

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie

Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie im Kindesalter

-

Erfahrungen aus einem deutschen Transplantationszentrum

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

durch die Medizinische Fakultät

der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von

Cathrin Christina Kodde

aus Oldenburg

2016

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Jan Buer
1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. A. Dechêne
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. R.-D. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Januar 2017

Publikation

Auf den Ergebnissen dieser Dissertationsarbeit fußen folgende Publikationen:

1. Kongressbeitrag auf der 68. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), 2013
2. Originalarbeit (peer-reviewed): Dechêne A., Kodde C., Kathemann S., Treckmann J., Lainka E., Paul A., Gerken G., Feldstein A.E., Hoyer P.F., Canbay A. (2015): Endoscopic treatment of pediatric post-transplant biliary complications is safe and effective. *Digestive Endoscopy* 27, 505-511

Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	4
2. Einleitung.....	7
2.1 Gallenwegserkrankungen bei Kindern.....	7
2.1.1 Anatomie der Gallenblase und Gallengänge	7
2.1.2 Gallengangsatresie	8
2.2 Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP).....	10
2.2.1 Durchführung der ERCP	10
2.2.2 Periinterventionelles Management (Vor- und Nachbetreuung)	12
2.2.3 Indikationen zur ERCP.....	12
2.2.4 Kontraindikationen zur ERCP	14
2.3 Spezielle Situationen mit Indikation für die Durchführung einer ERCP	15
2.3.1 ERCP bei Cholelithiasis	15
2.3.2 ERCP bei Gallenwegsstenosen.....	17
2.3.3 ERCP bei Pankreaserkrankungen	19
2.3.4 ERCP bei Gallengangsatresie	21
2.4 Ziele dieser Dissertationsarbeit	23
3. Patienten und Methoden	24
3.1 Patienten	24
3.2 Methodik.....	24
3.3 Erhobene klinische Parameter	24
4. Ergebnisse	27
4.1 Patienten	27
4.1.1 ERCP-Zahlen im Untersuchungszeitraum	28
4.1.2 Geschlechterverteilung der Patienten.....	28
4.1.3 Untersuchungshäufigkeit	29

4.2 Anamnese vor ERCP	29
4.2.1 Art und Dauer von Symptomen vor ERCP	29
4.2.2 Verdachtsdiagnose vor ERCP	32
4.3 Diagnosen nach ERCP	32
4.4 Lebertransplantationen.....	38
4.5 Überleben.....	38
4.6 ERCP-spezifische Daten	39
4.6.1 Untersuchungsdauer.....	39
4.6.2 Dauer und Dosis der Durchleuchtung	39
4.6.3 Art und Dosis der Narkose.....	39
4.7 Zielstrukturen der ERCP.....	40
4.7.1 Darstellung und Interventionen bei ERCP	40
4.7.2 Sphinkterotomie.....	42
4.8 Komplikationen	43
4.8.1 Post-ERCP-Blutung	43
4.8.2 Cholangitis	43
4.8.3 Post-ERCP-Pankreatitis.....	44
4.9 Klinikaufenthaltsdauer	44
4.10 Laborchemische Bestimmungen	45
4.10.1 Hämoglobin.....	45
4.10.2 Bilirubin	45
4.10.3 Cholestaseparameter.....	47
4.10.4 Pankreasenzyme	48
5. Diskussion	50
5.1 Patienten	50
5.2 Indikationen zur ERCP	51
5.3 Diagnose nach ERCP	53

5.4 Erfolgsrate	54
5.5 Untersuchungshäufigkeit	56
5.6 Komplikationsrate	57
5.6.1 Post-Sphinkterotomie Blutung	58
5.6.2 Post-ERCP-Pankreatitis.....	60
5.6.3 Cholangitis	62
6. Zusammenfassung	64
7. Literaturverzeichnis	65
8. Anhang	72
8.1 Abkürzungsverzeichnis.....	72
8.2 Abbildungsverzeichnis.....	73
8.3 Tabellenverzeichnis.....	75
Danksagung	76
Lebenslauf.....	77

2. Einleitung

2.1 Gallenwegserkrankungen bei Kindern

Die intra- und extrahepatischen Gallenwege können Ausgangspunkt bzw. Manifestationsort zahlreicher pathologischer Vorgänge sein. Neben malignen Erkrankungen wie primären Gallenwegskarzinomen, Kompression oder Infiltration durch Lebertumore und Metastasen extrahepatischer Organe werden eine Vielzahl nicht-maligner Gallenwegserkrankungen unterschieden. Diese sind im Wesentlichen auf infektiöse, posttraumatische, immunologisch-entzündliche und steinbedingte Ursachen zurückzuführen.

Während die Inzidenz von Gallenwegserkrankungen mit zunehmendem Lebensalter ansteigt, können auch im Säuglings- und Kindesalter Gallenwegserkrankungen, die einer Behandlung bedürfen, manifest werden. Auf die extrahepatische Gallengangsatresie wird, da sie eine Sonderstellung unter den kindlichen Gallenwegserkrankungen einnimmt, gesondert eingegangen.

2.1.1 Anatomie der Gallenblase und Gallengänge

Es werden intra- und extrahepatische Gallengänge unterschieden. Den proximalen Abschnitt der Gallengänge stellen die Canaliculi biliferi dar. Diese Gallengangkanälchen sind Spalträume zwischen Hepatozyten und leiten die von den Leberzellen gebildete Galle ab. Die zentral gelegenen Gallengangkanälchen ziehen zentrifugal zum Leberlappchenrand und münden in den interlobulären Ductus biliferis, welcher zusammen mit Ästen der Arteria hepatica propria und Vena portae hepatis die Glisson Trias bildet. Diese Ductuli ziehen dann zu den extrahepatisch gelegenen Ducti hepatici.

Die extrahepatischen Gallengänge setzen sich aus dem Ductus hepaticus dexter und Ductus hepaticus sinister, sowie deren Vereinigung als Ductus hepaticus communis zusammen. Dieser verläuft gemeinsam mit der Vena portae und Arteria hepatica propia im Ligamentum hepatoduodenale (Riemann et al., 2008; Dancygier, 2013).

Die Gallenblase liegt der Unterseite des rechten Leberlappens meist im Segment V der Leber an. Sie wird anatomisch in Fundus, Corpus, Infundibulum und Collum

gegliedert. Letzterer setzt sich als Ductus cysticus fort und mündet vereinigt mit dem Ductus hepaticus communis als Ductus choledochus in die Papilla Vateri. Am distalen Ende des Ductus choledochus liegt der Musculus sphincter Oddi, der als Schließmuskel die Entleerung der Galle und des Pankreassekrets in das Duodenum reguliert (Riemann et al., 2008).

Es werden häufig anatomische Varianten der Gallengänge beobachtet, die meist keine pathologische Bedeutung haben. Diese Normvarianten werden insbesondere an der Einmündung des Ductus cysticus oder der Ducti hepatici in den Ductus hepaticus communis bzw. choledochus beobachtet.

In seltenen Fällen kann es auch primär zu pathologischen Veränderungen der Gallenwege kommen, zum Beispiel in Form einer Erweiterung der Gallenwege (Gallengangszyste), die häufig bereits im ersten Lebensjahr durch persistierenden Ikterus, Steine und Pankreatitiden symptomatisch wird. Die Therapie liegt in der operativen Entfernung der Zyste. Eine weitere Pathologie ist das Caroli-Syndrom, welches durch multiple zystische Erweiterungen der intra- und extrahepatischen Gallenwege gekennzeichnet ist. Im Verlauf dieser Krankheit kann es zu einer Leberfibrose bzw. -zirrhose kommen und eine Lebertransplantation nötig machen (Rodeck und Zimmer, 2013).

2.1.2 Gallengangsatresie

Die Gallengangsatresie ist gekennzeichnet durch eine meist nur teilweise fehlende Anlage der intra- und häufiger extrahepatischen Gallengänge, die durch die Abflussbehinderung der Gallenflüssigkeit schon im Neugeborenenalter zu einem Ikterus und einer Cholestase führt und unbehandelt in eine Leberzirrhose mündet. Während der Embryonalentwicklung stellen die Gallengänge zeitweise ein solides System dar. Unterbleibt die normalerweise folgende Kanalisierung der extrahepatischen Gallengänge kommt es zu einer so genannten konnatalen extrahepatischen Gallengangsatresie (englische Abkürzung EBA).

Aufgrund der Abflussbehinderung entwickelt sich ein Gallenstau, der zu einer entzündlichen Reaktion und im Endstadium zu einer Fibrose mit kompletter Obliteration des Gangsystems führt.

Wird die Diagnose nicht innerhalb der ersten zwei Lebensjahre gestellt und eine Therapie eingeleitet, kommt es praktisch immer zu einem tödlichen Verlauf (Baumann und Ballauff, 2002). Die EBA tritt mit einer Häufigkeit von 1:15.000 aller lebend geborener Kinder auf und ist in 1/3 der Fälle der Grund für eine Cholestase im Säuglingsalter (Baumann und Ballauff, 2002; Riemann et al., 2008).

Bei betroffenen Kindern kommt es durch den gestörten Gallenfluss regelhaft zu einer Hepatomegalie und einer Cholestase, die einen Ikterus bedingt. Dieser hält -im Kontrast zum physiologischen Neugeborenenikterus- auch noch zwei Wochen nach Geburt an. Außerdem fällt klinisch ein acholischer Stuhl bei braungefärbtem Urin auf.

Differentialdiagnostisch kommen u.a. folgende Krankheiten in Betracht:

Erworben	Genetisch bedingt
<ul style="list-style-type: none"> • neonatale Hepatitis • idiopathische Genese • virale Hepatitiden: Virus-Hepatitis A, B und C, Cytomegalievirus, Masern 	<ul style="list-style-type: none"> • α1-Antitrypsin-Mangel • Alagille-Syndrom • Byler-Syndrom

Tabelle 1. Differentialdiagnosen der Gallengangsatresie

Nur 10% der erkrankten Kinder haben eine partielle, d.h. operativ korrigierbare Form der EBA. Bei ihnen finden sich noch offene Gangabschnitte, die direkt mit dem Jejunum anastomosiert werden können.

Die große Mehrzahl der Kinder muss einer portoenteralen Hepatiko-Jejunostomie nach Kasai unterzogen werden. Diese Operationstechnik gilt seit Einführung 1959 als Standardverfahren bei der partiellen EBA (Lang, 2003).

So wird die Operation nach Kasai eingesetzt, um (wenigstens vorübergehend) einen Gallenabfluss herzustellen und die zur Verfügung stehende Zeit bis zu einer definitiven Therapie der Erkrankung durch eine Lebertransplantation zu verlängern. Da die Ergebnisse der Transplantation mit zunehmendem Lebensalter des Patienten wesentlich besser sind, kann das Kind so statt im Säuglings- erst im Adoleszentenalter transplantiert werden (Baumann und Ballauff, 2002).

2.2 Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)

2.2.1 Durchführung der ERCP

Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) ist eine endoskopische Untersuchung in Kombination mit radiologischer Bildgebung. Zur Durchführung wird in der Regel ein Seitblickendoskop (sog. Duodenoskop) benutzt, das peroral eingeführt und bis in die Pars descendens duodeni vor die Papilla vateri (Majorpapille) vorgebracht wird.

Die ERCP dient entweder nur der Darstellung der Gallenwege (z.B. zum Ausschluss einer vermuteten EBA) oder -neben der Klärung der Anatomie- auch der Behandlung von Gallenwegserkrankungen. Auch das Pankreasgangsystem kann auf diese Weise dargestellt und therapiert werden. Abbildung 1 und 2 zeigen je einen radiologischen Normalbefund bei einem Säugling und einem Kleinkind.

Je nach Alter des Patienten und des Untersuchungsziels (diagnostisch oder therapeutisch) erfolgt entweder eine Kontrastmittelinjektion über einen auf die Papille aufgesetzten Katheter (z.B. bei Patienten mit einem Körpergewicht <10 kg) oder eine vorherige Sondierung der Gallenwege bzw. des Pankreasgangs (je nach Indikation) mittels eines Führungsdrahts. Zum Zwecke therapeutischer Manipulationen wird in der Regel eine Durchtrennung des Papillenschließmuskels (Sphinkterotomie) mittels elektrochirurgischer Instrumente (sog. Sphinkterotome) durchgeführt. Flussbehindernde Engstellen der Gallenwege können mit Hochdruck-Dilatationsballons erweitert werden. Je nach Indikation werden (ggf. zusätzlich) überbrückende Stents aus Plastik oder Metall in die Gallenwege bzw. den Pankreashauptgang eingelegt.



Abbildung 1. ERCP Normalbefund bei einem Säugling

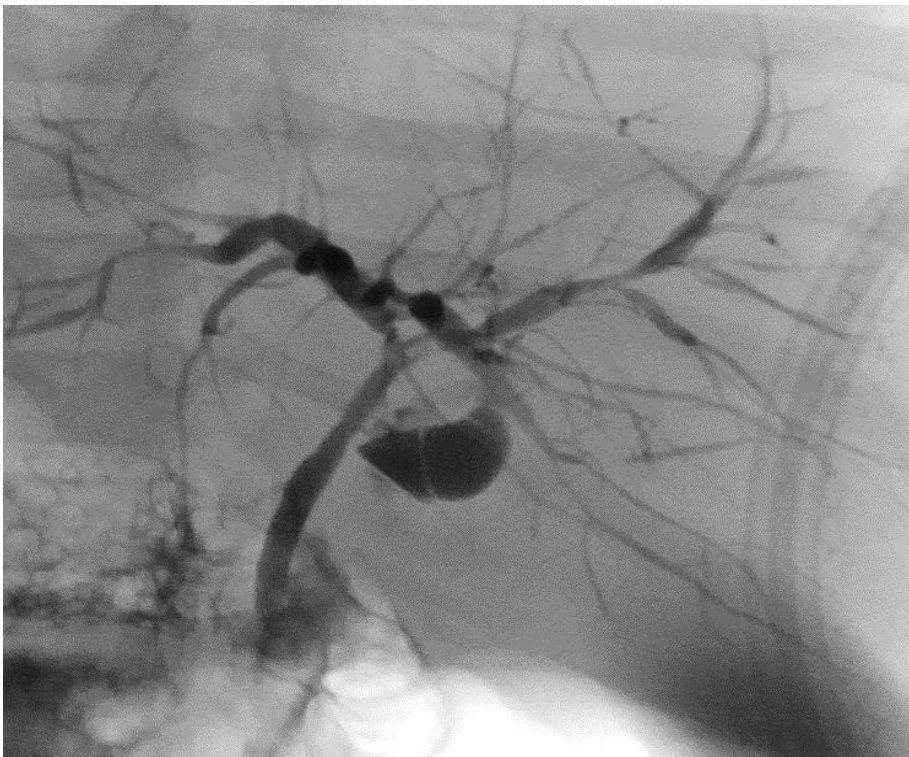


Abbildung 2. ERCP Normalbefund bei einem elf Monate alten männlichen Patienten

2.2.2 Periinterventionelles Management (Vor- und Nachbetreuung)

Die ERCP wird meist in Sedierung, bei Säuglingen und Kleinkindern sowie kritisch kranken Patienten bedarfsweise auch in Vollnarkose durchgeführt, was ein eigenes Komplikationsspektrum bedingt. Typische Komplikationen der ERCP selbst sind neben der Post-ERCP-Pankreatitis (in bis zu 15% der Fälle nach Sphinkterotomie) eine interventionsassoziierte (Nach-) Blutung sowie die Induktion einer infektiösen Gallenwegsentzündung (Cholangitis), diese tritt besonders bei persistenter Gallenabflussstörung auf.

Zur Vermeidung der Post-ERCP-Pankreatitis stehen einige Maßnahmen und Medikamente zur Verfügung, die jedoch für Patienten im Kindesalter allesamt nicht eigens untersucht worden sind. Blutungskomplikationen werden -soweit möglich- auf endoskopischem Wege behandelt, selten ist eine chirurgische Intervention notwendig. Bei Cholangitiden muss neben einer antibiotischen Behandlung auch eine Drainage der abflussgestörten Gallenwege erfolgen.

Um die o.g. postinterventionellen Komplikationen frühzeitig zu erkennen und -wenn nötig- Gegenmaßnahmen einleiten zu können, wird fast jeder Patient nach erfolgter ERCP zunächst im Aufwachraum überwacht (und ggf. extubiert), falls die maschinelle Beatmung nicht direkt auf einer Intensivstation fortgeführt wird.

Nach Wiedererlangung des Bewusstseins wird eine Nahrungskarenz eingehalten, bis per standardisiert durchgeführter klinischer Untersuchung und simultaner Kontrolle von Serumhämoglobin und Pankreasenzymen eine relevante Blutung bzw. Pankreatitis auszuschließen ist. Treten Komplikationen auf, werden diese patientenindividuell und in Zusammenarbeit mit dem Untersucher behandelt.

2.2.3 Indikationen zur ERCP

Der diagnostische Wert der ERCP liegt in der Kontrastmittel-gestützten Röntgendarstellung des biliären und pankreatischen Gangsystems. Diese Kombination macht die ERCP zu einer wichtigen Untersuchung in der Gastroenterologie und Hepatologie.

Durch den (minimal-) invasiven Charakter und das relevante Komplikationsspektrum der ERCP wird die Indikation jedoch streng gestellt und stattdessen alternative nicht invasive Untersuchungsmethoden wie die

Magnetresonanztomographie (MRT) mit magnetresonanztomographischer Cholangiopankreatikographie (MRCP), die Computertomographie (CT) und der endoskopische Ultraschall (EUS) zur Primärdiagnostik eingesetzt.

Dennoch bleibt die ERCP die Untersuchung der Wahl, wenn nicht nur eine Diagnostik, sondern auch eine therapeutische Intervention nötig oder wahrscheinlich ist. Auch sind bei sehr kleinen Kindern die Limitationen der o.g. Verfahren in der Abbildung der Gangsysteme oft anwendungsbegrenzend, sodass gerade bei Neugeborenen die ERCP regelmäßig auch in diagnostischer Intention durchgeführt wird.

Die Indikation für eine ERCP wird gesichert aus den klinischen und komplementären laborchemischen Befunden. Zudem wird die ERCP als weiterführende Diagnostik eingesetzt, wenn vorausgegangene Untersuchungen (MRCP, Sonografie) Auffälligkeiten zeigten.

In Tabelle 2 und 3 wird das Indikationsspektrum der diagnostischen und therapeutischen ERCP bei Erwachsenen und Kindern dargestellt.

<p>Erkrankungen des Pankreas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Akute rezidivierende Pankreatitiden unklarer Genese mit klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Abflussstörung • Chronische Pankreatitis mit Abflussstörung des Pankreassekrets aufgrund von Pankreasgangstenosen bzw. Pankreasgangsteinen
<p>Erkrankungen der Gallenwege</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ätiologische Klärung eines cholestatischen Ikterus • Diffuse oder lokalisierte mechanische Cholestase • Primäre und sekundäre sklerosierende Cholangitis • Choledocholithiasis/Hepatikolithiasis • Verschluss bzw. Abflussbehinderung des Gallengangs durch Neoplasien, Steine oder entzündliche Läsionen • Notwendigkeit einer Gewebsentnahme aus biliären Läsionen

Tabelle 2. Hauptindikationen der ERCP (Keymling et al., 2013; Riemann et al., 2008; Cotton und Leung, 2015)

In Tabelle 3 werden die Möglichkeiten der endoskopischen Diagnostik und Therapie im Rahmen einer ERCP dargestellt.

<p>Endoskopische Diagnostik und Therapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Papillotomie des Gallenwegs- oder Pankreasgangsphinkters • Entnahme von Biopsien oder Zytologiepräparaten von suspekten Läsionen • Entfernung und/oder Zertrümmerung von Gangsteinen • Stenteinlage in den Gallen- oder Pankreasgang (Drainage von gestauten Gallen- oder Pankreasgängen bei Abflussbehinderungen) • Bougierung und Ballondilatation von Strikturen • Direkte Gallenwegsendoskopie (Cholangioskopie)
--	---

Tabelle 3. Optionen endoskopischer Diagnostik und Therapie per ERCP

2.2.4 Kontraindikationen zur ERCP

Da die ERCP eine -wenn auch vergleichsweise gering- invasive Maßnahme darstellt, muss die Indikation streng gestellt werden, da mit spezifischen Komplikationen zu rechnen ist.

Absolute Kontraindikationen existieren nicht, mit Ausnahme einer Ablehnung der Untersuchung durch einen geschäftsfähigen Patienten oder seinen gesetzlichen Vertreter.

Zu den *relativen* Kontraindikationen zählen laut Rebensburg et al. (Rebensburg und Neuhaus, 2002):

- Frischer akuter Myokardinfarkt
- Kardiozirkulatorische oder respiratorische Dekompensation
- Nicht korrigierte Gerinnungsstörungen
- Vorliegen eines großen Bauchortenaneurysma
- Verdacht auf oder bekannte intestinale Perforation
- Frisch angelegte gastrointestinale Anastomose
- Schwangerschaft

- Nicht nüchterner Patient
- Anatomische Veränderungen, die das Erreichen der Papilla vateri oder einer biliodigestiven Anastomose unwahrscheinlich machen (Magenausgangsstenose, Roux-Y-Situation u.a.)

2.3 Spezielle Situationen mit Indikation für die Durchführung einer ERCP

2.3.1 ERCP bei Cholelithiasis

Konkremente des Gallenwegssystems können sich sowohl in der Gallenblase als auch in den Gallenwegen bilden. Zusätzlich können Gallenblasensteine bis zu einer bestimmten Größe durch den Ductus cysticus in den Ductus choledochus dislozieren (s. Abbildung 3 und 4).

In Verdachtsfällen ist die transkutane Sonographie diagnostisches Mittel der Wahl. Allerdings besitzt die Sonographie bei dem Nachweis einer Cholezystolithiasis eine höhere Sensitivität (>95%) als bei einer Choledocholithiasis (32% - 82%) (Lammert et al., 2007). Die Standardtherapie der symptomatischen Cholezystolithiasis ist die laparoskopische Gallenblasenentfernung.

Können Gallengangssteine in der Sonographie nicht eindeutig dargestellt bzw. ausgeschlossen werden, müssen bei typischer Symptomatik (z.B. Kolik, Ikterus, biliäre Schmerzen, Leberwerterhöhung, auffällige Sonographie) weitere diagnostische Verfahren durchgeführt werden. Hier eignet sich als gering invasives Verfahren insbesondere der endoskopische Ultraschall, der jedoch erst ab einem Körpergewicht von >10 kg regelhaft durchführbar ist.

