 Baker HL, Caldwell DW. Lesions of the ampulla of Vater. *Surgery* 1947;21:523
- 65 Sato T, Konishi K, Kimura H, Maeda K, Yabushita K, Tsuji M, Miwa A. Adenoma and tiny carcinoma in adenoma of the papilla of Vater—p53 and PCNA. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1959-62
- 66 Lewine KJ, Riddell RH, Weinstein WM. *Gastrointestinal pathology, vol. 1. Igaku-shoin, New York, Tokyo, 1992:1175-83*
- 67 Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. *Gastrointestinal Pathology, Lippscott-Raven, Philadelphia* 1999:459-68
- 68 Sanabria JR, Croxford R, Berck TC, Cohen Z, Bapat BV, Gallinger S. Familial segregation in the occurrence and servery of periampullary neoplasms in familial adenomatous polyposis. *Am J Surg* 1996;171:136-40
- 69 Spiegelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RKS. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989;II:783-5
- 70 Serafini FM, Carey LC. Adenoma of the Ampulla of Vater: a genetic condition? *HPB Surg* 1999;11:191-3

- 71 Fischer HP, Zhou H. Pathogenese und Histopathologie von Adenomen und Karzinomen der Papilla Vateri. *Pathologie* 2003;24:196-203
- 72 Stolte M, Pscherer C. Adenoma-Carcinoma sequence in the papilla of Vater. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:376-82
- 73 Cattell RB, Pyrttek LJ. Premalignant lesions of the ampulla of Vater. *Surg Gynecol Obstet* 1950;90:21-31
- 74 Park SH, Kim YI, Park YH, Kim SW, Kim KW, Kim YT, Kim WH. Clinicopathologic correlations of p53 protein overexpression in adenoma and carcinoma of the ampulla of Vater. *World J Surg* 2000;24:54
- 75 Sellner FJ, Riegler FM, Machacek E. Implications of histological grade of tumor for the prognosis of radically resected periampullary adenocarcinoma. *Eur J Surg* 1999;165:865
- 76 Asbun HJ, Rossi RL, Munson JL. Local resection for ampullary tumors. Is there a place for it? *Arch Surg* 1993;128:515-20
- 77 Seifert E, Schulte F, Stolte M. Adenoma and carcinoma of the duodenum and papilla of Vater: A Clinicopathologic Study. *Am J Gastroenterol* 1992;87:37-42
- 78 Yamaguchi K, Enjoji M. Adenoma of the ampulla of Vater: Putative precancerous lesion. *Gut* 1991;32:1558-61
- 79 Kimura W, Ohtsubo K. Incidence, sites of origin and immunochemical and histochemical characteristics of a typical epithelium and minute carcinoma of the papilla. *Cancer* 1988;61:1394-1402
- 80 Ryan DP, Schapiro RH, Warshaw AL. Villous tumors of the duodenum. *Ann Surg* 1986;203:301-6
- 81 Kozuka S, Tsubone M, Yamaguchi A, Hachisuka K. Adenomatous residue in cancerous papilla of Vater. *Gut* 1981;22:1031-4
- 82 Baczako K, Büchler M, Kirpatrick J, Haferkamp O, Beger HG. Morphogenesis and possible precursor lesions of invasive carcinoma of the papilla of Vater. *Hum Pathol* 1985;16:305-10
- 83 Sellner F, Machacek E. Zur Entstehung der Karzinome der Papilla Vateri über eine Adenom-Karzinom-Sequenz: eine Analyse des eigenen Krankengutes und eine Literaturübersicht. *Wien Klin Wochenschr* 1986;98:182-7
- 84 Perzin KH, Bridge MF. Adenomas of the small intestine: A clinicopathologic review of 51 cases and a study of their relationship to carcinoma. *Cancer* 1981;48:799-819
- 85 Beger HG, Treitschke F, Gansauge F, Harada N, Hiki N, Mattfeldt T. Tumor of the Ampulla of Vater. Experience with local or radical resection in 171 consecutively treated patients. *Arch Surg* 1999;134:526-32
- 86 Henson DE, Schwartz AM, Nsouli H, Albores-Saavedra J. Carcinomas of the pancreas, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of vater share a field for carcinogenesis: a population-based study. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(1):67-71
- 87 Koea J, Phillips A, Lawes C, Rodgers M, Windsor J, McCall J. Gall bladder cancer, extrahepatic bile duct cancer and ampullary carcinoma in New Zealand: Demographics, pathology and survival. *ANZ J Surg* 2002;72(12):857-61
- 88 Andiran F, Tanyel FC, Kale G, Akhan O, Akcoren Z, Hicsonmez A. Obstructive jaundice resulting from adenocarcinoma of the Vater's ampulla. *Rev Enferm Dig* 1997;85:391-3
- 89 Austin JC, Organ CH, Williams GR, Pitha JV. Vaterian cancer in siblings. *Ann Surg* 1988;207:644-61
- 90 Costi R, Caruana P, Sarli L, Violi V, Roncoroni L, Bordi C. Ampullary adenocarcinoma in neurofibromatosis type 1. Case report and literature review. *Mod Pathol* 2001;14:1169-74
- 91 Galle TS, Juel K, Bülow S. Causes of death in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:808-12
- 92 Iwama T, Mishima Y, Utsunomiya J. The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs. Its rational treatment. *Ann Surg* 1993;217:101-8
- 93 Tarazi RY, Hermann RE, Vogt DP, Hoerr SO, Esselstyn CB Jr., Cooperman AM, et al. Results of surgical treatment of peripapillary tumors: a thirty-five-year experience. *Surgery* 1998;73:72-3

