

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie,
Infektiologie und Rheumatologie am Campus Benjamin Franklin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Pilotstudie zur retrospektiven Datenerhebung über die
Wirksamkeit, Sicherheit sowie das Outcome der modularen
Cholangioskopie mit dem SpyGlassTMDS

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Felicia Turowski

aus Berlin

Datum der Promotion: 18.09.2020

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in (siehe hierzu auch die ausführliche Anteilserklärung im Anhang der Arbeit):

- C. Bojarski & F. Turowski, Klinischer Stellenwert der modularen Cholangioskopie. *Der Gastroenterologe*. 2017;12(3):202-207.
- Turowski F, Hügler U, Dormann A, Bechtler M, Jakobs R, Gottschalk U, Nötzel E, Hartmann D, Lorenz A, Kolligs F, Veltzke-Schlieker W, Adler A, Becker O, Wiedenmann B, Bürgel N, Tröger H, Schumann M, Daum S, Siegmund B, Bojarski C. Diagnostic and therapeutic single-operator cholangiopancreatography with SpyGlassDS™: results of a multicenter retrospective cohort study. *Surgical Endoscopy*. 2018;32(9):3981-3988.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	2
Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung/ Abstract	6
1. Einleitung	9
1.1. <i>Methoden der Cholangioskopie</i>	9
1.1.1. Einführung	9
1.1.2. Mother-Baby- und Hybridcholangioskopie	10
1.1.3. Direkte Cholangioskopie	11
1.1.4. Modulare Cholangioskopie: SpyGlass™, SpyGlass™DS und PolyScope™	12
1.2. <i>Diagnostische Indikationen</i>	14
1.3. <i>Therapeutische Indikationen für die Cholangioskopie</i>	17
1.3.1. Diagnostischer Algorithmus bei der Choledocholithiasis	19
1.3.2. Therapeutischer Algorithmus bei der Choledocholithiasis	20
1.4. <i>Die modulare Cholangioskopie im DRG-System</i>	22
1.5. <i>Zielsetzung</i>	23
2. Material/ Methoden	24
2.1. <i>Patientenkollektiv</i>	24
2.2. <i>Komplikationen</i>	26
2.3. <i>Statistik</i>	26
3. Ergebnisse	27
3.1. <i>Demographie</i>	27
3.2. <i>Tumor/ diagnostische Cholangioskopie</i>	32
3.2.1. Cholangioskopie	32
<i>CI = Konfidenzintervall</i>	36
3.2.2. Biopsie	37
3.3. <i>Choledocholithiasis/ therapeutische Cholangioskopie</i>	38
3.3.1. allgemein	38
3.3.2. Steinextraktion	40
3.3.3. Nachweis der Steinfreiheit	42
3.3.4. Lithotripsie	43
3.4. <i>Komplikationen</i>	44
4. Diskussion	46
4.1. <i>Tumor</i>	46
4.1.1. Cholangioskopie	47
4.1.2. Biopsie	51
4.2. <i>Therapeutische Indikationen</i>	53
4.3. <i>Komplikationen</i>	58
4.4. <i>Limitationen</i>	59
4.5. <i>Ausblick</i>	60
5. Literaturverzeichnis	61

Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1: SpyGlass™DS</i>	14
<i>Abb. 2: Fließdiagramm Ergebnisse</i>	31
<i>Abb. 3: Vergleich der Bildqualität der Cholangioskopie-Systeme</i>	32
<i>Abb. 4: Cholangioskopisch kontrollierte EHL mit dem SpyGlass™DS</i>	38

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Alter und Geschlecht</i>	27
<i>Tabelle 2: Alters- und Geschlechtsverteilung</i>	27
<i>Tabelle 3: Anzahl der cholangioskopischen Untersuchungen pro Patient</i>	28
<i>Tabelle 4: Indikationen für die Cholangioskopie</i>	29
<i>Tabelle 5: Zugangsweg für die Cholangioskopie</i>	29
<i>Tabelle 6: Indikation diagnostische Cholangioskopie</i>	33
<i>Tabelle 7: Cholangioskopie bei Indikation Tumorverdacht</i>	34
<i>Tabelle 8: Vierfeldertafel cholangioskopischer Aspekt (Fälle</i>	36
<i>Tabelle 9: Deskriptive Statistik: cholangioskopischer Aspekt</i>	36
<i>Tabelle 10: Biopsie bei Indikation Tumorverdacht</i>	37
<i>Tabelle 11: Vierfeldertafel Biopsie (Fälle)</i>	37
<i>Tabelle 12: Deskriptive Statistik: Biopsie</i>	38
<i>Tabelle 13: Lokalisation Stein</i>	39
<i>Tabelle 14: Therapeutische Cholangioskopie</i>	40
<i>Tabelle 15: Pankreatikoskopie</i>	42
<i>Tabelle 16: Lithotripsie</i>	44
<i>Tabelle 17: Interventions-assoziierte Komplikationen</i>	45
<i>Tabelle 18: Cholangitis-Prophylaxe</i>	45