Wird aufgrund der genannten Symptome die Diagnose einer Choledocholithiasis als sehr wahrscheinlich angenommen oder sie per o.g. Untersuchung festgestellt, ist die Indikation zur ERCP gegeben. Sie dient dann sowohl diagnostischen als auch therapeutischen Zwecken.

Zur Ermöglichung der Steinentfernung aus dem Ductus choledochus wird in der Regel eine Sphinkterotomie durchgeführt. Auch Ballondilatationen der Papille sind möglich. Kleine Konkreme (Größe 5-6mm) können so häufig ohne weitere Manipulation abgehen (Keymling et al., 2013).

In der Regel werden Konkremente aber aktiv aus den Gallenwegen entfernt. Dabei stehen mehrere Methoden zur endoskopischen Steinextraktion zur Verfügung (z.B. Bergung per Dormiakörbchen oder Ballonextraktion).

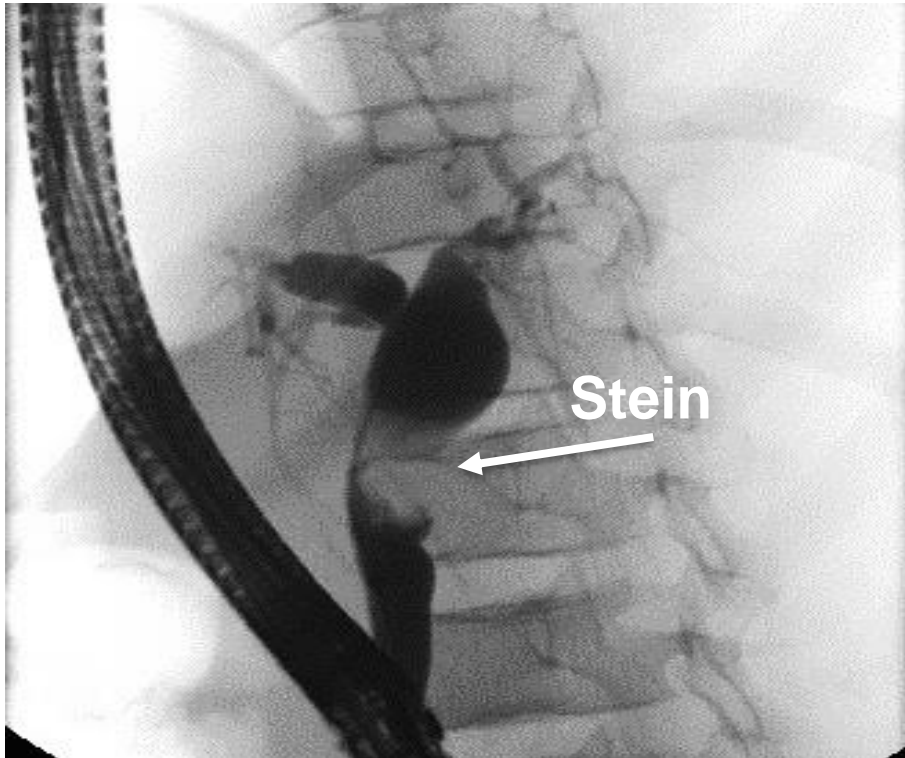


Abbildung 3. Konkrement im Ductus choledochus (Pfeil) bei einem 14-jährigen männlichen Patienten

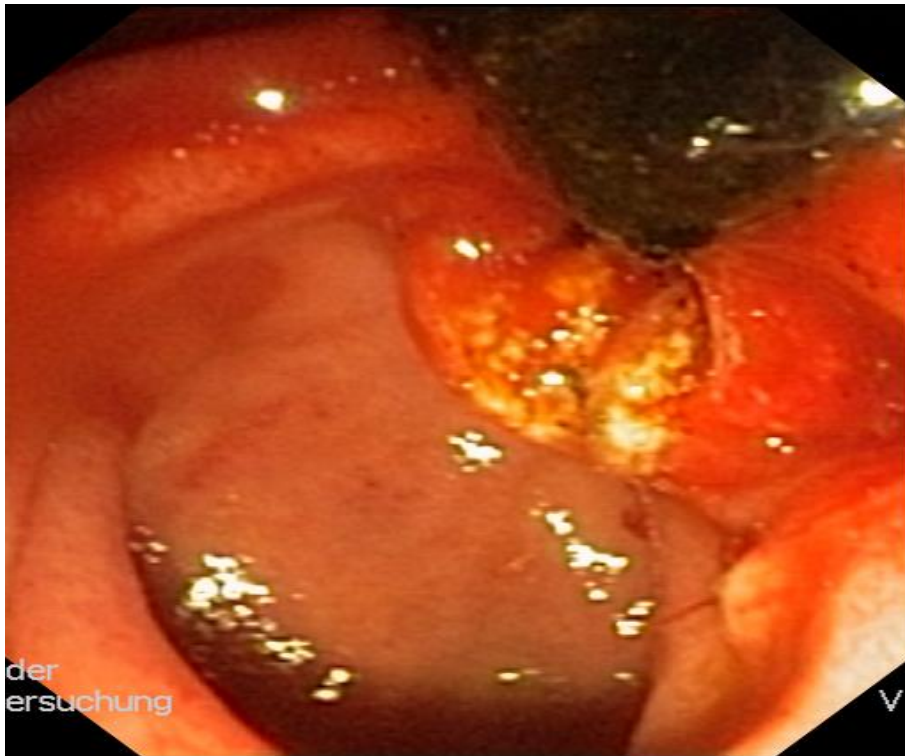


Abbildung 4. Endoskopische Darstellung des aus dem Gallenwegssystem entfernten Konkrements (obere rechte Bildecke) und der Papilla major nach endoskopischer Sphinkterotomie

2.3.2 ERCP bei Gallenwegsstenosen

Wird aufgrund vorhergehender Untersuchungen der Verdacht auf eine Gallenwegsstenose gestellt, ist die ERCP die Untersuchung der Wahl zur direkten Darstellung der Stenose in Kombination mit einer Drainage.

Nach Einbringen des Kontrastmittels stellt sich die Stenose als Kontrastmittelaussparung dar (Keymling et al., 2013). Eine Passage der Stenose mittels eines Führungsdrahts ist die Grundlage für eine anschließende Bougierung und/oder Ballondilatation des stenosierten Segments (s. Abbildung 5). Je nach Ursache der Gallenwegsstenose können über den Führungsdraht Plastik- oder Metallstents zur dauerhaften Drainage des abflussbehindernden Gangsegments eingelegt werden (s. Abbildung 6). Auch die Entnahme von Gewebeproben zur Differentialdiagnose ist so möglich.

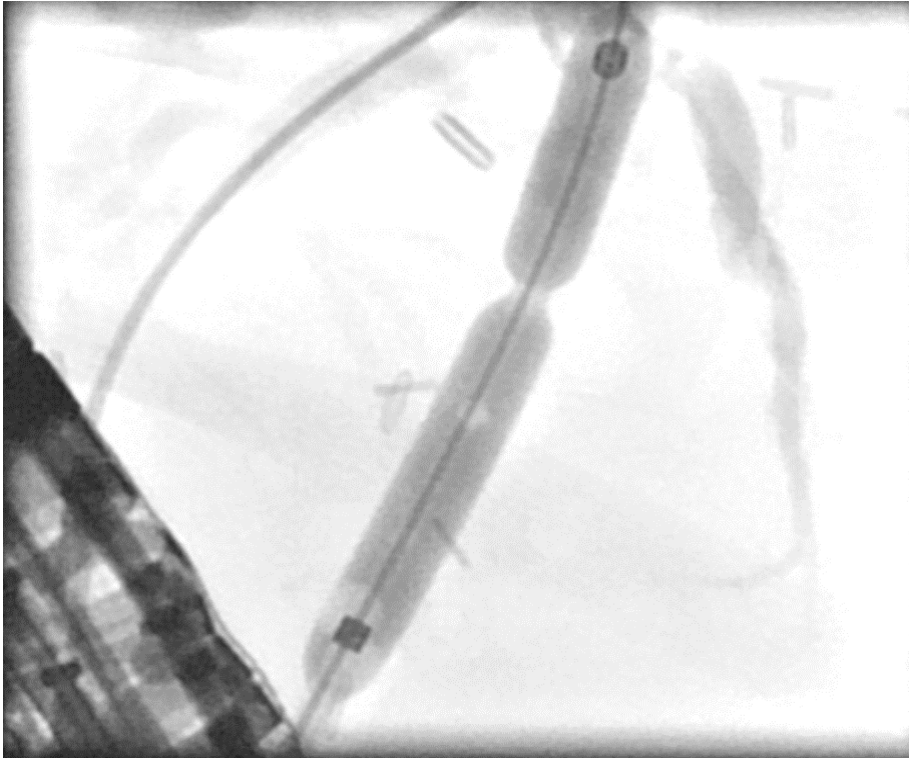


Abbildung 5. Ballondilatation bei einer zweijährigen Patientin mit biliärer Stenose nach Lebertransplantation



Abbildung 6. ERCP-Befund nach Einlage mehrerer Gallenwegsstents bei einer 15-jährigen Patientin

2.3.3 ERCP bei Pankreaserkrankungen

Bei vielen Erkrankungen hilft die ERCP die Diagnose zu sichern. Bei dem Pankreas divisum, das die häufigste Fusionsanomalie des Pankreas darstellt, ist die ERCP neben der Magnetresonananzpankreatikographie der diagnostische Goldstandard (Keymling et al., 2013). Ein Vorteil der ERCP gegenüber geringer invasiven Verfahren wie der Endosonographie besteht zudem darin, dass die Pankreasgänge und Seitenäste direkt beurteilt werden können. Dieses macht man sich bei den verschiedenen Formen der Pankreatitis und deren Komplikationen (Steine, Stenosen, Fibrosierung) zunutze (s. Abbildung 7, 8 und 9).

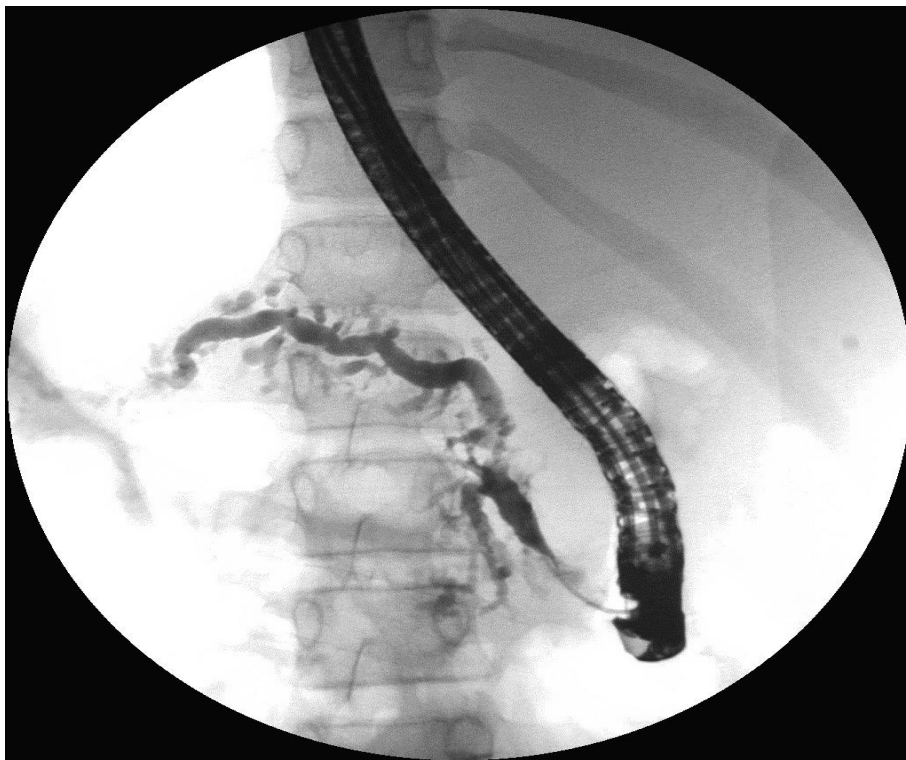


Abbildung 7. ERCP-Befund bei chronischer Pankreatitis bei einer 13-jährigen Patientin (erweiterter Pankreashauptgang mit zahlreichen pathologisch veränderten Seitenästen)

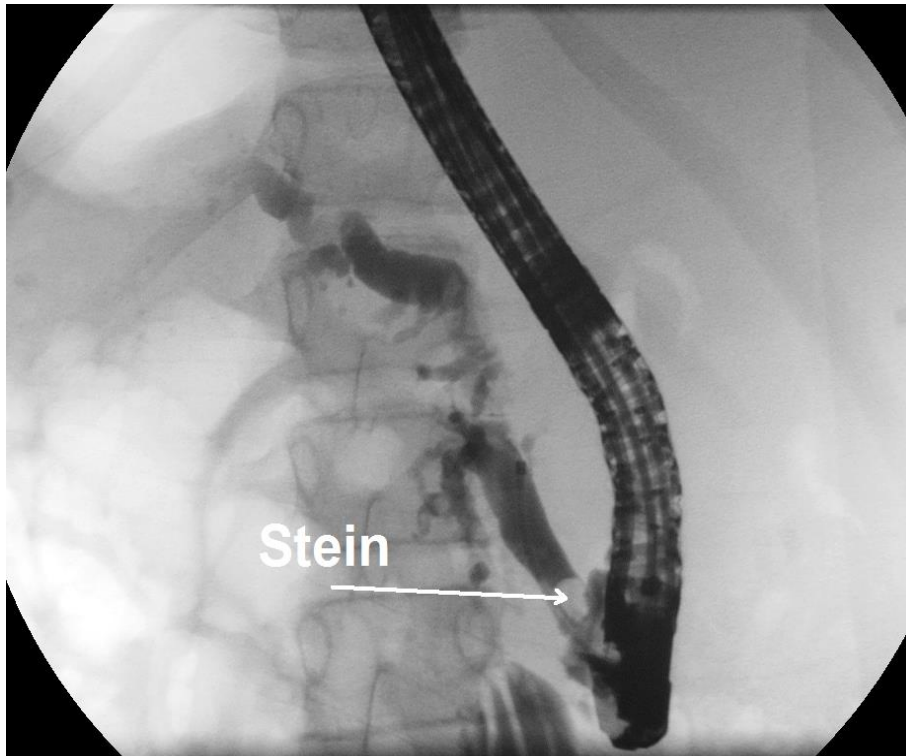


Abbildung 8. ERCP-Befund bei Pankreasgangstein (Pfeil) bei einer zwölfjährigen Patientin mit chronisch kalzifizierender Pankreatitis

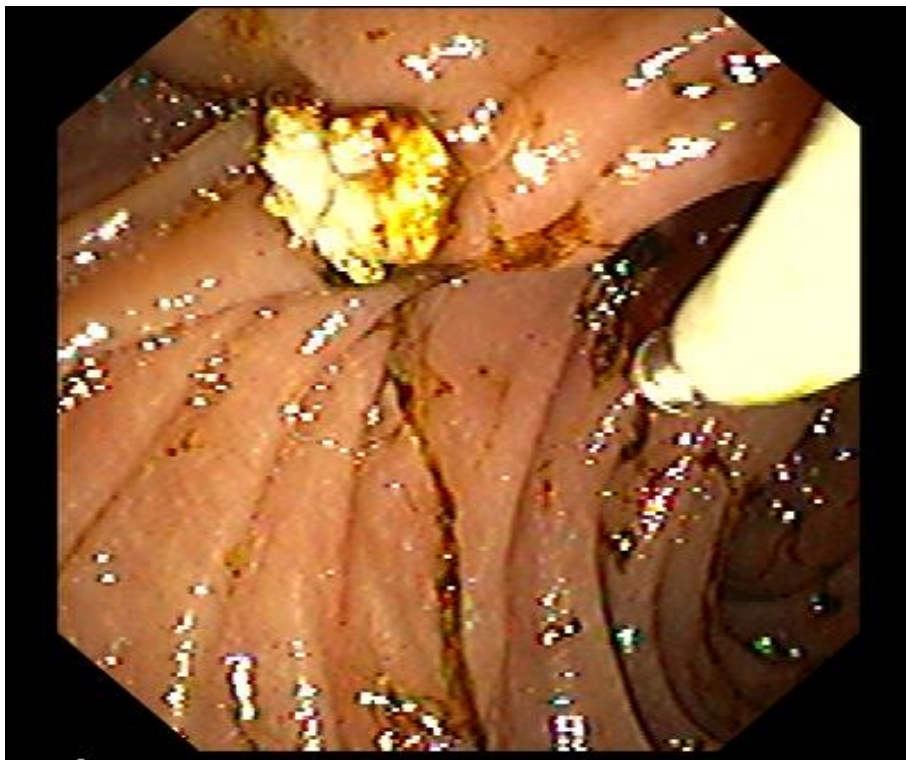


Abbildung 9. Endoskopische Darstellung des Pankreassteins nach Entfernung aus dem Pankreasgang

2.3.4 ERCP bei Gallengangsatresie

Bei einer Atresie der (extrahepatischen) Gallengänge ist wie oben beschrieben der biliäre Ausflusstrakt aus der Leber bis in das Duodenum nicht durchgängig angelegt. Durch die fehlende lumenale Verbindung der intrahepatischen Gallenwege und der Majorpapille kann daher auch keine vollständige Kontrastmittelfüllung per ERCP erzielt werden. Dies macht man sich diagnostisch zunutze, indem der Abbruch des Kontrastmittelflusses von der Papille nach retrograd oder auch die völlig fehlende Kontrastierung aller extrahepatischer Gallenwege als Diagnosekriterium gewertet wird (s. Abbildung 10 und 11). Es besteht dabei die Möglichkeit einer falsch-positiven Diagnose durch die ERCP aufgrund technischer Probleme, die Gallenwege zu kontrastieren. Andererseits kann die Diagnose der Gallengangsatresie durch eine ERCP sicher ausgeschlossen werden, wenn ein regelrechtes extra- und intrahepatisches Cholangiogramm erzielt werden kann.

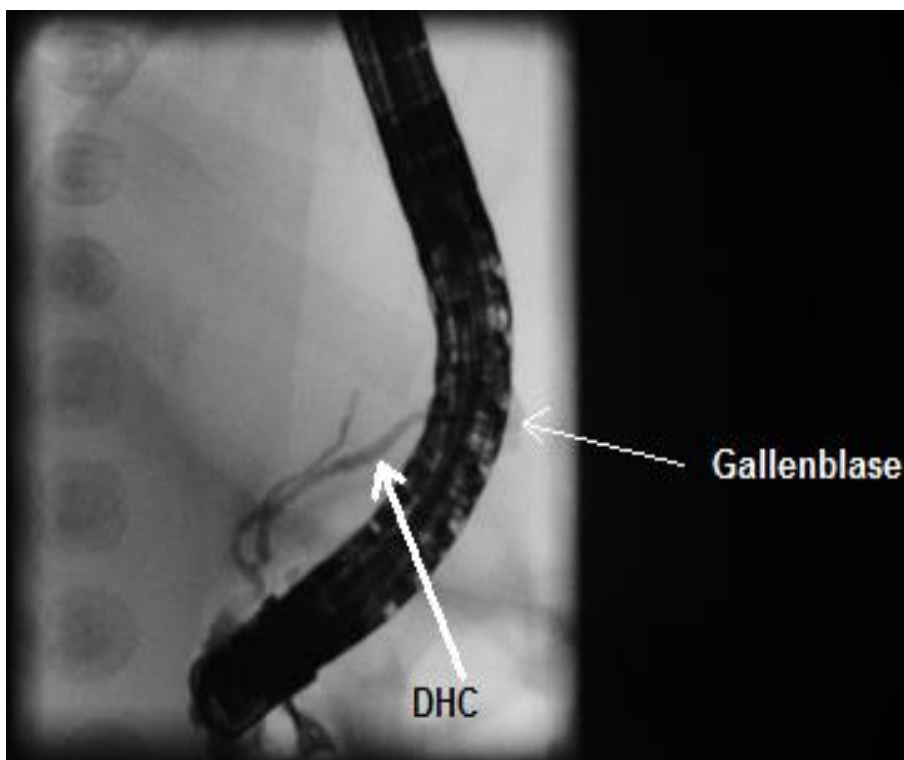


Abbildung 10. ERCP-Befund bei Gallengangsatresie, sechs Monate alter männlicher Patient: fehlende Darstellung intrahepatischer Gallenwege nach Kontrastmittelinjektion in das Gallenwegssystem

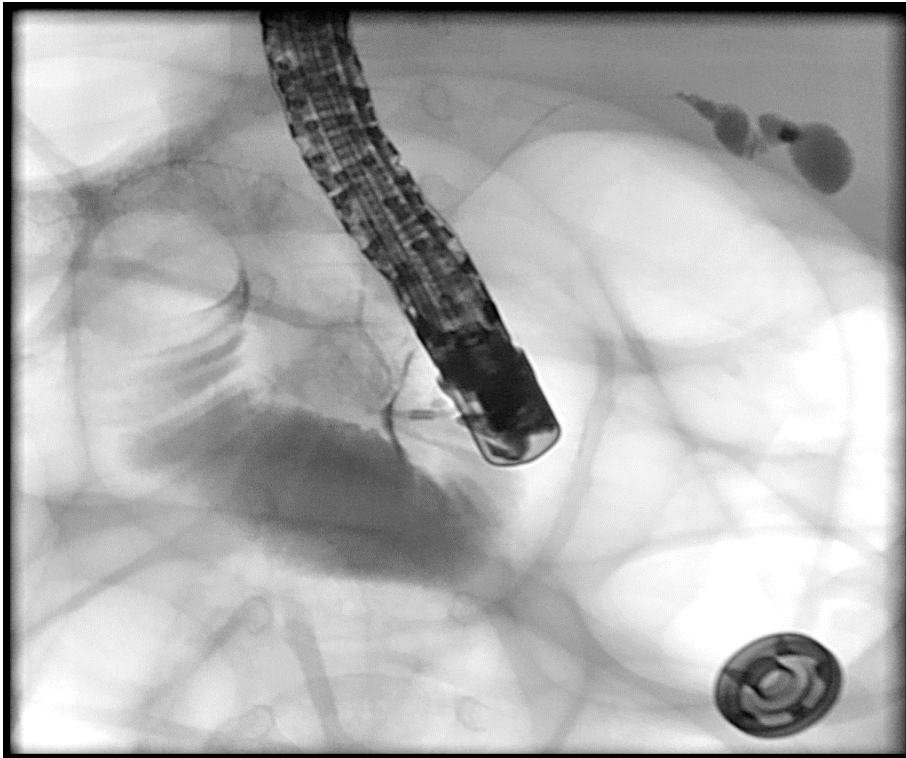


Abbildung 11. ERCP-Befund bei einem zwei Monate alten männlichen Patienten bei Gallengangsatresie Typ III

2.4 Ziele dieser Dissertationsarbeit

Die vorliegende Arbeit soll klären, mit welchen Indikationen und welcher Frequenz die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie bei pädiatrischen Patienten eines deutschen Lebertransplantationszentrums durchgeführt wird. Weiterhin sollen prozedurassoziierte Interventionen, diagnostische und therapeutische Erfolgsraten sowie interventionsbedingte Komplikationen und der klinische Verlauf der behandelten Patienten untersucht werden. Geklärt werden soll außerdem, ob in den Ergebnissen und der Inzidenz bzw. Natur von Komplikationen Unterschiede bestehen zwischen Patienten, die im Säuglingsalter behandelt werden bzw. später.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Es wurden im Rahmen eines retrospektiv angelegten Registers die klinischen Daten aller Patienten erhoben, bei denen zwischen Januar 2002 und Dezember 2012 in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikum Essen eine endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie durchgeführt wurde und die zum Untersuchungszeitpunkt jünger als 18 Jahre alt waren.