- 94 Nakase A, Matsumoto Y, Uchida K, Honjo I. Surgical treatment of cancer of the pancreas and the periampullary region: cumulative results in 57 institutions in Japan. *Ann Surg* 1977;185:52-7
- 95 Schutze WP, Sack J, Aldrete JS. Long-term follow-up of 24 patients undergoing radical resection for ampullary carcinoma, 1953 to 1988. *Cancer* 1990;66:1717-20
- 96 Klöppel G, Maillet B. Histological typing of pancreas and peripapillary carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1991;17:139-52
- 97 Nakao A, Harada A, Nonami T, Kishimoto W, Takedo S, Ito K, Takagi H. Prognosis of cancer of the duodenal papilla of Vater in relation to clinicopathological tumor extension. *Hepatogastroenterology* 1994;41:73-8
- 98 Yamauchi H, Nitta A, Namiki T. Carcinoma of the papilla of Vater accompanied by non-invasive adenomatous component (NAC). *Tohoku J Exp Med* 1993;170:147-56
- 99 Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T, Kitagawa H, Miyazaki I. Surgical strategy for carcinoma of the papilla of Vater on the base of lymphatic spread and mode of recurrence. *Surgery* 1997;121:611-7
- 100 Kimura W, Futakawa N, Wada Y, Kuroda A, Muto T, Esaki Y. Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *Jpn J Cancer Res* 1994;85:161-6
- 101 Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2003;53:5-26
- 102 Bosonnet L. Pruritus: scratching the surface. *European Journal of Cancer Care* 2003;12:162-5
- 103 Cakmakci M, Tirnaksiz B, Hayran M, Belek S, Gurbuz T, Sayek I. Effects of obstructive jaundice and external biliary diversion on bacterial translocation in rats. *Eur J Surg* 1996;162:567-71
- 104 Reynolds JV, Murchan P, Leonard N, Clarke P, Keane FB, Tanner WA. Gut barrier failure in experimental obstructive jaundice. *J Surg Res* 1996;62:11-6
- 105 Assimakopoulos SF, Scopa CD, Vagianos CE. Pathophysiology of increased intestinal permeability in obstructive jaundice. *World J Gastroenterol* 2007;13(48):6458-64
- 106 Papadopoulos V, Filippou D, Manolis E, Mimidis K. Haemostasis impairment in Patients with Obstructive Jaundice. *J Gastrointestin Liver Dis* 2007;16(2):177-86
- 107 Clarke DL, Pillay Y, Anderson F, Thomson SR. The current standard of care in the periprocedural management of the patient with obstructive jaundice. *Ann R Coll Surg Engl* 2006;88:610-6
- 108 Indar AA, Beckingham IJ. Acute cholecystitis. *BMJ* 2002;325:639-43
- 109 Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2009;15(12):1427-30
- 110 Delhaye M, Matos C, Arvanitakis M, Devière J. Pancreatic ductal system obstruction and acute recurrent pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14(7):1027-33
- 111 Tse F, Barkun JS, Romagnuolo J, Friedman G, Bornstein JD, Barkun AN. Nonoperative imaging techniques in suspected biliary tract obstruction. *HPB* 2006;8:409-25
- 112 Rogoveanu I, Gheonea DI, Sâftoiu A, Ciurea T. The Role of Imaging Methods in Identifying the Causes of Extrahepatic Cholestasis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2006;15(3):265-71
- 113 Tse F, Barkun JS, Barkun AN. The elective evaluation of patients with suspected choledocholithiasis undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:437-48
- 114 Frey FC, Burbige EJ, Meinke WB, Pullos TG, Wong HN, Hickman DM, Belber J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Am J Surg* 1982;144:109-14
- 115 Jailwala J, Fogel EL, Sherman S, Gottlieb K, Flueckiger J, Bucksot LG, Lehman GA. Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2000;51(4 Pt.1):383-90
- 116 Lee LG, Leung J. Tissue sampling at ERCP in suspected pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998;8:221-35
- 117 De Bellis M, Sherman S, Fogel EL, Cramer H, Chappo J, McHenry L Jr, Watkins JL, Lehman GA. Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (Part 2). *Gastrointest Endosc* 2002;56:720-30

