



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

**Elektrohydraulische Lithotripsie (EHL) mit dem  
Short-Access-Mother-Baby-System (SAMBA) zur Therapie von  
komplizierten Gallengangsteinen**

Sebastian Boedeker

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

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfende/-r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Stefan J. von Delius
2. Prof. Dr. h.c. Hans-Henning Eckstein

Die Dissertation wurde am 17.12.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.07.2021 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 1       | Einleitung .....  | 9  |
| 1.1     | Anatomie und Physiologie der Gallenblase und Gallenwege ..... | 9  |
| 1.2     | Choledocholithiasis .....                                     | 10 |
| 1.2.1   | Epidemiologie.....  | 10 |
| 1.2.2   | Risikofaktoren .....  | 10 |
| 1.2.3   | Ätiologie und Pathogenese .....                               | 11 |
| 1.2.3.1 | Pigmentsteine .....   | 11 |
| 1.2.3.2 | Cholesterinsteine .....                                       | 12 |
| 1.2.4   | Symptomatik.....  | 12 |
| 1.2.5   | Diagnostik.....   | 13 |
| 1.2.5.1 | Labor.....  | 13 |
| 1.2.5.2 | Bildgebung .....  | 13 |
| 1.3     | Therapie .....  | 16 |
| 1.4     | ERCP und Cholangioskopie .....                                | 18 |
| 1.4.1   | ERCP .....  | 18 |
| 1.4.1.1 | Historische Entwicklung .....                                 | 18 |
| 1.4.1.2 | Indikation.....   | 19 |
| 1.4.1.3 | Verfahren .....   | 20 |
| 1.4.1.4 | Komplikationen .....  | 21 |
| 1.4.2   | Perorale Cholangioskopie.....                                 | 23 |
| 1.4.2.1 | Historische Entwicklung .....                                 | 23 |
| 1.4.2.2 | Indikation.....   | 24 |
| 1.4.2.3 | Systeme.....  | 24 |
| 1.4.2.4 | Verfahren .....   | 25 |
| 1.4.2.5 | Komplikationen .....  | 27 |
| 1.5     | Therapie der komplizierten Choledocholithiasis.....           | 28 |
| 1.5.1   | Extrakorporale Stoßwellentherapie .....                       | 28 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1.5.2 | Mechanische Lithotripsie .....                       | 28 |
| 1.5.3 | Intrakorporale Laser-Lithotripsie .....              | 29 |
| 1.5.4 | Elektrohydraulische Lithotripsie .....               | 30 |
| 2     | Zielsetzung .....                                    | 32 |
| 3     | Patienten und Methoden .....                         | 34 |
| 3.1   | Studiendesign .....                                  | 34 |
| 3.2   | Hypothese .....                                      | 34 |
| 3.3   | Primärer Endpunkt.....                               | 34 |
| 3.4   | Sekundärer Endpunkt .....                            | 34 |
| 3.5   | Fallzahl .....                                       | 34 |
| 3.6   | Einschlusskriterien .....                            | 35 |
| 3.7   | Ausschlusskriterien.....                             | 35 |
| 3.8   | Studienablauf .....                                  | 36 |
| 3.9   | Material.....  | 42 |
| 3.10  | Datenerhebung.....                                   | 42 |
| 3.11  | Statistische Auswertung .....                        | 43 |
| 4     | Ergebnisse.....                                      | 44 |
| 4.1   | Beschreibung des Patientenkollektivs .....           | 44 |
| 4.2   | Beschreibung der Steinparameter .....                | 44 |
| 4.3   | Beschreibung der Untersuchungsparameter .....        | 45 |
| 4.4   | Beschreibung der Endpunktparameter .....             | 46 |
| 5     | Diskussion .....                                     | 48 |
| 5.1   | Einordnung in die aktuelle Literatur.....            | 48 |
| 5.2   | Outcome .....  | 48 |
| 5.3   | Vergleich mit anderen Studien .....                  | 49 |
| 5.4   | Vergleich mit anderen Cholangioskopie-Systemen ..... | 49 |
| 5.4.1 | Mother-Baby-System .....                             | 49 |
| 5.4.2 | SpyGlass .....                                       | 49 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 5.4.3 | Direkte Cholangioskopie mit ultradünnen Gastroskopen..... | 50 |
| 5.5   | Limitationen .....  | 51 |
| 5.6   | Fazit und Ausblick.....                                   | 51 |
| 6     | Literaturverzeichnis .....                                | 52 |
| 7     | Danksagung .....  | 60 |
| 8     | Zusammenfassung .....                                     | 61 |

## Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Choledocholithiasis..                         | 15 |
| Abbildung 2: Mother-Endoskop mit Führungsdraht .....   | 26 |
| Abbildung 3: Mother-Baby-Endoskop nach Steinertrümmerung.....  | 27 |
| Abbildung 4: Elektrohydraulische Therapie.....   | 30 |
| Abbildung 5: Zeitliche Abfolge der elektrohydraulischen Stoßwellen .....                                   | 31 |
| Abbildung 6: Mother-Baby-System mit nach distal vorverlegtem Cholangioskopzugang<br>.....                  | 32 |
| Abbildung 7: Fallzahlplanung .....   | 35 |
| Abbildung 8: Cholangioskopische Darstellung eines Gallengangkonkremens.....                                | 37 |
| Abbildung 9: Elektrohydraulische Lithotripsie des Konkremens unter<br>cholangioskopischer Darstellung..... | 37 |
| Abbildung 10: Kontrastmittelaussparung im linken Hepatikusast .....  | 38 |
| Abbildung 11: EHL mit dem Short-Access-Mother-Baby-System.....   | 39 |
| Abbildung 12: Cholangiographische Kontrolle ohne Kontrastmittelaussparung im linken<br>Hepatikusast .....  | 39 |
| Abbildung 13: Kontrastmittelaussparungen im Ductus hepaticus und dem linken<br>Hepatikusast .....          | 40 |
| Abbildung 14: EHL-Sonde mit Short-Access-Mother-Baby-System im Ductus hepaticus<br>.....                   | 40 |
| Abbildung 15: Steinfragmente nach elektrohydraulischer Lithotripsie .....                                  | 41 |
| Abbildung 16: Cholangiographische Kontrolle ohne Kontrastmittelausparung .....                             | 41 |
| Abbildung 17: Altersverteilung nach Geschlecht geordnet.....   | 44 |
| Abbildung 18: Steinlage .....  | 45 |
| Abbildung 19: Postinterventionelle Komplikationen .....  | 47 |

**Tabellenverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Indikationen für eine ERCP .....                            | 19 |
| Tabelle 2: Komplikationen bei einer ERCP .....                         | 22 |
| Tabelle 3: Übersicht über kommerziell erhältliche Cholangioskope ..... | 24 |
| Tabelle 4: Untersuchungsdaten nach Sitzungen differenziert .....       | 46 |

**Abkürzungsverzeichnis**

|                 |  |
|-----------------|--|
| AFI             | autofluorescence imaging                             |
| ALT             | Alanin-Aminotransferase                              |
| AP              | alkalische Phosphatase                               |
| ASA             | American Society of Anesthesiologists-Klassifikation |
| AST             | Aspartat-Aminotransferase                            |
| C               | Celsius  |
| CCE             | Cholezystektomie                                     |
| CCL             | Cholezystolithiasis                                  |
| CDL             | Choledocholithiasis                                  |
| Cl <sup>-</sup> | Chlorid-Anion  |
| cm              | Zentimeter   |
| CO <sub>2</sub> | Kohlenstoffdioxid                                    |
| CT              | Computertomographie                                  |
| d               | Tage   |
| DHC             | Ductus hepaticus communis                            |
| E. coli         | Escherichia coli                                     |
| EHL             | elektrohydraulische Lithotripsie                     |
| EKG             | Elektrokardiogramm                                   |
| EKs             | Erythrozytenkonzentrate                              |
| EPT             | endoskopisch ausgeführte Papillotomie                |
| ERCP            | endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie  |

|                  |  |
|------------------|--|
| ESWL             | extrakorporale Stoßwellenlithotripsie      |
| EUS              | Endosonographie                            |
| Gamma-GT         | Gamma-Glutamyltransferase                  |
| GB               | Gallenblase                                |
| GG               | Gallengang                                 |
| h                | Stunden                                    |
| H <sub>2</sub> O | Wasser                                     |
| HB               | Hämoglobin                                 |
| HCO <sub>3</sub> | Hydrogencarbonat                           |
| HDL              | High-Density Lipoprotein                   |
| ICD              | implantierbarer Kardioverter-Defibrillator |
| i.d.R.           | in der Regel                               |
| IgA              | Immunglobulin A                            |
| IgG              | Immunglobulin G                            |
| IgM              | Immunglobulin M                            |
| ILL              | intrakorporale Laserlithotripsie           |
| K <sup>+</sup>   | Kalium-Kation                              |
| KI               | Konfidenzintervall                         |
| KM               | Kontrastmittel                             |
| li               | links                                      |
| m                | Meter                                      |
| mg               | Milligramm                                 |

|                 |   |
|-----------------|---|
| min             | Minuten   |
| mm              | Millimeter  |
| MRCP            | Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie            |
| MRT             | Magnetresonanztomographie                             |
| MTA             | Medizinisch-technischer Assistent                     |
| Na <sup>+</sup> | Natrium-Kation  |
| NaCl            | Natriumchlorid  |
| NBI             | narrow band imaging                                   |
| OR              | Odds Ratio  |
| PSC             | Primäre sklerosierende Cholangitis                    |
| PTC             | perkutane transhepatische Cholangiopankreatikographie |
| re              | rechts  |
| SAMBA           | Short-Access-Mother-Baby                              |
| u.a.            | unter anderem   |
| vs.             | versus  |
| x               | Mal   |
| z.B.            | zum Beispiel  |
| Z.n.            | Zustand nach  |

# 1 Einleitung

## 1.1 Anatomie und Physiologie der Gallenblase und Gallenwege

Die Gallenblase und die abführenden Gallenwege liegen im rechten Oberbauch, oberhalb der Flexura coli dextra. Die Gallenblase liegt in der Fossa vesicae biliaris und hat Kontakt zum fünften Lebersegment, zum Duodenum und zum Kolon. Das Gallengangssystem setzt sich aus dem Ductus hepaticus dexter und sinister, die sich zum Ductus hepaticus communis vereinigen, dem Ductus zysticus und dem Ductus choledochus zusammen. Der Ductus choledochus reicht vom Zysticusabgang bis zur Papilla duodeni major und verläuft hinter dem Duodenum in Richtung Pankreaskopf und durchquert diesen. Dort schließen sich meistens Ductus choledochus und Ductus pancreaticus zusammen und enden zusammen auf der Papilla duodeni major in der Pars descendens duodeni (Schünke, Schulte, Schumacher, Voll & Wesker, 2012, S. 248–249).

Pro Tag wird ungefähr ein Liter Gallenflüssigkeit in der Leber produziert. Diese sogenannte Primärgalle wird während der interdigestiven Phase in der Gallenblase gespeichert und auf 10 % ihres Ausgangsvolumens durch Absorption von NaCl und H<sub>2</sub>O konzentriert. Hauptbestandteile der Galle sind die Gallensäure, Cholesterin, Phospholipide, Gallenfarbstoffe wie Bilirubin, verschiedene fettlösliche Substanzen, Anionen wie Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> sowie Kationen wie Na<sup>+</sup> und K<sup>+</sup>. Die Galle hat zwei Hauptfunktionen. Zum einen dient sie der Fettverdauung, indem sie als Emulgator wirkt. Zum anderen scheidet sie verschiedene lipophile Substanzen wie Steroidhormone, Medikamente und Bilirubin aus und entgiftet auf diese Weise den Körper. 95 % der Gallensäure werden im terminalen Ileum resorbiert und gelangen über die Pfortader wieder zurück zur Leber. Dieser enterohepatische Kreislauf wird abhängig von der Nahrungszusammensetzung täglich sechs- bis zwölfmal durchlaufen. Insgesamt werden nur 200 - 600 mg Gallensäure pro Tag ausgeschieden und müssen neu synthetisiert werden (Behrends, 2012, S. 494–497).

## 1.2 Choledocholithiasis

### 1.2.1 Epidemiologie

Mit einer Prävalenz von ca. 10 % sind Gallensteine in den Industrienationen eine häufige Diagnose. An die acht Millionen Gallensteinträger leben alleine in Deutschland. Dabei ist die Prävalenz altersabhängig und steigt mit zunehmendem Alter stark an. Die höchste Prävalenz mit 15 – 40 % haben über 50-jährige Frauen (Jakobs & Riemann, 2001a, S. 879). Im Durchschnitt werden in Deutschland jährlich mehr als 150 000 Cholezystektomien durchgeführt (Bundesamt, 2016, S. 50) und somit sind Gallensteinleiden nach der Refluxerkrankung die zweit teuerste gastroenterologische Erkrankung (Sandler et al., 2002, S. 1500). 7 - 10% aller symptomatischen Gallensteine gehen mit Gallengangsteinen einher (Ko & Lee, 2002, S. 167). Die Inzidenz des Gallensteinleidens beträgt in westlichen Ländern 5 - 22%, wobei hiervon ungefähr 8 - 20% mit Choledochussteinen kombiniert sind. Weltweit sind wahrscheinlich mehr als 100 Millionen Menschen betroffen (Cai, Qiang & Bao-Bing, 2017, S. 34).

### 1.2.2 Risikofaktoren

Gallensteine können anhand ihrer Zusammensetzung in Cholesterin- und Pigmentsteine unterschieden werden, mit jeweils unterschiedlichen Risikofaktoren für deren auftreten.

Die Hauptrisikofaktoren für Cholesterinsteine sind (Gurusamy & Davidson, 2014, S. 1-6):

- Weibliches Geschlecht
- Schwangerschaft
- Hohe Dosen an Östrogen
- Fortgeschrittenes Alter
- Ethnische Zugehörigkeit (erhöhte Prävalenz bei den Ureinwohnern Amerikas; verringerte Prävalenz bei Afrikanern, Afroamerikanern, Chinesen, Japanern, Indern und Thailändern)
- Genetik
- Adipositas
- Hohe Serumtriglyceride und niedriges HDL
- Rapider Gewichtsverlust
- Hochkalorische Diät
- Raffinierte Kohlenhydratdiät
- Mangelnde körperliche Verfassung und Aktivität

- Leberzirrhose
- Morbus Crohn
- Gallenaufstau

Die Hauptrisikofaktoren für Pigmentsteine sind (Gurusamy & Davidson, 2014, S. 1-6):

- Hämolyse
- Chronische bakterielle Infektionen
- Chronische parasitäre Infektionen

### 1.2.3 Ätiologie und Pathogenese

In der Regel kann man differenzieren zwischen Cholesterin- und Pigmentsteinen. Eine mögliche Subdifferenzierung liegt in der Unterscheidung zwischen primären und sekundären Gallengangsteinen. Primäre Gallengangsteine werden direkt im Gallengang gebildet, sekundäre entstehen in der Gallenblase und können in den Gallengang abwandern. Diese sind meistens Cholesterinsteine, die aber im Gallengang weiter wachsen und durch einen Pigmentmantel umschlossen werden können (Sauerbruch, 2002, S. 27).

#### 1.2.3.1 Pigmentsteine

Am häufigsten werden braune Pigmentsteine im Gallengang neu synthetisiert (Thistle, 1998, S. 1114). Charakteristisch für braune Steine sind ihre derbe, bröcklige Konsistenz und bräunliche Schattierung. Voraussetzung für die Entstehung dieser Steine ist meist ein Gallenaufstau bei verlegten Gallenwegen in Kombination mit einer bakteriellen Besiedelung. Ein Enzym dieser Bakterien, die  $\beta$ -Glucuronidase, ist in der Lage, konjugiertes Bilirubin zu spalten, sodass dieses wieder als dekonjugiertes Bilirubin ausfällt. Zu den bekanntesten  $\beta$ -Glucuronidase produzierenden Bakterien gehören E. coli, Bacteroidaceae und Clostridien. Zusätzlich spaltet bakterielle Phospholipase Phosphatidylcholine, was zu einer Anlagerung von Fettsäuren, insbesondere dem Calciumpalmitat, in braunen Pigmentsteinen führt. Auch Cholesterin ist in braunen Steinen enthalten, da Gallensäure dekonjugiert und dehydroxyliert wird. Dadurch reduziert sich die Anzahl an „Cholesterinträgern“, wodurch vermehrt Cholesterin ausfällt und sich an Steinen anlagert. Die Inzidenz brauner Pigmentsteine steigt mit zunehmendem Alter stark an, was mit einer nachlassenden Schließkraft des Musculus sphincter Oddi assoziiert sein kann, wodurch vermehrt bakterielle Fehlbesiedelungen

des Gallengangs entstehen können (Physical-Chemical Pathogenesis of Pigment Gallstones - BSB-Katalog, S. 317–325; Thistle, 1998, S. 1114–1116).