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	=	Abbildung
AIDS	=	engl. acquired immune deficiency syndrome
AIP	=	Autoimmunpankreatitis
bzw.	=	beziehungsweise
CCC	=	Cholangiozelluläres Karzinom (engl. cholangiocellular cancer)
CCD	=	charge-coupled device (dt. ladungsgekoppeltes Bauteil)
CDL	=	Choledocholithiasis
CI	=	Konfidenzintervall (engl. confidence intervall)
CMOS	=	engl. complementary-metal-oxide-semiconductor
DGVS	=	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DRG	=	diagnosebezogene Fallgruppen (engl. Diagnosis Related Groups)
EHL	=	Elektrohydraulische Lithotripsie
ERCP	=	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
ESWL	=	Elektrohydraulische Stoßwellenlithotripsie
IgG4-SC	=	IgG4-assoziierte sklerosierende Cholangitis
KM	=	Kontrastmittel
LED	=	engl. light-emitting diode
MRCP	=	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	=	Magnetresonanz-Tomographie
NBI	=	Schmalband-Bildgebung (engl. narrow-band-imaging)
OP	=	Operation
PSC	=	Primär sklerosierende Cholangitis
PTC	=	Perkutane transhepatische Cholangiographie
SSC	=	Sekundär sklerosierende Cholangitis
vgl.	=	vergleiche

Zusammenfassung

Einleitung

Evaluation der diagnostischen Einsatzmöglichkeiten und des therapeutischen Nutzens der modularen Cholangiopankreatikoskopie mit dem SpyGlass™DS.

Methoden

In einer retrospektiven, multizentrischen Studie wurden alle Untersuchungen mit dem SpyGlass™DS, die an den teilnehmenden Zentren im Zeitraum von November 2015 bis Januar 2017 durchgeführt wurden, analysiert. Die Indikationen, die Treffgenauigkeit der cholangioskopisch gestützten Gewebeentnahmen, das Management der Steinextraktion im Rahmen der Choledocholithiasis sowie die Komplikationsrate wurden evaluiert. Die Nachbeobachtungszeit betrug 4.2 Monate.

Ergebnisse

250 Untersuchungen bei 206 Patienten wurden in die Analyse einbezogen. Indikationen zur Cholangiopankreatikoskopie umfassten das Management von Gallengangsteinen (n=132), Gallengangstenosen (n=93), kombinierte Störungen mit Steinen und Gangstenosen (n=24) und Gallengangleckage (n=1). Von 117 Fällen, bei denen malignitätssuspekte Läsionen zu beurteilen waren, konnten 99 Fälle als benigne (n=55) bzw. maligne (n=44) gewertet werden mit einer Sensitivität von 95.5 % und einer Spezifität von 94.5 %. Hinsichtlich cholangioskopisch gestützter Gewebeentnahmen ergab sich eine Sensitivität von 57.7% bei einer Spezifität von 100 %. Bei 107 Untersuchungen konnten in 91.1 % der Fälle Konkremente im Gangsystem visualisiert und mit durchschnittlich 3 Interventionen (1-6) eine vollständige Steinfreiheit erreicht werden. In 75 Fällen kam eine Lithotripsie zur Anwendung, die in 71 Fällen (95 %) erfolgreich war. Bei 4 von 45 Patienten (8.9 %) war eine Cholezystektomie mit chirurgischer Gangrevision notwendig. Komplikationen traten bei 33 von 250 Patienten auf (13.2 %), davon bei einem Patienten eine schwere Komplikation (0.4 %). Nach periinterventioneller Applikation einer antibiotischen Prophylaxe kam es in 1 % der Fälle (n=102) zu einer Cholangitis, während eine Cholangitis in 12.8 % der Fälle auftrat (n=148), die keine antibiotische Prophylaxe erhalten hatten (p<0.001).