- 118 Speer AG, Cotton PB, Russell RC, Mason RR, Hatfield AR, Leung JW, MacRae KD, Houghton J, Lennon CA. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987;2:57-62
- 119 Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003;139:547-57
- 120 Materne R, van Beers BE, Gigot JF, Jamart J, Geubel A, Pringot J, Deprez P. Extrahepatic biliary obstruction: magnetic resonance imaging compared with endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2000;32:3-9
- 121 Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, Bossuyt PM, Gouma DJ, Lameris JS, Stoker J. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a metaanalysis. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29:438-45
- 122 Tillich M, Mischinger HJ, Preisegger KH, Rabl H, Szolar DH. Multiphasic helical CT in diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:651-8
- 123 Vogt DP, Hermann RE. Choledochoduodenostomy, Choledochojejunostomy or Sphincteroplasty for Biliary and Pancreatic Disease. *Ann Surg* 1981;193(2):161-8
- 124 White TT. Obstructive biliary tract disease (Medical Progress). *West J Med* 1982;136:484-504
- 125 Russell RCG. General surgery: biliary surgery. *BMJ* 1993;307:1266-9
- 126 Shojaiefard A, Esmaeilzadeh M, Ghafouri A, Mehrabi A. Various Techniques of Common Bile Duct Stones: A Meta Review. *Gastroenterol Research and Practice* Epub 2009
- 127 Lai EC, Mok FP, Tan ES, Lo CM, Fan ST, You KT, Wong J. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med* 1992;326(24):1582-6
- 128 Vogt DP, Hermann RE. Choledochoduodenostomy, Choledochojejunostomy and Sphincteroplasty for Biliary and Pancreatic Disease. *Ann Surg* 1981;193(2):161-8
- 129 McSherry CK, Glenn F. The Incidence and Causes of Death Following Surgery for Nonmalignant Biliary Tract Disease. *Ann Surg* 1980;191(3):271-5
- 130 Glenn F. Trends in surgical treatment of calculus disease of the biliary tract. *Surg Gynecol Obstet* 1975;140:877-84
- 131 Doyle PJ, Ward-McQuaid JN, Mc Ewen-Smith A. The value of routine pre-operative cholangiography – a report of 4000 cholecystectomies. *Br J Surg* 1982;69:617-9
- 132 Spohn K, Fux HD, Mehnert U, Müller-Kluge M, Tewes G. Cholecystektomie und choledochotomie – Taktik und Techniken. *Langenbecks Arch Chir* 1973;334:249-54
- 133 Vellacott KD, Powell PH. Exploration of the common bile duct; a comparative study. *Br J Surg* 1979;66:389-91
- 134 Boey H, Way LW. Acute Cholangitis. *Ann Surg* 1980;190:264-70
- 135 Thompson JE, Tompkins RK, Longmire WP. Factors in management of acute cholangitis. *Ann Surg* 1982;195:137-45
- 136 Schwartz SI. Biliary tract surgery and cirrhosis; a critical combination. *Surgery* 1981;90:577-83
- 137 Aranha GV, Sontag SJ, Greenlee HB. Cholecystectomy in cirrhotic patients; a formidable operation. *Am J Surg* 1982;143:55-60
- 138 Cotton PB. Endoscopic management of bile duct stones; (apples and oranges). *Gut* 1984;25:587-97
- 139 Mouret P. From the first laparoscopic cholecystectomy to the frontiers of laparoscopic surgery: the prospective futures. *Dig Surg* 1991;8:124
- 140 Russell RCG. General surgery: biliary surgery. *BMJ* 1993;307:1266-9
- 141 Archer SB, Brown DW, Smith CD, Branum GD, Hunter JG. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: results of a national survey. *Ann Surg* 2001;234:549-58, discussion 558-9
- 142 Keus F, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Open, small-incision, or laparoscopic cholecystectomy for patients with symptomatic cholelithiasis. An overview of Cochrane Hepato-Biliary Group reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD008318

- 143 Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, et al. Laparoscopic versus small-incision cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD0062290
- 144 Shojaiefard A, Esmaeilzadeh M, Ghafouri A, Mehrabi A. Various Techniques of Common Bile Duct Stones: A Meta Review. *Gastroenterol Research and Practice* Epub 2009
- 145 Halsted WS. Contributions to the surgery of the bile passage, Especially the common bile duct. *Boston Med Surg J* 1899;141:645
- 146 Farnell MB, Sakorafas GH, Sarr MG, Rowland CM, Tsiotos GG, Farley DR, Nagorney DM. Villous Tumors of the Duodenum: reappraisal of local vs. extended resection. *J Gastrointest Surg* 2000;4(1):13-21, discussion 22-3
- 147 Kondo S, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, Furuse J, Saito H, Tsuyuguchi T, Yamamoto M, Kayahara M, Kimura F, Yoshitomi H, Nozawa S, Yoshida M, Wada K, Hirano S, Amano H, Miura F. Guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas: surgical treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15:41-54
- 148 Kausch W. Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beitr Klin Chir* 1912;78:439
- 149 Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. TREATMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER. *Ann Surg* 1935;102:763-79
- 150 Pitt HA, Cameron JL, Postier RG, Gadacz TR. Factors affecting mortality in biliary tract surgery. *Ann J Surg* 1981;141(1):66-72
- 151 Blamey SL, Fearon KC, Gilmour WH, Osborne DH, Carter DC. Prediction of risk in biliary surgery. *Br J Surg* 1983;70(9):535-8
- 152 Dixon JM, Armstrong CP, Duffy SW, Davies GC. Factors affecting morbidity and mortality after surgery for obstructive jaundice: a review of 373 patients. *Gut* 1983;24:845-52
- 153 Gouma DJ, Moody FG. Preoperative percutaneous transhepatic drainage: use or abuse. A clinical review. *Surg Gastroenterol* 1984;3(2):74-80
- 154 Gignoux BM, Blanchet MC, Baulieux J. Value of preoperative drainage of the bile ducts in obstructive jaundice. *Ann Chir* 1999;53(7):605-11
- 155 Wang Q, Gurusamy KS, Lin H, Xie X, Wang C. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Sys Rev* 2008;16(3):CD005444
- 156 Clarke DL, Pillay Y, Anderson F, Thomson SR. The current standard of care in the periprocedural management of the patient with obstructive jaundice. *Ann R Coll Surg Engl* 2006;66:610-16
- 157 Van der Gaag NA, de Castro SMM, Rauws EAJ, Bruno MJ, van Eijck CH, Kuipers EJ, Gerritsen JJ, Rutten JP, Greve JW, Hesselink EJ, Klinkenbijn JH, Rinkes IH, Boerma D, Bonsing BA, van Laarhoven CJ, Kubben FJ, van der Harst E, Sosef MN, Bosschka K, de Hingh IH, Th de Wit L, van Delden OM, Busch OR, van Gulik TM, Bossuyt PM, Gouma DJ. Preoperative biliary drainage for periampullary tumors causing obstructive jaundice; DRainage vs. (direct) OPeration (DROP-trial) *BMC Surg* Epub 2007 Mar 12;7:3
- 158 Van der Gaag NA, Rauws EAJ, van Eijck CHJ, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, Gerritsen JJ, Greve JW, Gerhards MF, de Hingh IH, Klinkenbijn JH, Nio CY, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Bossuyt PM, Gouma DJ. Preoperative Biliary Drainage for Cancer of the Head of the Pancreas. *N Engl J Med* 2010;362:129-37
- 159 Molnar W, Stockhum AE. Relief of obstructive jaundice through percutaneous transhepatic catheter: A new therapeutic method. *AJR* 1974;122:356-67
- 160 Clarke DL, Pillay Y, Anderson F, Thomson SR. The current standard of care in the periprocedural management of the patient with obstructed jaundice. *Ann R Coll Surg Engl* 2006;88:610-6
- 161 Nakayama T, Ikeda A, Okuda K. Percutaneous transhepatic Drainage of the biliary tract: Technique and results in 104 cases. *Gastroenterology* 1978;74:554-9
- 162 Denning DA, Ellison EC, Carey LC. Preoperative percutaneous transhepatic biliary decompression lowers operative morbidity in patients with obstruction jaundice. *Am J Surg* 1981;141:61-5
- 163 Pollock TW, Ring ER, Oleaga JA, Freiman DB, Mullen JL, Rosato EF. Percutaneous decompression of benign and malignant biliary obstruction. *Arch Surg* 1979;114:148-51