#### 1.2.3.2 Cholesterinsteine

Cholesterinsteine machen ca. 80 % aller Gallenblasensteine aus. Die Ursache für die Entstehung von Cholesterinsteinen liegt oft in einer Störung der biliären Cholesterinhomöostase. Dies kann aus einer Übersättigung der Galle mit Cholesterin, einem Missverhältnis kinetischer Proteinfaktoren und einer verringerten Motilität der Gallenblase resultieren. Bei einer Übersättigung der Galle mit Cholesterinmolekülen können diese nicht mehr gelöst werden und fallen als cholesterinreiche, multilamellare Vesikel aus (Lammert, Geier, Figge & Matern, 2001, S. 109). Ursächlich für das Ungleichgewicht zwischen Cholesterin und seinen Lösungsmitteln (Gallensäure und Phospholipide) ist meistens eine Hypersekretion von Cholesterin, seltener eine Hyposekretion von Phospholipiden und Gallensäure, z.B. nach enteralem Gallensäureverlust. Die Cholesterinhypersekretion kann verschiedene Gründe haben. Beispielsweise können eine gesteigerte hepatische Cholesterinaufnahme, eine reduzierte hepatische Speicherung von Cholesterinestern oder eine verminderte Gallensäurebiosynthese Auslöser für eine Cholesterinhypersekretion sein. Die Nukleation und das Wachstum dieser Cholesterinkristalle kann durch Promotorproteine (Aminopeptidase N, saures  $\alpha_1$ -Glykoprotein, Phospholipase C, Fibronectin, IgG, IgM) beschleunigt und durch Inhibitorproteine (Apolipoprotein AI und AII, IgA) verzögert werden (Lammert et al., 2001, S. 109–110). Des Weiteren wird die Steinentstehung direkt durch die Dynamik der Gallenblase beeinflusst. So bestand bei über 70 % aller Gallensteinpatienten vor der Cholesterinkristallisation eine Gallenblasenhypomotilität, welche wahrscheinlich durch eine vermehrte Einlagerung von Cholesterinmolekülen in Muskelmembrane und einer daraus resultierenden Versteifung dieser Membrane entsteht (Lammert et al., 2001, S. 110; Sauerbruch, 2002, S. 27).

#### 1.2.4 Symptomatik

Typischerweise zeigt sich eine Choledocholithiasis mit kolikartigen Schmerzen, die meist im rechten Epigastrium lokalisiert sind. Bei Auftreten von Komplikationen können Zeichen einer Pankreatitis mit gürtelförmigem Oberbauchschmerz, Lipase-Erhöhung und Meteorismus vorliegen. Nicht selten sind im Verlauf auch Cholangitiden zu beobachten. Meist weisen betroffene Patienten die klassischen Charcot-Trias (Fieber mit Schüttelfrost, Ikterus und Koliken) auf. Bei älteren Patienten

besteht aber auch die Möglichkeit einer Entwicklung zu einem nicht schmerzhaften Verschlussikterus (Riemann & Adam, 2010, S. 1702). Bei ca. 10 – 15 % der Erkrankten mit Cholelithiasis wandert der Gallenstein aus der Gallenblase und gelangt in den Ductus choledochus (Dietel & Harrison, 2003, S. 1961).

### 1.2.5 Diagnostik

Als starke Prädiktoren für eine Choledocholithiasis zeigten sich in Metaanalysen vor allem die klinischen Symptome einer Cholangitis: Ikterus, Hyperbilirubinämie und der sonographische Nachweis dilatierter Gallengänge (Abboud et al., 1996, S. 450–455; Aronson, 2002, S. 31–80).

#### 1.2.5.1 Labor

Einen Anhaltspunkt für eine Choledocholithiasis liefert im Labor ein Anstieg der Leberenzyme (Almadi, Barkun & Barkun, 2012, S. 884). Steigt mindestens einer der fünf Parameter Bilirubin, AP, Gamma-GT, ALT und AST an, lässt sich mit einer Sensitivität von 88 % bei nur geringer Spezifität von 53 % von einer Choledocholithiasis ausgehen. Dennoch stellen diese biochemischen Parameter mit einem negativen prädiktiven Wert zwischen 94,7 - 97,9 % eine gute nichtinvasive Ausschlussdiagnostik einer Choledocholithiasis dar (Yang et al., 2008, S. 1622–1623).

#### 1.2.5.2 Bildgebung

Die Basismethode für die Diagnostik von Cholezysto- und Choledocholithiasis liegt in der abdominellen transkutanen Sonographie. 2015 ermittelten Gurusamy KS., Giljaca V. und Takwoingi Y. et al. in einer Cochrane-Analyse eine Sensitivität von 73 % und eine Spezifität von 91 % für den sonographischen Nachweis einer Choledocholithiasis (Gurusamy et al., 2015, S. 1–2). Einer der wichtigsten indirekten Parameter für die sonographische Diagnose Choledocholithiasis ist ein erweiterter Ductus hepatocholedochus (> 7 mm) (Abboud et al., 1996, S. 450). Jedoch kann eine Choledocholithiasis bei fehlender Erweiterung des Ductus hepatocholedochus nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden (Isherwood, Garcea, Williams, Metcalfe & Dennison, 2014, S. 225–228). Einen weiteren prädiktiven Faktor stellt die Anzahl und Größe von Gallenblasensteinen dar. So konnte gezeigt werden, dass bei Vorliegen multipler kleiner Steine (Durchmesser < 5 mm) die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Choledocholithiasis viermal höher ist als der bloße Nachweis eines oder mehrerer größerer Konkreme (Costi et al., 2002, S. 972–975). Trotzdem

schließt das Fehlen klinischer, biochemischer und sonographischer Befunde einer Cholangiolithiasis eine Choledocholithiasis ebenso sicher aus wie eine negative ERCP, sodass eine weiterführende ERCP bei symptomlosen Patienten mit negativem Sonographiebefund kontraindiziert ist (Trivedi, Tse, Al-Bakir & D'Costa, 2012, S. 2–5; Yang et al., 2008, S. 1624).

Ein positiver Sonographiebefund bei symptomatischen Patienten rechtfertigt im Gegensatz dazu ohne weiterführende Diagnostik eine endoskopische Therapie. Das Vorliegen eines sonographisch erweiterten Gallengangs ( $> 7$  mm) in Kombination mit klinischen und biochemischen Prädiktoren für eine Choledocholithiasis ohne sonographischen Steinbefund muss aufgrund der variablen Sensitivität weiter abgeklärt werden. Je nach Verfügbarkeit stellen MRCP und Endosonographie Methoden der Wahl dar (Jenssen & Bauer, 2016, S. 284). Metaanalysen haben gezeigt, dass Sensitivität und Spezifität beider Untersuchungen ausreichend gute Ergebnisse liefern, um Gallengangsteine oder andere Ursachen einer Gallenwegsobstruktion nachzuweisen (Garrow et al., 2007, S. 616–623; Tse, Liu, Barkun, Armstrong & Moayyedi, 2008, S. 235-245; Verma, Kapadia, Eisen & Adler, 2006, S. 248-254). Vorteile bietet die EUS mit der Möglichkeit, in derselben Sitzung eine therapeutische ERCP durchzuführen (Castro et al., 2016, S. 125–127; Giljaca et al., 2015, S. 1–2). Benjaminov et al. haben gezeigt, dass eine kombinierte EUS und eine therapeutische ERCP keine erhöhten verfahrens- oder sedationsbedingten Komplikationen mit sich bringen. Vielmehr erhöht sich das Komplikationsrisiko durch eine zeitliche Verschiebung bei einer separaten ERCP. Zusätzlich kann eine vorherige EUS potenzielle Schwierigkeiten einer ERCP vorhersagen (Benjaminov, Stein, Lichtman, Pomeranz & Konikoff, 2013, S. 2119f).

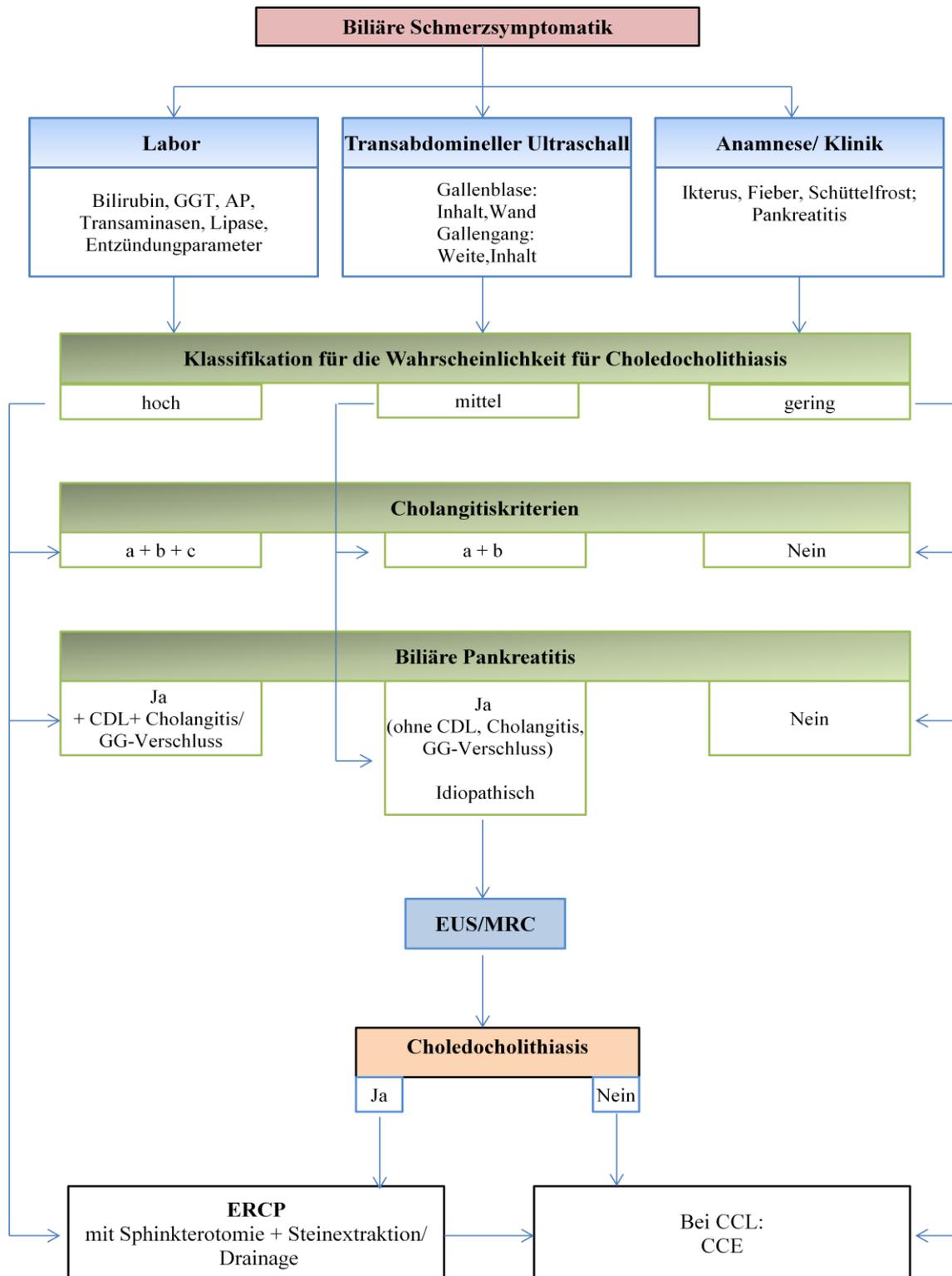


Abbildung 1: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Choledocholithiasis

(Jensen & Bauer, 2016, S. 291)

a: systemische Inflammationszeichen: Fieber, Schüttelfrost, Leukozyten, CRP

b: laborchemische Cholestase: Gamma-GT, AP, Transaminasen

c: bildgebende Gallengangsobstruktion: Gangerweiterung, Gallengangskonkrement, andere Obstruktionsursache

### 1.3 Therapie

Als erstes Mittel der Wahl wird bei nachgewiesener Choledocholithiasis eine ERCP mit EPT und Steinextraktion mithilfe eines Korbes oder Ballons durchgeführt. Die Erfolgsrate liegt mit 70 bis 90 % sehr hoch. Typische Komplikationen der Therapie sind Pankreatitis (0,3 - 4 %), Blutungen (2 - 4 %), retroduodenale Perforationen und Cholangitis. Die Letalität hängt von der Erfahrung des Untersuchers ab und liegt zwischen 0,2 - 1 %. Verglichen mit historischen Daten der operativen offenen Gallengangsrevision liegt die Komplikationsrate der endoskopischen Therapievariante niedriger und geht mit einer kürzeren Aufenthaltsdauer im Krankenhaus einher (Jakobs & Riemann, 2001b, S. 884).

Die 10 – 20 % der Choledochussteine, die auf diese Weise nicht entfernbar sind, werden als „komplizierte Steine“ bezeichnet. Mehrere Faktoren konnten identifiziert werden, die einen Stein als schwierig oder kompliziert charakterisieren. Als wesentlicher Faktor, der eine direkte Steinextraktion limitiert, zählt die Größe des Steines. So gilt ein Steindurchmesser > 15 mm als kritisch und eine direkte Extraktion ist fast nicht mehr durchführbar. Weiterhin beeinflusst die Lokalisation der Steine die Erfolgsaussichten einer direkten Extraktion. Erschwerend gelten Lokalisationen von Gallengangsteinen proximal einer Stenose oder in endoskopisch nur schwer erreichbaren Regionen. Andere Parameter sind anatomische Varianten wie ein starker Winkel (< 135°) zwischen unterem und mittlerem Gallengang, Duodenalstenose oder ein kurzer distaler Anteil (< 36 mm). Aber auch patientenbezogene Parameter, wie ein Alter über 65 Jahre sowie Begleit- und Vortherapien (z.B. Z.n. Billroth-II-Magenresektion, mechanische Lithotripsie), spielen eine Rolle (Jakobs & Riemann, 2001b, S. 884; Kim et al., 2007, S. 1154–1160). Um solche Steine therapieren zu können, gibt es verschiedene endoskopische und nichtendoskopische Möglichkeiten. Als Maßnahme der Wahl bei großen, endoskopisch primär schwer zu extrahierenden Steinen gilt die mechanische Lithotripsie. Bei dieser werden Gallengangsteine mithilfe eines Korbes eingefangen und durch eine mechanische Kompression des Korbes fragmentiert (siehe 1.5.2). Mit einer Erfolgsrate von fast 90 % stellt die mechanische Lithotripsie eine kostengünstige und einfach verfügbare Therapieoption mit hoher Effizienz dar. Limitierend ist weniger die Größe der Steine an sich; vielmehr liegt in deren Größe in Relation zum Durchmesser des Gallenganglumens ein limitierender Faktor. Steine oder multiple Steine, die den ganzen Trakt ausfüllen, verhindern das Öffnen des Bergekörbchens und können nicht eingefangen werden. Auch distal gelegene Gallengangstrikturen erschweren das Bergen

von bereits fragmentierten Steinen (Chang, 2004, S. 593–596; Jakobs & Riemann, 2001b, S. 884). Adjuvante Lithotripsieverfahren bei Versagen der mechanischen Lithotripsie sind die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL), die intrakorporale Laserlithotripsie (ILL) und die elektrohydraulische Lithotripsie (EHL). Bei der ESWL werden Steine durch Schockwellen von außen fragmentiert. Mit einer Effizienz von ca. 80 % verbunden mit einer hohen Komplikationsrate von ungefähr 31 % sind die beiden anderen Methoden je nach Verfügbarkeit vorzuziehen (Neuhaus et al., 1998, S. 327–334). Im Gegensatz zur ESWL sind EHL und ILL zwei rein endoskopische Verfahren. Standardmäßig wird in Europa ein Rhodamin-Laser verwendet, welcher zwischen Steinen und Gewebe unterscheiden kann und den Laserimpuls bei Fehlapplikation unterbricht. Dies ermöglicht den Einsatz des Lasers ohne Verwendung eines Cholangioskops. Obwohl diese Methode sehr gute Ergebnisse erzielt, hat sie verglichen mit der EHL aufgrund ihrer Kosten ein schlechteres Preis-Leistungs-Verhältnis. Problematisch ist auch die scharfe Spitze der Lasersonde. Es besteht die Gefahr, dass diese den Arbeitskanal des Duodenoskops oder den Gallengang perforiert (Schreiber, Gurakuqi & Trauner, 1995, S. 416–419).

Bei der EHL werden Gallengangsteine unter direkter cholangioskopischer Sicht über elektrohydraulische Wellen fragmentiert (genaue Funktionsweise siehe Kapitel 1.5.4). Mehrere Studien konnten eine Steinfragmentierungsrate von 77 - 100 % belegen. In Kombination mit einer sehr kleinen Komplikationsrate stellt die EHL somit ein sehr gutes Verfahren dar, um komplizierte Steine, bei denen die mechanische Lithotripsie versagt, zu therapieren (Adamek, Buttman, Wessbecher, Kohler & Riemann, 1995, S. 1185–1192; Adamek et al., 1996, S. 40–47; Arya, Nelles, Haber, Kim & Kortan, 2004, S. 2330–2334; Binmoeller, Brückner, Thonke & Soehendra, 1993, S. 201–206; Leung & Chung, 1989, S. 595–598). Sind sowohl ESWL, ILL und EHL nicht erfolgreich, kann je nach Klinik und Verfügbarkeit eine perkutan-transhepatische Cholangiographie (PTC), eine chirurgische Therapie oder eine Endoprotheseneinlage erwogen werden. Die perkutan-transhepatische Cholangiographie stellt einen Zugang über die Leber zu den Gallengängen her. Sowohl die Bergung mit Körbchen als auch EHL und ILL können mit einem perkutan-transhepatischen Zugang kombiniert werden. Allerdings liegt die Komplikationsrate hierbei höher als bei einem endoskopisch retrograden Vorgehen (van der Velden, Berger, Bonjer, Brakel & Laméris, 2000, S. 418–422). Nach der aktuellen Leitlinie ist die perkutan-transhepatische Cholangiographie der chirurgischen Therapieoption als gleichwertig anzusehen

(Gutt et al., 2018, S. 937). Die Endoprotheseneinlage stellt nur eine kurzfristige Therapieoption dar, um steinbedingte Symptome (siehe Kapitel 1.2.4) beseitigen zu können, falls sowohl die perkutan-transhepatische Cholangiographie als auch eine chirurgische Therapie versagen (Bergman, Rauws, Tijssen, Tytgat & Huibregtse, 1995, S. 195–201; Maxton, Tweedle & Martin, 1995, S. 446–449). Eine Dauerversorgung per Stent sollte nur Ausnahmen, wie der Therapie von sehr alten Patienten (> 80 Jahre) oder anderen Hochrisiko-Patienten, vorbehalten sein. Kontrollen und regelmäßige Stentwechsel sind dann obligat, um dem erhöhten Komplikationsrisiko (sekundäre Cholangitiden, Stentverschluss mit folgender Sepsisgefahr etc.) Rechnung zu tragen (Pisello, Geraci, Li Volsi, Modica & Sciumè, 2008, S. 857–863).