Schlussfolgerung

Die modulare Cholangioskopie mit dem SpyGlass™DS ist zu einem neuen Standard in der Diagnostik von dignitätsunklaren Läsionen im Gallengangsystem und in der Therapie von großen Gallengangkonkrementen geworden. Die diagnostische Ausbeute von cholangioskopisch gestützten Biopsien konnte eine definitive Diagnosestellung in den meisten Fällen erleichtern und muss durch standardisierte Biopsieprotokolle noch verbessert werden. Interventionen mit dem SpyGlass™DS erlaubten die Extraktion großer Gallengangkonkremente unter direkter Sicht mittels Lithotripsie-Verfahren. Die Komplikationsrate von 13.2 % konnte durch eine periinterventionelle antibiotische Einmalgabe deutlich gesenkt werden.

Abstract

Background and aims

Evaluation of the usefulness and diagnostic and therapeutic outcome of the single-operator cholangiopancreatography (SOC) with SpyGlass™DS.

Methods

In a retrospective multi-center study between November 2015 and January 2017, SpyGlass™DS procedures were analyzed in participating centers. Indications, accuracy of SOC-guided biopsies, management of large bile duct stones and complications were analyzed. Follow-up was 4.2 months.

Results

Two hundred and six patients out of 250 examinations were evaluated. Indications were biliary stones (n=132), bile duct stenosis (n=93), stones and stenosis combined (n=24) and bile duct leakage (n=1). Of the 117 cases which were suspicious of malignancy, in 99 cases the lesion could be stratified into benign (n=55) or malignant (n=44) indicating a sensitivity of 95.5% and a specificity of 94.5 % for the indication tumor. SOC-guided biopsies revealed a sensitivity of 57.7 % with a specificity of 100 %. In 107 examinations, biliary stones were visualized and could be completely removed in 91.1 % with a need of 3 procedures (range 1-6) to achieve final stone clearance. In 75 cases lithotripsy was performed and was successful in 71 cases (95 %). Four out of 45 patients (8.9 %) underwent cholecystectomy with surgical bile duct revision as a final therapy. Adverse Event occurred in 33/250 patients (13.2 %) and Serious Adverse Event occurred in 1/250 patients (0.4 %). Cholangitis was 1 % (n=102) after peri-interventional administration of antibiotics and 12.8 % (n=148) without antibiotic prophylaxis (p<0.001).

Conclusions

SOC with SpyGlass™DS became a new standard for the diagnosis of indefinite biliary lesions and therapy of large bile duct stones. The diagnostic yield of SOC-guided biopsies facilitated a definite diagnosis in most cases and should be improved by standardized biopsy protocols. SOC-guided interventions allowed removal of large biliary stones by SOC-guided lithotripsy. The complication rate of 13.2 % can be considerably reduced by use of a single-shot antibiotic treatment.

1. Einleitung

1.1. Methoden der Cholangioskopie

1.1.1. Einführung

Bereits seit den 1940er Jahren als intraoperatives bildgebendes Verfahren bekannt, wurde 1976 erstmals die Cholangioskopie mit peroralem Zugangsweg durchgeführt¹. Seitdem sind verschiedene perorale Cholangioskopie-Systeme entwickelt worden, die hinsichtlich der jeweiligen diagnostischen und therapeutischen Fragestellungen Vor- und Nachteile bieten. Im Rahmen eines transhepatischen Zugangsweges kann die Cholangioskopie auch perkutan im Rahmen einer so genannten perkutanen transhepatischen Cholangiographie (PTC) erfolgen. Zur Behandlung einer Choledocholithiasis (CDL) können cholangioskopisch gestützt und unter Zuhilfenahme der Lithotripsie große Gallengangsteine entfernt werden.

Nach drei Grundprinzipien kann während einer endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder PTC die endoskopische Darstellung der Gallenwege erfolgen: Das am weitesten verbreitete Prinzip ist die so genannte Mother-Baby-Cholangioskopie, die als indirektes Cholangioskopie-Verfahren entwickelt wurde. Dabei wird das Endoskop über den Arbeitskanal eines Duodenoskopes in das Gallengangsystem eingeführt. Die so genannten Single-Operator-Systeme SpyGlass™-Cholangioskop und dessen Nachfolgeversion SpyGlass™DS (Boston Scientific, MA, USA) sowie PolyScope™ der Firma PolyDiagnost GmbH (Hallbergmoos, Deutschland) sind als modulare Systeme die bisher neueste Entwicklung auf dem Gebiet der Cholangioskopie. Die Verfahren differieren in der erforderlichen Anzahl der Untersucher, der Bildentstehung und -qualität sowie der Handhabung und Manövrierbarkeit, insbesondere während der initialen Sondierung der Gallenwege über die Papilla Vateri. Dadurch eignen sich die einzelnen Verfahren unterschiedlich gut für die jeweiligen diagnostischen oder therapeutischen Fragestellungen. Grundsätzlich versuchte man über einen schmalen Durchmesser der Endoskope eine verbesserte Manövrierbarkeit innerhalb des Gangsystems zu erreichen - zu Lasten eines schmalen Arbeitskanals².