3.2 Methodik

Zur Untersuchung herangezogene Unterlagen waren die Patientenakten und die Endoskopiebefunde, die neben der Diagnose auch die röntgenspezifischen Daten und Angabe des Narkosetyps beinhalteten. Zudem wurde zur Erfassung der Laborwerte das krankenhausinterne Dokumentationssystem Lauris benutzt.

3.3 Erhobene klinische Parameter

Bei der Datenakquisition unter Verwendung von elektronischen und papiergebundenen Dokumentationssystemen wurden neben demographischen Daten auch Angaben zu bereits bekannten Erkrankungen, zur aktuellen Symptomatik der Patienten und die sich daraus ergebende Indikation für eine ERCP erfasst.

Zusätzlich wurden laborchemische Parameter sowohl vor der endoskopischen Untersuchung als auch danach erhoben, um den Verlauf und mögliche Komplikationen zu erfassen.

Demographische Daten:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Alter zum Zeitpunkt der ERCP
- Körpergröße zum Zeitpunkt der ERCP
- Gewicht zum Zeitpunkt der ERCP

- Body Mass Index (BMI)
- letzter Kontakt mit einem Mitarbeiter des Universitätsklinikums Essen
- ggf. Todesdatum

Krankheitsbezogene Daten:

- Symptomatik vor ERCP
- Ggf. Zeit seit Symptombeginn
- Bekannte Vorerkrankung
- Zeitpunkt der Erstdiagnose der Grunderkrankung
- Datum und Befund einer Magnetresonanztomographie (MRT) von Leber vor ERCP (falls durchgeführt)
- Verdachtsdiagnose vor ERCP
- Diagnose nach ERCP
- Datum einer Lebertransplantation (falls durchgeführt)

ERCP-spezifische Daten:

- Datum der ERCP
- Anzahl durchgeführter ERCP am einzelnen Patienten
- Verantwortlicher Untersucher im Rahmen der ERCP
- Strahlungsdaten: Dauer, Dosis (cGy) und Röhrenspannung (kV) der Durchleuchtungsanlage
- Sedierungs- bzw. Narkosetyp und Dosierung der Sedativa
- Durchführung bzw. Vorhandensein einer Sphinkterotomie
- Ggf. Sphinkterotomietyp
- Ziel der ERCP und tatsächliche Darstellung der Gangsysteme (Pankreas- und/oder Gallenwege)
- Kontrastierung des Pankreas (intentional oder akzidentell)
- Zugang zum Ziel-Gangsystem über Draht erreicht und/oder versucht
- Durchgeführte Interventionen am Ziel-Gangsystem
- Ggf. postinterventionelle Empfehlungen zu weiteren Untersuchungen (ERCP) und die Quote der tatsächlichen Durchführung

Wie oben dargelegt kann es zu Komplikationen und Leberwertveränderungen kommen, bedingt durch die Manipulation an den Gallen- und Pankreasgängen während der ERCP. Um diese im klinischen Kontext frühzeitig zu erfassen, wurden die unten genannten Laborparameter vor und unmittelbar nach der ERCP im Rahmen der klinischen Routine erfasst. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich wann immer möglich über drei Tage. Da jedoch einige Patienten vorher entlassen oder das Labor nicht dokumentiert wurde, fassten wir die Laborparameter zu zwei Zeitpunkten zusammen:

Zeitpunkt 1) prä-ERCP und Zeitpunkt 2) post-ERCP.

Es wurden folgende Laborparameter im Register erhoben:

- Serum-Hämoglobin
- Gesamt-Bilirubin, direktes und indirektes Bilirubin im Serum
- Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) im Serum
- Alkalische Phosphatase (AP) im Serum
- Amylase im Serum
- Lipase im Serum

Zur Verlaufsbeurteilung nach ERCP wurden folgende Parameter erfasst:

- Klinische bzw. laborchemische Zeichen einer intra- oder postinterventionellen Blutung
- Falls durchgeführt, Blutstillung in ERCP
- Transfusionsbedarf nach ERCP (Erythrozytenkonzentrate, Fresh Frozen Plasma oder Thrombozytenkonzentrate)
- Auftreten einer symptomatischen Post-ERCP-Pankreatitis
- Nahrungskarenzdauer
- Klinikaufenthaltsdauer gesamt bzw. nach ERCP

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

In dem oben genannten Zeitraum wurden insgesamt 120 ERCP an 70 Kindern durchgeführt. Zur differenzierten Auswertung erfolgte die Einteilung in zwei Gruppen;

- Gruppe A: Säuglinge mit einem Alter von unter einem Jahr (n=26)
- Gruppe B: Kinder, die am Tag der ersten Untersuchung älter als ein Jahr waren (n=44)

Die ERCP diente bei den jüngeren Patienten aus Gruppe A hauptsächlich der Differentialdiagnostik eines prolongierten Ikterus. Bei den älteren Patienten aus Gruppe B überwogen symptomatische Erkrankungen des regelhaft angelegten Gallengangssystems.

Eine detaillierte Darstellung der Alters- und Geschlechterverteilung gibt Abbildung 12 wieder.

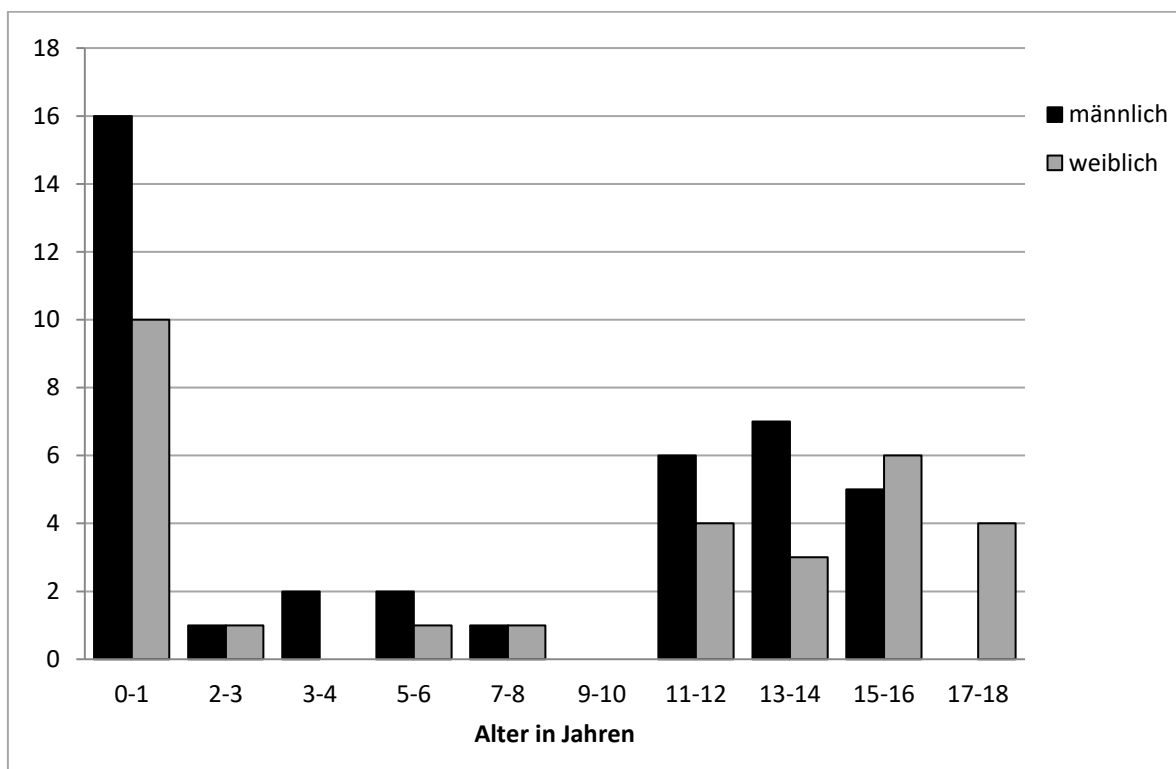


Abbildung 12. Alters- und Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs

Betrachtet man alle 120 ERCP-Untersuchungen, betrug das mediane Alter der Patienten bei Untersuchung 12,7 Monate, das mediane Gewicht 40 kg und die mediane Körpergröße 1,53 cm.

Das Durchschnittsalter des untersuchten Patientenkollektivs betrug 8,15 Jahre. Das jüngste Kind war bei der Untersuchung zwei Wochen alt. Das älteste Kind war 17 Jahre alt.

In Gruppe A lag der Altersmedian bei Untersuchung bei zwei Monaten (Minimum: 17 Tage, Maximum: 12 Monate), die mediane Größe bei 58 cm und das mediane Gewicht bei 4,65 kg. In Gruppe B betrug das mediane Alter zum Untersuchungszeitpunkt 160 Monate. Die mediane Körpergröße wurde mit 1,56 cm gemessen und das mediane Körpergewicht betrug 47,5 kg.

4.1.1 ERCP-Zahlen im Untersuchungszeitraum unabhängig vom Patientenalter

In der Endoskopieeinheit der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie am Universitätsklinikum Essen wurden in dem Zeitraum von August 2001 bis November 2012 insgesamt 6159 ERCP an 2638 Patienten durchgeführt.

4.1.2 Geschlechterverteilung der Patienten

Von den insgesamt 70 untersuchten Kindern waren 40 männlichen (57%) und 30 weiblichen Geschlechts (43%). Es zeigte sich, dass in der Gruppe der unter Einjährigen der Anteil der männlichen Patienten (n=16) überwog. In der Gruppe der über Einjährigen gab es 24 männliche und 20 weibliche Patienten (Abbildung 13).

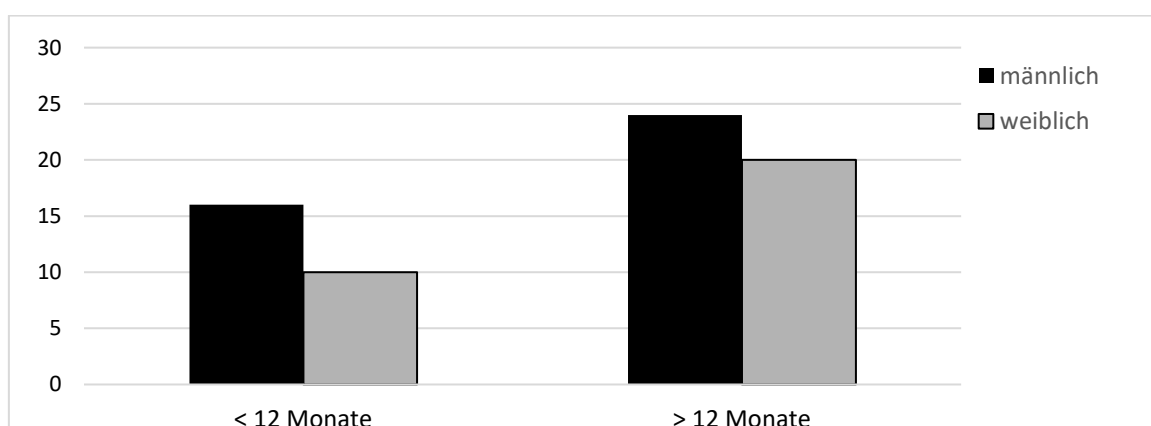


Abbildung 13. Geschlechterverteilung nach Altersgruppe

4.1.3 Untersuchungshäufigkeit

Es wurden insgesamt 120 ERCP an 70 pädiatrischen Patienten durchgeführt. Der Median der Anzahl an Untersuchungen pro Patient lag bei eins. Der Mittelwert betrug 2,56. Dabei erhielten 59 Kinder je eine, drei Kinder zwei, drei Kinder drei, je zwei Kinder fünf und sechs ERCP (Tabelle 4). Am häufigsten, insgesamt 14-mal untersucht, wurde eine Patientin mit chronisch kalzifizierender Pankreatitis.

Anzahl der Untersuchungen	Anzahl der Patienten
n=1	59
n=2	3
n=3	3
n=5	2
n=6	2
n=14	1

Tabelle 4. Aufteilung der Untersuchungshäufigkeit

4.2 Anamnese vor ERCP

4.2.1 Art und Dauer von Symptomen vor ERCP

Vor den 120 durchgeführten ERCP war eine klinisch und/oder bildgebend aufgefallene Cholestase mit oder ohne Ikterus in 42 Fällen (35%) der häufigste auffällige Befund, gefolgt von Bauchschmerzen in 19 Fällen (15,8%). In 17 Fällen ergab eine Laboruntersuchung Leberwerterhöhungen, die zusammen mit der klinischen Symptomatik die Indikation für eine ERCP ergab. Stuhlfärbungen als indirektes Zeichen einer Galleabflussstörung konnten bei sechs Patienten beobachtet werden. Vier Patienten hatten Fieber und drei gaben Erbrechen und Übelkeit an. Bei je zwei Kindern wurden eine Gallenkolik bzw. ein Leberversagen klinischerseits angegeben. Ein Patient präsentierte sich mit einer Hepatomegalie. Bei fünf Patienten wurden keine spezifischen Symptome erfasst.

Bei insgesamt 26 ERCP erfolgte die Untersuchung elektiv, d.h. nicht aufgrund einer akuten Symptomatik, sondern als geplante Wiederholungsuntersuchung, z.B. zur Fortführung einer Dilatationstherapie, für einen Stentwechsel oder zur Stententfernung (s. Abbildung 14).

Bei symptomatischen Patienten erfolgte die ERCP durchschnittlich 15,7 Tage nach Symptombeginn.

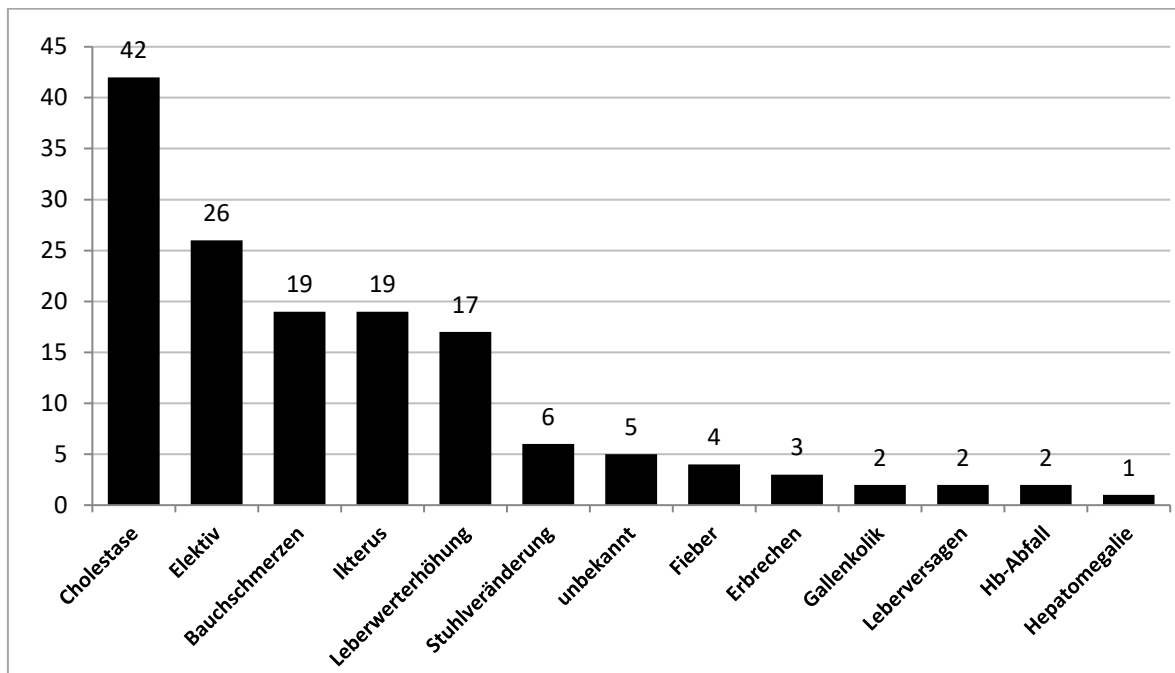


Abbildung 14. Verteilung der Symptome vor ERCP (Mehrfachnennungen möglich)

Das am häufigsten beobachtete Symptom bei den über Einjährigen waren Bauchschmerzen (n= 19), danach folgten Cholestase (n=13) und Leberwerterhöhung (n=12), gefolgt von Fieber, Erbrechen und Stuhlveränderung (n=8) sowie Ikterus (n= 7). Je zwei Patienten hatten eine Gallenkolik und Leberversagen. Drei Patienten hatten eine unbekannt Symptomatik.

Bei den Säuglingen überwog als Initialsymptom eine laborchemische Leberwerterhöhung (n=14). Am zweithäufigsten wurden Patienten aufgrund eines Ikterus (n=12) untersucht. Jeweils einmal war der Grund für eine ERCP Hepatomegalie und Leberversagen. Teilweise wurden mehr als nur ein Symptom pro Patient beschrieben.

Die untenstehenden Abbildungen zeigen den Unterschied zwischen den Indikationen für eine ERCP in den Gruppen A und B.

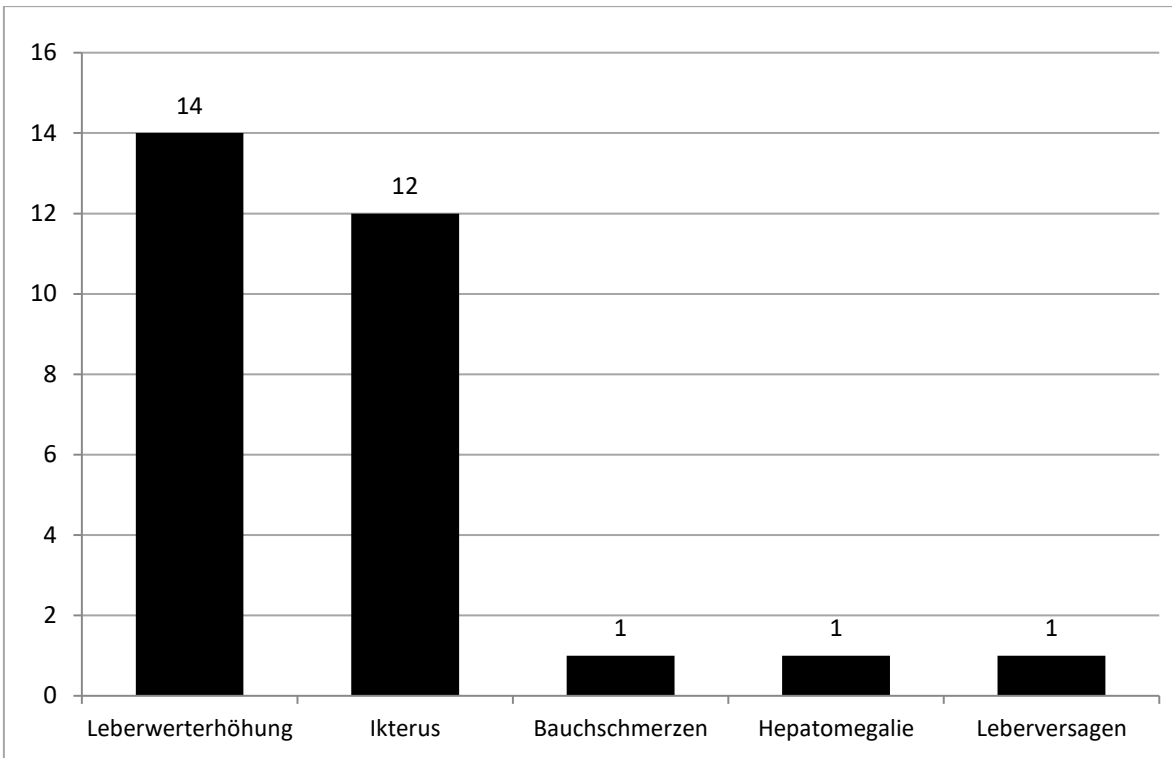


Abbildung 15. Symptome der Patienten vor ERCP in Gruppe A (Alter <12 Monate), Mehrfachnennungen möglich

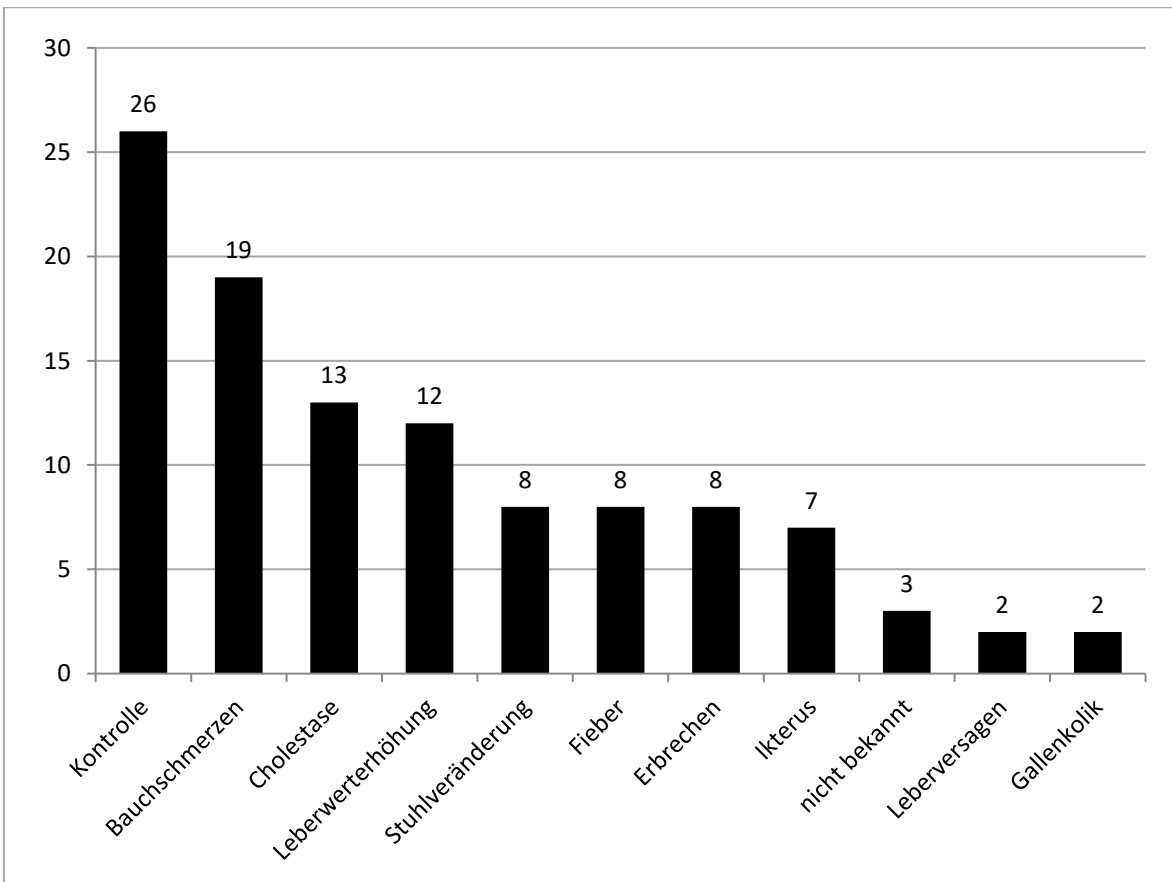


Abbildung 16. Symptome der Patienten vor ERCP in Gruppe B (Alter >12 Monate), Mehrfachnennungen möglich

4.2.2 Verdachtsdiagnose vor ERCP

Die häufigste klinische Verdachtsdiagnose, die vor den 120 durchgeführten ERCP genannt wurde, stellten die Gallenwegsstenosen nach Lebertransplantation (PTBS) bei 32 Patienten dar. In 20 Fällen wurde eine „Gallengangsatresie“ als Auslöser der Symptome vermutet. Am dritthäufigsten lag der Verdacht auf das Vorliegen einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) vor (n=13). Die Verdachtsdiagnose einer Choledocholithiasis lag in zehn Fällen vor. Seltener wurden ein maligner DHC-Verschluss (n=8), Pankreasgangsstenosen (n=6), eine chronische Pankreatitis (n=5) bzw. Pankreatikolithiasis (n=4) als Ursache für die Indikation einer Untersuchung genannt. In jeweils drei Fällen wurde der Verdacht eines biliären Castsyndroms, einer distalen DHC-Stenose bzw. einer nicht weiter subdifferenzierten Gallenwegserkrankung gestellt. Je zweimal wurde eine mechanische Cholestase bzw. posttherapeutische Papillenblutung als Indikation zur ERCP angegeben. Bei einzelnen Patienten lagen jeweils andere Verdachtsdiagnosen vor. Vor sechs Erst-ERCP wurde die Verdachtsdiagnose nicht spezifiziert.