## **1.4 ERCP und Cholangioskopie**

### 1.4.1 ERCP

#### 1.4.1.1 Historische Entwicklung

Die erste Darstellung des Ductus choledochus durch die Papille duodeni major wurde 1968 von William S. McCune et al. beschrieben (McCune, Shorb & Moscovitz, 1968, S. 752–756). Vor allem in Japan wurden in den folgenden Jahren neue Endoskope entwickelt und getestet (Kasugai, Kuno, Aoki, Kizu & Kobayashi, 1971, S. 9–16; Takagi, Ikeda, Nakagawa, Sakaguchi & Takahashi, 1970, S. 445–452). In den nächsten Jahren verbreitete sich diese Technik in ganz Europa und etablierte sich als wertvolle diagnostische Untersuchung. 1973 gelang Prof. Dr. Meinhard Classen in Erlangen die erste endoskopische Papillotomie (Classen & Demling, 1974, S. 496–497). Nahezu zeitgleich gelang Keiichi Kawai in Kyoto die erste Papillotomie mithilfe eines elektrischen Papillotoms (Kawai, Akasaka, Murakami, Tada & Koli, 1974, S. 148–151). Knappe 10 Jahre später stellten Staritz et al. mit der endoskopischen Ballondilatation der Papilla Vateri eine neue Methode zur Gallengangeröffnung vor (Staritz, Ewe & Zum Meyer Büschenfelde, 1982, S. 895–897). Ein weiterer Meilenstein der endoskopischen Therapie von Gallenleiden war die Einsetzung eines Stents, um den weiteren Gallenfluss zu gewährleisten (Soehendra & Reynders-Frederix, 1980, S. 8–11). Mittlerweile gehören Stenting, Steinzertrümmerung oder Biopsieentnahme mittels ERCP zu den Standarduntersuchungen.

### 1.4.1.2 Indikation

Die Indikation zu einer ERCP ergibt sich meist aus einem Zusammenspiel klinischer Befunde und Voruntersuchungen wie z.B. Laborbefunden oder Sonographie. Mit der Einführung von weniger invasiven diagnostischen Techniken wie MRCP und EUS ist die Wertigkeit der ERCP in diagnostischen Indikationen gesunken (Giljaca et al., 2015, S. 1-87; Hekimoglu et al., 2008, S. 162–169). Trotzdem stellt sie immer noch ein wichtiges therapeutisches Verfahren dar, dessen Indikationen im Rahmen der vermehrten laparoskopischen Cholezystektomien erweitert werden. Generell kann zwischen einer Indikation zur Beurteilung der Gallenwege und des Pankreas unterschieden werden. In der folgenden Tabelle sind die Hauptindikationen für die Durchführung einer ERCP zusammengefasst (Denzer et al., 2015, S. 102):

Tabelle 1: Indikationen für eine ERCP (Denzer et al., 2015, S. 102)

|   |
|---|
| <b>Biliär therapeutisch</b>   |
| Choledocholithiasis   |
| Benigne Gallengangstenosen (z.B. postoperativ, narbig, dominante Striktur bei PSC)  |
| Gallengangleckage   |
| Maligne Gallengangstenosen (Cholangio-Karzinom, Pankreaskarzinom, Kompression durch Lymphome oder Metastasen)   |
| Papillentumor (i.d.R. mit Papillektomie)  |
| <b>Biliär diagnostisch</b>  |
| Erweiterte Gallengangdiagnostik (Cholangioskopie, intraduktale Sonographie, Biopsie/Zytologie)  |
| Small-duct-disease, bzw. klinisch dringender Verdacht auf primär sklerosierende Cholangitis und nicht wegweisende Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) |
| Sphincter Oddi-Dysfunktion (SO-Manometrie)  |
| <b>Pankreas therapeutisch</b>   |
| Chronische Pankreatitis (Steine, Stenosen)  |
| Pankreasgangruptur  |
| Transpapilläre Pseudozystendrainage   |
| Gallen-/Pankreassekretentnahme  |

### 1.4.1.3 Verfahren

Im Allgemeinen gibt es keine Empfehlungen für Routineuntersuchungen wie Labor, EKG oder Thoraxröntgen vor einer ERCP. Es erweist sich jedoch als sinnvoll, solche Voruntersuchungen abhängig von Gesundheitszustand und Risikofaktoren des Patienten durchzuführen. In der Leitlinie von 2014 empfiehlt die American Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) folgende Tests (Pasha et al., 2014, S. 28–33):

- Schwangerschaftstest für gebärfähige Frauen bei unsicherem Ausschluss oder wenn eine Schwangerschaft bestehen könnte
- Koagulationsprofil für Patienten mit aktiver Blutung, bekannter oder vermuteter Blutgerinnungsstörung oder erhöhtem Blutungsrisiko aufgrund von Medikamenteneinnahme, Gallenobstruktion, Mangelernährung oder anderen Zuständen, die zu einer Koagulopathie führen
- Blutbild bei Patienten mit bereits bestehender signifikanter Anämie oder aktiver Blutung oder wenn während des Eingriffs ein erhöhtes Risiko für einen signifikanten Blutverlust besteht
- Blutgruppenbestimmung bei Patienten mit Anämie oder aktiver Blutung, falls mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Transfusion notwendig ist
- Serumtests bei Patienten mit signifikanter endokriner, renaler oder hepatischer Dysfunktion, wenn Medikamente verwendet werden, die die Funktion weiter einschränken können
- Thoraxröntgen bei Patienten mit neu auftretenden respiratorischen Symptomen oder Herzinsuffizienz

In der Regel erfolgt die Untersuchung in Bauchlage. Hierfür wird ein Videoendoskop mit Seitblickoptik verwendet. Über Ösophagus, Magen und Pylorus wird die Papilla duodeni major in der Pars descendens duodeni aufgesucht. Ist die Papille mit dem Endoskop eingestellt, wird diese mithilfe eines über den Arbeitskanal eingeführten Führungsdrahtes oder eines Kontrastmittelkatheters kanüliert. Nach Erreichen einer ausreichend tiefen Kanülierung kann der Gallengang und/oder Pankreasgang mithilfe von Kontrastmittelinjektion unter Röntgenkontrolle dargestellt werden (Lightdale, Adler, Tytgat, Bergman & Classen, 2010, S. 152–155). Bevor eine endoskopische Intervention im biliopankreatischen Gangsystem durchgeführt werden kann, sollte die Öffnung der Papille durch eine Papillotomie erweitert und der Sphincter Oddi durchtrennt werden. Hierfür wird das Papillotom in den Gallengang eingeführt und

dessen Lage durch Kontrastmittelgabe und Röntgen kontrolliert. Der Schnitt erfolgt in 11-Uhr-Stellung und kann, abhängig von der Indikation, sehr klein sein oder das ganze Papillendach durchtrennen (Riemann & Adam, 2010, S. 225–226). Gelingt eine Intubation und Eröffnung des Papillenostiums mit der Standardtechnik nicht, können andere Systeme wie z.B. ein Nadelmesser-Papillotom eingesetzt werden (Freeman & Guda, 2005, S. 112–120).

#### 1.4.1.4 Komplikationen

Komplikationen können in zwei unterschiedliche Hauptgruppen eingeteilt werden. Einerseits können unspezifische allgemeine Komplikationen auftreten, die bei jedem endoskopischen Eingriff existieren, wie allergische Reaktionen auf die Medikation oder Kontrastmittelgabe, respiratorische Depression oder kardiovaskuläre Insuffizienz durch Sedierung. Andererseits gibt es ERCP-spezifische Komplikationen wie Post-ERCP-Pankreatitis, Infektionen oder Blutungen und Perforationen. Des Weiteren kann man Komplikationen anhand der Lokalisation unterscheiden. So können diese fokal auftreten und direkt durch das Endoskop verursacht werden, aber auch unspezifisch auftreten und keinen direkten Bezug zur Untersuchung haben, wie z.B. kardiopulmonale Probleme während einer ERCP. Bezogen auf die Zeit können Komplikationen in frühe und späte eingeteilt werden. Zu den frühen gehören Ereignisse während der Untersuchung sowie in den ersten Tagen nach der Untersuchung und verzögerte Ereignisse, die in den ersten 30 Tagen nach dem Eingriff auftreten. Zu den Spätkomplikationen werden alle Ereignisse gezählt, die nach 30 Tagen auftreten. Auch eine Unterscheidung zur Klassifikation der Schwere in leichte, mittelschwere und schwere Komplikationen ist möglich (Cotton, 1994, S. 514–518).

Tabelle 2: Komplikationen bei einer ERCP (Ambrus, Svendsen, Hillingsø, Hansen & Achiam, 2015, S. 88)

|                                     | leicht   | mittelschwer   | schwer   |
|-------------------------------------|--|--|--|
| <b>Pankreatitis</b>                 | stationäre Aufnahme oder Verlängerung der geplanten Aufnahme für 2 - 3 d erforderlich                          | Pankreatitis erfordert eine Hospitalisierung für 4 – 10 d  | Medizinische Versorgung länger als 10 d, hämorrhagische Pankreatitis, Phlegmone, Pseudozyste oder notwendige Intervention (Drainage) |
| <b>Infektionen/<br/>Cholangitis</b> | Temperatur über 38°C für 24 – 48 h   | Fieber oder Sepsis erfordern mehr als 3 d medizinische Versorgung oder endoskopische oder perkutane Intervention | Septischer Schock oder chirurgische Therapie notwendig   |
| <b>Blutungen</b>                    | Klinischer (nicht nur endoskopischer) Nachweis von Blutungen, HB-Abfall < 3 g, Transfusion nicht erforderlich  | Transfusionen ( $\leq 4$ EKs), keine angiographische oder chirurgische Intervention notwendig                    | Transfusionen ( $\geq 5$ EKs) oder angiographische oder chirurgische Intervention notwendig  |
| <b>Perforationen</b>                | Möglicher oder geringer Flüssigkeitsaustritt, behandelbar durch Nahrungskarenz, Infusionstherapie und Absaugen | Medizinische Behandlung für 4 – 10 d bei sicherer Perforation  | Medizinische Behandlung für mehr als 10 d oder perkutane oder chirurgische Intervention erforderlich                                 |

Andriulli A. et al. stellten in einer Metaanalyse aus Studien von 1977 - 2006 mit insgesamt 16 855 Patienten in 1154 (6,85 %) Fällen Komplikationen mit 55 (0,33 %) Todesfällen fest. Bei 872 (5,2 %) traten milde bis mittelschwere und in 282 (1,7 %) Fällen traten schwere Komplikationen auf. Als häufigste Komplikation mit 585 (3,5 %) Fällen stellte sich die Post-ERCP-Pankreatitis heraus, hierbei waren 67 (0,4 %) der Pankreatiden definitionsgemäß schwere Pankreatitisfälle. Bei 242 (1,44 %) Patienten traten Infektionen, bei 226 (1,34 %) Blutungen und bei 101 (0,6 %) Perforationen auf (Andriulli et al., 2007, S. 1781–1788). Zwei spätere Studien, die insgesamt 7252 Patienten einschlossen, dokumentierten mit 5,3 % ähnliche Raten für das Auftreten spezifischer Komplikationen und einer Mortalität von 0,33 % (Wang et al., 2009, S. 31-40; Williams et al., 2007, S. 793–801). In einer Metaanalyse aus 14 Studien mit 12 973 Patienten konnten in 173 (1,33 %) Fällen eine unspezifische Komplikation mit einer Mortalität von 0,07 % nachgewiesen werden (Andriulli et al., 2007, S. 1781–1788).

#### 1.4.2 Perorale Cholangioskopie

##### 1.4.2.1 Historische Entwicklung

Erste Versuche, den Gallengang direkt per Cholangioskop darzustellen, wurden Mitte der 70er Jahre unternommen. Experimentiert wurde mit verschiedenen Verfahren wie z.B. einer direkten Cholangioskopie mit dem Kinderendoskop GIF-P<sub>2</sub>, (Rösch & Koch, 1978, S. 195–198), aber auch mit der Entwicklung neuer Verfahren wie einer Vorstufe der Mother-Baby-Technik (Nakajima, Akasaka, Yamaguchi, Fujimoto & Kawai, 1978, S. 141–145). Limitiert wurden die ersten Eingriffe durch technische Probleme wie schlechte Bildqualität, kleine Instrumentenkanäle mit begrenzten Therapieoptionen, fehlende Luft- und Spülkanäle (Monga, Ramchandani & Reddy, 2011, S. 71). Die Bildqualität verbesserte sich mit der Entwicklung von Video-Endoskopen. Neue Modalitäten wie narrow-band-imaging (NBI) oder autofluorescence imaging (AFI) bieten stark verbesserte und neue diagnostische Möglichkeiten (Itoi, Neuhaus & Chen, 2009, S. 557–566). Während die Cholangioskopie anfänglich eine diagnostische Technik darstellte, wird sie heute neben Sonographie, ERCP, EUS, PTC, CT und MRT als ein weiteres Bildgebungsverfahren auch therapeutisch eingesetzt und erlaubt gezielte, optisch kontrollierte Interventionen innerhalb der Gallengänge.

### 1.4.2.2 Indikation

Diagnostisch stellt die Cholangioskopie neben Biopsieentnahme und Bürstenzytologie eine Möglichkeit dar, unklare Gallengangstrikturen und Füllungsdefekte optisch zu beurteilen und zu charakterisieren (Nishikawa et al., 2013, S. 219–226). Vor allem durch die Zuhilfenahme von NBI in der Cholangioskopie können Füllungsdefekte, biliäre Strikturen und kleine Läsionen besser visualisiert werden, welche in der normalen Weißlicht-Cholangioskopie nicht sichtbar waren (Itoi, Sofuni, Itokawa, Tsuchiya & Kurihara, 2009, S. 103-107). Die cholangioskopisch gesteuerte Lithotripsie durch EHL oder Laser nach frustraner ERCP ist eine der häufigsten Indikationen für eine therapeutische Cholangioskopie (Tringali et al., 2015, S. 739–753).

### 1.4.2.3 Systeme

Zurzeit existieren fünf Hauptanbieter, deren Cholangioskopsysteme kommerziell auf dem Markt erhältlich sind:

Tabelle 3: Übersicht über kommerziell erhältliche Cholangioskope

| Firma  | Olympus          |                       |                       |                        | Pentax         | Poly-Diagnost | Boston-Scientific          | Storz           |
|--|------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|----------------|---------------|----------------------------|-----------------|
| <b>Endoskop</b>                              | CHF-BP30         | CHF-B160 <sup>1</sup> | CHF-B260 <sup>1</sup> | CHF-BP260 <sup>1</sup> | FCP-9P         | Poly-scope    | Spy-glass                  | Frimberger      |
| <b>Typ</b>                                   | Fiber            | Video                 | Video                 | Video                  | Fiber          | Video         | Video                      | Video           |
| <b>Anzahl Therapeuten</b>                    | 2                | 2                     | 2                     | 2                      | 2              | 2             | 1                          | 2               |
| <b>Arbeitslänge (m)</b>                      | 1,87             | 2                     | 2                     | 2                      | 1,9            | 1,85          | 2,3                        | 0,95            |
| <b>Schaftdurchmesser (mm)</b>                | 3,1              | 4                     | 3,4                   | 2,6                    | 3,1            | 2,7           | 3,4                        | 3,5             |
| <b>Arbeitskanaldurchmesser (mm)</b>          | 1,2              | 1,2                   | 1,2                   | 0,5                    | 1,15           | 1,2           | 1,2                        | 1,5             |
| <b>Anzahl der Lumen</b>                      | 1                | 1                     | 1                     | 1                      | 1              | 1             | 3                          | 1               |
| <b>Spitzenbeweglichkeit</b>                  | 2                | 2                     | 2                     | 2                      | 2              | 1             | 4                          | 2               |
| <b>Rotationswinkel (°) (auf/ab), (re/li)</b> | 290<br>(160/130) | 140<br>(70/70)        | 140<br>(70/70)        | 140<br>(70/70)         | 180<br>(90/90) | 180           | 240<br>(60/60),<br>(60/60) | 220<br>(130/90) |
| <b>Blickfeld (°)</b>                         | 90               | 90                    | 90                    | 90                     | 90             | 70            | 70                         | 100             |

(1 in Europa nicht erhältlich)

Während Pentax und Olympus ihre Geräte selbst entwickelten, wurden das SpyGlass-System und das PolyScope-System firmenunabhängig entwickelt und sind somit mit nahezu allen auf dem Markt befindlichen Duodenoskopen verschiedener Hersteller kompatibel. Im Gegensatz zu den anderen vier Cholangioskopen ist das SpyGlass-System ein single-operator-system und zur Bedienung wird lediglich ein Untersucher benötigt. Die anderen Systeme müssen von jeweils zwei Untersuchern gesteuert werden. Eine weitere Möglichkeit, eine Cholangioskopie durchzuführen, ist der „Off-Label-Use“ von transnasalen Endoskopen. Bei dieser Technik wird nach der Papillotomie ein Draht oder ein Ballonkatheter in den Gallengang gelegt, das Duodenoskop unter endoskopischer und radiologischer Kontrolle zurückgezogen und das transnasale Endoskop über den als Führung dienenden Draht in den Gallengang geschoben (Keymling, Kohler & Lübke, 2013, S. 28–30).