1.1.2. Mother-Baby- und Hybridcholangioskopie

Bereits 1941 wurde ein Cholangioskopie-Verfahren zur rein intraoperativen Anwendung entwickelt. Ab Anfang der 1970iger Jahre folgte die Entwicklung der Mother-Baby-Systeme, die mit einer Fiberglasoptik als optische Komponente ausgestattet sind. Im Rahmen einer ERCP wird hierbei nach Sphinkterotomie das eigentliche Cholangioskop („Baby“) über den Arbeitskanal des therapeutischen Duodenoskops („Mother“) in das pankreatikobiliäre Gangsystem eingeführt. Im Verlauf wurde diese Methode auch als Videocholangioskopie-Verfahren weiterentwickelt. Heutzutage stehen hochauflösende Videocholangioskope von den meisten Endoskop-Herstellern zur Verfügung, in der täglichen klinischen Praxis sind diese Geräte jedoch nicht weit verbreitet. Die Mother-Baby-Systeme werden von zwei versierten Untersuchern geführt und sind aufgrund zweier separater Bildprozessoren und Lichtquellen sowie erhöhter Anfälligkeit für Faserbrüche und Gerätedefekte darüber hinaus kostenaufwendig²⁻⁴. Insbesondere durch die Bewegung des Albarranhebels kann es leicht zur Beschädigung des Baby-Endoskops kommen. Über den separaten Arbeitskanal des Cholangioskops sind therapeutische Interventionen möglich. Allerdings sind im Baby-Cholangioskop in aller Regel keine separaten Spülkanäle integriert⁵.

Eine Variante der Videocholangioskopie stellen die so genannten Hybridcholangioskope dar. Während bei den elektronischen Baby-Cholangioskopen der CCD (charge-coupled device)-Chip als Ort der Bilderzeugung in der Endoskopspitze integriert ist, liegt dieser bei den Hybridcholangioskopen im Kontrollbereich des Geräts. Hierbei wird das Bild zunächst über Glasfasern zum CCD-Chip geleitet und dort zu einem Videosignal verarbeitet. Dadurch kommt es während des Untersuchungsablaufs nicht zur Irritation und Beschädigung im Bereich der Cholangioskopspitze. Allerdings bleibt die Bildqualität der Hybridcholangioskope derjenigen der Videocholangioskope mit hochauflösender CCD-Technik an der Endoskopspitze unterlegen⁴. Hybridcholangioskope haben derzeit in der klinischen Routine keinen Stellenwert.

1.1.3. Direkte Cholangioskopie

Eine sehr gute Bildqualität zeichnet die direkte Videocholangioskopie aus, bei der ultradünne und in der klinischen Routine regelmäßig eingesetzte Gastroskope direkt über die Papilla vateri in die Gallengänge eingeführt werden. Ursprünglich wurden diese Endoskope für Untersuchungen bei pädiatrischen Patienten und für die transnasale Applikation entwickelt und bieten den Vorteil, dass sie von einem Untersucher allein bedient werden können. Während bei den SpyGlass™-Systemen eine zusätzliche separate Endoskopieeinheit benötigt wird, ist für die Nutzung der direkten Cholangioskopie kein zusätzlicher Prozessor notwendig. Die Methode wurde erstmals 1977 beschrieben und kann mangels eines stabilisierenden Duodenoskops technisch aufwendiger sein⁶.