- 164 Clark RA, Mitchell SE, Colley DP, Alexander E. Percutaneous catheter biliary decompression. *AJR* 1981;137:503-9
- 165 Hansson JA, Hoevels J, Simert G, Tylén U, Vang J. Clinical Aspects of Nonsurgical Percutaneous Bile Drainage in Obstructive Lesions of the Extrahepatic Bile Ducts. *Ann Surg* 1979;189(1):58-61
- 166 Ferrucci JT Jr, Mueller PR, Harbin WP. Percutaneous transhepatic biliary drainage: technique, results, and applications. *Radiology* 1980;135:1-13
- 167 McPherson GA, Benjamin IS, Habib NA, Browney NB, Blumgart LH. Percutaneous transhepatic drainage in obstructive jaundice: advantages and problems. *Br J Surg* 1982;69(5):261-4
- 168 Mueller R, vanSonnenberg E, Ferrucci Jr. JT. Percutaneous Biliary Drainage: Technical and Catheter-Related Problems in 200 Procedures. *AJR* 1982;138:17-23
- 169 Carrasco CH, Zornoza J, Bechtel WJ. Malignant Biliary Obstruction: Complications of Percutaneous Biliary Drainage. *Radiology* 1984;152:343-6
- 170 Cozzi G, Ostinelli C, Bellomi M, Morosi C, Paestalozi A, Severini A. Percutaneous transhepatic biliary drainage. Complications and their treatment. *Radiol Med* 1989;77(4):399-404
- 171 Cotton PB, Speer AG. Risks and benefits of percutaneous transhepatic biliary drainage. *Gastroenterology* 1987;93:667-8
- 172 Cipolletta L, Rotondano G, Marmo R, Bianco MA. Endoscopic palliation of malignant obstructive jaundice: An evidence-based review. *Dig Liver Dis* 2007;39:375-88
- 173 McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: A preliminary report. *Ann Surg* 1968;167:752-6
- 174 Oi I, Takemoto T, Kondo T: Fiberduodenoscope—Direct observations of the papilla of Vater. *Endoscopy* 1969;1:101-3
- 175 Cotton PB. Progress report. Cannulation of the papilla of Vater by endoscopy and retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Gut* 1972;13:1014-25
- 176 Classen M, Demling L. Endoskopische Sphinkterotomie der Papilla Vateri und Steinextraktion aus dem Ductus choledochus. *Dtsch Med Wochenschr* 1974 Mar ;99:496-7
- 177 Papachristou GI, Baron TH, Gleeson F, Levy, MJ, Topazian MD. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography catheter and accessory exchange using a chort hydrophilic guide wire: a prospective study. *Endoscopy* 2006;38:1133-6
- 178 Mössner J. Nutrition, probiotics, antioxidative therapy, endoscopy in chronic pancreatitis. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2006;95:1627-35
- 179 Kumar R, Sharma BC, Singh J, Sarin SK. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis in biliary obstruction as a result of malignant and benign diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(9):994-7
- 180 Lai EC, Mok FP, Tan ES. Endoscopic biliary sphincterotomy for severe acute cholangitis. *N Engl J Med* 1992;326:1582-6
- 181 Leung JW, Chung SC, Sung JJ, Banez VP, Li AK. Urgent endoscopic drainage for acute suppurative cholangitis. *Lancet* 1989;1:1307-9
- 182 Hui CK, Lai KC, Wong WM, Yuen MF, Lam SK, Lai CL. A randomised trial of endoscopic sphincterotomy in acute cholangitis without common bile duct stones. *Gut* 2002;51(2):245-7
- 183 NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography(ERCP) for diagnosis and therapy. *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19(1):1-26
- 184 Cotton PB. Evaluating ERCP is important but difficult. *Gut* 2002;51:287-9
- 185 Ramirez FC, Dennert B, Sanowski RA. Success of repeat ERCP by the same endoscopist. *Gastrointest Endosc* 1999;49:58-61
- 186 Baron TH. Palliation of malignant obstructive jaundice. *Gastroenterol Clin North Am* 2006;35:101-12
- 187 Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Greene JE, Russell RC, Meyers WC, Liguori C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991;37:383-93