#### 1.4.2.4 Verfahren

Lagerung und Voruntersuchungen bei der Cholangioskopie entsprechen denen einer alleinigen ERCP und sind im Kapitel 1.4.1.3 beschrieben. Bei der Mother-Baby-Technik werden zwei Untersucher benötigt. Der erste platziert das Duodenoskop (Mother) im Duodenum und sucht die Papilla duodeni major auf. Eine biliäre Sphincterotomie wird in der Regel durchgeführt, um die Passage für das Cholangioskop (Baby) zu erleichtern (Itoi et al., 2010, S. 934–938). Das Cholangioskop wird vom zweiten Untersucher über den Arbeitskanal des Duodenoskops in den Gallengang geschoben. Zur leichteren Kanülierung kann ein Führungsdraht eingebracht werden, der das Cholangioskop schient.



Abbildung 2: Mother-Endoskop mit Führungsdraht

Nach Erreichen des Zielbereiches wird der Führungsdraht wieder entfernt. Um eine klare Sicht auf den Gallengang zu bekommen, wird dieser in der Regel mit steriler Kochsalzlösung gespült (Tringali et al., 2015, S. 739–753). Zwei kleinere nicht randomisierte Studien konnten auch durch eine Insufflation mit CO<sub>2</sub> gute Ergebnisse erzielen, was eine Alternative zur Spülung mit Kochsalzlösung darstellt (Doi et al., 2011, S. 1070–1075; Ueki et al., 2010, S. 1046–1051).



Abbildung 3: Mother-Baby-Endoskop nach Steinertrümmerung

Im Gegensatz zu Mother-Baby-Geräten benötigt das SpyGlass-Endoskop der Firma Boston Scientific als single-operator-Gerät nur einen Untersucher. Der technische Ablauf gleicht dem der Mother-Baby-Technik mit dem Unterschied, dass das Cholangioskop an dem Duodenoskop befestigt wird und der Untersucher somit beide Geräte bedienen kann. Zuerst wird wieder mit dem Duodenoskop die Papille aufgesucht und bei Bedarf eine Sphincterotomie durchgeführt. Das Spyglass-Endoskop wird durch den Arbeitskanal des Duodenoskops in den Gallengang eingeführt. Da das SpyGlass-Endoskop mit einem elastischen Band direkt unter dem Arbeitskanal des Duodenoskops fixiert ist, kann der Untersucher beide Geräte gleichzeitig bedienen (Chen & Pleskow, 2007, S. 832–841).

#### 1.4.2.5 Komplikationen

Verglichen mit einer singularär durchgeführten ERCP weist die Cholangioskopie ein erhöhtes Komplikationsrisiko auf. Sethi et al. haben in einer retrospektiven Studie 4214 ERCPs ausgewertet. 3475 ERCPs und 402 ERCPs mit einer folgenden Cholangioskopie wurden analysiert. Bei der Cholangioskopie-Gruppe traten in 28 Fällen (7 %), bei der ERCP-Gruppe in 101 Fällen (2,9 %) Komplikationen auf. Vor allem ist das Cholangitisrisiko bei der Cholangioskopie erhöht (1 % vs. 0,2 %; OR 4,98; 95 % KI

1,06 - 19,67), während sich bei Pankreatitis (2,2 % vs. 1,3 %; OR 1,75; 95 % KI 0,73 - 10,75) und Perforationen (1 % vs. 0,3 %; OR 3,16; 95 % KI 0,73 - 10,75) keine statistischen Unterschiede herausstellten. Blutungen traten in der Cholangioskopie-Gruppe nicht auf. Eine mögliche Erklärung für das signifikant erhöhte Cholangitisrisiko liegt in der intermittierenden Spülung des Gallengangs mit Kochsalzlösung zur besseren Visualisierung und zur Durchführung der intraduktalen Lithotripsie (Sethi et al., 2011, S. 251–256).

## **1.5 Therapie der komplizierten Choledocholithiasis**

### **1.5.1 Extrakorporale Stoßwellentherapie**

Die erste erfolgreiche Fragmentation von Gallengangsteinen durch extrakorporale Stoßwellen wurde 1986 in München durchgeführt (Sauerbruch et al., 1986, S. 818-822). Alle extrakorporalen Lithotripter fragmentieren Gallengangsteine durch außerhalb des Körpers generierte hochenergetische Stoßwellen. Diese können elektrohydraulischen, piezoelektrischen oder elektromagnetischen Ursprungs sein und werden mit einer möglichst geringen Impedanzdifferenz in den Körper weitergeleitet. Der zu fragmentierende Stein wird bei entsprechender Lagerung des Patienten unter Röntgen- und Ultraschallkontrolle bei der höchsten Energiedichte der Stoßwelle platziert und zertrümmert. Da das menschliche Gewebe und viele Flüssigkeiten eine ähnliche akustische Impedanz aufweisen, lagen Patienten früher in einem Wasserbad, um eine maximale Minimierung der Reflexion und somit einen möglichst geringen Energieverlust der externen Stoßwellen beim Übertritt in den Körper zu erreichen. Heute reicht meist nur noch das Auftragen von Ultraschallgel auf die Haut des Patienten (Knoll, Michel, Köhrmann & Alken, 2003, S. 98–99). Durch den Impedanzsprung beim Auftreffen einer Stoßwelle auf eine feste Oberfläche wirken auf diese Druck- und Zugkräfte ein, die letztendlich zur Fragmentierung des Steines führen (Rassweiler et al., 2011, S. 784–796).

### **1.5.2 Mechanische Lithotripsie**

Der Korb des mechanischen Lithotripters, der über eine Metallhülse aus- und eingefahren werden kann, ähnelt einem Dormia-Körbchen. Die Drähte des Lithotripters sind stabiler und dicker als die Drähte des herkömmlichen Dormia-Körbchens, um den größeren Belastungen bei der Steinfragmentierung standzuhalten. Zusätzlich wird der Lithotriptorkorb in einer Metallspirale geführt, um den hohen Zugkräften bei der

Steinfragmentierung gerecht zu werden. Es existieren zwei verschiedene Typen von Lithotriptoren. Das integrierte System besteht aus einem verstärkten Drahtkorb, einer Metallhülse und einem Griff, um den Stein effektiv fragmentieren zu können. Das andere System besteht lediglich aus einer Metallhülse und einem vereinfachten Griff und dient zur Notfalllithotripsie, wenn ein Stein aufgrund seiner Größe nicht durch den Gallengang geborgen werden kann. Dieses vereinfachte System ist mit verschiedenen Dormia-Körbchen kompatibel. Bei beiden Systemen wird zuerst der Stein mit dem Korb eingefangen und dieser dann durch mechanische Straffung der Drähte komprimiert. Dabei werden die proximalen Enden des Drahtes in den Griff eingespannt, über eine im Griff integrierte Kurbel wird durch Verkürzung der Drähte die komprimierende Kraft auf den Stein übertragen. Das Ziel liegt darin, dass der Stein in kleinere Teile fragmentiert wird, die dann entweder geborgen oder durch Spülen entfernt werden können (DiSario et al., 2007, S. 750–756).

### 1.5.3 Intrakorporale Laser-Lithotripsie

Die Technik der Steinertrümmerung mithilfe von Laserstrahlen beruht auf dem physikalischen Vorgang der Photodisruption und -fragmentation. Bei sehr hoher Laserenergie kommt es zu einem optischen Durchbruch und es entsteht Plasma. Dieses breitet sich als Kavitationsblase aus und bildet bei ihrer Implosion Stoßwellen, die den Gallenstein fragmentieren (Hofmann, 2009, S. 100–104). Intelligente Lasersysteme mit integrativem Stein-Gewebe-Differenzierungssystem können reflektierte Laserstrahlen detektieren und analysieren. Liegt die Intensität eines reflektierten Laserstrahles unter einem bestimmten Schwellenwert, schaltet der Laser automatisch ab (Classen, J. Lightdale & N. J. Tytgat, 2004, S. 138). Dies ermöglicht die Nutzung unter alleiniger radiologischer, indirekter Kontrolle ohne direkte optische Kontrolle durch Cholangioskopie. Die Lasersonde wird entweder während einer ERCP unter intermittierender Röntgendurchleuchtung oder während einer Cholangioskopie über den Arbeitskanal des Cholangioskops an den Stein herangeführt (Jakobs et al., 2007, S. 137–140).

#### 1.5.4 Elektrohydraulische Lithotripsie

Die EHL-Sonde wird über den Arbeitskanal des Cholangioskops an den Stein herangeführt. Die Positionierung kann über direkte optische Kontrolle durch das Cholangioskop und durch indirekte Kontrolle über Röntgen erfolgen. Über zwei Elektroden in der Spitze der Sonde wird eine schlagartige elektrische Entladung erzeugt, die die Elektroden aufheizt. Daraus resultiert eine Plasmaexpansion, die sich über die ersten Millimeter mit Überschallgeschwindigkeit in Form einer Mikrostoßwelle ausbreitet. Durch die Entladungshitze verdampft Wasser und bildet eine Kavitationsblase, die als Druckimpuls im Wasser expandiert. Kollabiert die Kavitationsblase an einer Grenzfläche, beispielsweise an der Oberfläche eines Gallensteines, zieht sich der Hohlraum nicht gleichmäßig zusammen. Durch den verlangsamten Flüssigkeitsnachstrom an der Grenzschicht zieht sich die Kavitationsblase an dieser Stelle langsamer zusammen. Die gegenüberliegende Blasenwand kollabiert schneller, die dadurch entstehende Zugphase generiert einen Wasserstrom (Mikrohochgeschwindigkeitsstrahl), der senkrecht auf die Grenzfläche gerichtet ist (Jenne, 2001, S. 200–207) und so zur Fragmentierung des Steines beiträgt.

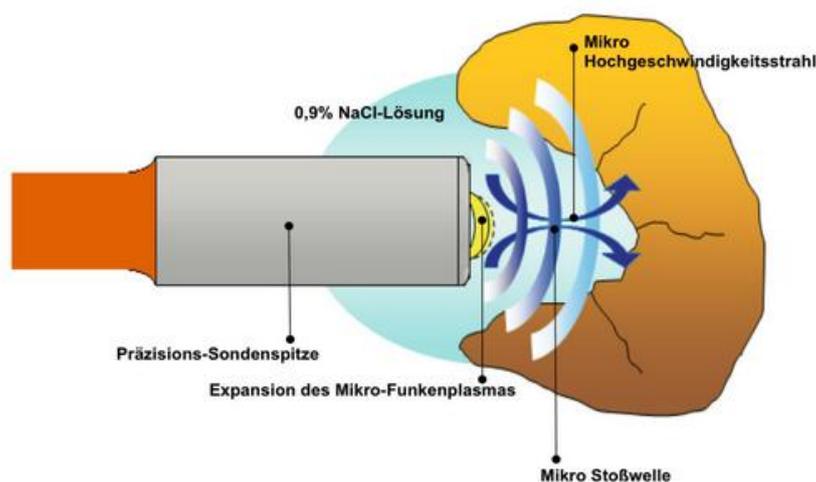


Abbildung 4: Elektrohydraulische Therapie (EHL (*Elektrohydraulische Lithotripsie*) / *Walz Elektronik*)

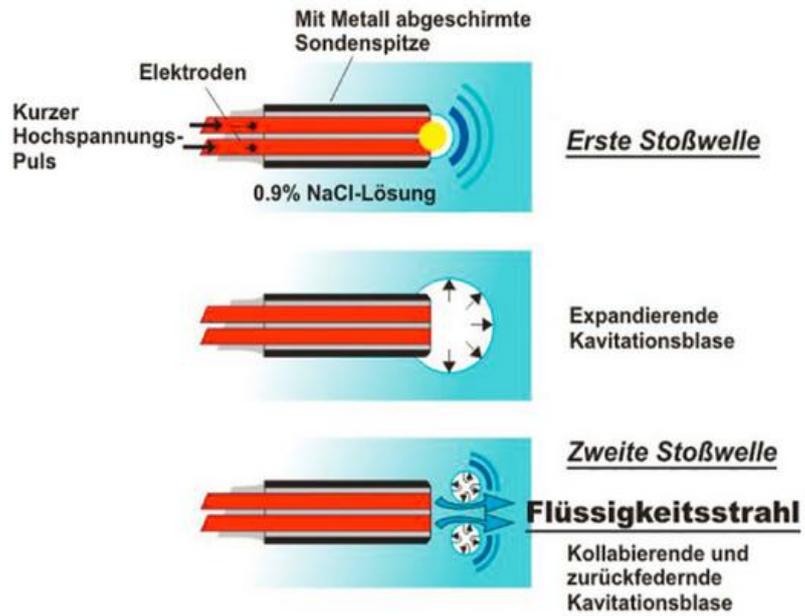


Abbildung 5: Zeitliche Abfolge der elektrohydraulischen Stoßwellen (*EHL* (*Elektrohydraulische Lithotripsie*) | Walz Elektronik)

## 2 Zielsetzung

Um Gallengangperforationen zu vermeiden, muss die EHL-Sonde exakt an den Gallengangstein angelegt werden. Dafür ist eine optimale Darstellung des Gallenganges unerlässlich, was bei kompliziert liegenden Steinen oder anatomischen Varianten eine Herausforderung an die Untersucher darstellt. Die bislang benutzten Mother-Baby-Endoskope, wie das CHF-B30, sind meist länger als 180 cm (Tabelle 3: Übersicht über kommerziell erhältliche Cholangioskope) und somit schwieriger zu handhaben. Dies begrenzt das Handling und schränkt die therapeutischen Möglichkeiten innerhalb des Gallengangs ein (Prinz et al., 2014, S. 21). Limitationen solcher Geräte liegen in der eingeschränkten Beweglichkeit, der schlechteren Auflösung, unzureichenden Spülmöglichkeiten und eingeschränkteren therapeutischen Optionen aufgrund des kleineren Arbeitskanals (Pohl et al., 2013, S. 610; Prinz et al., 2014, S. 21). Alternative Verfahren wie die direkte Cholangioskopie können diese Nachteile teilweise ausgleichen und bieten mit ihrer besseren optischen Auflösung sehr gute diagnostische Ergebnisse. Die oft mangelhafte Stabilität innerhalb des Gallengangs erschwert aber therapeutische Interventionen (Pohl et al., 2013, S. 609–616). Bei dem neueren „Short-Access“ Mother-Baby-System erlaubt der auf dem Duodenoskop 70 cm distal gelegene Zugang eine Verkürzung des Cholangioskops auf 95 cm und ermöglicht dadurch eine verbesserte Kraftübertragung und Rotationsfähigkeit an der Spitze des Cholangioskops (Pohl et al., 2013, S. 609–616; Prinz et al., 2014, S. 20–26).

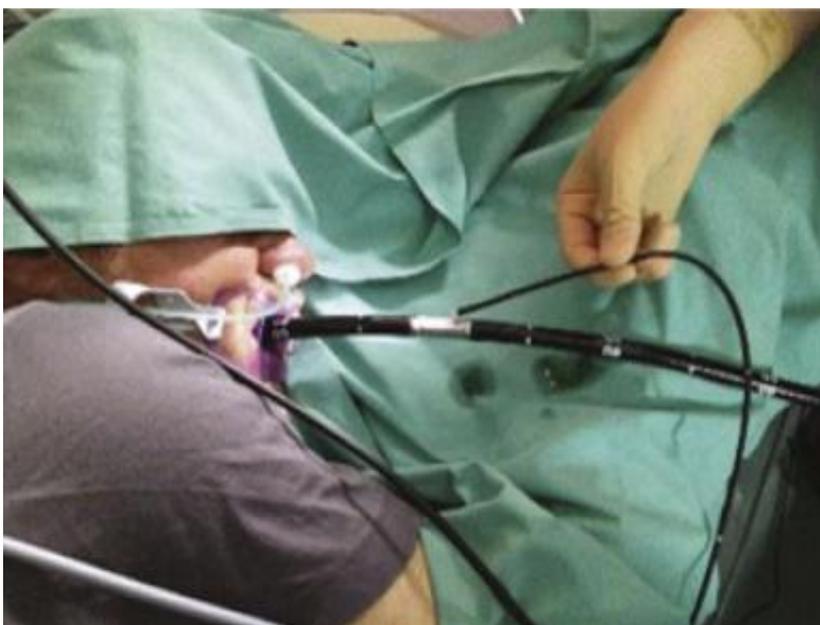


Abbildung 6: Mother-Baby-System mit nach distal vorverlegtem Cholangioskopzugang

Sowohl Prinz et al. als auch Pohl et al. konnten ein sehr gutes Handling nachweisen, mithilfe des Short-Access-Mother-Baby-Endoskop die Gallenwege erfolgreich intubieren und gute diagnostische und therapeutische Ergebnisse erzielen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Effektivität der elektrohydraulischen Therapie während einer Cholangioskopie mit dem Short-Access-Mother-Baby-System prospektiv zu evaluieren. Dies geschieht vor dem Hintergrund der Überlegung, dass durch die verbesserte Cholangioskopbeweglichkeit die EHL-Sonde einfacher und besser platziert werden kann, was sich in einer kürzeren Untersuchungsdauer, weniger Komplikationen und besseren Ergebnissen widerspiegelt.

## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Bei der SAMBA-EHL-Studie handelt es sich um einen offenen, monozentrischen, prospektiven Investigator Initiated Trial. Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München überprüft und aus ethischer und juristischer Sicht als unbedenklich eingestuft. Patienten, welche die unter 3.6 und 3.7 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden eingeschlossen. Die Rekrutierung des Patientenkollektives erfolgte aus der endoskopischen Spezialambulanz der II. Medizinischen Klinik und der Endoskopie der II. Medizinischen Klinik des Klinikum rechts der Isar.