In der Gruppe der Kinder, die bei Untersuchung über ein Jahr alt waren, stellen die PTBS mit 32 Fällen die größte Gruppe der Verdachtsdiagnosen dar, gefolgt von PSC (n=13) und malignem DHC-Verschluss (n=8).

Die häufigste Verdachtsdiagnose in der Gruppe A war die Gallengangsatresie (n=19). In der Gruppe B wurde sie hingegen nur einmal vermutet.

4.3 Diagnosen nach ERCP

Bei 120 durchgeführten ERCP wurde in 27 Fällen kein pathologischer Befund am Gallen- und Pankreasgangsystem gefunden. Tabelle 5 zeigt die Diagnosen, die sich aus der ERCP ergaben. Es zeigte sich, dass die am häufigsten gestellte Diagnose nach ERCP die Anastomosenstenose als eine Form der PTBS war. Insgesamt konnte sie 21-mal diagnostiziert werden (s. Abbildung 18 und 19).

Bei acht Patienten wurde eine andere Gallengangsstenose und bei sieben Patienten eine PSC diagnostiziert. Abbildung 20 und 21 zeigen den Befund bei unterschiedlich stark ausgeprägter PSC. Bei elf Patienten lag eine Gallengangsatresie vor. Bei acht Patienten wurde die Diagnose einer

Choledocholithiasis und bei sechs Patienten einer Cholangitis gestellt.

Je fünf Kinder hatten ein biliäres Cast-Syndrom und eine Pankreasgangstenose. Abbildung 22 und 23 zeigen den Befund eines biliären Cast-Syndroms. Bei vier Patienten zeigte sich eine DHC-Stenose.

In einigen Fällen wurden Komplikationen in Bezug auf einliegende Gallenwegstents beobachtet. So kam es in fünf Fällen zu einer Stentdislokation, die einen Stentwechsel notwendig machte. Bei fünf Kindern wurde eine Stentokklusion und bei drei Kindern stentassoziiierter Sludge in den Gallenwegen beobachtet.

Bei jeweils zwei Kindern wurde durch die ERCP eine Papillenstenose beziehungsweise eine ITBL dargestellt.

Eine Cholezystolithiasis, Choledochuszyste, eine Sphinkter-Oddi-Dysfunktion, ein Caroli-Syndrom, eine Papillenblutung und eine chronische Pankreatitis wurde bei jeweils einer Untersuchung gesichert.

Abbildung 17 zeigt die prozentuale Verteilung der Diagnosen nach allen durchgeführten ERCP an. Bei einigen Patienten wurde nach ERCP mehr als eine Diagnose gestellt.

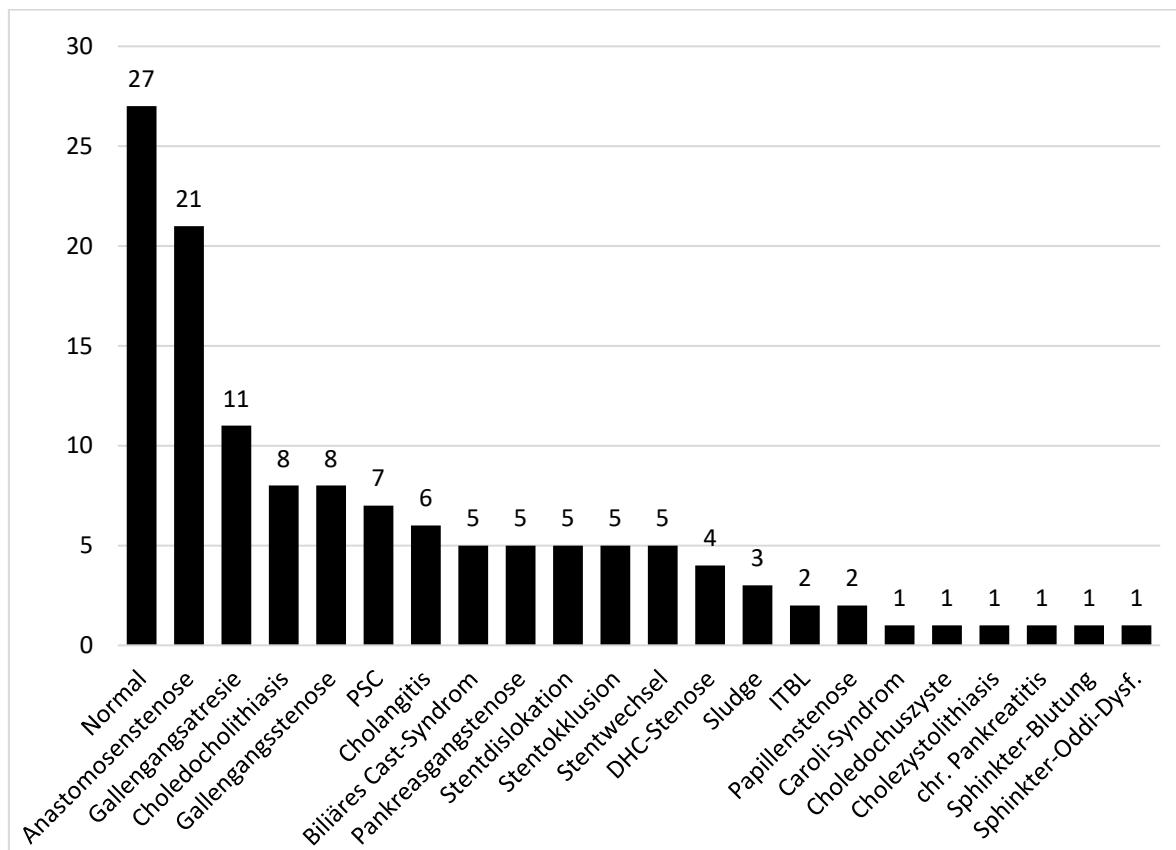


Abbildung 17. Häufigkeit der durch die ERCP gestellten Diagnosen im Patientenkollektiv

Post-ERCP Diagnose	Anzahl
Kein pathologischer Befund	27
Anastomosenstenose	21
Gallengangsatresie	11
Choledocholithiasis	8
Gallengangsstenose	8
PSC	7
Cholangitis	6
Biliäres Castsyndrom	5
Stentwechsel	5
Stentokklusion	5
Stentdislokation	5
Pankreasgangstenose	5
DHC-Stenose	4
Stentassoziierter Sludge	3
Papillenstenose	2
ITBL	2
Sphinkter-Oddi-Dysfunktion	1
Papillenblutung	1
Caroli-Syndrom	1
Chronische Pankreatitis	1
Cholezystolithiasis	1
Choledochuszyste	1

Tabelle 5. Diagnosen nach ERCP (mehrere Diagnosen pro Patient möglich)

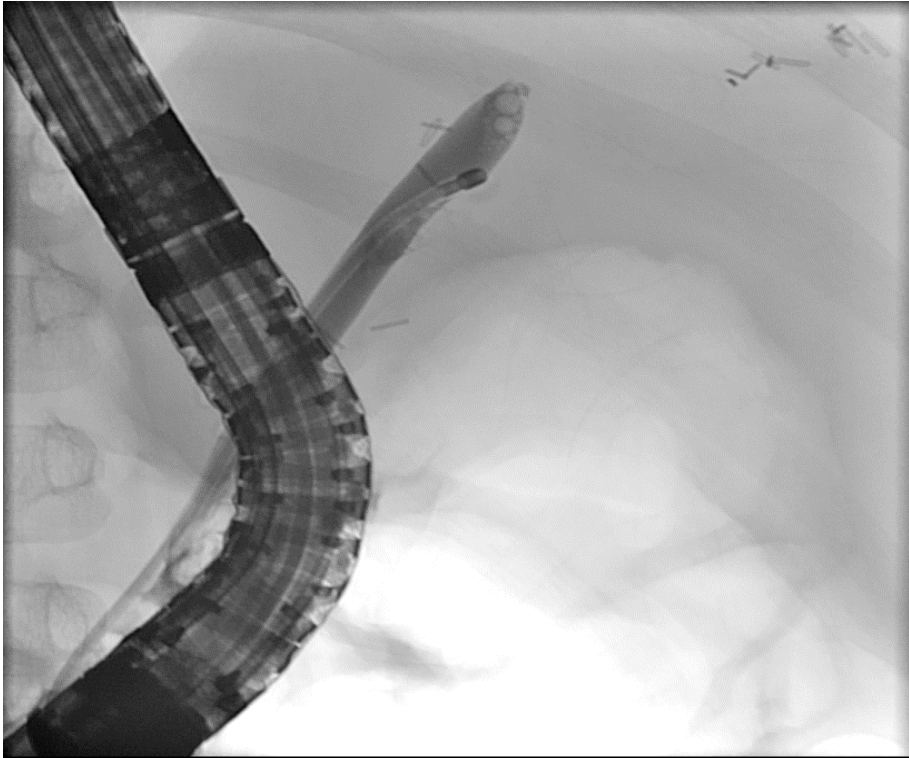


Abbildung 18. Totale Anastomosenstenose bei einer zwei Jahre alten Patientin mit Z.n. Lebertransplantation wegen einer Gallengangsatresie



Abbildung 19. Anastomosenstenose bei einer vierjährigen Patientin mit Budd-Chiari-Syndrom und Z.n. Lebertransplantation



Abbildung 20. ERCP-Befund bei PSC: Perlschnurartige Veränderungen und periphere Rarefizierung der intrahepatischen Gallenwege bei einem 13-jährigen männlichen Patienten

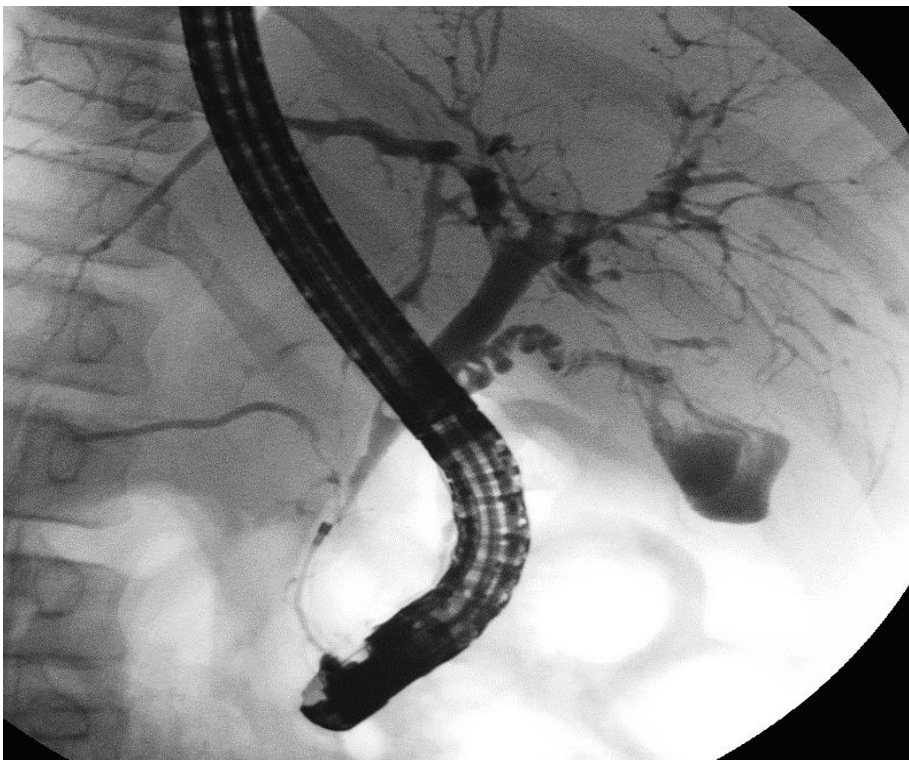


Abbildung 21. ERCP-Befund bei fortgeschrittener PSC bei einem 14-jährigen männlichen Patienten



Abbildung 22. ERCP-Befund eines biliären Cast-Syndroms bei einem 15-jährigen männlichen Patienten

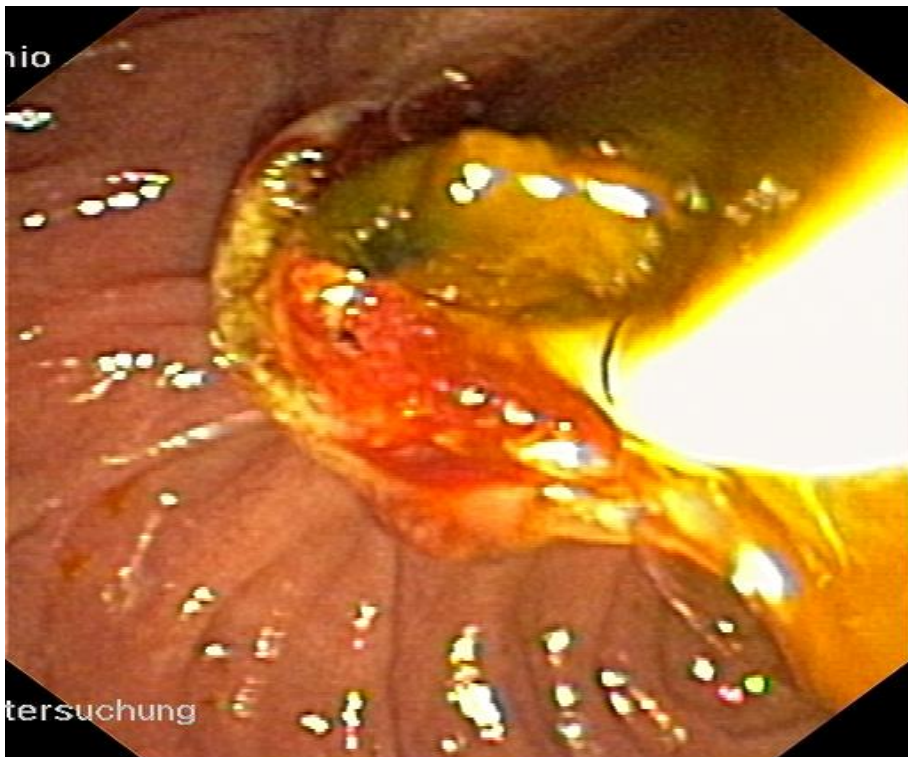


Abbildung 23. Endoskopische Darstellung des biliären Casts nach Entfernung aus dem Gallenwegssystem

4.4 Lebertransplantationen

17 Kinder wurden nach einer Lebertransplantation einer ERCP unterzogen. Alle Kinder waren älter als ein Jahr.

Fünf Kinder, die sämtlich bei ihrer ersten ERCP jünger als ein Jahr alt waren und bei denen eine Gallengangsatresie diagnostiziert wurde, mussten während des Beobachtungszeitraums aufgrund der festgestellten Erkrankung im Verlauf einer Lebertransplantation unterzogen werden (s. Abbildung 24).

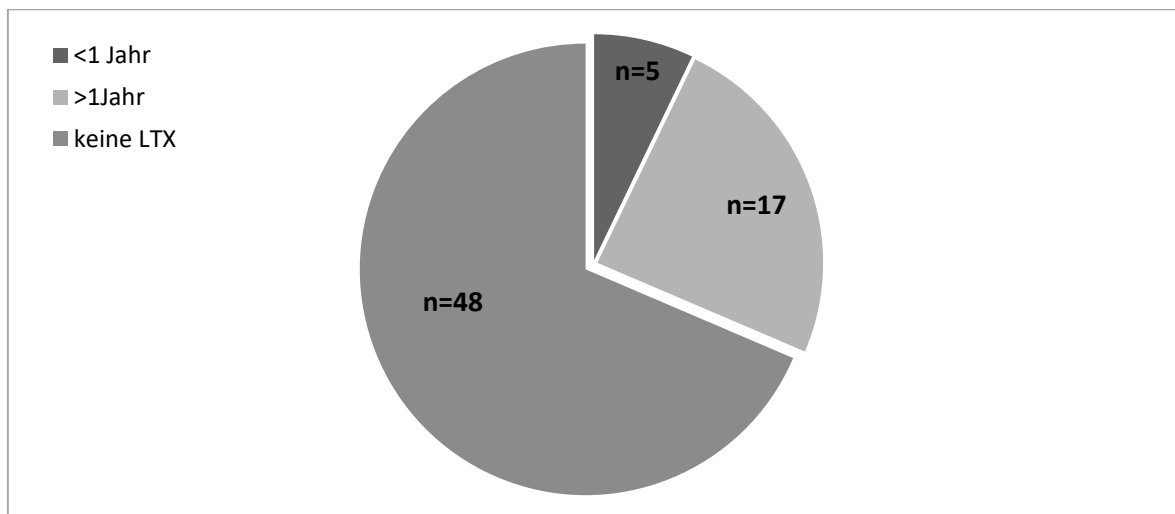


Abbildung 24. Anzahl und Altersverteilung transplantierte Kinder

4.5 Überleben

Während der Nachbeobachtung, die durchschnittlich 517 Tage betrug, verstarben acht Patienten, davon waren fünf älter und drei jünger als ein Jahr. In drei Fällen war eine Gallengangsatresie mit nachfolgender Leberzirrhose der Grund, ohne dass zuvor eine Lebertransplantation stattfand. Zwei Patienten verstarben an einer malignen Erkrankung (Sarkom bzw. Rhabdomyosarkom). Zwei Patienten, die an einer Autoimmunhepatitis litten und lebertransplantiert wurden, starben ebenfalls. Einer dieser Patienten verstarb im Rahmen einer Sepsis nach einer zweiten Lebertransplantation, der andere Patient verstarb an Leberversagen. Ein Patient verstarb an Komplikationen einer zystischen Fibrose.

4.6 ERCP-spezifische Daten

4.6.1 Untersuchungsdauer

Die durchschnittliche Untersuchungsdauer der ERCP betrug 38,5 Minuten. Der Median lag bei 33 Minuten. Die längste Untersuchung dauerte 102 Minuten und wurde bei einem Patienten mit Gallenwegs-Anastomosenstenose nach Lebertransplantation durchgeführt, der an einem Morbus Wilson litt. Die kürzeste Untersuchungsdauer lag bei sechs Minuten. Sie wurde bei einem Patienten mit Verdacht auf PBTS erreicht, bei dem sich während der ERCP ein normales Gallenwegssystem darstellte.

Bei den Patienten in Gruppe A dauerte die Untersuchung im Durchschnitt 29,4 Minuten, in der Gruppe B 40,6 Minuten.

4.6.2 Dauer und Dosis der Durchleuchtung

Die Durchleuchtungszeit im Gesamtkollektiv lag bei $4,6 \pm 4,5$ Minuten je ERCP (Reichweite 0,4-28 Minuten).

Das mittlere Dosisflächenprodukt betrug dabei $289,4 \pm 536,4$ cGy/cm². In der Gruppe A betrug das mittlere Dosisflächenprodukt $51,6 \pm 59,1$ cGy/cm² und war deutlich geringer als das mittlere Dosisflächenprodukt in der Gruppe B, welches $366,8 \pm 594$ cGy/cm² betrug.

4.6.3 Art und Dosis der Narkose

Bei 85/120 Untersuchungen (70,8%) erhielten die Patienten eine Sedierung mit Propofol und Midazolam ohne Vollnarkose und Intubation.

Es wurde bei diesen Untersuchungen im Durchschnitt eine Propofoldosis von 280 ± 192 mg verabreicht.

Eine Intubationsnarkose wurde bei 35 ERCP durchgeführt, davon bei allen Patienten in Gruppe A (Alter <12 Monate).