- 188 Clarke DL, Pillay Y, Anderson F, Thomson SR. The current standard of care in the periprocedural management of the patient with obstructive jaundice. *Ann R Coll Surg Engl* 2006;88:610-6
- 189 Freeman M, Nelson D, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-18
- 190 Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, De Bernardin M, Ederle A, Fina P, Fratton A. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48:1-10
- 191 Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, Minoli G, Crosta C, Comin U, Fertitta A, Prada A, Passoni GR, Testoni PA. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: A prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:417-23
- 192 Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan RF, Martin D, Riley SA, Veitch P, Miklinson ML, Williamson PR, Lombard M. Risk Factors for complications following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy* 2007;39:793-801
- 193 Sherman S, Ruffolo TA, Hawes RH, Lehman GA. Complications of endoscopic sphincterotomy. A prospective series with emphases on the increased risk associated with sphincter of Oddi dysfunction and nondilated bile ducts. *Gastroenterology* 1991;101:1068-75
- 194 Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA. Risk Factors for Pancreatitis Following Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Meta-Analysis. *Endoscopy* 2003;35(10):830-4
- 195 Elmi F, Silverman WB. Long-Term Endoscopic Sphincterotomy Restenosis: Incidence, Endoscopic Management, and Complications of Treatment. *Dig Dis Sci* 2009 Sep 3 [Epub ahead of print]
- 196 Siegel JH, Ben-Zvi JS, Pullano W. The needle knife: a valuable tool in diagnostic and therapeutic ERCP. *Gastrointest Endosc* 1989;35:499-503
- 197 Fukatsu H, Kawamoto H, Kato H, Hirao K, Kurihara N, Nakanishi T, Mizuno O, Okamoto Y, Ogawa T, Ishida E, Okada H, Sakaguchi K. Evaluation of needle-knife precut papillotomy after unsuccessful biliary cannulation especially with regard to postoperative anatomic factors. *Surg Endosc* 2008;22:717-23
- 198 Linder S, Söderlund C. Factors influencing the use of precut technique at endoscopic sphincterotomy. *Hepatogastroenterology* 2007;54(80):2192-7
- 199 Christoforidis E, Goulimaris I, Kanellos I, Tsalis K, Demetriades C, Betsis D. Post-ERCP pancreatitis and hyperamylasaemia: patient related and operative risk factors. *Endoscopy* 2002;34:286-92
- 200 Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP Jr, Montes H, Roston AD, Slivka A, Lichtenstein DR, Ruymann FW, Van Dam J, Hughes M, Carr-Locke DL. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002;56:652-6
- 201 Siegel JH. Precut papillotomy: a method to improve success of ERCP and papillotomy. *Endoscopy* 1980;12:130-3
- 202 Huijbregtse K, Katon RM, Tytgat GN. Precut papillotomy via fine needle-knife papillotome: a save and effective technique. *Gastrointest Endosc* 1986;32:403-5
- 203 Sherman S, Earle D, Bucksot L, Baute P, Gottlieb K, Lehman G. Does leaving a main pancreatic duct stent in place reduce the incidence of precut biliary sphincterotomy (ES) induced pancreatitis?: a final analysis of a randomized prospective study. *Gastrointestinal Endoscopy* 1996;43(4):413A
- 204 Binmoeller KF, Seifert H, Gerke H, Seitz U, Portis M, Soehendra N. Papillary roof incision using the Erlangen-type pre-cut papillotome to achieve selective bile duct cannulation. *Gastrointest Endosc* 1996;44:689-95
- 205 Goff JS. Common bile duct pre-cut sphincterotomy: transpancreatic sphincter approach. *Gastrointest Endosc* 1995;41(5):502-5
- 206 Burdick JS, London A, Thompson DR. Intramural incision technique. *Gastrointest Endosc* 2002;55:425-27
- 207 Misra SP, Dwivedi M. Intramural incision technique: a useful and safe procedure for obtaining ductal access during ERCP. *Gastrointest Endosc* 2008;67:629-33
- 208 Seifert H, Binmoeller KF, Schmidt T, Dietrich CF, Zipf A, Caspary WF, Wehrmann T. A new papillotome for cannulation, pre-cut or conventional papillotomy. *Z Gastroenterol* 1999;37:1151-5