### **3.2 Hypothese**

Elektrohydraulische Lithotripsie in Kombination mit einem Short-Access-Mother-Baby-System ist eine erfolgreiche und sichere therapeutische Möglichkeit, um komplizierte Gallengangsteine zu therapieren.

### **3.3 Primärer Endpunkt**

Primärer Endpunkt der SAMBA-EHL-Studie war die Steinfreiheit nach cholangioskopisch (SAMBA) gesteuerter elektrohydraulischer Lithotripsie (EHL).

### **3.4 Sekundärer Endpunkt**

Als sekundäre Endpunkte wurden definiert:

- Anzahl der Eingriffe
- Komplikationen gesamt
- Untersuchungsdauer
- Propofoldosis je Untersuchung

### **3.5 Fallzahl**

Die Fallzahlplanung für die Pilotphase der Studie erfolgte unter Aspekten des primären Endpunktes (siehe 3.3). Die hierfür erforderliche Berechnung wurde mit dem

Programm nQuery 7.0 durchgeführt. Es wird von einer Steigerung der Erfolgsrate bei einer angenommenen Erfolgsrate von 65 % (bei Standardtherapie bei komplizierten Gallengangsteinen) auf 85 % bei der Verwendung des SAMBA-Systems ausgegangen, hierbei wird ein Fehler erster Ordnung von  $\alpha = 0,05$  angenommen. Daraus ergibt sich eine erforderliche Fallzahl von 31 Probanden.

nQuery Adv

| Exact test for single proportion    |       |       |       |       |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Column                              | 1     | 2     | 3     | 4     |
| Test significance level, $\alpha$   | 0,050 | 0,050 | 0,050 | 0,050 |
| 1 or 2 sided test?                  | 1     | 1     | 1     | 1     |
| Null hypothesis proportion, $\pi_0$ | 0,700 | 0,600 | 0,500 | 0,650 |
| Alternative proportion, $\pi_A$     | 0,900 | 0,800 | 0,800 | 0,850 |
| Power ( % )                         | 85    | 83    | 86    | 82    |
| n                                   | 28    | 36    | 18    | 31    |

#### REFERENCES for Binomialstudie:

Dixon, W.J., Massey, F.J. Introduction to Statistical Analysis. 4th Edition McGraw-Hill (1983) pp. 281-284

Chernick, M.R., Liu, C. Y. "The saw-toothed behavior of power versus sample size and software solutions: single binomial proportion using exact methods." The American Statistician 56(2002) pp. 149-155

Abbildung 7: Fallzahlplanung

### 3.6 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, die folgende Kriterien erfüllten:

- Gegebene Indikation zur Lithotripsie nach erfolglosem Versuch der konventionellen Steinextraktion
- Patientenalter über 18 Jahre

### 3.7 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für die SAMBA-Studie stellten folgende Punkte dar:

- Fehlendes Einverständnis
- Kontraindikation gegen eine ERCP
- ASA- Klassen IV, V und VI
- Implantierte Herzschrittmacher oder ICD

### 3.8 Studienablauf

Vor der Behandlung erhielten die Studienteilnehmer einen ausführlichen schriftlichen Informationsbogen und wurden durch den einschließenden Arzt über Studienvorhaben, Ablauf, Studienziel und Risiken aufgeklärt. Des Weiteren wurden sie auf die Freiwilligkeit der Studienteilnahme hingewiesen und dass sie diese ablehnen oder zu jedem beliebigen Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen von ihrer Zusage zur Teilnahme zurücktreten können, ohne dass ihnen dadurch ein Nachteil oder eine nachfolgende Beeinflussung ihrer weiteren medizinischen Behandlung entsteht. Die Einhaltung des Datenschutzes und die Wahrung ihrer Anonymität wurden garantiert. Jeder Studienteilnehmer musste durch das Unterschreiben der Einverständniserklärung seine Zustimmung zur Teilnahme an der Studie geben. Die Cholangioskopie erfolgte in Bauchlage. Jede Untersuchung wurde von zwei erfahrenen Endoskopikern durchgeführt. Einer bediente das Duodenoskop, während der andere Untersucher das Cholangioskop steuerte. Zusätzlich überwachte ein weiterer Arzt die Sedierung. Unterstützt wurden die Ärzte von MTAs der Endoskopie des Klinikums rechts der Isar. Wie im Kapitel 1.4.1.3 beschrieben, wurde zuerst mit dem Duodenoskop die Papille lokalisiert. Eine Sphincterotomie war aufgrund der vorherigen Versuche zur Steinbergung und der dadurch bereits durchgeführten Papillotomie nicht mehr notwendig. Der zweite Untersucher führte über den Arbeitskanal des Duodenokops das Cholangioskop ein und intubierte den Gallengang. Nach erfolgreicher Intubation suchte er mit dem Cholangioskop unter direkter cholangioskopischer und indirekter cholangiographischer Kontrolle unter Röntgendurchleuchtung das zu fragmentierende Konkrement auf.



Abbildung 8: Cholangioskopische Darstellung eines Gallengangkonkrementes

Konnte dieses dargestellt werden, erfolgte die cholangioskopisch gesteuerte Zertrümmerung mittels EHL. Dafür wurde die EHL-Sonde über den Arbeitskanal des Cholangioskopes eingeführt und an den Gallengangstein herangeführt.



Abbildung 9: Elektrohydraulische Lithotripsie des Konkrementes unter cholangioskopischer Darstellung

Die anschließende Entfernung der Steintrümmer erfolgte durch Spülen, durch Bergung mit einem Dormia-Korb oder einem Extraktionsballon. Bestätigt wurde die Steinfreiheit abschließend cholangiographisch und cholangioskopisch. Bei verbleibenden Restkonkrementen wurde die Sitzung wiederholt und wahlweise die Fragmente

nochmals per EHL zerkleinert oder nur mithilfe von Spülung, Dormia-Korb und Extraktionsballon geborgen. Periinterventionell wurde eine Antibiose verabreicht. Die Sedierung erfolgte mittels Propofol und Midazolam. Lediglich eine Untersuchung wurde in Vollnarkose durchgeführt. Während der gesamten Untersuchungsdauer wurden die Vitalparameter aufgezeichnet und die Größe und Lokalisation der Steine bestimmt. Postinterventionell erfolgte während der Dauer des stationären Aufenthaltes sowie 30 Tage nach der Cholangioskopie telefonisch ein follow-up, um Komplikationen zu erfassen.

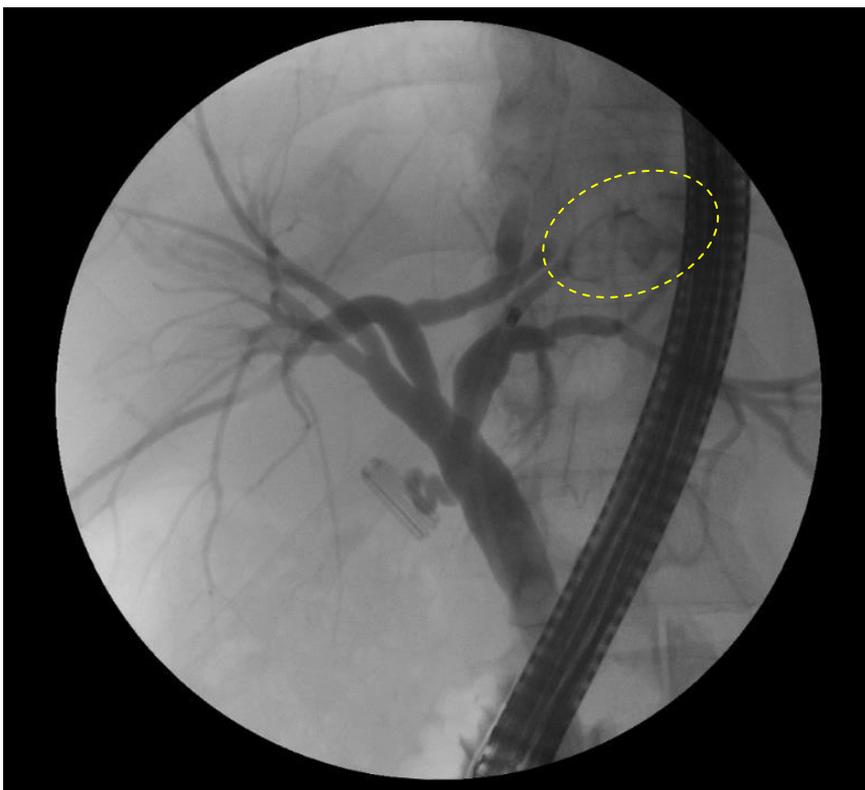


Abbildung 10: Kontrastmittelaussparung im linken Hepatikusast



Abbildung 11: EHL mit dem Short-Access-Mother-Baby-System

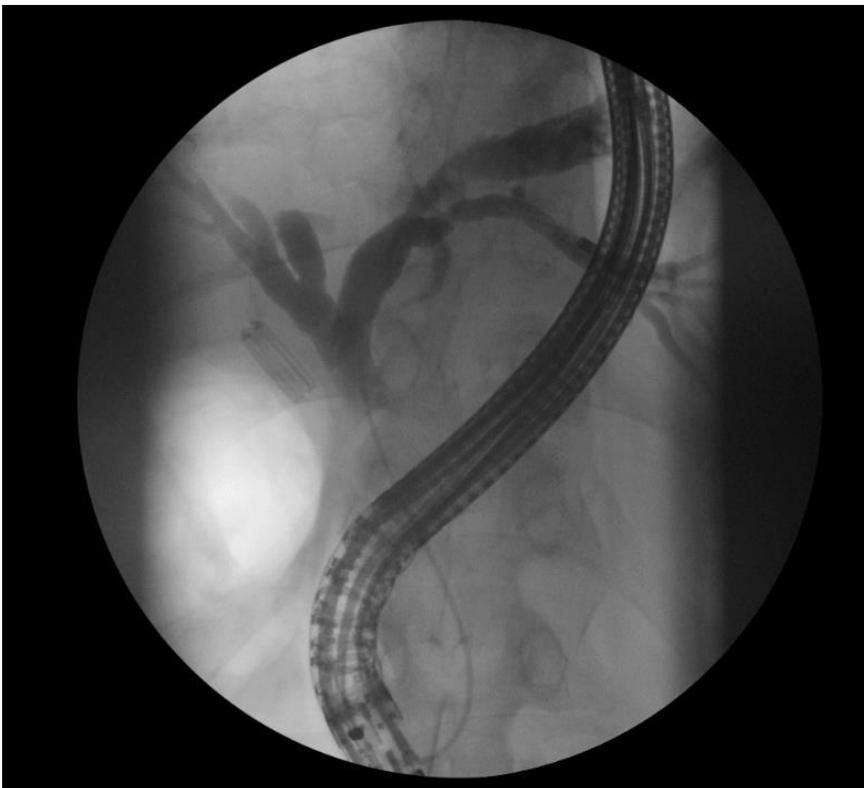


Abbildung 12: Cholangiographische Kontrolle ohne Kontrastmittelaussparung im linken Hepatikusast

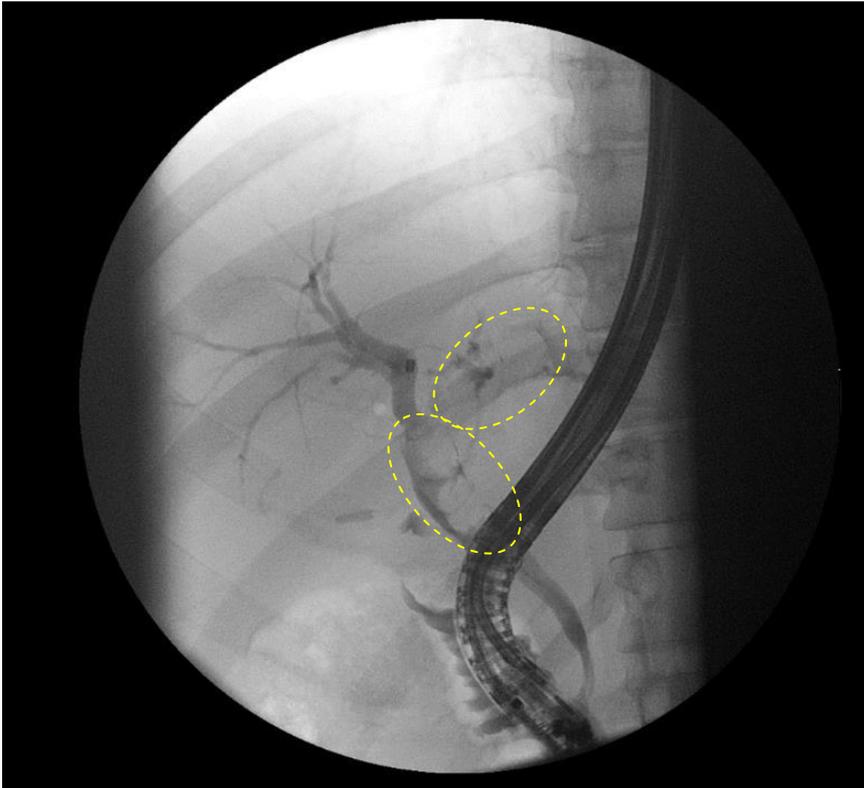


Abbildung 13: Kontrastmittelaussparungen im Ductus hepaticus und dem linken Hepaticusast

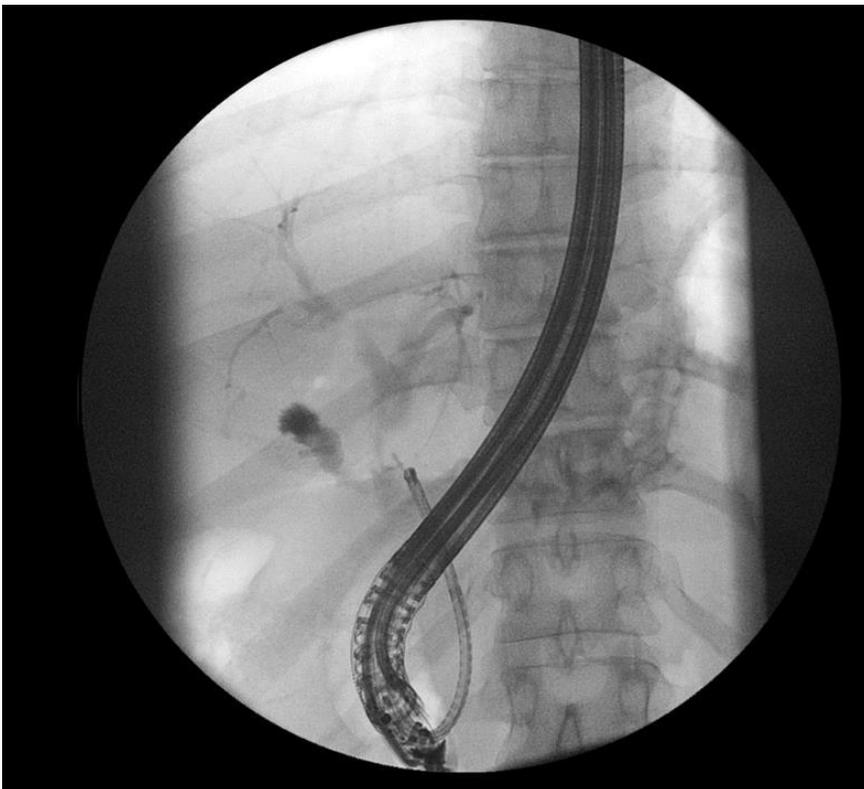


Abbildung 14: EHL-Sonde mit Short-Access-Mother-Baby-System im Ductus hepaticus

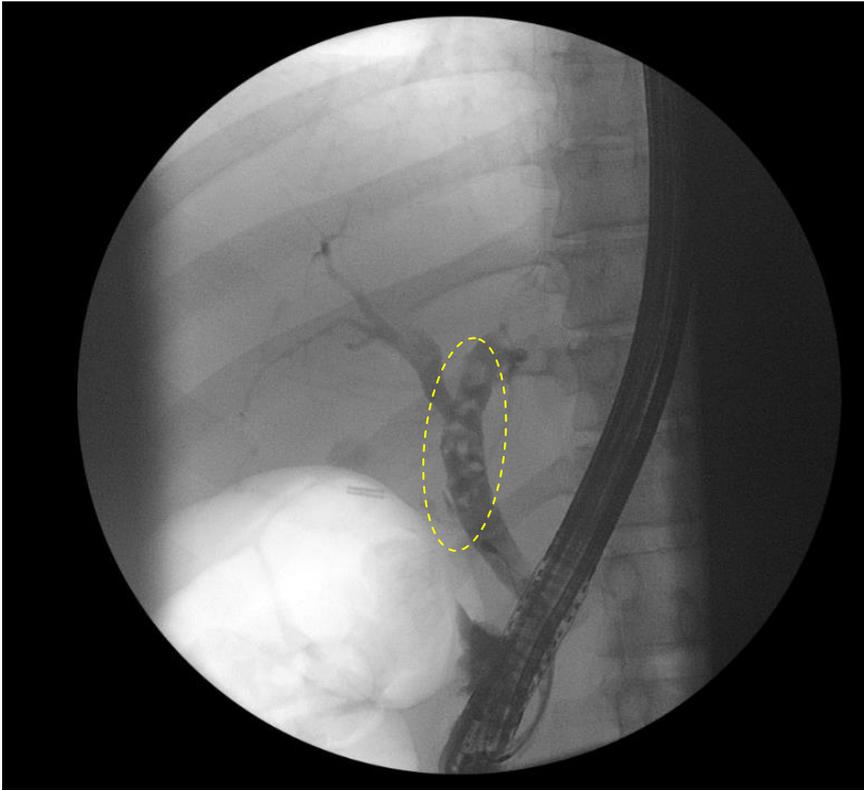


Abbildung 15: Steinfragmente nach elektrohydraulischer Lithotripsie



Abbildung 16: Cholangiographische Kontrolle ohne Kontrastmittelausparung

### **3.9 Material**

Die Untersuchung erfolgte mit dem Short-Access-Mother-Baby-System (Karl-Storz, Tuttlingen, Deutschland), die Fragmentierung der Konkreme mittels einer elektrohydraulischen Sonde (Lithotron EL 27 Compact, Walz Elektronik GmbH, Rohrdorf, Deutschland). Zur Bergung der Steinfragmente wurden wahlweise Extraktionskörbe der Firma Medwork (Höchstadt, Deutschland) oder Extraktionsballons der Firma Cook medical (Bloomington, USA) und BostonScientific (Marlborough, USA) verwendet. Erfolgten weitere Untersuchungen zur Fragmentbergung, wurde das Duodenoskop Olympus TJF-Q180V (Olympus, Tokio, Japan) benutzt. Als Röntgenkontrastmittel während der ERCP wurde Imeron® (Bracco Imaging, Konstanz, Deutschland) eingesetzt.