4.7 Zielstrukturen der ERCP

4.7.1 Darstellung und Interventionen bei ERCP

Von den 120 ERCP bei 70 Patienten, die wir untersuchten, hatten 92 Untersuchungen das primäre Ziel, nur die Gallengänge darzustellen (ERC). In elf Fällen sollte ausschließlich das Pankreasgangsystem (ERP) dargestellt werden und in den verbleibenden 17 Fällen sollte eine gezielte Darstellung beider Gangsysteme (ERCP) erfolgen.

Tatsächlich erzielt wurde eine isolierte Cholangiographie in 60,8% (n=73) der Untersuchungen, eine kombinierte Cholangiopankreatikographie in 30% (n=36) und eine isolierte Pankreatikographie in 7,5% (n=9). Der Versuch einer endoskopischen Darstellung der Gangsysteme verlief bei zwei ERCP (1,7%) erfolglos (s. Abbildung 25).

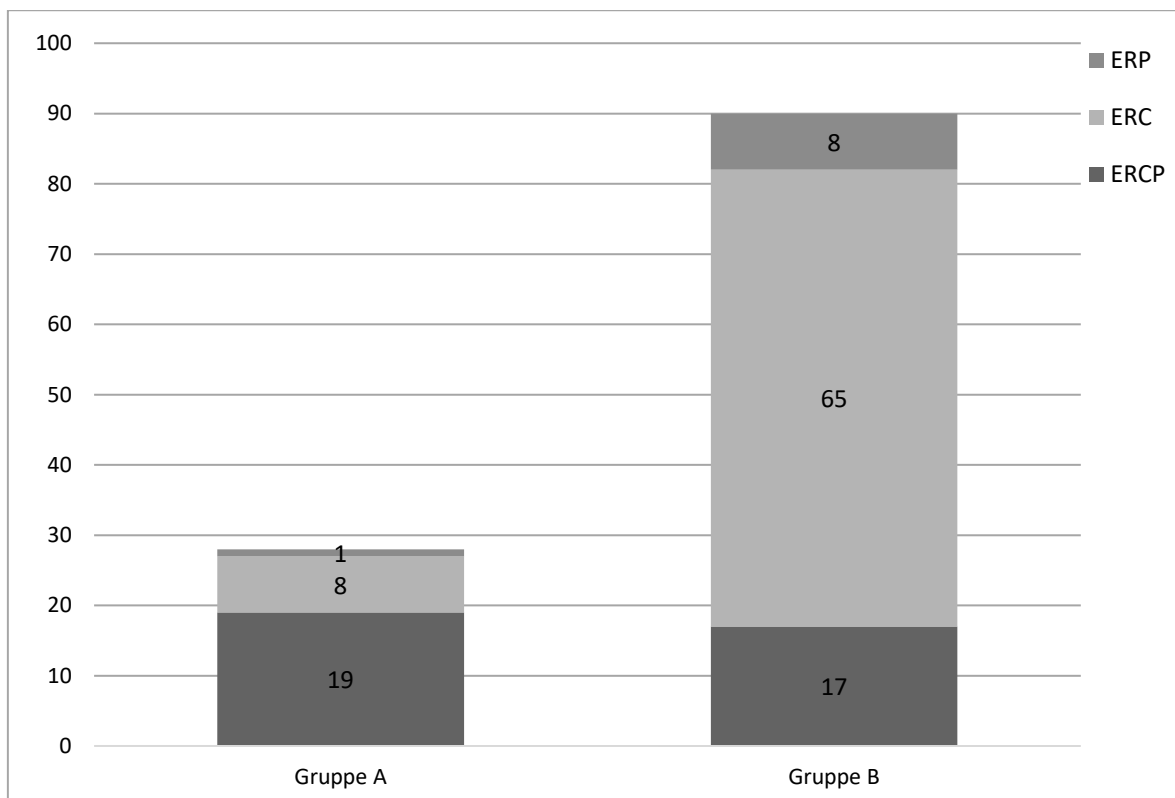


Abbildung 25. Durchgeführte Darstellung der Gangsysteme

Neben der Darstellung der Gallen- und Pankreasgangsysteme dient die ERCP im Wesentlichen der therapeutischen Intervention. In unserem Kollektiv stellte die Sphinkterotomie mit 25,8% (n=31) die häufigste Behandlungsmaßnahme aller ERCP dar.

Bei 25 Untersuchungen erfolgte mehr als eine therapeutische Maßnahme. 49 ERCP (40,8%) waren rein diagnostische Untersuchungen, bei denen nur die Gallen- und Pankreasgangsysteme dargestellt wurden, ohne dass es einer therapeutischen Intervention bedurfte.

In der Gruppe A betrug die Anzahl der rein diagnostischen ERCP 23 und in der Gruppe B 26. Es wurde bei 71 (59,2%) ERCP eine oder mehrere therapeutische Interventionen vorgenommen.

Nach 50 (41,7%) Untersuchungen wurde die Empfehlung zu einer Folge-ERCP ausgesprochen. Bei hiervon 18% (n=9) wurde trotz vorheriger Empfehlung keine Folge-ERCP im Universitätsklinikum Essen durchgeführt.

Nach insgesamt elf ERCP (9,2%) erfolgte aufgrund neu aufgetretener Symptome eine erneute ERCP, ohne dass eine Empfehlung in Bezug auf die Vor-ERCP ausgesprochen worden war.

4.7.2 Sphinkterotomie

Endoskopische Sphinkterotomien können auf unterschiedliche Weise durchgeführt werden. Regelmäßig durchgeführt wird die Sphinkterotomie über einen Führungsdraht (Standardsphinkterotomie). Kann primär keine Drahtsondierung des Gangsystems erzielt werden, wird per Nadelmesser freihändig in Richtung des Gangsystems vorgeschritten (Precut-Technik) und nach Erzielen einer Gangeröffnung eine Standardsphinkterotomie angeschlossen. Diese Art der Manipulation an der Papilla Vateri in Form einer endoskopisch ausgeführten Sphinkterotomie (EST) war die häufigste therapeutische Intervention im Rahmen aller durchgeführten ERCP und wurde insgesamt 31-mal (25,8%) durchgeführt.

Bei 16,7% (n=20) der Untersuchungen erfolgte eine Standardsphinkterotomie. Eine Kombination aus der Standard- und Precuttechnik fand bei fünf (4,2%) Interventionen statt (Abbildung 26).

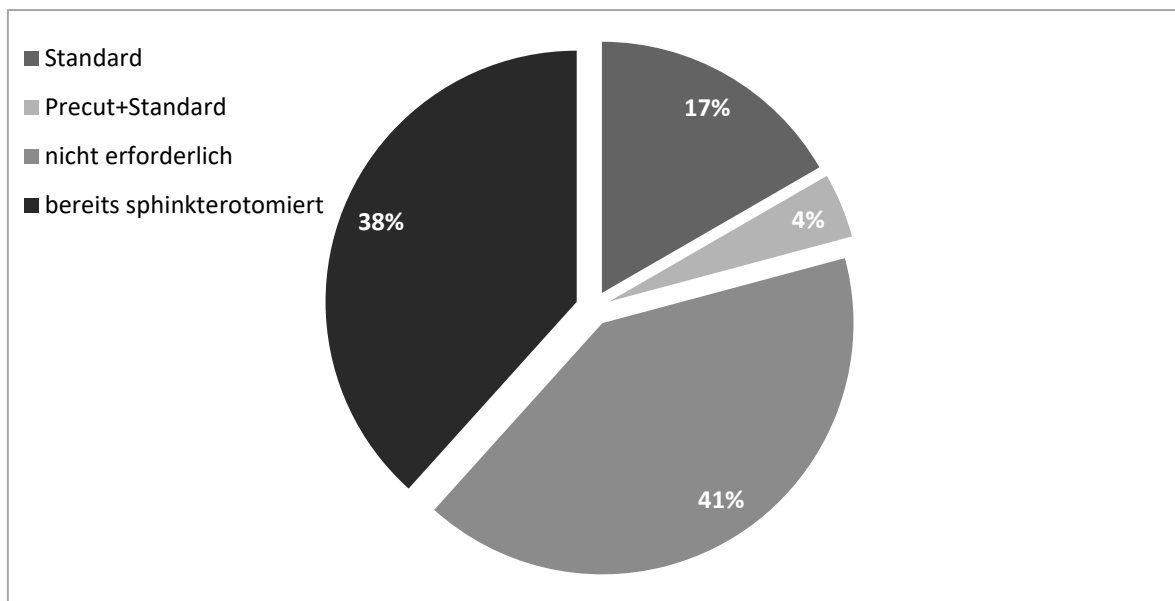


Abbildung 26. Verteilung Sphinkterotomietyp

4.8 Komplikationen

4.8.1 Post-ERCP-Blutung

Typische Komplikation einer endoskopischen Sphinkterotomie ist eine entweder unmittelbare oder verspätet auftretende Blutung aus der Schnittfläche.

Nach den insgesamt 31 im Patientenkollektiv durchgeführten EST wurde in zehn Fällen eine Blutung beobachtet. Dabei wurden sieben Sphinkterotomien im Standardverfahren durchgeführt und drei in Precuttechnik, gefolgt von einer Standardsphinkterotomie. Dies ergibt eine Blutungsrate nach Sphinkterotomie von 32,3%.

Bei sechs von zehn Patienten sistierte die Post-Sphinkterotomie-Blutung noch im Untersuchungsverlauf ohne spezifische Maßnahmen. Bei drei Patienten erfolgte eine Blutstillung mit Suprarenin-Injektionen in das Papillendach aufgrund fehlender Spontanhämostase. Bei einem Patienten erforderte die Blutung die Einlage eines Plastikstents.

Alle Blutungen konnten auf endoskopischem Wege zum Stillstand gebracht werden. In 3,3% (n=4) Fällen wurde im späteren Verlauf nach einer ERCP aufgrund typischer Symptomatik (akute Anämie, Hypotonie und/oder Meläna) der Verdacht auf eine gastrointestinale Blutung gestellt, ohne dass sich während der Intervention eine solche gezeigt hatte. Bei drei dieser Patienten erfolgte vorher eine Sphinkterotomie während der ERCP. Alle Patienten waren älter als ein Jahr.

Alle Patienten, bei denen es nach der ERCP zu einer Blutung kam, erhielten Erythrozytenkonzentrate innerhalb von 72 Stunden nach der Intervention. Nach fünf Untersuchungen wurde aufgrund einer Anämie eine Erythrozytengabe vorgenommen, ohne dass sich klinischerseits weitere Hinweise auf eine gastrointestinale Blutung ergaben. Ein Thrombozytenkonzentrat musste in einem Fall gegeben werden.

4.8.2 Cholangitis

In einem Fall trat nach ERCP eine Cholangitis auf (0,8%). Der Patient war am Tag der Untersuchung 17 Tage alt und somit der jüngste untersuchte Patient.

Die Indikation für die ERCP war der Verdacht auf eine Gallengangsatriesie, der sich bestätigte. Es wurden während der ERCP (Dauer 18 Minuten) keine Interventionen durchgeführt.

4.8.3 Post-ERCP-Pankreatitis

Die im unselektierten Patientengut häufigste Komplikation der ERCP ist eine Post-ERCP-Pankreatitis. Die genaue Pathogenese der Bauchspeicheldrüsenentzündung nach ERCP ist unklar. Am ehesten führen eine Kombination aus Disposition des Patienten, eine Druckerhöhung im Pankreasgangsystem und/oder eine Schwellung des Sphinkterapparats mit konsekutiver Abflussbehinderung zu dieser Komplikation.

Nach fünf ERCP in unserem Kollektiv trat eine symptomatische Pankreatitis auf (definiert als Kombination einer typischen Schmerzsymptomatik bei mindestens dreifach erhöhten Pankreasserumenzymen). Somit liegt die Frequenz der Post-ERCP-Pankreatitis in unserem Kollektiv bei 4,2% und stellt nach der intra- und post-ERCP Blutung (12,5%) die häufigste Komplikation in unserer Serie dar.

Typische Initialbehandlung der unkomplizierten Post-ERCP-Pankreatitis ist neben einer ausreichenden Flüssigkeitsgabe die verlängerte Nahrungskarenz.

Die Patienten, die eine Pankreatitis als Komplikation entwickelten, hielten eine Nahrungskarenz von im Mittel elf Stunden (Spannweite 8 bis 72 Stunden) ein. Die mediane Nahrungskarenzdauer aller Patienten nach ERCP betrug acht Stunden (Minimum: 1 Stunde, Maximum: 120 Stunden).

Weitere therapeutische Maßnahmen mussten zur Therapie der Post-ERCP-Pankreatitis nicht ergriffen werden.

4.9 Klinikaufenthaltsdauer

Die periinterventionelle Aufenthaltsdauer im Krankenhaus lag im Median bei sieben Tagen (Durchschnitt: 28 Tage, Spannweite 2 bis 455 Tage).

Zudem wurde der Zeitraum erfasst, in dem die Patienten nach der Untersuchung noch im Krankenhaus verblieben. Der mediane Aufenthalt nach ERCP betrug 3 Tage (Durchschnitt: 10 Tage, Spannweite 1 bis 89 Tage).

In der Gruppe B betrug die mittlere Aufenthaltsdauer 20 Tage und die Patienten verblieben im Median zwei Tage (Spannweite 1 bis 89 Tage) nach der Untersuchung. Im Vergleich dazu betrug die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer in Gruppe A im Durchschnitt 44 Tage und dauerte damit fast doppelt so lange wie die der über Einjährigen. Die Kinder aus Gruppe A konnten durchschnittlich 15 Tagen nach ERCP entlassen werden (Spannweite 1 bis 45 Tage).

4.10 Laborchemische Bestimmungen

4.10.1 Hämoglobin

Der mediane Hämoglobinwert lag vor Durchführung der ERCP bei 11,7 g/dl (Minimum: 4,1 g/dl, Maximum: 18,3 g/dl). In der Gruppe A (Referenzwert: 9-15 g/dl) lag der Medianwert bei 10,4 g/dl und bei Gruppe B bei 11,85 g/dl (Referenzwert: 9-16,8 g/dl).

Im Vergleich dazu war der mediane Hämoglobinwert nach den durchgeführten ERCP geringer. Er lag im Median bei 11,2 g/dl (Minimum: 6,5 g/dl, Maximum: 14 g/dl). In der Gruppe A lag der Medianwert bei 9,3 g/dl (Minimum: 6,5 g/dl Maximum: 13,9 g/dl) und in der Gruppe B bei 11,5 g/dl (Minimum: 7,2 g/dl, Maximum: 14 g/dl).

4.10.2 Bilirubin

Das Gesamt-Bilirubin lag im Median bei 1,35 mg/dl (Referenzwert: 0,2-1 mg/dl). Insgesamt wiesen 63 Patienten vor Durchführung der ERCP ein erhöhtes gesamtes Bilirubin auf. In der Gruppe der Säuglinge (Gruppe A) wiesen 78,6% (n=22) einen erhöhten Bilirubinwert auf. Bei den älteren Kindern (Gruppe B) waren es 44,6% (n=41).

Das indirekte -nicht an Glucuronsäure gebundene- Bilirubin betrug vor Durchführung der ERCP im Median 0,6 mg/dl. Der kleinste Wert lag bei 0,1 mg/dl und der größte Wert bei 6,2 mg/dl. In Gruppe A betrug der mediane Wert des indirekten Bilirubins 1,7 mg/dl und in Gruppe B 0,5 mg/dl. Das direkte Bilirubin war mit einem medianen Wert von 0,7 mg/dl deutlich erhöht. Dabei zeigte sich, dass auch hier die Abweichung des altersentsprechenden Referenzwertes bei den

Kindern unter einem Jahr höher (medianes direktes Bilirubin in Gruppe A: 5,3 mg/dl) ausfiel als bei den älteren Kindern (medianes direktes Bilirubin in Gruppe B: 0,5 mg/dl). Tabelle 6 verdeutlicht den Anteil des direkten und indirekten Bilirubins am Gesamt-Bilirubin.

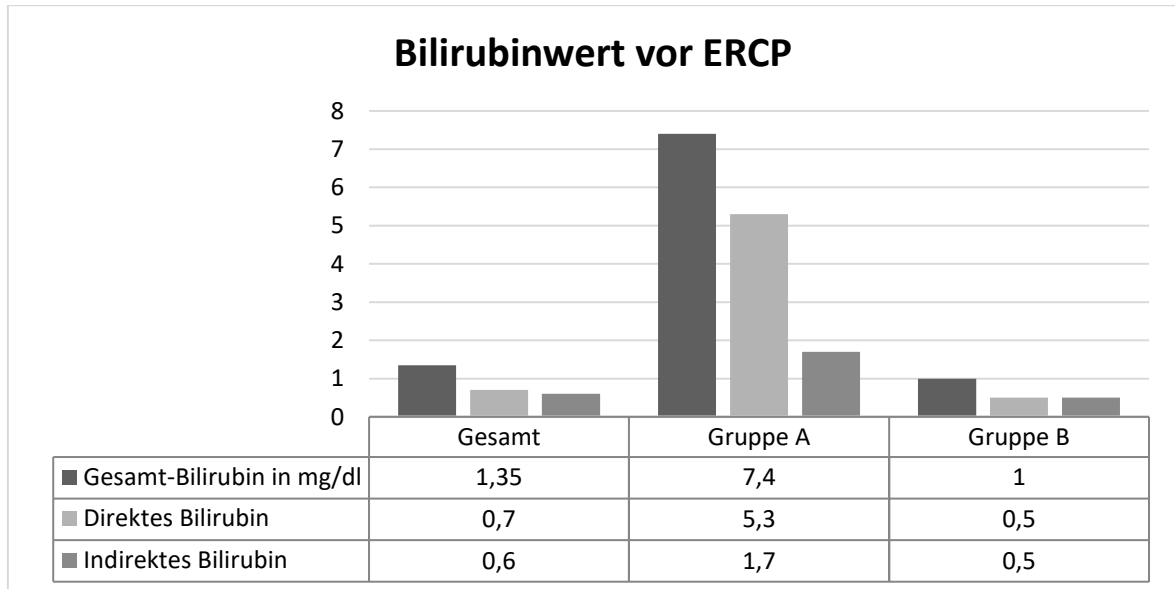


Tabelle 6. Mediane Bilirubinwerte vor ERCP

Die gemessenen Bilirubinwerte am Tag nach der ERCP lagen im Median bei 1,5 mg/dl. Die Erhöhung fiel in Gruppe A deutlicher aus (Median: 6,9 mg/dl) als in Gruppe B (Median: 1,1 mg/dl) (Tabelle 7).

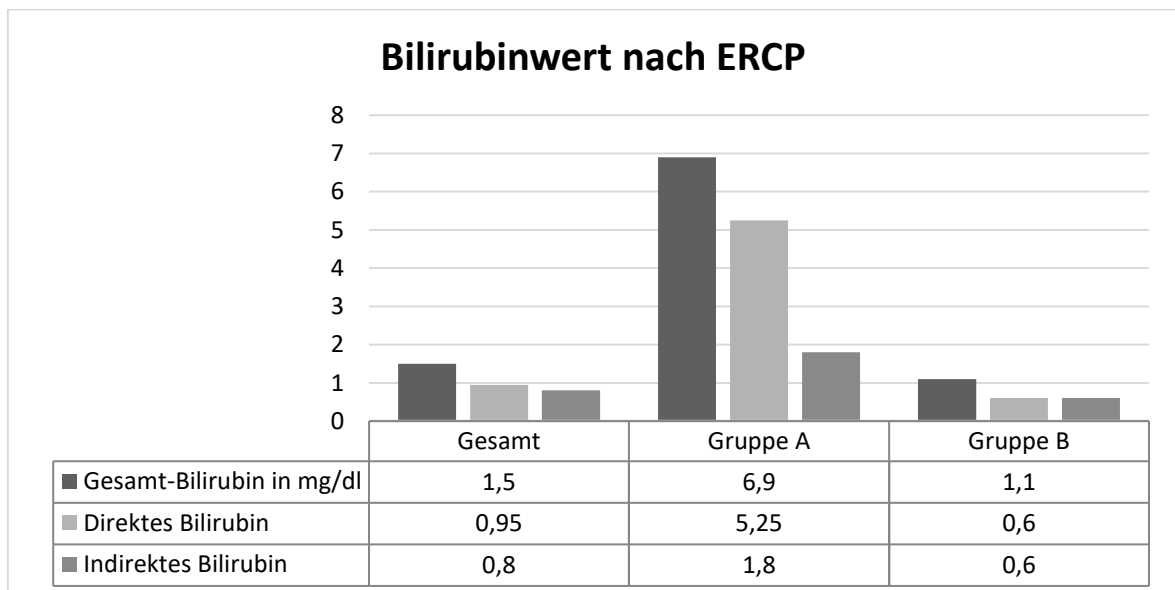


Tabelle 7. Mediane Bilirubinwerte nach ERCP

4.10.3 Cholestaseparameter

Die Cholestaseparameter Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT, Referenzwert: <45 U/L) und alkalische Phosphatase (AP, Referenzwert: <265 U/L) waren vor ERCP deutlich erhöht. Der Median der γ -GT lag bei 182 U/L (Minimum: 2 U/L, Maximum: 2369 U/L), die der AP bei 301 U/L (Minimum: 13 U/L, Maximum: 1651 U/L). Auch hier zeigte sich, dass die initial erfassten Werte bei den Säuglingen höher waren als bei den älteren Kindern.

Der Median der γ -GT lag bei den jüngeren Patienten in Gruppe A bei 351 U/L, die AP betrug durchschnittlich 488 U/L. Die Patienten in Gruppe B zeigten eine geringere Erhöhung der Cholestaseparameter; die γ -GT betrug durchschnittlich 123 U/L und die AP 240 U/L (Tabelle 8).