Der Durchmesser eines nicht dilatierten Gallenganges liegt bei gesunden Patienten bei $< 6 \text{ mm}$ ⁷. Da der äußere Durchmesser der ultradünnen Endoskope jedoch zwischen 5,0 - 5,9 mm liegt, ist das Einführen des Endoskops über die Papille kompliziert und eine Sphinkterotomie notwendige Voraussetzung⁸. Um das initiale Einführen des Cholangioskops zu vereinfachen, wurden eine Reihe weiterer Techniken entwickelt, die unter Zuhilfenahme von endoskopischem Zubehör wie Führungsdrähten und Ballonkathetern hilfreich sein können, um das Endoskop intraduktal sicher zu platzieren. Die heutzutage kommerziell erhältlichen transnasalen Cholangioskope verfügen über einen vergleichsweise weiten Arbeitskanal (Durchmesser ca. 2 mm), sodass im Vergleich zu anderen cholangioskopischen Verfahren eine größere Auswahl endoskopischen Zubehörs verwendet werden kann. So ist bei der direkten Cholangioskopie für die Therapie prämaligner oder in der palliativen Therapie maligner Läsionen bereits die Anwendung ablativer Verfahren wie der Argon-Plasma-Koagulation, der Brachytherapie sowie der photodynamischen Therapie möglich^{9,10}. Größere Biopsiezangen können die cholangioskopisch gestützte Biopsieentnahme erleichtern und die diagnostische Ausbeute erhöhen. Ballonkatheter und Extraktionskörbe können bei der Gangsanierung bei komplizierter CDL ebenso eingesetzt werden wie Lithotripsie-Sonden. Separate Spülkanäle ermöglichen interventionsbegleitend eine kontinuierliche Spülung mit isotonischer Kochsalzlösung¹¹.

Zusätzlich zur exzellenten Bildqualität moderner hochauflösender Videoendoskope

lassen sich farbunterstützende Verfahren wie beispielsweise das narrow-band-imaging (NBI) zur Charakterisierung von Gallengängläsionen nutzen. Generell können digitale chromoendoskopische Verfahren dazu beitragen, zwischen entzündlichen und prä-malignen oder malignen Läsionen zu unterscheiden. Größere Studien zum diagnostischen Zugewinn durch klassische oder digitale Chromoendoskopie am Gallengang liegen jedoch nicht vor. Als wegweisende Befunde gelten abnorme Neovaskularisationen, die ein Hinweis auf das Vorliegen von Neoplasien wie das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) sein können^{12,13}.

Das Prinzip der klassischen Chromoendoskopie basiert auf der intraduktalen Applikation von Farbstoffen zur Visualisierung neoplastisch oder entzündlich verändertem Gewebe. So gab es in den letzten Jahren erste Studien zur Chromocholangioskopie, bei der mit Methylenblau die Schleimhaut des Gallengangs gefärbt wird¹⁴. Hoffman et al. stellten im Jahr 2008 erstmals eine Studie vor, bei der anhand der Chromocholangioskopie mit einem fiberoptischen Mother-Baby-System (Pentax FCP-9P; Pentax, Hamburg, Deutschland) charakteristische Schleimhautveränderungen im Gallengang identifiziert werden konnten¹⁵.

1.1.4. Modulare Cholangioskopie: SpyGlass™, SpyGlass™DS und PolyScope™

Im Jahr 2007 erfolgte die Markteinführung der ersten SpyGlass™-Generation (Boston Scientific, MA, USA). Dieses modulare Cholangioskop wird am Duodenoskop fixiert und erfordert somit in aller Regel nur einen Untersucher. Derzeit ist in Deutschland ein weiteres modulares System für die Cholangioskopie zugelassen (PolyScope™, Fa. Polydiagnost, Hallbergmoos, Deutschland, s.u.).

Das PolyScope™ hat einen äußeren Durchmesser von 3,3 mm und wird nach dem Prinzip der Mother-Baby-Systeme über den Arbeitskanal des Duodenoskopes eingeführt. Es verfügt seinerseits über vier Kanäle: In einem 0,9 mm breiten Kanal ist das Kernstück, ein fragiles fiberoptisches System mit 6.000 Pixeln Bildauflösung und einem Durchmesser von 0,77 mm, integriert. Die parallel angeordneten Glasfasern werden von Lichtfasern umgeben⁵. Zwei weitere Kanäle gewährleisten durch Flüssigkeitszufuhr (Spülung über Spülpumpe) und Absaugen von Flüssigkeit, Mukus

und Detritus eine freie Sicht auf die Schleimhaut des Gallen- bzw. Pankreasgangs. Der vierte Kanal fungiert als Arbeitskanal, über den sich zusätzliche Geräte wie die SpyBite™, eine Biopsiezange von 0,9 mm Durchmesser, zur Gewinnung cholangioskopisch gestützter Biopsien bei unklaren Gallengangläsionen, einführen lassen. Auch für Lithotripsie-Sonden zur Laser- oder elektrohydraulischen Lithotripsie (EHL) im Rahmen einer komplizierten CDL reicht der Durchmesser von 1,2 mm aus¹⁶. Sowohl das SpyScope™ als auch die SpyBite™ sind nicht sterilisierbar und damit nur für den einmaligen Gebrauch zugelassen. Die fiberoptische Komponente der ersten SpyGlass™-Generation hingegen lässt sich nach Gebrauch erneut verwenden⁴. Die Spitze des Cholangioskopie-Katheters verfügt über einen Abwinkelungsmechanismus in alle Richtungen. Dadurch wird im Vergleich zu den älteren Baby-Endoskopen, die nur eine zweidimensionale Steuerung erlaubten, eine deutlich verbesserte Manövrierbarkeit ermöglicht¹⁷. Auf diese Weise lassen sich mit dem Cholangioskop in Einzelfällen auch Subsegmente des Gangsystems einsehen.