- 209 Hashiba K, D'Assuncao MA, Armellini S, Hasegawa RT, Cappellanes CA, Moribe D. Endoscopic suprapapillary blunt dissection of the distal common bile duct in cases of difficult cannulation: a pilot series. *Endoscopy* 2004;36(4): 317-21
- 210 Heiss FW, Cimis RS Jr, MacMillan FP Jr. Biliary sphincter scissor for pre-cut access: preliminary experience. *Gastrointest Endosc* 2002;55:719-22
- 211 Farrell RJ, Khan MI, Noonan N, O'Byrne K, Keeling PW. Endoscopic papillectomy: a novel approach to difficult cannulation. *Gut* 1996;39(1):36-8
- 212 Meneghetti AT, Safadi B, Ateward L, Way LW. Local resection of ampullary tumors. *J Gastrointest Surg* 2005;9(9):1300-6
- 213 Jung S, Kim MH, Seo DW, Lee SK. Endoscopic snare papillectomy of adenocarcinoma of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2001;54(5):622
- 214 Neves P, Leitao M, Portela F, Pontes JM, Areia M, Brito D, Sousa HT, Souto P, Camacho E, Andrade P, Gouveia H, Freitas D. Endoscopic resection of ampullary carcinoma. *Endoscopy* 2006;38(1):101
- 215 Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A. Indication of endoscopic papillectomy for tumors of the papilla of Vater and its problems. *Dig Endosc* 2003;15:533-5
- 216 Shemesh E, Nass S, Czerniak A. Endoscopic sphincterotomy and endoscopic fulguration in the management of adenoma of the papilla of Vater. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169:445-8
- 217 Han J, Kim MH. Endoscopic papillectomy for adenomas of the major duodenal papilla (with video). *Gastrointest Endosc* 2006;63:292-301
- 218 American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in ampullary and duodenal adenomas. *Gastrointest Endosc* 2006;64(6):849-54
- 219 Desilets DJ, Dy RM, Ku PM, Hanson BL, Elton E, Mattia A, Howell DA. Endoscopic management of tumors of the major duodenal papilla: refined techniques to improve outcome and avoid complications. *Gastrointest Endosc* 2001;54(2):202-8
- 220 Charton JP, Deinert K, Schumacher B, Neuhaus H. Endoscopic resection for neoplastic diseases of the papilla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11:245-51
- 221 Katsinelos P, Paroutoglu G, Kontouras J, Beltsis A, Papaziogas B, Mimidis K, Zavos C, Dimiropoulos S. Safety and long-term follow-up of endoscopic snare excision of ampullary adenomas. *Surg Endosc* 2006;20:608-13
- 222 Kahaleh M, Shami VM, Brock A, Conaway MR, Yoshida C, Moskaluk CA, Adams RB, Tokar J, Yeaton P. Factors predictive of malignancy and endoscopic resectability in ampullary neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2335-9
- 223 Binmoeller KF, Boaventura S, Ramsperger K, Soehendra N. Endoscopic snare excision of benign adenomas of the papilla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1993;39:127-31
- 224 Cheng CL, Sherman S, Fogel EL, McHenry L, Watkins JL, Fukushima T, Howard TJ, Lazzell-Pannell L, Lehman GA. Endoscopic snare papillectomy for tumors of the duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2004;60:757-64
- 225 Norton ID, Gastout CJ, Baron TH, Geller A, Petersen BT, Wiersema MJ. Safety and outcome of endoscopic snare excision of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2002;56:239-43
- 226 Catalano MF, Linder JD, Chak A, Sivak MV Jr, Rajiman I, Geenen JE, Howell DA. Endoscopic management of adenoma of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2004;59:225-32
- 227 Vogt M, Jakobs R, Benz C, Arnold JC, Adamek HE, Riemann JF. Endoscopic therapy of adenomas of the papilla of Vater: a retrospective analysis with long-term follow-up. *Dig Liver Dis* 2000;32:339-45
- 228 Saurin JC, Chavaillon A, Napoléon B, Descos F, Bory R, Berger F, Ponchon T. Long-Term Follow-Up of Patients with Endoscopic Treatment of Sporadic Adenomas of the Papilla of Vater. *Endoscopy* 2003;35(5):402-6
- 229 Zadorova Z, Dvofak M, Hajer J. Endoscopic therapy of benign tumors of the Papilla of Vater: a clinicopathologic study. *Am J Gastroenterol* 1992;87:37-42
- 230 Bohnacker S, Seitz U, Nguyen D, Thonke F, Seewald S, deWeerth A, Ponnudurai R, Omar S, Soehendra N. Endoscopic resection of benign tumors of the duodenal papilla without and with intraductal growth. *Gastrointest Endosc* 2005;62(4):551-60