### **3.10 Datenerhebung**

In der interdisziplinären Endoskopie der Klinik und Poliklinik der Inneren Medizin II des Klinikums rechts der Isar werden generell vor jeder Untersuchung patientendemographische Daten (Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Indikation der Untersuchung) erhoben. Während der ERCP und Cholangioskopie wurden die Vitalparameter (Sauerstoffsättigung, Blutdruck, 3-Kanal-EKG) überwacht und aufgezeichnet. Die Lokalisation, die Größe der Steine und der technische Erfolg der Untersuchung (Fragmentierung der Steine per EHL und Steinfreiheit) wurden protokolliert. Komplikationen während der Untersuchung und in einem follow-up bis 30 Tage postinterventionell wurden erfasst; hatte der Patient bereits das Klinikum rechts der Isar verlassen, per Telefon-Interview. Die Daten wurden anhand eines Prüfbogens dokumentiert. Dieser enthielt die Studiennummer, pseudonymisierte Patientendaten, die bereits erwähnten Erhebungen im Rahmen der ERCP oder der Cholangioskopie sowie die Komplikationen des 30-tägigen follow-ups. Alle erhobenen Daten wurden in eine Excel-Tabelle übertragen. Nach Abschluss der Studie erfolgte die Analyse hinsichtlich der primären und sekundären Endpunkte.

### **3.11 Statistische Auswertung**

Das Programm SPSS diene als Grundlage der statistischen Auswertung der Studie. Die Haupt- und Nebenzielgrößen werden deskriptiv analysiert, sodass die relativen Häufigkeiten sowie Lage- und Streuungsmaße für die zu interessierenden Parameter ermittelt werden können. Die Auswertung des primären Endpunktes (Anteil der erfolgreich behandelten Patienten mit Steinfreiheit) erfolgt mittels eines exakten Binomialtests für Anteilswerte zum einseitigen Signifikanzniveau von 5 %.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Zeitraum von September 2014 bis Dezember 2016 konnten insgesamt 31 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 15 (48 %) weiblichen und 16 (52 %) männlichen Patienten zusammen. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 68 (+/-17) Jahre mit einer Altersspannbreite von 32 bis 94 Jahren. Der Median betrug 73 Jahre.

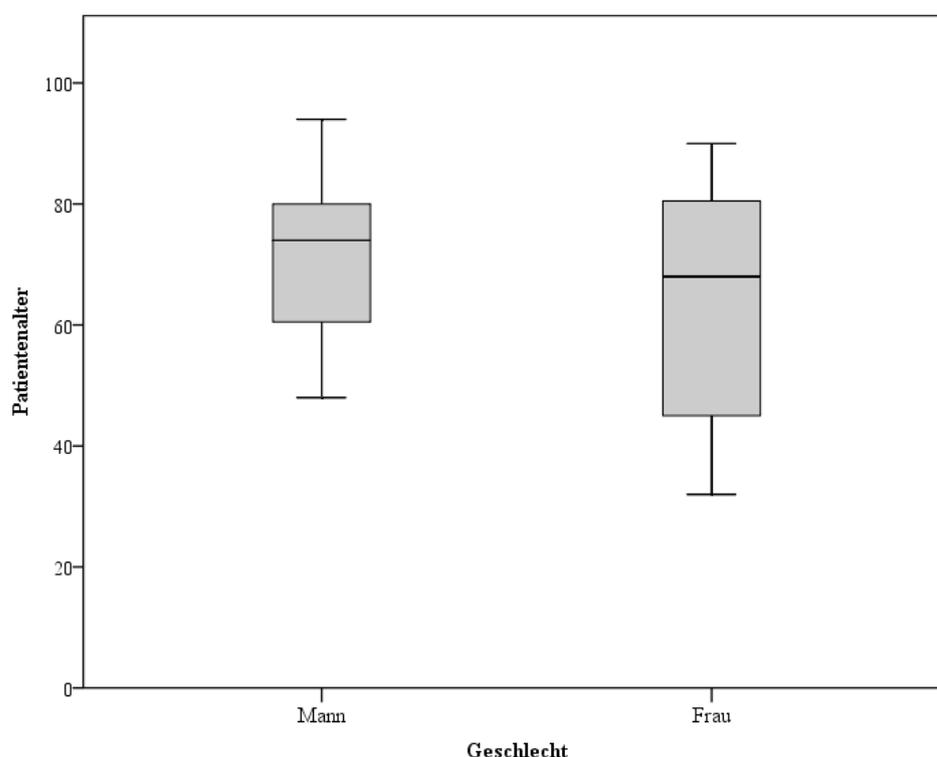


Abbildung 17: Altersverteilung nach Geschlecht geordnet

### 4.2 Beschreibung der Steinparameter

Im gesamten Gallengang konnten bei 16 (52 %) Patienten solitäre und bei 15 (48 %) Teilnehmern multiple Steine gefunden werden. Im Mittel waren diese 15,2 (+/-4,5) mm groß. Per Definition wurde die Steingröße in drei Gruppen eingeteilt: Steine unter oder gleich 10 mm wurden der Kategorie kleine Steine zugeteilt, solche zwischen 10 bis 15 mm galten als mittelgroß und als große Steine per Definition jene größer 15 mm. 71 % der gefundenen und therapierten Steine waren im Ductus hepaticus communis (DHC) gelegen, dieser stellte somit die Hauptlokalisation dar, gefolgt von hilusnahen Steinen.

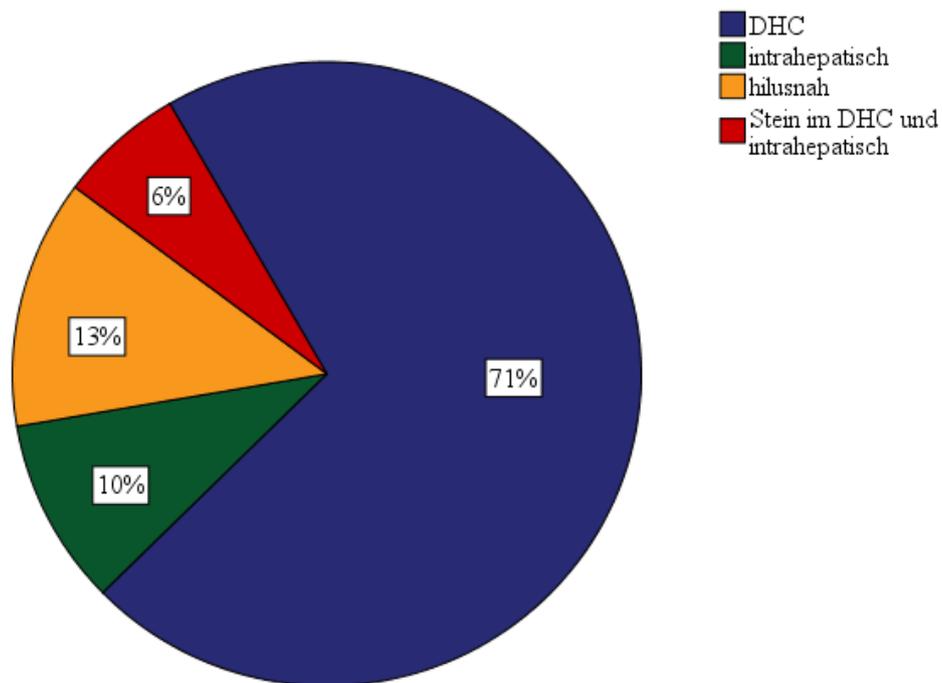


Abbildung 18: Steinlage

### 4.3 Beschreibung der Untersuchungsparameter

Insgesamt wurden bei 31 eingeschlossenen Patienten 39 Untersuchungen mit dem Short-Access-Mother-Baby-Endoskop durchgeführt, bei denen Gallengangsteine per elektrohydraulischen Wellen lithotripsiert wurden. Bei 24 (77 %) Patienten wurde das primäre Ziel „Steinfreiheit“ mit nur einer durchgeführten EHL-Sitzung erreicht, bei 6 (19 %) mussten 2 Sitzungen und bei einem (3 %) musste dreimal eine elektrohydraulische Lithotripsie durchgeführt werden, bis das Ziel „Steinfreiheit“ gegeben war. Bei einer Untersuchung erfolgte durch Ausfall der Lithotripsie-Sonde ein Abbruch, da keine weitere Sonde vorhanden war. In einer anschließenden Sitzung konnte der Gallengangstein mit einer neuen EHL-Sonde erfolgreich therapiert werden.

Im Durchschnitt dauerten die 39 Untersuchungen 101 (+/-35) min. Der Median der Zeit betrug 95 min bei einem Minimum von 30 min und einem Maximum von 180 min, hieraus resultiert eine Spannbreite von 150 min. Insgesamt wurde bei 38 Untersuchungen als Sedierung eine Kombination aus Propofol und Dormicum verwendet. Eine der 39 Sitzungen wurde in Vollnarkose durchgeführt. Durchschnittlich wurden in den 38 Untersuchungen 936 (+/-363) mg Propofol bei einer medianen Propofoldosis von 905 mg verabreicht. Die minimale Propofoldosis betrug 340 mg und die maximal verbrauchte Menge waren 1800 mg. Die median verbrauchte

Dormicummenge lag bei 2,5 mg mit einem Minimum von 1,0 mg und einem Maximum von 5,0 mg. Eine differenzierte Gegenüberstellung der einzelnen Untersuchungen findet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Untersuchungsdaten nach Sitzungen differenziert

| EHL Sitzung | Anzahl | Zeit (min) |            | Propofoldosis (mg) |            | Dormicumdosis (mg) |            |
|-------------|--------|------------|------------|--------------------|------------|--------------------|------------|
|             |        | Median     | Spannweite | Median             | Spannweite | Median             | Spannweite |
| 1           | 31     | 93         | 140        | 910                | 1410       | 2,5                | 4,0        |
| 2           | 7      | 100        | 124        | 800                | 1360       | 2,5                | 2,5        |
| 3           | 1      | 170        | /          | 1040               | /          | 2,5                | /          |

#### 4.4 Beschreibung der Endpunktparameter

Insgesamt wurden 39 ERCPs durchgeführt, bei denen Steine über das Short-Access-Mother-Baby-System lithotripsiert wurden. Pro Patient wurden im Mittel 1,3 (+/-0,5) Untersuchungen durchgeführt, bei denen Steine unter Verwendung von EHL zertrümmert wurden. Bei 5 (16 %) Patienten mussten nach der Zertrümmerung der Steine per EHL weitere ERCPs durchgeführt werden, um Restkonkremente zu bergen. Letztendlich konnte bei allen (100 %) Patienten der primäre Endpunkt „Steinfreiheit“ innerhalb der SAMBA-EHL-Studie erreicht werden. Unmittelbar nach der Untersuchung traten bei 8/31 (25 %) Patienten Komplikationen auf. Als Hauptkomplikation stellte sich die Cholangitis mit vier Fällen heraus. Die postinterventionellen Cholangitiden konnten antibiotisch (n=4) und durch Stent Implantation (n=1) erfolgreich behandelt werden. Es trat eine Pankreatitis auf, welche konventionell therapiert wurde.

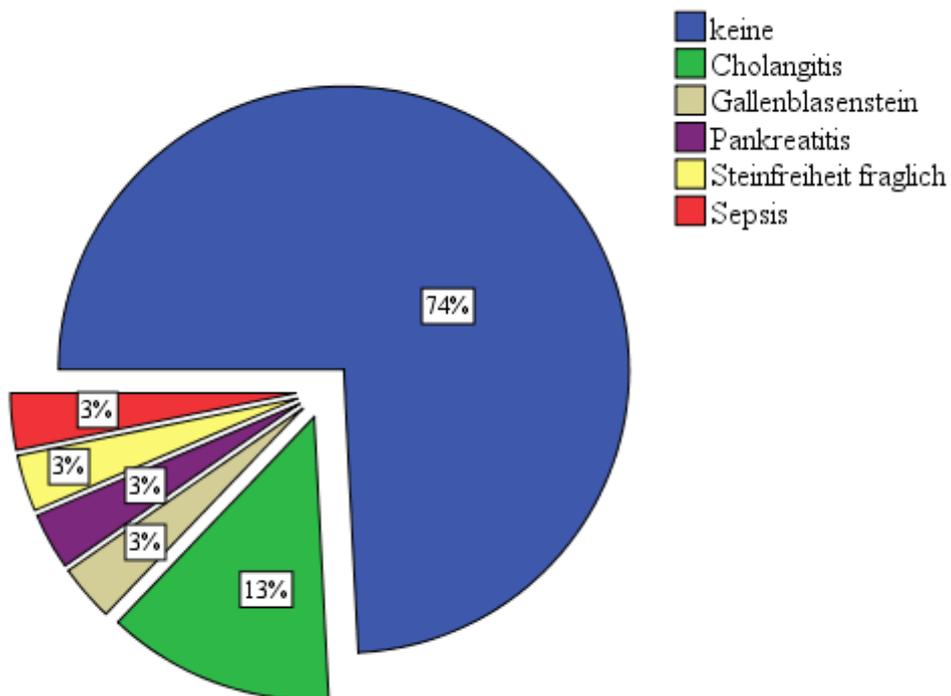


Abbildung 19: Postinterventionelle Komplikationen

Postinterventionell konnten nach einem follow-up von 30 Tagen 25 (81 %) Patienten erreicht werden. 6 (19 %) Teilnehmer waren nicht mehr befragbar. 5/6 waren telefonisch nicht mehr kontaktierbar. Eine der 6 Patienten ist während des follow-ups an einem Apoplex erkrankt und in dessen Folge verstorben. Von den 25 befragten Patienten waren 24 beschwerdefrei und innerhalb des follow-ups zeigte sich ein komplikationsloser Verlauf. Bei einem Patienten trat während der 30 Tage wiederum ein therapiebedürftiger intrahepatischer Gallengangstein auf.

## 5 Diskussion

### 5.1 Einordnung in die aktuelle Literatur

Der prinzipielle Vorteil der Cholangioskopie besteht in der Möglichkeit, den Gallengang direkt zu visualisieren und diagnostische Eingriffe wie Biopsieentnahme oder interventionelle Therapien, u.a. die Lithotripsie von Gallengangsteinen direkt und unter Sicht, durchzuführen. Trotz dieser theoretischen Vorteile wird die direkte Cholangioskopie durch technische und klinische Faktoren eingeschränkt. Dem soll das neu entwickelte Short-Access-Mother-Baby-Endoskop entgegenwirken und es verspricht, die Vorteile der direkten Cholangioskopie mit einer einfachen Handhabung zu kombinieren. Das neue Short-Access-Mother-Baby-Endoskop wurde bis jetzt in nur wenigen Studien evaluiert. Prinz et al. (Prinz et al., 2014, S. 20–26) bewerteten das neue Endoskop in einer Pilotstudie mit 76 eingeschlossenen Patienten hinsichtlich des Outcomes und der Durchführbarkeit bei Patienten mit unbestimmten Strikturen und fixierten Füllungsdefekten. Sioulas et al. (Sioulas et al., 2017, S. 96–103) evaluierten das Short-Access-Mother-Baby-Endoskop in einer prospektiven Studie mit 49 Patienten hinsichtlich der Therapie von Gallengangsteinen und der Behandlung unbestimmter Strikturen, wobei aber lediglich bei 21 Patienten Gallengangsteine therapiert wurden. In einer weiteren prospektiven randomisierten Studie mit 60 Teilnehmern verglichen Pohl et al. (Pohl et al., 2013, S. 609–616) die Short-Access-Mother-Baby-Technik mit der direkten Cholangioskopie mit einem ultradünnen Gastroskop.

### 5.2 Outcome

Die SAMBA-EHL-Studie mit komplizierten Gallengangsteinen ist eine prospektive Studie und umfasst eine Fallzahl von 31 Patienten. Diese wurden erst nach frustriertem Versuch einer endoskopischen Steinextraktion inklusiv mechanischer Lithotripsie eingeschlossen. Die vorliegende Studie sollte Möglichkeiten und Grenzen des neuen Short-Access-Mother-Baby-Endoskopes aufzeigen. Es konnte eine signifikante Steigerung der zuvor postulierten Erfolgsrate von 65 auf 85 % nachgewiesen werden ( $p < 0,001$ ). Somit stellt das neue Short-Access-Mother-Baby-Endoskop eine gute und effiziente Therapiemethode dar. Bei einem der 25 innerhalb des follow-ups kontaktierbaren und befragten Patienten trat ein weiterer intrahepatischer Gallengangstein auf. Dieser kann entweder bei der postinterventionellen

cholangiographischen und cholangioskopischen Kontrolle übersehen worden sein oder der Stein hat sich innerhalb der 30 Tage neu gebildet und ist symptomatisch geworden, wodurch er erneut therapiert werden musste.