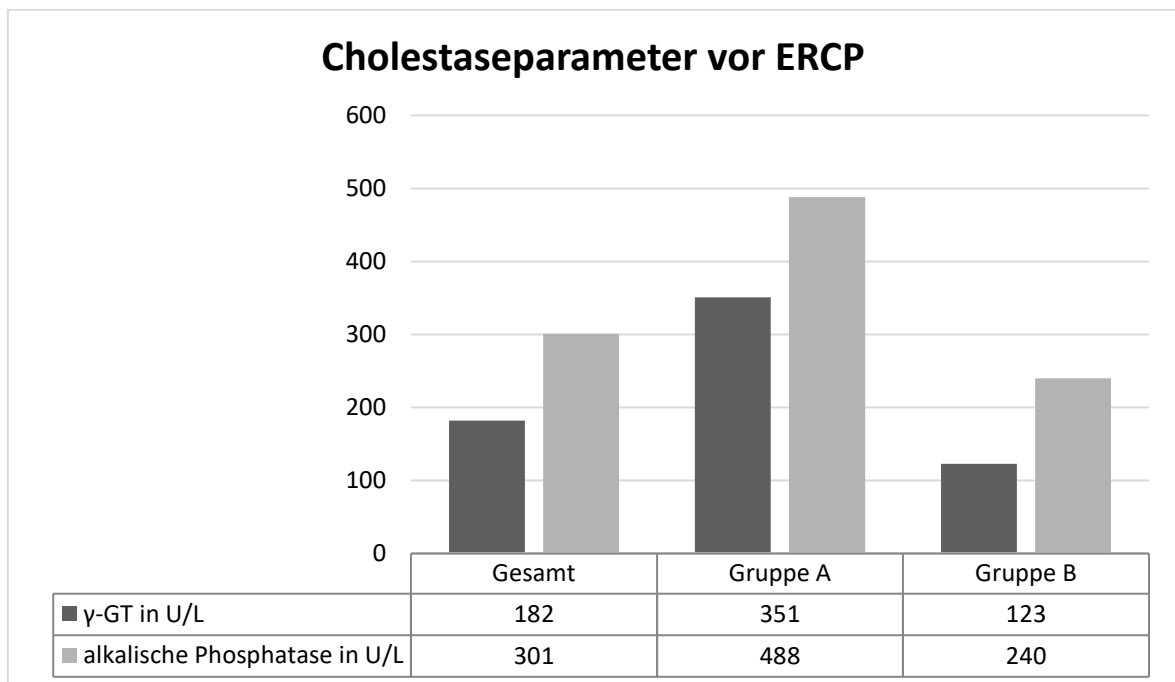


Tabelle 8. Mediane Cholestaseparameter vor ERCP

Die gemessenen Cholestaseparameter am Tag nach der ERCP lagen für γ -GT im Median bei 171 mg/dl. Auch hier zeigte sich ein Unterschied zwischen den Werten der Gruppe A (276 U/L) und der Gruppe B (128 U/L). Die Werte für die alkalische Phosphatase lagen im Median bei 298 U/L, in der Gruppe A bei 460 U/L, bei den Patienten in Gruppe B bei 243,5 U/L (Tabelle 9).

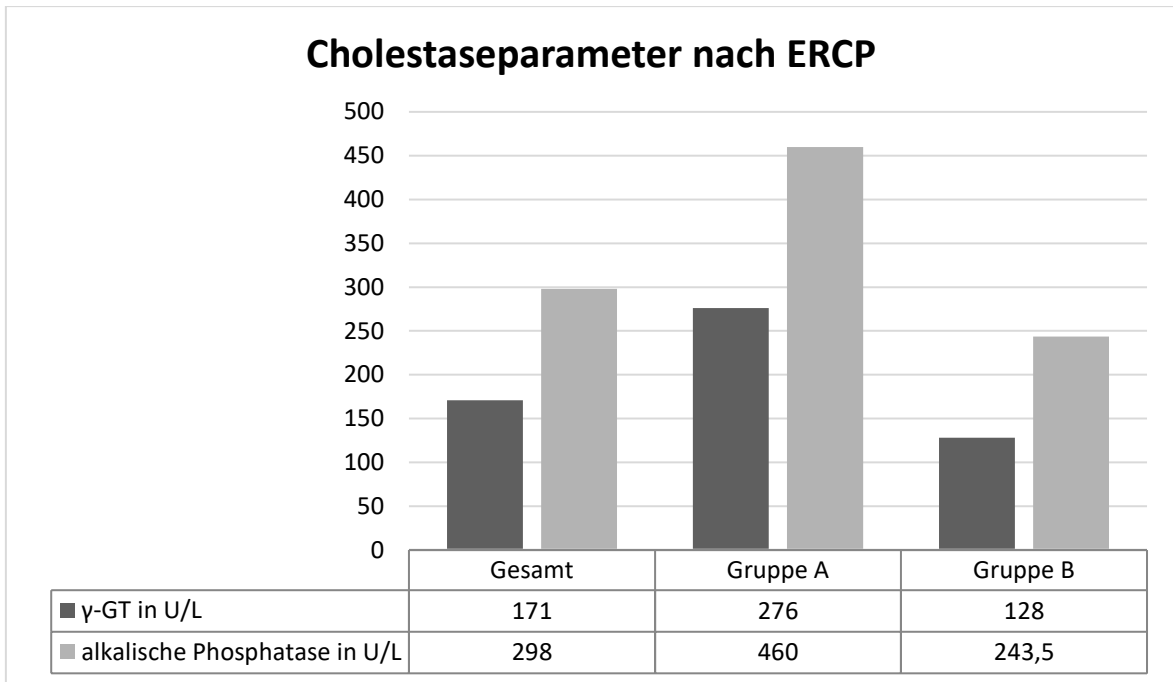


Tabelle 9. Mediane Cholestaseparameter nach ERCP

4.10.4 Pankreasenzyme

Die Erfassung der Pankreasenzymwerte vor und nach der ERCP diene klinischerseits zur Diagnostik einer Post-ERCP-Pankreatitis.

Der mediane Amylasewert (Referenzwert: 13-53 U/L) der Patienten lag vor den insgesamt 120 durchgeführten ERCP bei 20 U/L. In Gruppe A lag dieser im Median bei 3 U/L (Minimum: 0 U/L, Maximum: 7 U/L). Im Vergleich dazu zeigte sich in Gruppe B im Median ein höherer Wert von 24 U/L (Minimum: 5 U/L, Maximum: 985 U/L).

Die Lipase im Serum (Referenzwert: <55 U/L) lag vor den Untersuchungen im Median bei 32 U/L. Die Lipase betrug in der Gruppe A: Median 23 U/L, Minimum: 17 U/L, Maximum: 690 U/L und in der Gruppe B: Median 34,5 U/L, Minimum: 14 U/L, Maximum: 2264 U/L (Tabelle 10).

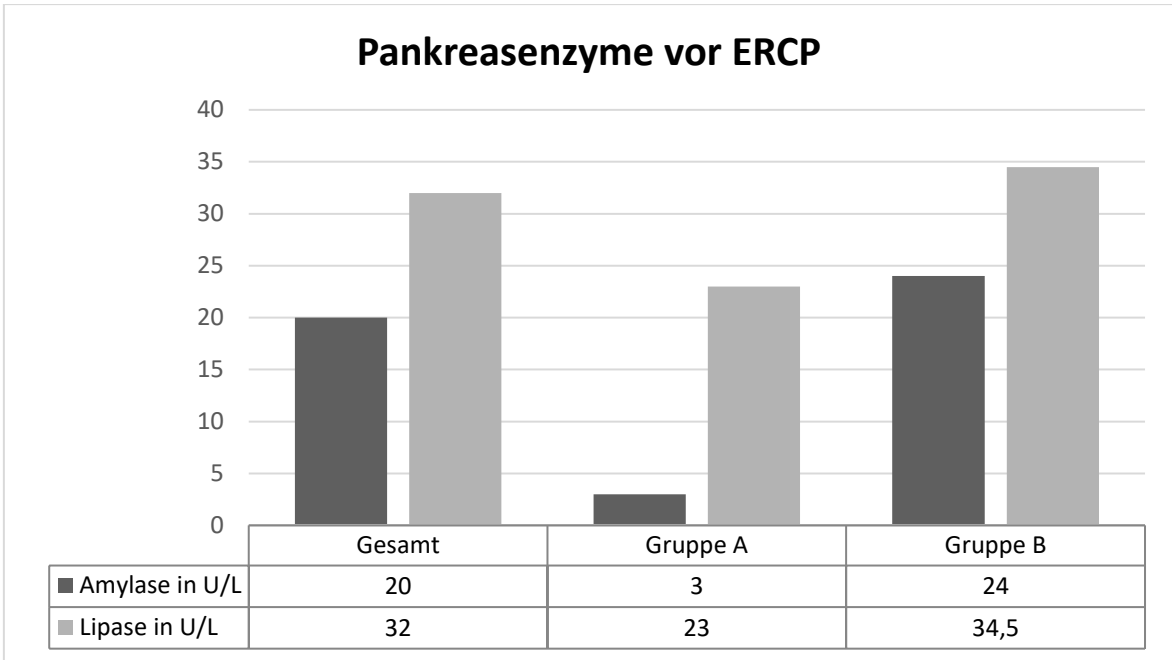


Tabelle 10. Mediane Pankreasenzymwerte vor ERCP

Die Auswertung der Pankreasenzymwerte am Tag nach Durchführung der ERCP zeigte einen medianen Amylasewert von 25 U/L und einen Lipasewert von 59 U/L. Die Gruppe, die jünger als ein Jahr alt war, hatte einen unveränderten post-ERCP Amylasewert von 3 U/L und einen Lipasewert von 141 U/L. Bei den älteren Patienten in Gruppe B wurde ein Amylasewert von 33 U/L und ein Lipasewert von 49,5 U/L nach ERCP dokumentiert (Tabelle 11).

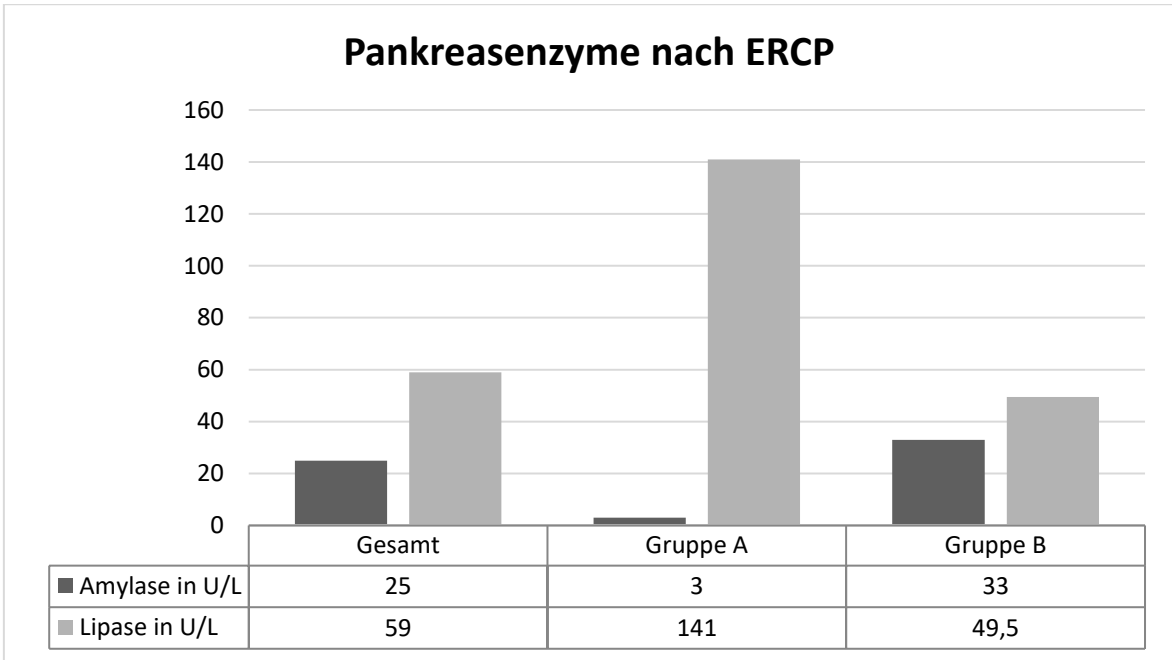


Tabelle 11. Mediane Pankreasenzyme nach ERCP

5. Diskussion

Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) stellt im Erwachsenenalter eine sichere Standardmethode zum Nachweis und vor allem für die Therapie von Pankreas- und Gallenwegsveränderungen mit gut definierter Komplikationsrate dar.

Es gibt es nur eine relativ begrenzte Anzahl von „peer-reviewed“ Publikationen, die die Durchführung der ERCP bei pädiatrischen Patienten, insbesondere bei Neugeborenen, behandeln.

Durch die retrospektive Auswertung der Essener Daten im Rahmen unserer Studie konnte die Effektivität und Sicherheit der pädiatrischen ERCP bei Durchführung in einem Zentrum mit relativ hohem Untersuchungsvolumen gezeigt werden.

5.1 Patienten

Anhand des Alters zum Zeitpunkt der ERCP teilten wir unsere Patienten in zwei Gruppen ein: Gruppe A bis 12 Monate, Gruppe B im Alter von 12 Monaten bis 18 Jahren.

Der Anteil der Neugeborenen bzw. Säuglinge (Gruppe A, n=26) lag in unserem Kollektiv bei 37,1% und war damit vergleichsweise hoch. Daher ist eine differenzierte Betrachtung der Patienten, die bei der ERCP jünger als 1 Jahr waren, sinnvoll. Bis dato sind nur wenige Studien zu Indikationen, Effektivität und Sicherheit einer ERCP im Frühkindesalter publiziert worden (Vegting et al., 2009; Enestvedt et al., 2013; Keil et al. 2010; Aabakken et al., 2009; Troendle und Barth, 2013; Teng et al., 2000; Iinuma et al., 2000). Der prozentuale Anteil der Kinder, die bei der Untersuchung jünger als ein Jahr waren, variiert in den publizierten Serien und war oft niedrig, z.B. zwischen 0,7% bis 2% (Giefer und Kozarek, 2015; Enestvedt et al., 2013; Cheng et al., 2005). Erkennbar ist, dass der Anteil der Säuglinge in den beschriebenen Kollektiven abhängig von der lokalen Expertise bzw. Spezialisierung des Behandlungsteams ist und somit auch die Hauptindikation für eine ERCP. Studien, die vor allem biliäre Indikationen analysierten, wiesen einen höheren Anteil von untersuchten Säuglingen (Alter <1 Jahr) mit 6,5% bis 51% auf (Vegting et al., 2009; Saito et al., 2014; Rocca et al., 2005; Dua et al., 2008).

Es zeigt sich auch in unserem Kollektiv, dass es Unterschiede hinsichtlich der ERCP relevanten Indikationen, Symptome, Interventionen, Diagnosen und Komplikationen in den verschiedenen Altersgruppen gab.

5.2 Indikationen zur ERCP

Die Symptomkomplexe bzw. Erkrankungen, die zur Indikation einer ERCP führten, variieren in der Literatur je nach Patientenkollektiv, Region und Schwerpunkt der untersuchenden Klinik. Im Mittelmeerraum und in arabischen Ländern stellt die Sichelzellanämie und die damit häufig verbundene Komplikation einer Cholelithiasis und Choledocholithiasis die häufigste Indikation zur ERCP dar (Issa et al., 2007). In einer mit unserem Patientenkollektiv am ehesten vergleichbaren Kohorte von Giefer et al. sind strukturelle bzw. anatomische Gallenwegsveränderungen als Indikation an erster Stelle zu finden, gefolgt von einer (rezidivierend-) akuten oder chronischen Pankreatitis (Giefer und Kozarek, 2015). In einigen Studien steht die akute oder chronische Pankreatitis als Untersuchungs- bzw. Behandlungsindikation an erster Stelle (Cheng et al., 2005; Berkeley et al., 2013).

Die Prozentzahl der Patienten mit biliären bzw. hepatischen Symptomkomplexen liegt in unserem Kollektiv höher als im Vergleich zu anderen Zentren und Studien. Die häufigste vermutete Pathologie, die zu einer ERCP in unserem Patientenkollektiv führte, waren therapiebedürftige Gallenwegsalterationen nach Lebertransplantation (n=32). Am zweithäufigsten wurde als Untersuchungsindikation der Verdacht auf eine Gallengangsatresie (n=20) geäußert, gefolgt von einer vermuteten oder bereits bekannten PSC (n=13).

Erklärend für diese Verteilung der ERCP-Indikationen in unserem Kollektiv ist der Umstand, dass das Universitätsklinikum Essen ein in Deutschland führendes Zentrum für adulte und pädiatrische Lebertransplantationen ist und somit ein selektiertes Patientengut behandelt, das dann ggf. per ERCP untersucht wird.

Eine genaue Betrachtung der präinterventionell dokumentierten Symptome bestätigt diesen Erklärungsansatz.

In unserer Kohorte stellte eine klinisch oder bildgebend aufgefallene Cholestase mit oder ohne Ikterus das häufigste Symptom vor ERCP dar und wurde in 35% (42/120) der Fälle dokumentiert. An zweiter Stelle stehen unklare Bauchschmerzen (15,8%), gefolgt von nur laborchemisch fassbaren Leberwerterhöhungen (14,2%).

Damit unterscheiden sich die Indikationen unserer Kohorte von denen anderer Studien. In einer von Enestvedt et al. vergleichbaren Studie standen abnormal erhöhte Leberenzyme an erster Stelle der Indikationen (25,4%), gefolgt von Choledocholithiasis (24,9%) und rezidivierender Pankreatitis (10,9%) (Enestvedt et al., 2013). Der Anteil ikterischer Patienten betrug in der genannten Studie nur 5,4% und der Patienten mit Bauchschmerzen 2,8%. Eine ähnliche Verteilung zeigte sich auch in einer Studie von Cheng et al., in der die rezidivierende Pankreatitis (24,5%) an erster Stelle steht. Danach folgen Choledocholithiasis (18,4%) und chronische Bauchschmerzen (16,7%) (Cheng et al., 2005).

Im Vergleich zu diesen Daten zeigt sich, dass in unserem Kollektiv nur ein geringer Anteil von Patienten aufgrund des Verdachts auf Choledocholithiasis (8,3%) oder Pankreatitis (4,2%) einer ERCP zugeführt wurde. Dies kann erneut auf den hohen Anteil an Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer Gallengangsatriesie und Zustand nach Lebertransplantation zurückgeführt werden.

Die ERCP wird heutzutage routinemäßig für therapeutische Interventionen genutzt, jedoch aufgrund der Verfügbarkeit geringer bzw. nicht invasiver Methoden nur noch selten zur diagnostischen Abklärung unklarer hepatischer und pankreatischer Beschwerden. Durch die MRCP steht eine sichere nicht-invasive, strahlenfreie Alternative zur Verfügung. Zudem gewinnt der EUS zunehmend an Bedeutung in der diagnostischen Bildgebung pankreatobiliärer Krankheiten (Cotton und Leung, 2015; Darge und Anupindi, 2009; Wyllie und Hyams, 2010). Allerdings kann bei Kindern, insbesondere bei Säuglingen aufgrund des geringen Lumens des Gastrointestinaltrakts oder der geringen Größe der Zielstrukturen die Alternative im Sinne einer MRCP oder eines EUS nicht durchführbar oder ungenügend aussagekräftig sein, weswegen die ERCP dennoch einen vergleichsweise höheren diagnostischen Wert haben kann (Buckley und Connon, 1990; Arcement et al., 2001).

Im Vergleich zu anderen Studien fällt bei der Analyse unserer Kohorte der hohe Anteil präinterventionell ikterischer Patienten auf. Wie oben beschrieben, lag deren Anteil in der Studie von Enestvedt et al. bei 5,4% (Enestvedt et al., 2013).

Wir fanden dies bei 35% der von uns untersuchten Patienten vor. Dieser Unterschied kann damit begründet werden, dass wir einen vergleichsweise hohen Anteil Neugeborener untersucht haben.

Da biliäre Malformationen meist bereits im Neugeborenenalter durch einen intrahepatischen Gallestau symptomatisch werden, bedürfen sie schon früh einer Therapie und die Diagnose kann mittels ERCP gestellt werden. Diese Annahme bestätigt sich, wenn die Patienten, die die Indikation „Ikterus“ hatten, nach Altersgruppe stratifiziert betrachtet werden: 63% der Patienten mit Ikterus als Symptom waren jünger als ein Jahr; der Ikterus stellt damit das häufigste Symptom nach Leberwerterhöhung in dieser Altersgruppe dar. Betrachtet man die am häufigsten genannten Symptome und Verdachtsdiagnosen, wird die Patientenselektion deutlich (nicht zuletzt erklärbar über die lokale Expertise des Lebertransplantationszentrums Essen). Sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B wurden am häufigsten Leber-assoziierte Verdachtsdiagnosen genannt. In Gruppe A wurde vor der ERCP in 71% die Verdachtsdiagnose Gallengangsatresie gestellt. Der Verdacht auf Gallenwegsstenosen nach Transplantation war in der Gruppe B die häufigste Untersuchungsindikation (in 35% der Fälle).

5.3 Diagnose nach ERCP

Der Anteil der ERCP, die trotz gegenläufigen klinischen Verdachts unauffällige Cholangiogramme bzw. Pankreatikogramme aufwiesen, lag bei 22,5% (n=27). Angesichts der hohen Anzahl lebertransplantierte Patienten in unserer Kohorte wurde eine Anastomosenstenose als häufigster pathologischer Befund gestellt (17,5%, n=21).

Die Gallengangsatresie steht an zweiter (9,2%; n=11) und die Choledocholithiasis (6,7%; n=8) an dritter Stelle der häufigsten pathologischen ERCP-Befunde. Erwartungsgemäß wurde eine Gallengangsatresie nur in der Gruppe A diagnostiziert, da sie eine typische Differentialdiagnose des symptomatischen Ikterus im Neugeborenenalter ist.

Da das Universitätsklinikum Essen eines der wenigen deutschen Transplantationszentren ist, werden Kinder mit Verdacht auf das Vorliegen einer Gallengangsatresie aus einem großen Umkreis überwiesen. Obwohl die Gallengangsatresie eine seltene Krankheit mit einer Inzidenz von nur 1/18.000 Geburten in Westeuropa darstellt, machen diese Patienten durch ihre Konzentration einen Großteil des per ERCP untersuchten Kollektivs aus.

Die häufigste Diagnose, eine Anastomosenstenose, wurde nur in der Gruppe B beobachtet und stellt in dieser Altersgruppe auch die häufigste Diagnose dar. Eine Anastomosenstenose ist eine häufige Komplikation nach Lebertransplantation bei unseren Patienten und wurde bei 35,3% der untersuchten lebertransplantierten Kinder festgestellt. Aufgrund der Tatsache, dass Lebertransplantationen im Säuglingsalter aus verschiedenen Gründen möglichst vermieden werden, treten Transplantations-assoziierte Gallenwegskomplikationen in diesem Alter kaum auf. Der jeweilige Anteil der in der Literatur beschriebenen Diagnosen variiert stark und ist naturgemäß abhängig von dem untersuchten Patientengut. In einer Studie von Berkeley et. al waren 52,2% pankreatische Indikationen, dabei wurde bei 11,4% der Patienten eine unauffällige Gangdarstellung erzielt (Berkeley et al., 2013). In Serien, die einen mit uns vergleichbaren Anteil biliärer Indikationen untersuchten, zeigt sich häufiger (16% bis 34,4%) ein normales Cholangiogramm oder Pankreatikogramm (Kieling et al., 2015; Issa et al., 2007; Enestvedt et al., 2013).