- 231 Boix J, Lorenzo-Zúniga V, de Vega VM, Doménech E, Gassull MA. Endoscopic resection of ampullary tumors: 12-year review of 21 cases. *Surg Endosc* 2009;23:45-9
- 232 Goff JS. Long-term experience with the transpancreatic sphincter pre-cut approach to biliary sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1999;50(5):642-5
- 233 Ramirez FC, Dennert B, Sanowski RA. Success of repeat ERCP by the same endoscopist. *Gastrointest Endosc* 1999;49:58-61
- 234 Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, Tanaka N. Effect of Precut Sphincterotomy on Biliary Cannulation Based on the Characteristics of the Major Duodenal Papilla. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(9):1113-8
- 235 Gullichsen R, Lavonius M, Laine S, Grönroos J. Needle-knife assisted ERCP. *Surg Endosc* 2005;19:1243-5
- 236 Dowsett JF, Polydorou AA, Vaira D, D'Anna LM, Ashraf M, Croker J, Salmon PR, Russell RCG, Hatfield ARW. Needle knife papillotomy: how safe and how effective? *Gut* 1990;31:905-8
- 237 Fouch GP. A prospective assessment of results for needle-knife papillotomy and standart endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1995;41(1):25-32
- 238 Slot WB, Schoeman MN, Disario JA, Wolters F, Tytgat GNJ, Huibregtse K. Needle-knife sphincterotomy as a precut procedure: a retrospective evaluation ofof efficiacy and complications. *Endoscopy* 1996;28:334-9
- 239 Mavrogiannis C, Liatsos C, Romanos A, Petoumenos C, Nakos A, Kayountzis G. Needleknife fistulotomy versus needle-knife precut papillotomy for the treatment of common bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 1999;50(3):334-9
- 240 Kaffes AJ, Sriram PV, Rao GV, Santosh D, Reddy DN. Early institution of pre-cutting for different biliary cannulation: a prospective study caomparing conventional vs. a modified technique. *Gastrointest Endosc* 2005;62(5):669-74
- 241 Akashi R, Kiyozumi T, Jinnouchi K, Yoshida M, Adachi Y, Sagara K. Pancreatic Sphincter Precutting to Gain Selective Access to the Common Bile Duct: A Series of 172 Patients. *Endoscopy* 2004;36(5):405-10
- 242 Kapetanios D, Kokozidis G, Christodoulou D, Mistakidis K, Dimakopoulos K, Kitis G, Tsianos EV. Case series of transpancreatic septotomy as precutting technique for difficult bile duct cannulation. *Endoscopy* 2007;39:802-6
- 243 Halttunen J, Keränen I, Udd M, Kylänpää L. Pancreatic sphincterotomy versus needle knife precut in difficult biliary cannulation. *Surg Endosc* 2009;23(4):745-9. Epub 2008 Jul 23
- 244 Kahaleh M, Tokar J, Mullick T, Bickston SJ, Yeaton P. Prospective evaluation of pancreatic sphincterotomy as a precut technique for biliary cannulation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(11):971-7
- 245 Maeda S, Hayashi H, Hosokawa O, Dohden K, Hattori M, Morita M, Kidani E, Ibe N, Tatsumi S. Prospective randomized pilot trial of selective biliary cannulation using pancreatic guide-wire placement. *Endoscopy* 2003;35:721-4
- 246 Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Obana T, Horaguchi J, Takasawa O, Koshita S, Kanno Y. Pancreatic guidewire placement for achieving selective biliary cannulation during endoscopic retrograde cholangio-pancreaticography. *World J Gastroenterol* 2008;14(36):5595-5600
- 247 Singh P, Das A, Isenberg G, Wong RC, Sivak MV Jr, Agrawal D, Chak A. Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2004;60:544-50
- 248 Fogel ES, Eversman D, Jamidar P, Sherman S, Lehman GA. Sphincter of Oddi dysfunction: pancreaticobiliary sphincterotomy with pancreatic stent placement has a lower rate of pancreatitis than biliary sphincterotomy alone. *Endoscopy* 2002;34(4):280-5
- 249 Goldberg E, Titus M, Haluszka O, Darwin P. Pancreatic-duct stent placement facilitates difficult common bile duct cannulation. *Gastrointest Endosc* 2005;62(4):592-6
- 250 Vandervoort J, Car-Locke DL. Needle-knife access papillotomy: an unfairly maligned technique? *Endoscopy* 1996;28(4):360-4