Seit 2015 ist in Deutschland die zweite Geräteversion unter dem Produktnamen SpyGlass™DS verfügbar. Das System verfügt über ein Videosystem mit integriertem digitalem Complementary-metal-oxide-semiconductor (CMOS)-Sensor und erreicht hierdurch eine deutlich bessere Bildqualität aufgrund einer vierfach höheren Bildauflösung. Auch wenn der Steuerungsrahmen identisch zur Vorgängerversion ist, hat sich die Manövrierbarkeit des SpyGlass™DS verbessert und erreicht ein um 60 % vergrößertes Bild. Die optische Einheit ist im Gegensatz zur Vorgängerversion fest im SpyScope™DS-Katheter integriert, der mit 3,6 mm Durchmesser geringfügig vergrößert wurde. Die SpyBite™DS misst 1 mm und ist damit geringfügig größer als bei der Vorgängerversion. Das Cholangioskop verfügt wie die Vorgängerversion über getrennte Spül- und Aspirationskanäle, sodass während der Untersuchung eine klare Sicht gegeben ist¹⁸. Als Lichtquelle dienen zwei LED-Lichtleiter, die unabhängig und automatisch reguliert werden. Die Anwendung digitaler chromoendoskopischer Zusatzfunktionen ist hingegen nicht möglich.

Eine ähnliche Entwicklung stellt das PolyScope™ der Firma PolyDiagnost GmbH (Hallbergmoos, Deutschland) dar, mit dem die Gallengangsondierung aufgrund eines geringeren Außendurchmessers (Durchmesser: 2,67 mm) auch ohne Sphinkterotomie

möglich sein soll. Dieses System arbeitet mit einer wiederverwendbaren Fiberglasoptik, die im Vergleich zum SpyGlass™ über eine höhere Bildauflösung von 10.000 Pixeln verfügt^{19,20}.

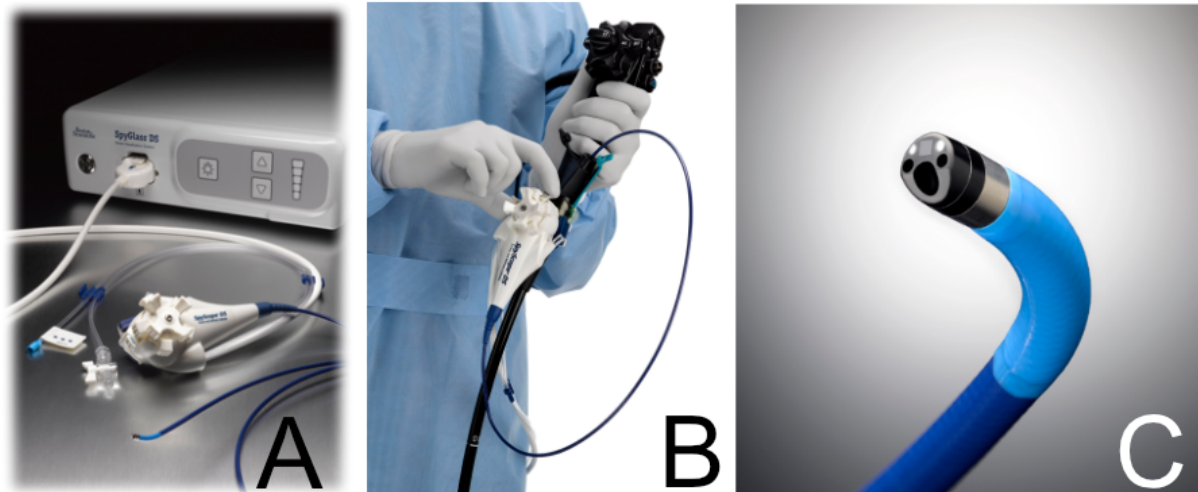


Abb.1: SpyGlass™DS¹

- Digitaler Controller des SpyGlass™DS mit SpyScope™DS (A)
- Montage des SpyScope™DS am Duodenoskop (B)
- SpyScope™DS-Katheter mit Videosensor, Arbeitskanal, 2 LED-Lichtleitern und 2 Spül- bzw. Absaugkanälen (C)