### **5.3 Vergleich mit anderen Studien**

In der SAMBA-EHL-Studie erzielten wir mit einer 100%igen Steinfreiheitsquote eine größere Erfolgsrate als Sioulas et al. mit 81 %. Die mediane Behandlungszeit betrug bei Sioulas et al. mit 90 min 5 min weniger als bei der vorliegenden Studie mit 95 min. Dies könnte auf die größere Anzahl intrahepatisch gelegener Gallengangsteine oder der im Median um 5 mm größeren Steine in dieser SAMBA-Studie zurückzuführen sein.

### **5.4 Vergleich mit anderen Cholangioskopie-Systemen**

#### **5.4.1 Mother-Baby-System**

Zwei schwedische Studien (Arya et al., 2004, S. 2330–2334; Swahn et al., 2010, S. 1011–1016) evaluierten die Behandlungsgüte von EHL oder ILL mit älteren Mother-Baby-Endoskopen ohne distal vorverlegtem Zugang, wie z.B. die des Olympus CHFB30 (Olympus Optical, Tokyo, Japan). Verglichen mit den beiden schwedischen Studien liegt die Altersverteilung unserer Patienten (Mittelwert 68,1 Jahre) im Mittelfeld. Arya et al. hatte mit einem Mittelwert von 67,1 Jahre ein etwas jüngeres und Swahn et al. mit 74 Jahren ein deutlich älteres Patientengut. Steinfreiheit konnten Arya et al. bei 90 %, Swahn et al. lediglich bei 77 % der Patienten erreichen. Mit einer medianen Behandlungszeit von 95 min in der SAMBA-Studie und 90 min bei Sioulas et al. war die Behandlungsdauer mit dem SAMBA-Endoskop kürzer als bei der Verwendung eines Mother-Baby-Endoskops ohne „Short-Access“. Dies könnte auf die von Prinz et al. postulierte bessere Beweglichkeit und Manövrierbarkeit durch den kürzeren Schaft des Baby-Endoskops zurückzuführen sein, wodurch sich die Intubation der Seitenäste des Gallengangbaumes vereinfacht. Die Komplikationsrate war in allen Studien annähernd gleich.

#### **5.4.2 SpyGlass**

Ein anderes populäres Endoskop-System ist das SpyGlass-Endoskop der Firma Boston Scientific (SpyGlass™, Boston Scientific, Natick, MA, USA). Dieses Endoskop-System ist ein single-operator-cholangioscopy-system und benötigt nur einen Untersucher. In einer großen multizentrischen Studie (Chen et al., 2011,

S. 805-814) stellten Chen et al. eine Erfolgsrate von 92 % fest, wobei der primäre Endpunkt dieser Studie die Visualisierung des Konkrements und die Einleitung der Lithotripsie per EHL oder ILL darstellte. Steinfreiheit wurde bei 47 von insgesamt 66 Patienten erreicht (71 %). Eine Steinfreiheitsrate von 100 % konnte Maydeo et al. (Maydeo, Kwek, Bhandari, Bapat & Dhir, 2011, S. 1308–1314) unter Verwendung des SpyGlass-Endoskopes und eines Holmium-Lasers (Medilas H20 Dornier Medtech, München, Deutschland) erreichen. Nachteilig wirken sich die höheren Kosten des SpyGlass-Endoskopes und die schlechte Auflösung mit 6000 Pixeln (Nguyen, Binmoeller & Shah, 2009, S. 1200–1210) im Vergleich zum SAMBA-System mit 20 000 Pixeln aus.

#### 5.4.3 Direkte Cholangioskopie mit ultradünnen Gastroskopen

Eine weitere Technik ist die Direkte Cholangioskopie, bei der ultradünne Endoskope verwendet werden. Diese Gastroskope wurden eigentlich für die transnasale Endoskopie entwickelt und zur Bedienung wird, wie beim SpyGlass-Endoskop, lediglich ein Therapeut benötigt. Pohl et al. stellten keine signifikanten Unterschiede in der diagnostischen und therapeutischen Erfolgsrate zwischen dem Short-Access-Mother-Baby-System und der Direkten Cholangioskopie fest. Allerdings fiel die Untersuchungszeit bei der Direkten Cholangioskopie signifikant kürzer aus als bei der SAMBA-Studie. Des Weiteren ist die Direkte Cholangioskopie eine wirtschaftlich sehr effiziente Untersuchung, da kein zusätzliches Equipment, wie ein zweiter Prozessor oder eine zweite Lichtquelle, benötigt werden. Andererseits erwies sich die Stabilität des ultradünnen Endoskops als suboptimal und ermöglichte eine erfolgreiche Intubation der intrahepatischen Gallengänge nur in 11 %, verglichen mit 100 %iger Erfolgsrate bei Verwendung des SAMBA-Endoskopes (Pohl et al., 2013, S. 609–615). In einer kleineren Studie mit 18 Patienten konnten Moon et al. hiervon bei 16 Teilnehmern Gallengangsteine erfolgreich per EHL oder ILL über direkte Cholangioskopie mit ultradünnen Endoskopen lithotripsieren. Limitiert war diese Studie aber über die bloße extrahepatische Lokalisation der Steine (Moon et al., 2009, S. 2729–2733). Sowohl in dieser SAMBA-EHL-Studie als auch bei Sioulas et al. oder Arya et al. waren über 10 % der Steine intrahepatisch gelegen und erforderten somit eine sichere Intubation der intrahepatischen Gallengänge.

## 5.5 Limitationen

Die SAMBA-EHL-Studie weist einige Limitationen auf. Die Stichprobenanzahl ist mit 31 Patienten zwar niedrig, jedoch entspricht die Studie mit einer Power von 82 % und einem Fehler erster Ordnung von  $\alpha = 0,05$  vergleichbaren Studien. Des Weiteren führten erfahrene Endoskopiker die Studie als monozentrische Studie an einer Universitätsklinik durch, wodurch eine Aussage über den klinischen Alltag abseits spezialisierter Zentren erschwert wird. Jedoch zählt die Therapie von komplizierten Gallengangsteinen zu den herausfordernden Eingriffen und sollte an Zentren mit dem nötigen Know-how und den technologischen Voraussetzungen durchgeführt werden.

## 5.6 Fazit und Ausblick

Das Short-Access-Mother-Baby-Endoskop ist eine gelungene Weiterentwicklung der Mother-Baby-Endoskop-Systeme und bietet mit dem auf 95 cm verkürzten Cholangioskop eine verbesserte Kraftübertragung und Rotationsfähigkeit an der Spitze des Cholangioskops und kann die Limitationen längerer Cholangioskope teilweise ausgleichen. Diese von anderen Studien schon postulierten Vorteile spiegeln sich in dieser Studie durch die guten Therapieergebnisse mit einer Steinfreiheitsrate und einem Therapieerfolg von 100 % wieder. Durch die direkte Visualisierung und die gute Stabilität des Cholangioskopes innerhalb des Gallenganges lassen sich sowohl intrahepatische als auch extrahepatische Gallengangsteine effizient und komplikationsarm therapieren.

## 6 Literaturverzeichnis

- Abboud, P. A., Malet, P. F., Berlin, J. A., Staroscik, R., Cabana, M. D., Clarke, J. R. et al. (1996). Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy. A meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*, 44 (4), 450–455.
- Adamek, H. E., Buttmann, A., Wessbecher, R., Kohler, B. & Riemann, J. F. (1995). Clinical comparison of extracorporeal piezoelectric lithotripsy (EPL) and intracorporeal electrohydraulic lithotripsy (EHL) in difficult bile duct stones. *Digestive Diseases and Sciences*, 40 (6), 1185–1192. <https://doi.org/10.1007/BF02065522>
- Adamek, H. E., Maier, M., Jakobs, R., Wessbecher, F. R., Neuhauser, T. & Riemann, J. F. (1996). Management of retained bile duct stones. A prospective open trial comparing extracorporeal and intracorporeal lithotripsy. *Gastrointestinal endoscopy*, 44 (1), 40–47. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(96\)70227-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(96)70227-4)
- Almadi, M. A., Barkun, J. S. & Barkun, A. N. (2012). Management of suspected stones in the common bile duct. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 184 (8), 884–892. <https://doi.org/10.1503/cmaj.110896>
- Ambrus, R. B., Svendsen, L. B., Hillingsø, J. G., Hansen, M. L. & Achiam, M. P. (2015). Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications in liver transplanted patients, a single-center experience. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*, 104 (2), 86–91. <https://doi.org/10.1177/1457496914529274>
- Andriulli, A., Loperfido, S., Napolitano, G., Niro, G., Valvano, M. R., Spirito, F. et al. (2007). Incidence rates of post-ERCP complications. A systematic survey of prospective studies. *The American journal of gastroenterology*, 102 (8), 1781–1788. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x>
- Aronson, N. (2002). *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (AHRQ publication, no. 02-E017). Rockville, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Healthcare Research and Quality.
- Arya, N., Nelles, S. E., Haber, G. B., Kim, Y.-I. & Kortan, P. K. (2004). Electrohydraulic lithotripsy in 111 patients. A safe and effective therapy for difficult bile duct stones. *The American journal of gastroenterology*, 99 (12), 2330–2334. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.40251.x>
- Behrends, J. (2012). *Physiologie. 93 Tabellen* (Duale Reihe, 2. überarb. Aufl.). Stuttgart: Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-23567>
- Benjaminov, F., Stein, A., Lichtman, G., Pomeranz, I. & Konikoff, F. M. (2013). Consecutive versus separate sessions of endoscopic ultrasound (EUS) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for symptomatic choledocholithiasis. *Surgical endoscopy*, 27 (6), 2117–2121. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2720-7>
- Bergman, J. J., Rauws, E. A., Tijssen, J. G., Tytgat, G. N. & Huibregtse, K. (1995). Biliary endoprostheses in elderly patients with endoscopically irretrievable common

- bile duct stones. Report on 117 patients. *Gastrointestinal endoscopy*, 42 (3), 195–201.
- Binmoeller, K. F., Brückner, M., Thonke, F. & Soehendra, N. (1993). Treatment of Difficult Bile Duct Stones Using Mechanical, Electrohydraulic and Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. *Endoscopy*, 25 (03), 201–206. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1010293>
- Bundesamt, S. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Diagnosen, Prozeduren, Fallpauschalen und Case Mix der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Fachserie 12 Reihe 6.4 - 2016. Zugriff am 14.05.2018.
- Cai, J.-S., Qiang, S. & Bao-Bing, Y. (2017). *Scandinavian journal of gastroenterology*, 52 (1), 34–43. <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1224382>
- Castro, V. L. de, Moura, E. G., Chaves, D. M., Bernardo, W. M., Matuguma, S. E. & Artifon, E. L. A. (2016). Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography in suspected choledocholithiasis. A systematic review. *Endoscopic ultrasound*, 5 (2), 118–128. <https://doi.org/10.4103/2303-9027.180476>
- Chang, W.-H. (2004). Outcome of simple use of mechanical lithotripsy of difficult common bile duct stones. *World Journal of Gastroenterology*, 11 (4), 593. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i4.593>
- Chen, Y. K., Parsi, M. A., Binmoeller, K. F., Hawes, R. H., Pleskow, D. K., Slivka, A. et al. (2011). Single-operator cholangioscopy in patients requiring evaluation of bile duct disease or therapy of biliary stones (with videos). *Gastrointestinal endoscopy*, 74 (4), 805–814. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.04.016>
- Chen, Y. K. & Pleskow, D. K. (2007). SpyGlass single-operator peroral cholangiopancreatography system for the diagnosis and therapy of bile-duct disorders. A clinical feasibility study (with video). *Gastrointestinal endoscopy*, 65 (6), 832–841. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.01.025>
- Classen, M. & Demling, L. (1974). Endoskopische Sphinkterotomie der Papilla Vateri und Steinextraktion aus dem Ductus choledochus. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 99 (11), 496–497. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1107790>
- Classen, M., J. Lightdale, C. & N. J. Tytgat, G. (2004). *Gastroenterologische Endoskopie* (1. Auflage). s.l.: Thieme. Verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-19457>
- Costi, R., Sarli, L., Caruso, G., Iusco, D., Gobbi, S., Violi, V. et al. (2002). Preoperative ultrasonographic assessment of the number and size of gallbladder stones. Is it a useful predictor of asymptomatic choledochal lithiasis? *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 21 (9), 971–976.
- Cotton, P. B. (1994). Outcomes of endoscopy procedures. Struggling towards definitions. *Gastrointestinal endoscopy*, 40 (4), 514–518.
- Denzer, U., Beilenhoff, U., Eickhoff, A., Faiss, S., Hüttl, P., Smitten, S. in der et al. (2015). S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, AWMF Register Nr. 021-022. Erstauflage 2015. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 53 (12), E1-227. <https://doi.org/10.1055/s-0041-109598>

- Dietel, M. & Harrison, T. R. (2003). *Harrisons Innere Medizin* (Medizin, [15. Aufl. ff, dt. Ausg., Sonderausg.]. Berlin: Lehmanns Media LOB.de; McGraw-Hill. Verfügbar unter <http://www.gbv.de/dms/faz-rez/FNUW200210161613790.pdf>
- DiSario, J., Chuttani, R., Croffie, J., Liu, J., Mishkin, D., Shah, R. et al. (2007). Biliary and pancreatic lithotripsy devices. *Gastrointestinal endoscopy*, 65 (6), 750–756. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.10.002>
- Doi, S., Yasuda, I., Nakashima, M., Iwashita, T., Toda, K., Mukai, T. et al. (2011). Carbon dioxide insufflation vs. conventional saline irrigation for peroral video cholangioscopy. *Endoscopy*, 43 (12), 1070–1075. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1256764>
- EHL (Elektrohydraulische Lithotripsie) | Walz Elektronik. Zugriff am 15.11.2018. Verfügbar unter <https://www.walz-el.de/de/urologie/ehl-elktrohydraulische-lithotripsie>
- Freeman, M. L. & Guda, N. M. (2005). ERCP cannulation. A review of reported techniques. *Gastrointestinal endoscopy*, 61 (1), 112–125.
- Garrow, D., Miller, S., Sinha, D., Conway, J., Hoffman, B. J., Hawes, R. H. et al. (2007). Endoscopic ultrasound. A meta-analysis of test performance in suspected biliary obstruction. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 5 (5), 616–623. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.02.027>
- Giljaca, V., Gurusamy, K. S., Takwoingi, Y., Higgie, D., Poropat, G., Štimac, D. et al. (2015). Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *The Cochrane database of systematic reviews* (2), CD011549. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011549>
- Gurusamy, K. S. & Davidson, B. R. (2014). Gallstones. *BMJ*, 348, g2669. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2669>
- Gurusamy, K. S., Giljaca, V., Takwoingi, Y., Higgie, D., Poropat, G., Štimac, D. et al. (2015). Ultrasound versus liver function tests for diagnosis of common bile duct stones. *The Cochrane database of systematic reviews* (2), CD011548. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011548>
- Gutt, C., Jenssen, C., Barreiros, A.-P., Götze, T. O., Stokes, C. S., Jansen, P. L. et al. (2018). Aktualisierte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 56 (8), 912–966. <https://doi.org/10.1055/a-0644-2972>
- Hekimoglu, K., Ustundag, Y., Dusak, A., Erdem, Z., Karademir, B., Aydemir, S. et al. (2008). MRCP vs. ERCP in the evaluation of biliary pathologies. Review of current literature. *Journal of digestive diseases*, 9 (3), 162–169.
- Hofmann, R. (Hrsg.). (2009). *Endoskopische Urologie. Atlas und Lehrbuch* (Springer E-book Collection, 2. Aufl.). Berlin: Springer Medizin.
- Isherwood, J., Garcea, G., Williams, R., Metcalfe, M. & Dennison, A. R. (2014). Serology and ultrasound for diagnosis of choledocholithiasis. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 96 (3), 224–228. <https://doi.org/10.1308/003588414X13814021678033>

- Itoi, T., Neuhaus, H. & Chen, Y. K. (2009). Diagnostic value of image-enhanced video cholangiopancreatography. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 19 (4), 557–566. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2009.06.002>
- Itoi, T., Osanai, M., Igarashi, Y., Tanaka, K., Kida, M., Maguchi, H. et al. (2010). Diagnostic peroral video cholangioscopy is an accurate diagnostic tool for patients with bile duct lesions. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 8 (11), 934–938. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.06.029>
- Itoi, T., Sofuni, A., Itokawa, F., Tsuchiya, T. & Kurihara, T. (2009). Evaluation of peroral videocholangioscopy using narrow-band imaging for diagnosis of intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 21 Suppl 1, S103-7. <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2009.00849.x>
- Jakobs, R. & Riemann, J. F. (2001a). Gallensteine--Diagnostik. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 126 (31-32), 879-82; quiz 886-8. <https://doi.org/10.1055/s-2001-16307>
- Jakobs, R. & Riemann, J. F. (2001b). Gallensteine--Therapie. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 126 (31-32), 883-5; quiz 886-8. <https://doi.org/10.1055/s-2001-16308>
- Jakobs, R., Pereira-Lima, J. C., Schuch, A. W., Pereira-Lima, L. F., Eickhoff, A. & Riemann, J. F. (2007). Endoscopic laser lithotripsy for complicated bile duct stones. Is cholangioscopic guidance necessary? *Arquivos de gastroenterologia*, 44 (2), 137–140.
- Jenne, J. (2001). Kavitation in biologischem Gewebe. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, 22 (5), 200–207. <https://doi.org/10.1055/s-2001-17913>
- Jenssen, C. & Bauer, G. (2016). Choledocho- und Cholezystolithiasis. *Der Gastroenterologe*, 11 (4), 283–294. <https://doi.org/10.1007/s11377-016-0082-8>
- Kasugai, T., Kuno, N., Aoki, I., Kizu, M. & Kobayashi, S. (1971). Fiberduodenoscopy. Analysis of 353 examinations. *Gastrointestinal endoscopy*, 18 (1), 9–16.
- Kawai, K., Akasaka, Y., Murakami, K., Tada, M. & Koli, Y. (1974). Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointestinal endoscopy*, 20 (4), 148–151.
- Keymliing, M., Kohler, B. M. & Lübke, H. J. (2013). *Das ERCP-Buch. Lehrbuch und Atlas* (1. Aufl.). s.l.: Georg Thieme Verlag KG. Verfügbar unter <http://ebooks.thieme.de/9783131493019>
- Kim, H. J., Choi, H. S., Park, J. H., Park, D. I., Cho, Y. K., Sohn, C. I. et al. (2007). Factors influencing the technical difficulty of endoscopic clearance of bile duct stones. *Gastrointestinal endoscopy*, 66 (6), 1154–1160. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.04.033>
- Knoll, T., Michel, M. S., Köhrmann, K. U. & Alken, P. (2003). Urologischinterventionelle Therapie des Harnsteinleidens (I)--Extrakorporale Stosswellenlithotripsie. *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique*, 60 (2), 98–102. <https://doi.org/10.1024/0040-5930.60.2.98>