Während im Erwachsenenalter die Vortestwahrscheinlichkeit einer biliären Pathologie vor einer ERCP durch die Durchführung einer MRCP oder einer EUS wesentlich gesteigert werden kann, sind diese Untersuchungen im Kindes- und insbesondere im Säuglingsalter meist aus anatomischen Gründen nicht durchführbar. So kann der in der Literatur nahezu durchgängig beschriebene relativ hohe Anteil von unauffälligen Gallenwegs- bzw. Pankreasgangbefunden im pädiatrischen Patientengut erklärt werden.

5.4 Erfolgsrate

Eine ERCP wurde als erfolgreich betrachtet, wenn die Kanülierung und/oder radiologische Darstellung des angezielten biliären oder pankreatischen Gangsystems gelang. In unserer Studie konnte eine in diesem Sinne erfolgreiche ERCP in 98,3% (118/120) der Untersuchungen durchgeführt werden.

Lediglich bei einem Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation und einem Patienten mit Cholestase bei Hepatoblastom konnten die Gallenwege nicht sondiert bzw. per Kontrastmittelinjektion dargestellt werden.

In der Mehrheit der Untersuchungen (60,8%; n=73) erfolgte gezielt eine isolierte Cholangiographie. Eine kombinierte Cholangiopankreatikographie wurde in 30% (n=36) der ERCP und eine isolierte Pankreatikographie in 7,5% (n=9) erreicht.

Dies ist verständlich im Kontext der o.g. Indikationen, die in der Mehrzahl Untersuchungen des Gallengangsystems erforderten bzw. die Diagnostik von Pankreasanomalien einen deutlich geringeren Anteil am Interventionsgut ausmachte. Betrachtet man die Erfolgsrate in den beiden Altersgruppen (Gruppe A: 100% Gruppe B: 97,8%) konnte nur ein geringfügiger Unterschied festgestellt werden.

Die in der Literatur beschriebenen Erfolgsraten liegen zwischen 89,5% und 97,1% und sind somit vergleichbar mit unseren Befunden (Kieling et al., 2015; Halvorson et al., 2013; Cheng et al., 2005; Paris et al., 2010; Rocca et al., 2005; Iqbal et al., 2009; Varadarajulu et al., 2004; Reinshagen et al., 2006).

Die beschriebene hohe Erfolgsrate wird zumeist in Studien erzielt, die einen Anteil älterer Patienten haben. Im Säuglings- und Kindesalter schwankt die Erfolgsrate deutlich und es wurden Raten zwischen 27% bis 95% berichtet (Guelrud, 2014; Derkx et al., 1994; Iinuma et al., 2000; Mitchell und Wilkinson, 1994; Wilkinson et al., 1991). Diese im Vergleich niedrigere Erfolgsrate kann verschiedene mögliche Ursachen haben. Ein Hauptgrund ist zum einen die Gallengangsatresie, die schon kurz nach Geburt symptomatisch wird und einer Abklärung bedarf. Zudem wird in einigen Studien die ERCP als nicht erfolgreich gewertet, wenn sie durch die anatomischen Strukturen mit einer einhergehenden fehlenden Darstellung verbunden ist bzw. die Kanülierung des Gallengangssystems nicht möglich ist (Aabakken et al., 2009; Saito et al., 2014; Vegting et al., 2009). Dies war insbesondere bei Patienten mit Gallengangsatresie zutreffend. Wir werteten in diesem Fall die ERCP jedoch als erfolgreich, da die diagnostische Abklärung in Vordergrund stand. Eine weitere Herausforderung stellt zudem die Steuerung der Anästhesie in der Neonatologie dar, die einen frühzeitigen Abbruch der ERCP nötig machen kann (Kieling et al., 2015; Pfau et al., 2002). Außerdem limitieren technische Probleme eine erfolgreiche Durchführung der ERCP, wie zum Beispiel fehlende Verfügbarkeit von passenden pädiatrischen -insbesondere sehr dünnen- Duodenoskopen oder die mangelnde Erfahrung des untersuchenden Endoskopikers in dieser Altersgruppe (Rocca et al., 2005; Issa et al., 2007; Pfau et al., 2002; Halvorson et al., 2013).

Trotz dieser bekannten Risiken, die die Rate erfolgreicher ERCP bei Säuglings- und Kleinkinder beeinflussen kann, wurden in unserer Studie alle ERCP in der Gruppe A erfolgreich durchgeführt.

5.5 Untersuchungshäufigkeit

In dem untersuchten Zeitraum führten wir insgesamt 120 ERCP an 70 Kindern durch. Somit wurde jedes Kind im Median 2,5-mal (Minimum: 1, Maximum: 14) per ERCP untersucht.

Der Anteil der Patienten, die mehrfach untersucht wurden liegt bei 16%. Hierbei stellen die lebertransplantierten Patienten die größte Gruppe dar. Diese wurden vermehrt einer erneuten ERCP unterzogen, da sie an einer transplantationsassoziierten Gallengangsstenose litten, die typischerweise mehrere Interventionen nötig macht. (Dechêne et al., 2015).

Die im Wesentlichen interventionelle Natur der ERCP zeigt sich auch in unserer Studie; es wurden bei 59,2% (71/120) der ERCP eine (oder mehrere therapeutische) Interventionen vorgenommen. Der in der Literatur beschriebene Anteil therapeutischer Manöver variiert zwischen 45,2% und 92%, wobei in den meisten Studien ein höherer Anteil beschrieben wurde (Vegting et al., 2009; Issa et al., 2007; Enestvedt et al., 2013; Berkeley et al., 2013; Pant et al., 2014; Pfau et al., 2002). Somit führten wir im Vergleich zu anderen Studien seltener einen therapeutischen Eingriff durch. Dies ist dadurch zu erklären, dass die ERCP vor allem in der Gruppe A zur diagnostischen Abklärung des Verdachts auf eine Leber- oder Pankreaserkrankung diente. Eine therapeutische Intervention erfolgte in der Gruppe A in 17% der ERCP, in der Gruppe B in 72%.

Durch die hohe Proportion an lebertransplantierten Kindern und die dadurch bedingten Stenosen unterscheidet sich unsere beschriebene Häufigkeit und Verteilung der Interventionen von anderen Studien. In unserer Kohorte wurden als therapeutische Interventionen am häufigsten die Ballondilatation, Sphinkterotomie und Stenteinlage durchgeführt. In anderen Studien wurde als häufigstes endoskopisches Manöver die Sphinkterotomie beschrieben und liegt mit 56,4% bis 82% an erster Stelle (Halvorson et al., 2013; Enestvedt et al., 2013).

Mit 43,7% (31/71) liegt sie in unserer Kohorte an zweiter Stelle, hinter der häufiger durchgeführten Ballondilatation mit 47,9% (34/71). Die von uns am häufigsten durchgeführte Intervention, eine Ballondilatation, wurde hingegen in anderen Studien selten bei 5,7% bis 8,9% oder nicht durchgeführt (Halvorson et al., 2013; Enestvedt et al., 2013; Pfau et al., 2002; Rocca et al., 2005).

Am dritthäufigsten wurde eine Stenteinlage in 42,3% (30/71) als therapeutische Maßnahme während ERCP durchgeführt. Im Gegensatz dazu steht in anderen Studien die Steinentfernung mit 23,6% bis 42% an zweiter Stelle, gefolgt von dem Einsetzen eines Stents bei 18,2% bis 50% (Berkeley et al., 2013; Halvorson et al., 2013; Brown und Goldschmiedt, 1994; Rocca et al., 2005; Enestvedt et al., 2013; Kieling et al., 2015).

Diese vergleichsweise häufigere Durchführung einer Ballondilatation kann dadurch erklärt werden, dass die hohe Anzahl (n=21) der Patienten mit einer Gallenwegs-Anastomosenstenose in unserem Kollektiv dies erforderte. Zudem zeigen Studien, dass eine Ballondilatation der Papilla Vateri eine Alternative zur Sphinkterotomie darstellen kann, vor allem bei Kindern, bei denen die Gefahr von Post-Sphinkterotomie-Komplikationen höher ist. Zudem sind die Langzeitfolgen einer früh im Kindesalter durchgeführten Sphinkterotomie nicht bekannt (Vlavianos et al., 2003; Wyllie und Hyams, 2010; Rocca et al., 2005; DiSario et al., 2004). Darin wird ein Vorteil einer Ballondilatation gesehen; durch die rein mechanische Dilatation wird der Sphinkter nicht permanent verletzt und somit können die Gefahren einer häufig beobachteten Blutung und einer akuten Pankreatitis nach Sphinkterotomie gesenkt werden (Vlavianos et al., 2003; Riemann und Neuhaus, 2000). Im Kindesalter wird die Ballondilatation als Alternative zur Sphinkterotomie vor allem bei Patienten mit kleinen Gallengangssteinen durchgeführt um die vorher genannten Komplikation zu vermeiden. Allerdings fehlen vergleichende Studien (Riemann und Neuhaus, 2000; Fox et al., 2000; Vlavianos et al., 2003; Fujita et al., 2003).

5.6 Komplikationsrate

In der vorliegenden Studie traten bei oder nach 17,5% (21/120) aller ERCP Komplikationen auf, und zwar fast ausschließlich nach Interventionen. In einem Fall trat eine Komplikation (Cholangitis) nach einer rein diagnostischen Untersuchung auf. Betrachtet man die Gesamtzahl aller therapeutischen ERCP, ergibt sich eine

Komplikationsrate von 29,6% (21/71). Obwohl die Durchführung einer ERCP vor allem im Säuglingsalter aufgrund der anatomischen Verhältnisse und der Größe der Endoskope schwieriger ist (Pfau et al., 2002), zeigt die vorliegende Studie, dass eine ERCP in diesem Alter nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergehen muss. In der Gruppe A trat in einem Fall eine Komplikation auf (3,5%). Im Gegensatz dazu ergab sich eine Komplikationsrate von 21,7% (20/92) in der Gruppe B. Dieser Unterschied ist dadurch zu erklären, dass generell -wie in unserer Serie bestätigt- Komplikationen im Rahmen einer therapeutischen Intervention häufiger auftreten als bei einer rein diagnostischen ERCP (Varadarajulu et al., 2004; Pfau et al., 2002; Vegting et al., 2009). Der Anteil rein diagnostischer ERCP stellt in der Gruppe A einen Anteil von 83% und in der Gruppe B 28,3% dar.

Die Gesamtkomplikationsrate der ERCP bei Kindern wurde in verschiedenen Studien mit einem Prozentsatz zwischen 4,7% und 17,5% beschrieben und ist somit vergleichbar mit der hier ermittelten Komplikationsrate von 17,5% (21/120) (Berkeley et al., 2013; Enestvedt et al., 2013; Halvorson et al., 2013; Pfau et al., 2002; Giefer und Kozarek, 2015; Agarwal et al., 2014; Cheng et al., 2005; Paris et al., 2010; Reinshagen et al., 2006). Die Komplikationsrate nach ERCP im Erwachsenenalter liegt -je nach Patientengut und Intervention- zwischen ca. 2,4% und 15,9% (Woods und Willingham, 2010; Vandervoort et al., 2002; Deans et al., 1997; Loperfido et al., 1998; Christensen et al., 2004; Andriulli et al., 2007; Williams et al., 2007). Somit gibt es keinen grundsätzlichen Unterschied zwischen der Komplikationsrate im Kindes- und Erwachsenenalter.

5.6.1 Post-Sphinkterotomie Blutung

Die in unserer Studie am häufigsten beobachtete Komplikation war die Blutung nach Sphinkterotomie. Bei insgesamt sieben Sphinkterotomien, die im Standardverfahren durchgeführt wurden und nach drei Precut-Sphinkterotomien traten Blutungen auf. Das ergibt ein Post-Sphinkterotomie Blutungsrisiko von 32,3% (10/31). Dieses Risiko ist im Vergleich zu anderen Berichten relativ hoch. In der Literatur wird die Blutung nach Sphinkterotomien kaum beobachtet und tritt als Komplikation selten bei ca. 1% (bis 5%) aller Sphinkterotomien auf (Halvorson et al., 2013; Issa et al., 2007; Enestvedt et al., 2013; Kieling et al., 2015; Giefer und Kozarek, 2015; Berkeley et al., 2013).

In weiteren publizierten Studien ist keine einzige Blutung trotz durchgeführter Sphinkterotomien aufgetreten (Paris et al., 2010; Berkeley et al., 2013; Brown und Goldschmiedt, 1994; Derkx et al., 1994; Cheng et al., 2005; Chen et al., 2005).

Im Erwachsenenalter wird -abhängig von bestimmten Risikofaktoren- die Post-Sphinkterotomie Blutung mit einer Inzidenz von 0,8% bis 12% berichtet (Freeman et al., 1996; Leung et al., 1995; Andriulli et al., 2007; Vandervoort et al., 2002; Masci et al., 2001).

Es existiert keine Publikation, die sich explizit mit den Risikofaktoren für eine Post-Sphinkterotomie Blutung bei Kindern beschäftigt, auch ist der Schweregrad einer Blutung nicht klar definiert. Einige Autoren beschreiben jede Sphinkterotomie-assoziierte Blutung als Komplikation, andere nennen nur die Blutungen, die eine Therapie erforderten. Wir werteten jede im Untersuchungsbericht oder in der Patientendokumentation genannte Blutung, auch wenn -z.B. aufgrund einer spontanen Hämostase im Untersuchungsverlauf- keine spezifische Therapie erforderlich wurde. Dies mag die hohe Blutungsquote in unserem Patientenkollektiv erklären.

Beschriebene Risikofaktoren für das Auftreten einer Blutung nach ERCP im Erwachsenenalter sind patientenspezifisch wie die Einnahme von Antikoagulantien, das Vorliegen einer Cholangitis oder einer Leberzirrhose, aber auch interventions-spezifische Faktoren wie eine Steinextraktion oder die oben bereits beschriebene (Precut-) Sphinkterotomie (Freeman et al., 2001; Leung et al., 1995; Williams et al., 2007; Ferreira und Baron, 2007).

Als gemeinsamer Faktor bei den Patienten mit Post-Sphinkterotomie Blutung in unserer Kohorte zeigte sich, dass acht von den zehn (80%) Kindern, die eine Blutung entwickelten, lebertransplantiert waren. Weitere gemeinsame Risikofaktoren ließen sich nicht identifizieren.

Bei drei Blutungen war zur Blutstillung eine Suprarenininjektion in das Papillendach notwendig, eine weitere Blutung wurde durch die endoskopische Einlage eines Plastikstents in den DHC gestillt und die verbleibenden sechs Blutungen sistierten noch im Untersuchungsverlauf ohne weitere Intervention. In vier Fällen traten klinische Zeichen einer gastrointestinalen Blutung Stunden bis Tage nach ERCP auf, ohne dass direkt intrainerventionell eine Papillenblutung beobachtet wurde.

Keiner der Patienten musste aufgrund der beobachteten Blutung erneut einer ERCP unterzogen werden.

Zusammenfassend zeigt sich in unserem Kollektiv eine relative Erhöhung der Blutungsgefahr nach Sphinkterotomie bei Zustand nach Lebertransplantation.

Die -im Vergleich zu anderen Studien- hohe Inzidenz einer Post-Sphinkterotomie Blutung kann z.B. darauf zurückgeführt werden, dass es -wie oben beschrieben- keine einheitliche Definition und Einteilung einer Blutung gibt. Obwohl Cotton et al. eine weit verbreitete Graduierung der Post-ERCP Blutung vorschlugen, wurde diese nicht in allen Studien verwendet, was die Vergleichbarkeit einschränkt (Cotton und Leung, 2015).

Wir dokumentierten wie o.a. bereits geringvolumige Blutungen, die ohne weitere Intervention noch während der ERCP sistierten, andere Autoren taten dies nicht. Diese Verzerrung zeigte sich auch in anderen Studien des Erwachsenenalters, die eine höhere Blutungsrate beobachteten (Rocca et al., 2005; Ferreira und Baron, 2007; Leung et al., 1995; Kim et al., 1999).

Betrachtet man in unserer Studie isoliert die Blutungen, die tatsächlich klinische Relevanz hatten, so ergibt sich eine Blutungswahrscheinlichkeit nach Sphinkterotomie von 12,9% (4/31) und ist vergleichbar mit der Inzidenz in den oben genannten Studien (Freeman et al., 1996; Leung et al., 1995; Andriulli et al., 2007; Vandervoort et al., 2002; Masci et al., 2001).

5.6.2 Post-ERCP-Pankreatitis

Durch die Manipulation an Papille und Pankreasgang ist grundsätzlich die Gefahr der Induktion einer Post-ERCP-Pankreatitis (PEP) gegeben. Anhand der allgemein anerkannten Kriterien wurde die Diagnose einer Post-ERCP-Pankreatitis gestellt bei abdominellen Schmerzen, die begleitet waren von einem pathologischen Anstieg der Serumlipase –und/oder -amylase binnen 24 Stunden nach ERCP (Cotton und Laage, 1982; Williams et al., 2007).

In unserer Studie trat eine Pankreatitis als zweithäufigste Komplikation nach ERCP in 4,2% (5/120) auf.

In der Literatur wird die Pankreatitis als häufigste Komplikation nach ERCP im Kindesalter beschrieben. Die Inzidenz variiert zwischen 2,5% bis 6,8% (Kielsing et al., 2015; Berkeley et al., 2013; Enestvedt et al., 2013; Varadarajulu et al., 2004; Halvorson et al., 2013; Iqbal et al., 2009; Paris et al., 2010).

Sie unterscheidet sich damit nicht von der durchschnittlichen Post-ERCP-Pankreatitis-Inzidenz im Erwachsenenalter bei Patienten ohne spezielle Risikofaktoren, die mit 1,8% bis 7,2% angegeben wird (Andriulli et al., 2007; Freeman et al., 2001; Masci et al., 2001; Vandervoort et al., 2002).

Zhou et al. fassten in einer Übersichtsarbeit Risikofaktoren für die Entstehung einer Post-ERCP-Pankreatitis im Erwachsenenalter zusammen (Zhou et al., 2011). Hier beschriebene Risikofaktoren sind unter anderem das weibliche Geschlecht, eine vorangegangene (Post-ERCP) Pankreatitis, eine Sphinkterotomie in Precut-Technik, eine Sphinkter-Oddi-Dysfunktion und die Implantation eines nicht-prophylaktischen Pankreasgangstents. Zudem erkannten Freeman et al. einen Zusammenhang zwischen einer PEP und jungem Alter, biliärer Ballondilatation und der Kontrastierung des Pankreasgangs (Freeman et al., 2001).

Bei der Auswertung unserer Patientenkollektivs zeigte sich lediglich ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht, der therapeutischen ERCP und der Darstellung des Pankreasgangs. Es zeigte sich, dass dies Risikofaktoren für die Entwicklung einer Post-ERCP-Pankreatitis darstellten.

Auffällig war, dass alle Patienten, die eine Pankreatitis entwickelten, weiblichen Geschlechts waren. Diese Beobachtung deckt sich mit dem in der Literatur beschriebenen Risikofaktor des weiblichen Geschlechts bei Erwachsenen (Freeman et al., 2001; Tammaro et al., 2012; Williams et al., 2007). Es wird u.a. diskutiert, ob Hormone (Östrogene) Einfluss auf das Entzündungsgeschehen haben könnten. Differenzierte Nachweise fehlen aber (Freeman et al., 1996).

Alle Patienten mit PEP erhielten während der ERCP eine therapeutische Intervention: bei je drei Untersuchungen wurde eine Ballondilatation und eine Steinextraktion durchgeführt und bei zwei ERCP eine Papillotomie.

Einige Studien sahen einen Zusammenhang zwischen jüngerem Patientenalter und der Entstehung einer Pankreatitis aufgrund der abnehmenden exokrinen Pankreasfunktion mit zunehmendem Lebensalter, was eine Entzündung unwahrscheinlicher macht (Freeman et al., 2001; Cheng et al., 2006; Mehta et al.,

1998). Das durchschnittliche Alter der Patienten, die an einer PEP erkrankten, betrug in unserem Kollektiv 16,2 Jahre. Damit gehörten sie in unserem Kollektiv zu den älteren Patienten. Auch wenn es sich im Vergleich mit anderen Studien um ein junges Patientenkollektiv handelt, ist die Häufigkeit einer Pankreatitis dennoch nicht höher als im Vergleich zu Studien bei Erwachsenen (Häufigkeit einer Post-ERCP-Pankreatitis 6,7% - 15,1%) (Cheng et al., 2006; Freeman et al., 2001).

Zudem wurde die Kontrastierung des Pankreasgangsystems als ein Risikofaktor für das Entstehen einer Post-ERCP-Pankreatitis identifiziert. Insgesamt wurde in unserer Studie bei 46 Untersuchungen der Pankreasgang dargestellt, bei 42 Patienten konnte in der Nachbeobachtung keine Pankreatitis nachgewiesen werden. Vier Patienten entwickelten eine Post-ERCP-Pankreatitis. Somit lag die Inzidenz einer Post-ERCP-Pankreatitis nach Kontrastierung des Pankreasgangsystems bei 8,7%.

Von den fünf Patienten mit PEP hatten vier (80%) eine Kontrastierung des Pankreasganges während der ERCP erhalten. Damit bestätigt sich der von anderen Autoren beschriebene Zusammenhang zwischen der Kontrastierung des Pankreasgangs und der Pankreatitis.

Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten, die eine PEP entwickelten, ist trotz des großen Essener Kollektivs eine weiterführende Aussage zu begünstigenden Faktoren im Kindesalter nicht abzuleiten. Dies steht im Einklang mit einer retrospektiven Literaturstudie von Iqbal et al., in der eine therapeutische ERCP als einziger signifikanter Risikofaktor für die Entstehung einer Pankreatitis nach ERCP im Kindesalter genannt wurde (Iqbal et al., 2009).

5.6.3 Cholangitis

Als eine weitere ERCP-assoziierte Komplikation wurde eine Cholangitis identifiziert. Sie ist sowohl nach pädiatrischer als auch adulter ERCP selten und nach ca. 1% der therapeutischen ERCP zu beobachten (Kielsing et al., 2015; Freeman et al., 1996; Masci et al., 2001; Vandervoort et al., 2002).

In unserer Kohorte entwickelte nur ein Patient eine Cholangitis nach ERCP (0,8%). Bekannte Risikofaktoren für das Entwickeln einer Cholangitis nach ERCP im Erwachsenenalter sind maligne Strikturen, eine endoskopische Stenteinlage, das

Vorliegen einer primär sklerosierenden Cholangitis, eine inkomplette Drainage bei Strikturen und eine Immunsuppression (Freeman et al., 1996; Andriulli et al., 2007; Ong et al., 2005; Vandervoort et al., 2002).