1.2. Diagnostische Indikationen

Als diagnostische Indikation für die Cholangioskopie gilt vor allem die Differenzierung und Evaluation unklarer Gallengangstenosen. Als unklar gelten hierbei Läsionen oder Raumforderungen, die sich zuvor mittels konventioneller bildgebender Verfahren nicht abschließend bewerten ließen. Als nicht-invasive diagnostische Mittel gelten hier die abdominale Sonographie, die MRT mit MRCP sowie die CT. Invasive Methoden stellen hingegen die Endosonographie sowie die ERCP mit Bürstenzytologie oder blinder, d.h. nur unter Durchleuchtung assistierter intraduktaler Biopsie dar²¹. Ätiologisch bedeutsam für maligne Neoplasien des pankreatikobiliären Gangsystems sind hier vor allem das CCC und das in den Gallengang einwachsende Pankreaskarzinom, selten auch die Gallengänge infiltrierende hepatozelluläre Karzinome.

Das CCC bleibt häufig über lange Zeit symptomlos und hat daher bei verzögerter

¹ Bildquelle: Bojarski & Turowski, 2017⁵¹

Diagnosestellung eine schlechte Prognose. Typischerweise zeigt sich ein schmerzloser Ikterus. Als Komplikation kann eine Cholangitis mit der Folge einer biliären Sepsis auftreten. Es wird zwischen intra- und extrahepatischen sowie perihilären Karzinomen differenziert, je nach Beteiligung der Hepatikusgabel bzw. des rechten oder linken Hauptgallengangs werden die Klatskin-Tumore nach der Bismuth-Klassifikation in die Typen I - IV eingeteilt²².

Es gibt verschiedene Risikofaktoren, die für die Entstehung des CCC prädestinieren. So besteht für Patienten mit einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), bei der sich entzündliche Stenosen im intra- und extrahepatischen Gallengangssystem mit typischen perlschnurartig veränderten Gallengängen entwickeln, ein Lebenszeitrisiko an einem CCC zu erkranken von 5 % - 10 %. Dabei entwickelt sich der Tumor in mehr als 50 % der Fälle in den ersten 24 Monaten nach Diagnosestellung. Für die PSC gibt es keine kausale Therapie, bei klinischen Beschwerden oder Infektzeichen wird in der Regel eine ERC durchgeführt mit Ballondilatation dominanter Stenosen. Gelegentlich wird zusätzlich vorübergehend eine Plastikdrainage zur Verbesserung des Galleflusses eingelegt. Eine Verbesserung der Prognose durch Gabe von Ursodesoxycholsäure konnte in randomisierten kontrollierten klinischen Studien nicht nachgewiesen werden²³.

Auch zystische Gallengangveränderungen wie das Caroli-Syndrom erhöhen durch chronische Entzündungen und rezidivierende Choledocholithiasis das Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms. Aus diesem Grund erfordern diese Risikogruppen im Rahmen der Früherkennung eine engmaschige Kontrolle der Gallengänge²⁴.

Das Pankreaskarzinom zeigt aufgrund spät einsetzender Symptomatik und Diagnosestellung nur eine 5-Jahres-Überlebensrate von 5 %. Mögliche Symptome können epigastrische Schmerzen mit gürtelförmiger Ausstrahlung, Gewichtsverlust sowie lehmfarbene Stühle und Ikterus bei möglicher intraduktaler Obstruktion sein²⁵.

Papillentumore sind heterogen und selten, wobei die Papillenadenome die häufigste Entität darstellen und als präkanzerogen gelten. Aufgrund der nachgewiesenen Adenom-Karzinom-Sequenz besteht die Therapie der Papillenadenome in der endoskopischen Resektion. Je nach Histologie des endoskopischen Resektates mit Beurteilung des Abtragungsrandes reicht die endoskopische Therapie aus oder muss gegebenenfalls durch Wechsel auf ein operatives Verfahren erweitert werden²⁶. Durch

endoskopische Staging-Untersuchungen kann die Therapieentscheidung beeinflusst werden, wobei die Cholangioskopie dazu dienen kann, intraduktales Wachstum zu detektieren oder auszuschließen.