- 251 Varadarajulu S, Kilgore M, Wilcox CM, Eloubeidi MA. Relationship among hospital ERCP volume, length of stay, and technical outcomes. *Gastrointest Endosc* 2006;64(3):338-47
- 252 Pezzilli R, Romboli E, Campana D, Corinaldesi R. Mechanisms Involved in the Onset of Post-ERCP Pancreatitis. *J Pancreas* 2002;3(6):162-8
- 253 Sherman S, Earle D, Bucksot L, Baute P, Gottlieb K, Lehman G. Does leaving a main pancreatic duct stent in place reduce the incidence of precut biliary sphincterotomy (ES) induced pancreatitis?: a final analysis of a randomized prospective study. *Gastrointestinal Endoscopy* 1996;43(4):413A
- 254 Hookey LC, Rio Tinto R, Delhaye M, Baize M, Le Moine O, Devière J. Risk factors for pancreatitis after pancreatic sphincterotomy: a review of 572 cases. *Endoscopy* 2006;38(7):670-6
- 255 Kaiser A, Jurowich C, Schönekäs H, Gebhardt C, Wünsch PH. The adenoma-carcinoma sequence to epithelial tumors of the papilla of Vater. *Z Gastroenterol* 2002;40(11):913-20
- 256 Wittekind C, Tannapfel A. Adenoma of the papilla and ampulla- premalignant lesions? *Langenbeck's Arch Surg* 2001;386:172-5
- 257 Komorowski RA, Beggs BK, Geenan JE, Venu RP. Assessment of ampulla of Vater pathology. An endoscopic approach. *Am J Surg Pathol* 1991;15:1188-96
- 258 Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, Davila RE, Egan J, Leighton JA, Qurechi WA, Rajan E, Fanelli R, Wheeler-Harbaugh J, Baron TH, Faigel DO. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006;63:570-80
- 259 Galandiuk S, Hermann RE, Jagelman DG, Fazio VW, Sivak MV. Villous tumors of the duodenum. *Surg* 1988;207:234
- 260 Cahen DL, Fockens P, de Wit LT, Offerhaus GJ, Obertop H, Gouma DJ. Local resection or pancreaticoduodenectomy for villous adenoma of the ampulla of Vater diagnosed before operation. *Br J Surg* 1997;84:948
- 261 Rattner DW, Fernandez-del Castillo C, Brugge WR, Warshaw AL. Defining the criteria for local resection of ampullary neoplasms. *Arch Surg* 1996;131:366
- 262 Talamini R, Moesinger RC, Pitt HA, Sohn TA, Hruban RH, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience. *Ann Surg* 1997;225:590
- 263 Allema JH, Reinders ME, van Gulik TM, van Leeuwen DJ, Verbeek PC, de Wit LT, Gouma DJ. Results of pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma and analysis of prognostic factors for survival. *Surgery* 1995;117:247
- 264 Chareton B, Coiffic J, Landen S, Bardaxoglou E, Champion JP, Launois B. Diagnosis and therapy for ampullary tumors. 63 cases. *World J Surg* 1996;20:707
- 265 Roberts RH, Kriege JE, Bornman PC, Terblanche J. Pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. *Am Surg* 1999;65:1043
- 266 Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Sernagiotto C, Pedrazzoli S. Radical resection for ampullary carcinoma: long-term results. *Br J Surg* 1994;81:668
- 267 Clary BM, Tyler DS, Dematos P, Gottfried M, Pappas TN. Local ampullary resection with careful intraoperative frozen section evaluation for presumed benign ampullary neoplasms. *Surgery* 2000;127:628
- 268 Norton ID, Geller A, Petersen BT, Sorbi D, Gostout CJ. Endoscopic surveillance and ablative therapy for periampullary adenomas. *Am J Gastroenterol* 2001;96:101-6
- 269 Harewood GC, Pochron NL, Gostout CJ. Prospective, randomized, controlled trial of prophylactic pancreatic stent placement for endoscopic snare excision of the duodenal ampulla. *Gastrointest Endosc* 2005;62:367-70
- 270 Baille J. Endoscopic ampullectomy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2379-81
- 271 Treitschke F, Beger HG. Local resection of benign ampullary tumors. *Ann Oncol* 1999;10(4):212
- 272 Farouk M, Niotis M, Branum GD, Cotton PB, Meyers WC. Indications for and the technique of local resection of tumors of the papilla of Vater. *Arch Surg* 1991;126:650
- 273 Branum GD, Pappas TN, Meyers WC. The management of tumors of the ampulla of Vater by local resection. *Ann Surg* 1996;224:621

- 274 Posner S, Colletti L, Knol J, Mulholland M, Eckhauser F. Safety and long-term efficacy of transduodenal excision for tumors of the ampulla of Vater. *Surgery* 2000;128:694
- 275 Beger HG, Staib L, Schoenberg MH. Ampullectomy for adenoma of the papilla and ampulla of Vater. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383:190-3
- 276 Ponchon T, Beger F, Chavaillon A, Bory R, Lambert R. Contribution of endoscopy to diagnosis and treatment of tumors of the ampulla of Vater. *Cancer* 1989;64:161-7
- 277 American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in ampullary and duodenal adenomas. *Gastrointest Endosc* 2006;64(6):849-54
- 278 American Society for Gastrointestinal Endoscopy ASGE Guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 2006;63:546-57

Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Christian Prinz, der meine Arbeit jederzeit durch seine fachliche Kompetenz, seine zahlreichen Anregungen und mit viel Geduld und Wohlwollen unterstützt hat. Er hat mich während meiner Ausbildung jederzeit gefördert und motiviert und mir wertvolle Einblicke in die Endoskopie ermöglicht, die insbesondere für die vorliegende Arbeit, eine große Bereicherung waren. Seiner Idee liegt vor allem der erste Teil dieser Arbeit zu Grunde und ohne ihn wäre sie nicht zustande gekommen.

Besonders danken möchte ich Herrn Dr. med. Andreas Weber für die hervorragende, aufopfernde und geduldige Betreuung. Er lehrte, unterstützte und motivierte mich bei dieser Arbeit, und insbesondere bei meiner Ausbildung, regelmäßig weit über das normale Maß hinaus. Von ihm stammt die Idee für den zweiten Teil dieser Arbeit und sie wäre ohne ihn nicht zustande gekommen.

Des Weiteren möchte ich den Mitarbeitern des Zentralarchivs des Klinikums München Rechts der Isar und speziell Herrn Klotz danken, die mir jederzeit persönlich und unbürokratisch geholfen haben, die Recherchen für diese Arbeit zu bewerkstelligen

Der größte Dank gilt meiner Ehefrau Saskia, meinen Eltern, Ursula und Dr. med. Helmut Pointner, meiner Schwester Johanna und meiner Schwester Christine und ihrer Familie für bedingungslose Liebe und Unterstützung. Des Weiteren danke ich meinem Freund Daniel Owczarek für den Rückhalt und das stets offene Ohr, Daniel Schröcker und Rafaela Evers sowie meinem Leidensgenossen Andreas Hiebinger für Hilfe, Interesse und Kritik.

Anhang:

Aus dieser Arbeit hervorgegangene Veröffentlichung:

Weber A., Rösch T., Pointner S., Born P., Neu B., Meining A., Schmid RM, Prinz C.
„Transpancreatic Precut Sphincterotomy for cannulation of inaccessible Common Bile
Duct: a safe and successful technique.“ *Pancreas* 2008;36:187-91