Bei dem einzigen Patient in unserem Kollektiv, der nach ERCP eine Cholangitis entwickelte, wurden die Gallenwege kontrastiert. Grundsätzlich ist eine mögliche Ätiologie der Cholangitis eine Keimaszension mit dem injizierten Kontrastmittel.

Da der Patient jedoch an einer Gallengangsstenose litt, ist eine Keimaszension in die intrahepatischen Gallenwege über die Kontrastierung wenig wahrscheinlich.

Andere in der Literatur genannte Komplikationen einer ERCP wurden in unserem Patientenkollektiv nicht beobachtet. Weitere in Studien beschriebene -aber selten vorkommende- Komplikationen sind beispielweise Infektionen (z.B. Cholezystitis, Sepsis durch Pankreatitis und Cholangitis oder duodenale und ösophageale Perforation (Vegting et al., 2009; Fox et al., 2000; Halvorson et al., 2013; Brown et al., 1993; Paris et al., 2010; Andriulli et al., 2007)).

6. Zusammenfassung

Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) ist ein minimal invasives Verfahren, welches in der Diagnostik und Therapie biliärer und pankreatischer Beschwerden angewendet wird. Im Erwachsenenalter stellt sie eine gut beschriebene und sichere Standardmethode dar, im Kindesalter ist sie jedoch bis dato wenig untersucht.

Mit dem Ziel, die Charakteristika und Sicherheit der ERCP im Kindes- und insbesondere im Säuglingsalter darzustellen, wurde ein retrospektiv angelegtes Register ausgewertet. Dazu wurden alle Patienten erfasst, die im Zeitraum von 2002 bis 2012 einer ERCP in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie am Universitätsklinikum Essen unterzogen wurden und zum Untersuchungszeitpunkt jünger als 18 Jahre alt waren.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen die Relevanz der Untersuchung im Kindesalter, die sie in der diagnostischen Abklärung unklarer Gallengangs- und Leberbeschwerden hat, insbesondere bei Verdacht auf eine Gallengangsatresie.

Diese stellt in unserem Kollektiv zusammen mit der Anastomosenstenose nach Lebertransplantation die häufigste Diagnose nach ERCP dar. Diese Verteilung ist auf die Expertise des Leberzentrums Essen zurückzuführen. Zudem konnte gezeigt werden, dass eine ERCP im Kindesalter nicht mit einer höheren Komplikationsrate einhergeht und die Erfolgsrate vergleichbar ist mit der im Erwachsenenalter.

Dennoch ist es wichtig, den invasiven Charakter der Untersuchung und die Möglichkeit von Komplikationen, insbesondere nach therapeutischen Manövern, zu kennen. In unserer Studie zeigte sich nach der Durchführung einer Sphinkterotomie ein erhöhtes Blutungsrisiko. Jedoch bleiben die kumulative Komplikationsrate und die resultierende Morbidität gering, was die ERCP zu einer sicheren und effektiven Untersuchung sowohl im Säuglings- als auch Kindesalter macht.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die ERCP einen hohen Stellenwert in der Abklärung von Gallen- und Pankreasbeschwerden im Kindesalter aufweist und einen Vorteil gegenüber anderen Untersuchungen in der gleichzeitigen therapeutischen und diagnostischen Potenz besitzt. Unsere Daten zeigen darüber hinaus die hohe Ergebnisqualität sowie die Sicherheit der Anwendung in der Hand eines erfahrenen Behandlungsteams.

7. Literaturverzeichnis

1. Aabakken L., Aagenaes I., Sanengen T., Aasen S., Emblem R., Bjornland K. (2009): Utility of ERCP in neonatal and infant cholestasis. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques* 19, 431-436.
2. Agarwal J., Reddy D.N., Talukdar R., Lakhtakia S., Ramchandani M., Tandan M., Gupta R., Pratap N., Rao G. (2014): ERCP in the management of pancreatic diseases in children. *Gastrointestinal endoscopy* 79, 271-278.
3. Andriulli A., Loperfido S., Napolitano G., Niro G., Valvano M.R., Spirito F., Pilotto A., Forlano R. (2007): Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *The American journal of gastroenterology* 102, 1781-1788.
4. Arcement C.M., Meza M.P., Arumanla S., Towbin R.B. (2001): MRCP in the evaluation of pancreaticobiliary disease in children. *Pediatric radiology* 31, 92-97.
5. Baumann U., Ballauff A. (2002): Gallengangsatresie. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 150, 27-33.
6. Berkeley, Limketkai, Chandrasekhara V., Kalloo A.N., Okolo III P.I. (2013): Comparison of performance and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography across pediatric age groups. *Digestive diseases and sciences* 58, 2653-2660.
7. Brown C.W., Werlin S.L., Geenen J.E., Schmalz M. (1993): The diagnostic and therapeutic role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 17, 19-23.
8. Brown K.O., Goldschmiedt M. (1994): Endoscopic therapy of biliary and pancreatic disorders in children. *Endoscopy* 26, 719-723.
9. Buckley A., Connon J. (1990): The role of ERCP in children and adolescents. *Gastrointestinal endoscopy* 36, 369-372.
10. Chen J., Cui Y., Li C. (2005): Diagnostic and therapeutic value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for biliary complications after liver transplantation: report of 12 cases. *Academic journal of the first medical college of PLA* 25, 610-612.

11. Cheng C.-L., Sherman S., Watkins J.L., Barnett J., Freeman M., Geenen J., Ryan M., Parker H., Frakes J.T., Fogel E.L., Silverman W.B., Dua K.S., Aliperti G., Yakshe P., Uzer M., Jones W., Goff J., Lazzell-Pannell L., Rashdan A., Temkit M.h., Lehman G.A. (2006): Risk Factors for Post-ERCP Pancreatitis: A Prospective Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 101, 139-147.
12. Cheng C.L., Fogel E.L., Sherman S., McHenry L., Watkins J.L., Croffie J.M., Gupta S.K., Fitzgerald J.F., Lazzell-Pannell L., Schmidt S., Lehman G.A. (2005): Diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children: a large series report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 41, 445-453.
13. Christensen M., Matzen P., Schulze S., Rosenberg J. (2004): Complications of ERCP: a prospective study. *Gastrointestinal endoscopy* 60, 721-731.
14. Cotton P.B., Laage N.J. (1982): Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children. *Arch Dis Child* 57, 131-136.
15. Cotton P.B., Leung J.W. (2015): ERCP: The Fundamentals: 2. Ed. Oxford: John Wiley & Sons.
16. Dancygier H. (2013): *Klinische Hepatologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.
17. Darge K., Anupindi S. (2009): Pancreatitis and the role of US, MRCP and ERCP. *Pediatric radiology* 39, 153-157.
18. Deans G., Sedman P., Martin D., Royston C., Leow C., Thomas W., Brough W. (1997): Are complications of endoscopic sphincterotomy age related? *Gut* 41, 545-548.
19. Dechêne A., Kodde C., Kathemann S., Treckmann J., Lainka E., Paul A., Gerken G., Feldstein A.E., Hoyer P.F., Canbay A. (2015): Endoscopic treatment of pediatric post-transplant biliary complications is safe and effective. *Digestive Endoscopy* 27, 505-511.
20. Derkx H., Huibregtse K., Taminiau J. (1994a): The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in cholestatic infants. *Endoscopy* 26, 724-728.

21. DiSario J.A., Freeman M.L., Bjorkman D.J., MacMathuna P., Petersen B.T., Jaffe P.E., Morales T.G., Hixson L.J., Sherman S., Lehman G.A. (2004): Endoscopic balloon dilation compared with sphincterotomy for extraction of bile duct stones. *Gastroenterology* 127, 1291-1299.
22. Dua K., Miranda A., Santharam R., Ramanujam S., Werlin S. (2008): ERCP in the evaluation of abdominal pain in children. *Gastrointestinal endoscopy* 68, 1081-1085.
23. Enestvedt B.K., Tofani C., Lee D.Y., Abraham M., Shah P., Chandrasekhara V., Ginsberg G.G., Long W., Ahmad N., Jaffe D.L. (2013): Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the pediatric population is safe and efficacious. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 57, 649-654.
24. Ferreira L.E., Baron T.H. (2007): Post-sphincterotomy bleeding: who, what, when, and how. *The American journal of gastroenterology* 102, 2850-2858.
25. Fox V.L., Werlin S.L., Heyman M.B. (2000): Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 30, 335-342.
26. Freeman M.L., DiSario J.A., Nelson D.B., Fennerty M.B., Lee J.G., Bjorkman D.J., Overby C.S., Aas J., Ryan M.E., Bochna G.S. (2001): Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointestinal endoscopy* 54, 425-434.
27. Freeman M.L., Nelson D.B., Sherman S., Haber G.B., Herman M.E., Dorsher P.J., Moore J.P., Fennerty M.B., Ryan M.E., Shaw M.J. (1996): Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *New England Journal of Medicine* 335, 909-919.
28. Fujita N., Maguchi H., Komatsu Y., Yasuda I., Hasebe O., Igarashi Y., Murakami A., Mukai H., Fujii T., Yamao K. (2003): Endoscopic sphincterotomy and endoscopic papillary balloon dilatation for bile duct stones: A prospective randomized controlled multicenter trial. *Gastrointestinal endoscopy* 57, 151-155.
29. Giefer M.J., Kozarek R.A. (2015): Technical outcomes and complications of pediatric ERCP. *Surgical endoscopy* 29, 3543-3550.
30. Guelrud M. (2014): ERCP in Children. In: Cotton P.B., Leung J.W. (Eds.) *ERCP: The Fundamentals*. 2. Ed. S. 341-368. Oxford: John Wiley & Sons.

31. Halvorson L., Halsey K., Darwin P., Goldberg E. (2013): The safety and efficacy of therapeutic ERCP in the pediatric population performed by adult gastroenterologists. *Digestive diseases and sciences* 58, 3611-3619.
32. Iinuma Y., Narisawa R., Iwafuchi M., Uchiyama M., Naito M., Yagi M., Kanada S., Otaki M., Yamazaki S., Honma T. (2000): The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in infants with cholestasis. *Journal of pediatric surgery* 35, 545-549.
33. Iqbal C.W., Baron T.H., Moir C.R., Ishitani M.B. (2009): Post-ERCP pancreatitis in pediatric patients. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 49, 430-434.
34. Issa H., Al-Haddad A., Al-Salem A.H. (2007): Diagnostic and therapeutic ERCP in the pediatric age group. *Pediatric surgery international* 23, 111-116.
35. Keil R., Snajdauf J., Rygl M., Pycha K., Kotalova R., Drabek J., Stovicek J., Procke M. (2010): Diagnostic efficacy of ERCP in cholestatic infants and neonates - a retrospective study on a large series. *Endoscopy* 42, 121-126.
36. Keymling M., Kohler B.M., Lübke H.J. (2013): *Das ERCP-Buch; Lehrbuch und Atlas*. Stuttgart, New York: Thieme.
37. Kieling C.O., Hallal C., Spessato C.O., Ribeiro L.M., Breyer H., Goldani H.A., Maguilnik I. (2015): Changing pattern of indications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children and adolescents: a twelve-year experience. *World Journal of Pediatrics* 11, 154-159.
38. Kim H., Kim M., Kim D., Lee H., Myung S., Yoo K., Park E., Lim B., Seo D., Lee S. (1999): Endoscopic hemostasis in sphincterotomy-induced hemorrhage: its efficacy and safety. *Endoscopy* 31, 431-436.
39. Lammert F., Neubrand M., Bittner R., Feussner H., Greiner L., Hagenmüller F., Kiehne K., Ludwig K., Neuhaus H., Paumgartner G. (2007): S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie zur Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen AWMF-Register-Nr. 021/008. *Z Gastroenterol* 45, 971-1001.
40. Lang T. (2003): *Krankheiten der extrahepatischen Gallenwege*. In: Hoffmann, G.F., Lentze, M.J., Spranger, J., Zepp, F. (Eds.) *Pädiatrie*. 4. Ed. S. 966-976. Heidelberg, Berlin, New York: Springer

41. Leung J.W., Chan F.K., Sung J.J., Chung S.S. (1995): Endoscopic sphincterotomy-induced hemorrhage: a study of risk factors and the role of epinephrine injection. *Gastrointestinal endoscopy* 42, 550-554.
42. Loperfido S., Angelini G., Benedetti G., Chilovi F., Costan F., De Berardinis F., De Bernardin M., Ederle A., Fina P., Fratton A. (1998): Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointestinal endoscopy* 48, 1-10.
43. Masci E., Toti G., Mariani A., Curioni S., Lomazzi A., Dinelli M., Minoli G., Crosta C., Comin U., Fertitta A. (2001): Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *The American journal of gastroenterology* 96, 417-423.
44. Mehta S., Pavone E., Barkun J., Bouchard S., Barkun A. (1998): Predictors of post-ERCP complications in patients with suspected choledocholithiasis. *Endoscopy* 30, 457-463.
45. Mitchell S., Wilkinson M. (1994): The role of ERCP in the diagnosis of neonatal conjugated hyperbilirubinemia. *Gastrointest. Endosc.* 40, A55.
46. Ong T.-Z., Khor J.-L., Selamat D.-S., Yeoh K.-G., Ho K.-Y. (2005): Complications of endoscopic retrograde cholangiography in the post-MRCP era: a tertiary center experience. *World journal of gastroenterology: WJG* 11, 5209-5212.
47. Pant C., Sferra T.J., Barth B.A., Deshpande A., Minocha A., Qureshi W.A., Olyae M., Anderson M.P. (2014): Trends in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Children Within the United States, 2000–2009. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 59, 57-60.
48. Paris C., Bejjani J., Beaunoyer M., Ouimet A. (2010): Endoscopic retrograde cholangiopancreatography is useful and safe in children. *Journal of pediatric surgery* 45, 938-942.
49. Pfau P.R., Chelimsky G.G., Kinnard M.F., Sivak Jr M.V., Wong R.C., Isenberg G.A., Gurumurthy P., Chak A. (2002): Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children and adolescents. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 35, 619-623.
50. Rebensburg S., Neuhaus H. (2002): Endoskopische Diagnostik und Therapie benigner Pankreaserkrankungen. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) für die Durchführung endoskopischer Untersuchungen 3, 177-197.

51. Reinshagen K., Müldner A., Manegold B., Kähler G. (2006): Efficacy of ERCP in infancy and childhood. *Klinische Pädiatrie* 219, 271-276.
52. Riemann J.F., Fischbach W., Galle P.R., Mössner J. (2008): *Gastroenterologie: das Referenzwerk für Klinik und Praxis. Band 2. Leber, Galle, Pankreas.* Stuttgart, New York: Thieme.
53. Riemann J.F., Neuhaus H. (2000): *Interventional Endoscopy in Hepatology.* Dordrecht, Boston, London: Kluwer.; s. bes. S. 60.
54. Rocca R., Castellino F., Daperno M., Masoero G., Sostegni R., Ercole E., Lavagna A., Barbera C., Canavese F., Pera A. (2005): Therapeutic ERCP in paediatric patients. *Dig Liver Dis* 37, 357-362.
55. Rodeck B., Zimmer K.-P. (2013): *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung.* Heidelberg, Berlin, New York: Springer.; s. bes. S. 537.
56. Saito T., Terui K., Mitsunaga T., Nakata M., Kuriyama Y., Higashimoto Y., Kouchi K., Onuma N., Takahashi H., Yoshida H. (2014): Role of pediatric endoscopic retrograde cholangiopancreatography in an era stressing less-invasive imaging modalities. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 59, 204-209.
57. Tammaro S., Caruso R., Pallone F., Monteleone G. (2012): Post-endoscopic retrograde cholangio-pancreatography pancreatitis: Is time for a new preventive approach? *World journal of gastroenterology: WJG* 18, 4635-4638.
58. Teng R., Yokohata K., Utsunomiya N., Takahata S., Nabae T., Tanaka M. (2000): Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in infants and children. *Journal of gastroenterology* 35, 39-42.
59. Troendle D.M., Barth B.A. (2013): ERCP can be safely and effectively performed by a pediatric gastroenterologist for choledocholithiasis in a pediatric facility. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 57, 655-658.
60. Vandervoort J., Soetikno R.M., Tham T.C., Wong R.C., Ferrari A.P., Montes H., Roston A.D., Slivka A., Lichtenstein D.R., Ruyman F.W. (2002): Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointestinal endoscopy* 56, 652-656.

61. Varadarajulu S., Wilcox C.M., Hawes R.H., Cotton P.B. (2004): Technical outcomes and complications of ERCP in children. *Gastrointestinal endoscopy* 60, 367-371.
62. Vegting I.L., Tabbers M.M., Taminiau J.A., Aronson D.C., Benninga M.A., Rauws E.A. (2009): Is endoscopic retrograde cholangiopancreatography valuable and safe in children of all ages? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 48, 66-71.
63. Vlavianos P., Chopra K., Mandalia S., Anderson M., Thompson J., Westaby D. (2003): Endoscopic balloon dilatation versus endoscopic sphincterotomy for the removal of bile duct stones: a prospective randomised trial. *Gut* 52, 1165-1169.
64. Wilkinson M.L., Mieli-Vergani G., Ball C., Portmann B., Mowat A.P. (1991): Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in infantile cholestasis. *Archives of disease in childhood* 66, 121-123.
65. Williams E., Taylor S., Fairclough P., Hamlyn A., Logan R., Martin D., Riley S., Veitch P., Wilkinson M., Williamson P. (2007): Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy* 39, 793-801.
66. Woods K.E., Willingham F.F. (2010): Endoscopic retrograde cholangiopancreatography associated pancreatitis: A 15-year review. *World journal of gastrointestinal endoscopy* 2, 165.
67. Wyllie R., Hyams J.S. (2010): *Pediatric gastrointestinal and liver disease*. 5. Ed. Amsterdam: Elsevier.
68. Zhou W., Li Y., Zhang Q., Li X., Meng W., Zhang L., Zhang H., Zhu K., Zhu X. (2011): Risk factors for postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a retrospective analysis of 7,168 cases. *Pancreatology* 11, 399-405.

8. Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

ADPKD	Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung
AP	Alkalische Phosphatase
BRIC	Benigne rekurrende intrahepatische Cholestase
cGy	centiGray
DHC	Ductus hepatocholedochus
EBA	kongenitale extrahepatische Gallengangsatresie
EPT	Endoskopische Papillotomie
ERC	Endoskopisch retrograde Cholangiographie
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ERP	Endoskopisch retrograde Pankreatikographie
EUS	Endoskopischer Ultraschall
EST	Endoskopische Sphinkterotomie
HUS	Hämolytisch - urämisches Syndrom
ITBL	Ischämie-typische Gallenwegsläsion (Ischemic-type biliary lesion)
kV	Kilovolt
LTX	Lebertransplantation
PEP	Post-ERCP-Pankreatitis
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PTBS	Gallenwegsstenosen nach Lebertransplantation (posttransplant biliary strictures)
SSC	Sekundär sklerosierende Cholangitis
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. ERCP Normalbefund bei einem Säugling.....	11
Abbildung 2. ERCP Normalbefund bei einem Kleinkind	11
Abbildung 3. Konkrement im Ductus choledochus	16
Abbildung 4. Endoskopische Darstellung nach Entfernung des Konkrements	17
Abbildung 5. Ballondilatation bei biliärer Stenose nach Lebertransplantation	18
Abbildung 6. ERCP-Befund nach Einlage mehrerer Gallenwegsstents.....	18
Abbildung 7. ERCP-Befund bei chronischer Pankreatitis	19
Abbildung 8. ERCP-Befund bei Pankreasgangstein.....	20
Abbildung 9. Endoskopische Darstellung nach Entfernung des Pankreassteins..	20
Abbildung 10. ERCP-Befund bei Gallengangsatresie	21
Abbildung 11. ERCP-Befund bei Gallengangsatresie Typ III	22
Abbildung 12. Alters- und Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs	27
Abbildung 13. Geschlechterverteilung nach Altersgruppe	28
Abbildung 14. Verteilung der Symptome vor ERCP	30
Abbildung 15. Symptome der Patienten vor ERCP in Gruppe A	31
Abbildung 16. Symptome der Patienten vor ERCP in Gruppe B	31
Abbildung 17. Häufigkeit der durch die ERCP gestellten Diagnosen	33
Abbildung 18. Totale Anastomosenstenose bei Z.n. Lebertransplantation.....	35
Abbildung 19. Anastomosenstenose bei Budd-Chiari-Syndrom und Z.n. Lebertransplantation.....	35
Abbildung 20. ERCP-Befund bei PSC.....	36
Abbildung 21. ERCP-Befund bei fortgeschrittener PSC	36
Abbildung 22. ERCP-Befund eines biliären Cast-Syndroms	37

Abbildung 23. Endoskopische Darstellung nach Entfernung des biliären Casts...	37
Abbildung 24. Anzahl und Altersverteilung transplantierte Kinder	38
Abbildung 25. Durchgeführte Darstellung der Gangsysteme.....	40
Abbildung 26. Verteilung Sphinkterotomietyp.....	42

8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Differentialdiagnosen der Gallengangsatresie	9
Tabelle 2. Hauptindikationen der ERCP	13
Tabelle 3. Optionen endoskopischer Diagnostik und Therapie per ERCP	14
Tabelle 4. Aufteilung der Untersuchungshäufigkeit	29
Tabelle 5. Diagnosen nach ERCP	34
Tabelle 6. Mediane Bilirubinwerte vor ERCP	46
Tabelle 7. Mediane Bilirubinwerte nach ERCP	46
Tabelle 8. Mediane Cholestaseparameter vor ERCP	47
Tabelle 9. Mediane Cholestaseparameter nach ERCP	48
Tabelle 10. Mediane Pankreasenzymwerte vor ERCP	49
Tabelle 11. Mediane Pankreasenzyme nach ERCP	49

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Priv.-Doz. Dr. Alexander Dechêne für seine Unterstützung, Geduld und Betreuung während der Erstellung der Dissertation. In dieser Zeit habe ich viel Fachliches und Methodisches gelernt.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ali Canbay für die Beratung bzgl. des Themas, sowie Herrn Prof. Dr. Guido Gerken für die Möglichkeit meine Dissertation in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie am Universitätsklinikum Essen zu verfassen. Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Patrick Gerner und Prof. Dr. Peter Hoyer für die Bereitstellung der Daten in der Klinik für Kinderheilkunde II.

Ein weiterer Dank gilt meinen Freunden, die mir nicht nur bei der Erstellung der Promotion zur Seite standen, sondern auf die ich mich auch während meines Studiums stets verlassen konnte.

Mein größter Dank jedoch gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, für Ihre Unterstützung, Ihre Liebe und Zuversicht. Worte können meine Dankbarkeit nicht beschreiben.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht
enthalten.