- Ko, C. W. & Lee, S. P. (2002). Epidemiology and natural history of common bile duct stones and prediction of disease. *Gastrointestinal endoscopy*, *56* (6 Suppl), S165-9. <https://doi.org/10.1067/mge.2002.129005>
- Lammert, F., Geier, A., Figge, A. & Matern, S. (2001). Pathogenese der Cholezystolithiasis – neue molekulare Konzepte. *Visceral Medicine*, *17* (2), 108–113. <https://doi.org/10.1159/000063338>
- Leung, J. W. & Chung, S. S. (1989). Electrohydraulic lithotripsy with peroral choledochoscopy. *BMJ*, *299* (6699), 595–598. <https://doi.org/10.1136/bmj.299.6699.595>
- Lightdale, C. J., Adler, D. G., Tytgat, G. N. J., Bergman, J. J. G. J. M. & Classen, M. (Eds.). (2010). *Gastroenterological endoscopy* (2nd ed.). Stuttgart: Thieme. Retrieved from <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10658273>
- Maxton, D. G., Tweedle, D. E. & Martin, D. F. (1995). Retained common bile duct stones after endoscopic sphincterotomy. Temporary and longterm treatment with biliary stenting. *Gut*, *36* (3), 446–449.
- Maydeo, A., Kwek, B. E. A., Bhandari, S., Bapat, M. & Dhir, V. (2011). Single-operator cholangioscopy-guided laser lithotripsy in patients with difficult biliary and pancreatic ductal stones (with videos). *Gastrointestinal endoscopy*, *74* (6), 1308–1314. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.08.047>
- McCune, W. S., Shorb, P. E. & Moscovitz, H. (1968). Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater. A preliminary report. *Annals of surgery*, *167* (5), 752–756.
- Monga, A., Ramchandani, M. & Reddy, D. N. (2011). Per-oral cholangioscopy. *Journal of interventional gastroenterology*, *1* (2), 70–77. <https://doi.org/10.4161/jig.1.2.15352>
- Moon, J. H., Ko, B. M., Choi, H. J., Koo, H. C., Hong, S. J., Cheon, Y. K. et al. (2009). Direct peroral cholangioscopy using an ultra-slim upper endoscope for the treatment of retained bile duct stones. *The American journal of gastroenterology*, *104* (11), 2729–2733. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.435>
- Nakajima, M., Akasaka, Y., Yamaguchi, K., Fujimoto, S. & Kawai, K. (1978). Direct endoscopic visualization of the bile and pancreatic duct systems by peroral cholangiopancreatography (PCPS). *Gastrointestinal endoscopy*, *24* (4), 141–145.
- Neuhaus, H., Zillinger, C., Born, P., Ott, R., Allescher, H., Rosch, T. et al. (1998). Randomized study of intracorporeal laser lithotripsy versus extracorporeal shock-wave lithotripsy for difficult bile duct stones. *Gastrointestinal endoscopy*, *47* (5), 327–334.
- Nguyen, N. Q., Binmoeller, K. F. & Shah, J. N. (2009). Cholangioscopy and pancreatoscopy (with videos). *Gastrointestinal endoscopy*, *70* (6), 1200–1210. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.07.010>
- Nishikawa, T., Tsuyuguchi, T., Sakai, Y., Sugiyama, H., Miyazaki, M. & Yokosuka, O. (2013). Comparison of the diagnostic accuracy of peroral video-cholangioscopic visual findings and cholangioscopy-guided forceps biopsy findings for indeterminate biliary lesions. A prospective study. *Gastrointestinal endoscopy*, *77* (2), 219–226. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.10.011>

- Pasha, S. F., Acosta, R., Chandrasekhara, V., Chathadi, K. V., Eloubeidi, M. A., Fanelli, R. et al. (2014). Routine laboratory testing before endoscopic procedures. *Gastrointestinal endoscopy*, 80 (1), 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.01.019>
- Physical-Chemical Pathogenesis of Pigment Gallstones - BSB-Katalog*. Zugriff am 08.05.2017. Verfügbar unter [https://opacplus.bsb-muenchen.de/metaopac/singleHit.do?methodToCall=showHit&curPos=1&identifier=255\\_PRIMO\\_RESULTSET\\_997406835](https://opacplus.bsb-muenchen.de/metaopac/singleHit.do?methodToCall=showHit&curPos=1&identifier=255_PRIMO_RESULTSET_997406835)
- Pisello, F., Geraci, G., Li Volsi, F., Modica, G. & Sciumè, C. (2008). Permanent stenting in "unextractable" common bile duct stones in high risk patients. A prospective randomized study comparing two different stents. *Langenbeck's archives of surgery*, 393 (6), 857–863. <https://doi.org/10.1007/s00423-008-0388-1>
- Pohl, J., Meves, V. C., Mayer, G., Behrens, A., Frimberger, E. & Ell, C. (2013). Prospective randomized comparison of short-access mother-baby cholangioscopy versus direct cholangioscopy with ultraslim gastroscopes. *Gastrointestinal endoscopy*, 78 (4), 609–616. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.04.177>
- Prinz, C., Weber, A., Goecke, S., Neu, B., Meining, A. & Frimberger, E. (2014). A new peroral mother-baby endoscope system for biliary tract disorders. *World journal of gastrointestinal endoscopy*, 6 (1), 20–26. <https://doi.org/10.4253/wjge.v6.i1.20>
- Rassweiler, J. J., Knoll, T., Köhrmann, K.-U., McAteer, J. A., Lingeman, J. E., Cleveland, R. O. et al. (2011). Shock wave technology and application. An update. *European urology*, 59 (5), 784–796. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.02.033>
- Riemann, J. F. & Adam, B. (2010). *Leber, Galle, Pankreas* (Gastroenterologie, das Referenzwerk für Klinik und Praxis / hrsg. von Jürgen F. Riemann... Mit Beitr. von B. Adam... ; Bd. 2, Kart. Sonderausg). Stuttgart: Thieme. Verfügbar unter <http://www.thieme.de/detailseiten/9783131412010.html>
- Rösch, W. & Koch, H. (1978). Peroral cholangioscopy in choledocho-duodenostomy--patients using the pediatric fiberscope. *Endoscopy*, 10 (3), 195–198. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1098293>
- Sandler, R. S., Everhart, J. E., Donowitz, M., Adams, E., Cronin, K., Goodman, C. et al. (2002). The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology*, 122 (5), 1500–1511.
- Sauerbruch, T. (2002, 4. Dezember). *Das Gallensteinleiden: Pathogenese und Therapie*, © Karl Demeter Verlag im Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York. Zugriff am 08.05.2017. Verfügbar unter <https://www-1thieme-2connect-1de-1a1w1ggx603e6.emedia1.bsb-muenchen.de/products/ejournals/html/10.1055/s-2002-35895>
- Sauerbruch, T., Delius, M., Paumgartner, G., Holl, J., Wess, O., Weber, W. et al. (1986). Fragmentation of gallstones by extracorporeal shock waves. *The New England journal of medicine*, 314 (13), 818–822. <https://doi.org/10.1056/NEJM198603273141304>
- Schreiber, F., Gurakuqi, G. C. & Trauner, M. (1995). Endoscopic intracorporeal laser lithotripsy of difficult common bile duct stones with a stone-recognition pulsed dye laser system. *Gastrointestinal endoscopy*, 42 (5), 416–419. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(95\)70042-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(95)70042-0)

- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M. & Wesker, K. (2012). *Innere Organe* (Prometheus, LernAtlas der Anatomie / Michael Schünke; Erik Schulte; Udo Schumacher. Ill. von Markus Voll; Karl Wesker, 3., überarbeitete und erweiterte Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Sethi, A., Chen, Y. K., Austin, G. L., Brown, W. R., Brauer, B. C., Fukami, N. N. et al. (2011). ERCP with cholangiopancreatography may be associated with higher rates of complications than ERCP alone. A single-center experience. *Gastrointestinal endoscopy*, 73 (2), 251–256. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.08.058>
- Sioulas, A. D., El-Masry, M. A., Groth, S., Schachschal, G., Anders, M., Rösch, T. et al. (2017). Prospective evaluation of the short access cholangioscopy for stone clearance and evaluation of indeterminate strictures. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 16 (1), 96–103. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(16\)60170-4](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(16)60170-4)
- Soehendra, N. & Reynders-Frederix, V. (1980). Palliative bile duct drainage - a new endoscopic method of introducing a transpapillary drain. *Endoscopy*, 12 (1), 8–11. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1021702>
- Staritz, M., Ewe, K. & Zum Meyer Büschenfelde, K. H. (1982). Endoskopische Papillendilatation. Eine Alternative zur Papillotomie? *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 107 (23), 895–897. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1070041>
- Swahn, F., Edlund, G., Enochsson, L., Svensson, C., Lindberg, B. & Arnelo, U. (2010). Ten years of Swedish experience with intraductal electrohydraulic lithotripsy and laser lithotripsy for the treatment of difficult bile duct stones. An effective and safe option for octogenarians. *Surgical endoscopy*, 24 (5), 1011–1016. <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0716-8>
- Takagi, K., Ikeda, S., Nakagawa, Y., Sakaguchi, N. & Takahashi, T. (1970). Retrograde pancreatography and cholangiography by fiber duodenoscope. *Gastroenterology*, 59 (3), 445–452.
- Thistle, J. L. (1998). Pathophysiology of Bile Duct Stones. *World Journal of Surgery*, 22 (11), 1114–1118. <https://doi.org/10.1007/s002689900529>
- Tringali, A., Lemmers, A., Meves, V., Terheggen, G., Pohl, J., Manfredi, G. et al. (2015). Intraductal biliopancreatic imaging. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technology review. *Endoscopy*, 47 (8), 739–753. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392584>
- Trivedi, P. J., Tse, D., Al-Bakir, I. & D'Costa, H. (2012). Appropriate patient selection in the management of common bile duct stones. When not to do ERCP. *ISRN surgery*, 2012. <https://doi.org/10.5402/2012/286365>
- Tse, F., Liu, L., Barkun, A. N., Armstrong, D. & Moayyedi, P. (2008). EUS. A meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. *Gastrointestinal endoscopy*, 67 (2), 235–244. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.09.047>
- Ueki, T., Mizuno, M., Ota, S., Ogawa, T., Matsushita, H., Uchida, D. et al. (2010). Carbon dioxide insufflation is useful for obtaining clear images of the bile duct during peroral cholangioscopy (with video). *Gastrointestinal endoscopy*, 71 (6), 1046–1051. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.01.015>
- Van der Velden, J. J., Berger, M. Y., Bonjer, H. J., Brakel, K. & Laméris, J. S. (2000). Percutaneous treatment of bile duct stones in patients treated unsuccessfully with endoscopic retrograde procedures. *Gastrointestinal endoscopy*, 51 (4 Pt 1), 418–422.

- Verma, D., Kapadia, A., Eisen, G. M. & Adler, D. G. (2006). EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointestinal endoscopy*, 64 (2), 248–254. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2005.12.038>
- Wang, P., Li, Z.-S., Liu, F., Ren, X., Lu, N.-H., Fan, Z.-N. et al. (2009). Risk factors for ERCP-related complications. A prospective multicenter study. *The American journal of gastroenterology*, 104 (1), 31–40. <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.5>
- Williams, E. J., Taylor, S., Fairclough, P., Hamlyn, A., Logan, R. F., Martin, D. et al. (2007). Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy*, 39 (9), 793–801. <https://doi.org/10.1055/s-2007-966723>
- Yang, M.-H., Chen, T.-H., Wang, S.-E., Tsai, Y.-F., Su, C.-H., Wu, C.-W. et al. (2008). Biochemical predictors for absence of common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surgical endoscopy*, 22 (7), 1620–1624. <https://doi.org/10.1007/s00464-007-9665-2>

## **7 Danksagung**

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Stefan von Delius für die Überlassung des Themas und die intensive Begleitung in allen Phasen der Dissertation bedanken. Mein besonderer Dank gilt neben meinem Doktorvater meinem Mentor Priv.-Doz. Dr. med. Peter Klare sowie Dr. med. Mohamed Abdelhafez für deren Anregungen, die zeitnahe Kommunikation und fachliche Unterstützung bei der Anfertigung der Dissertation.

Des Weiteren möchte ich mich beim gesamten Endoskopie-Team der interdisziplinären Endoskopie des Klinikums rechts der Isar für die Unterstützung bei der Datenerhebung bedanken.

Ein weiterer Dank gebührt allen, die mich beim Schreiben dieser Arbeit unterstützt haben.

## **8 Zusammenfassung**

### **Einleitung**

Mit einer Prävalenz von circa 10 % sind Gallensteine in den Industrienationen eine häufige Diagnose. Komplizierte Choledochussteine stellen eine Herausforderung an den Endoskopiker dar und werden wahlweise mit mechanischer Lithotripsie, ILL oder EHL über ein Cholangioskop therapiert. Auf dem Markt sind verschiedene Endoskop-Systeme erhältlich. Weit verbreitet sind Mother-Baby-Endoskope, bei denen über ein Duodenoskop ein kleineres Cholangioskop in den Gallengang eingeführt wird. Limitierende Faktoren dieser Geräte sind, bedingt durch ihre Länge (> 180 cm) deren begrenzte Manövrierbarkeit, die limitierte Auflösung und schlechten Spülmöglichkeiten und der daraus resultierenden eingeschränkten therapeutischen Optionen.

### **Zielsetzung**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Effektivität der elektrohydraulischen Therapie während einer Cholangioskopie mit dem Short-Access-Mother-Baby-System prospektiv zu evaluieren (SAMBA-EHL-Studie). Dies geschieht vor der Überlegung, dass durch die Verlegung des Cholangioskopzuganges auf dem Duodenoskop nach distal das Cholangioskop auf 95 cm gekürzt wird. Die daraus resultierende verbesserte Cholangioskopbeweglichkeit erlaubt eine leichtere Platzierung der EHL-Sonde. Somit sollten komplizierte Gallengangsteine effizienter und sicherer therapiert werden können, was sich in einer kürzeren Untersuchungsdauer, weniger Komplikationen und besseren Ergebnissen widerspiegeln könnte.

### **Methoden**

Im Zeitraum von September 2014 bis Dezember 2016 wurden insgesamt 31 (16 Männer und 15 Frauen) Patienten eingeschlossen. Diese unterliefen vor Einschluss eine ERCP mit erfolgloser Steinextraktion und anschließend erfolgte ein Therapieversuch mit mechanischer Lithotripsie. Die Untersuchung erfolgte mit dem Short-Access-Mother-Baby-System (Karl-Storz, Tuttlingen) und die Fragmentierung der Steine mittels EHL (Lithotron EL 27 Compact, Walz Elektronik GmbH, Rohrdorf; Germany). Postinterventionell wurde während des gesamten stationären Aufenthalts

sowie 30 Tage nach der Cholangioskopie telefonisch ein follow-up durchgeführt, um eventuell aufgetretene Komplikationen zu erfassen.

### **Ergebnisse**

Insgesamt wurden bei den 31 eingeschlossenen Patienten 39 Untersuchungen mit dem Short-Access-Mother-Baby-Endoskop durchgeführt und Steine per elektrohydraulische Stoßwellen lithotripiert. Der primäre Endpunkt „Steinfreiheit“ konnte bei 24 Patienten innerhalb einer Sitzung, bei sechs innerhalb von zwei und bei einem innerhalb von drei Sitzungen erzielt werden. Die mittlere Untersuchungszeit aller 39 Untersuchungen betrug 101 (+/-35) min. Insgesamt wurde eine Erfolgsrate von 100 % erzielt und alle Steine konnten erfolgreich therapiert werden. Postinterventionell traten bei 6 Patienten Komplikationen auf. Innerhalb des follow-ups von 30 Tagen bildete sich lediglich bei einem Patienten ein rezidivierender therapiebedürftiger intrahepatischer Gallengangstein.

### **Schlussfolgerung**

Mit einem Therapieerfolg von 100 % und einer Steinfreiheit bei allen eingeschlossenen Patienten stellt die Lithotripsie über elektrohydraulische Wellen mit einem Short-Access-Mother-Baby-Endoskop eine effiziente und komplikationsarme Therapiemethode für komplizierte Gallengangsteine dar. Durch die direkte Visualisierung, dem guten Handling und die gute Stabilität des Cholangioskopes innerhalb des Gallenganges lassen sich sowohl intra- als auch extrahepatische Gallengangsteine effizient und sicher therapieren.