Eine weitere Indikation für die Cholangioskopie stellt die Differenzierung und Evaluation von Schleimhautveränderungen im Rahmen sekundär sklerosierender Cholangitiden (SSC) dar. Hierzu zählen neben der ischämischen, der seltenen eosinophilen und der Cholangitis im Rahmen der AIDS-Infektion auch die IgG4-assoziierte sklerosierende Cholangitis (IgG4-SC)²⁷.

Über IgG4-assoziierte Erkrankungen ist derzeit noch wenig bekannt. Autoimmunpankreatitiden (AIP) machen 5 % der chronischen Pankreatitiden aus, wobei zwei Subtypen differenziert werden. Bei Vorliegen einer IgG4-SC zeigt sich der AIP Typ I häufig assoziiert mit erhöhten IgG4-Werten²⁸. Histologisch zeigt sich im Rahmen der IgG4-assoziierten Erkrankungen eine transmurale Fibrose mit starker Vermehrung von IgG4-positiven Plasmazellen. Da diese Entzündungsprozesse zu stenosierenden polypoid-hyperplastischen Gewebsvermehrungen führen können, sind die wichtigsten Differentialdiagnosen der IgG4-SC die PSC, SSC anderer Genese sowie pankreatikobiliäre Adenokarzinome. Insbesondere ausgeprägte dilatierte Gefäße in der Schleimhaut machen die cholangioskopische Differenzierung von IgG4-SC und maligner Neovaskularisation schwierig²⁹.

In der vorliegenden Arbeit werden zwei Fälle beschrieben, bei denen cholangioskopisch eine SCC diagnostisch abgeklärt werden sollte.

Die ERCP ist der Goldstandard für die Therapie von Erkrankungen des pankreatikobiliären Gangsystems. Aufgrund exzellenter bildgebender Diagnostik ist die rein diagnostische ERCP dagegen heutzutage als obsolet zu bezeichnen.

Die mit der ERCP assoziierten Komplikationen ergeben sich maßgeblich aus der Manipulation im Papillenbereich durch Sphinkterotomie bzw. Ballondilatation sowie der Insertion endoskopischer Instrumente in das Gangsystem. Die häufigsten beschriebenen Komplikationen umfassen hierbei die post-ERCP-Pankreatitis (PEP) und die ascendierende Cholangitis, die aus einer Keimbesiedelung insbesondere bei Gallenabflussstörung resultiert. Seltener kommt es zu Blutungen und Perforationen, wobei die Komplikationsrate je nach Art der Komplikation und Erfahrung des Zentrums bei 2,9 % - 11,2 % liegt³⁰⁻³².

Durch die Cholangioskopie besteht die Möglichkeit der unmittelbar visuellen Darstellung und Evaluation intraduktaler Raumforderungen. Gleichzeitig bestand die Hoffnung, dass sich die diagnostische Ausbeute der Biopsien durch die visuelle Kontrolle bei der Gewebeentnahme verbessern ließe.

Zusammenfassend ergeben sich entsprechend als Indikationen für die cholangioskopische Exploration die Dignitätseinschätzung malignomsuspekter Läsionen, die Evaluation der Tumorausbreitung im Sinne eines Stagings sowie sekundärpräventive Kontrollen bei Hochrisikopatienten.

Visuelle endoskopische Kriterien, die eine Neoplasie als eindeutig maligne klassifizieren können, sind bisher nicht abschließend definiert. Kim et al. definierten die sogenannten Tumorvenen als tumor-assoziierte unregelmäßige vaskuläre Dilatationen und Gefäßinjektionen in der Gallengangmukosa, die bei benignen Läsionen nicht vorkommen und Ausdruck einer Neovaskularisation malignen Ursprungs sein können³³. Als weitere Charakteristika maligner Läsionen wurden eine irreguläre Schleimhautoberfläche im Sinne von villösem, hyperplastischem oder nodulär exophytischem Wachstum sowie Ulzerationen beschrieben. Davon abzugrenzen sind benigne Schleimhautveränderungen mit feinem regelmäßigem Gefäßmuster und entzündlichem oder narbigem Aspekt als Ausdruck chronischer Entzündung oder mechanischer Irritation bei beispielsweise intraduktal liegender Drainage³⁴.

1.3. Therapeutische Indikationen für die Cholangioskopie

Bei therapeutischen Indikationen für den Einsatz der Cholangioskopie steht insbesondere die Gangsanierung im Rahmen der komplizierten Choledocholithiasis im Vordergrund.

Die Prävalenz der Cholelithiasis zeigt regionale Unterschiede. In Europa besteht eine Prävalenz von 6 % - 22 %, wovon in 11 % - 21 % der Fälle eine CDL auftritt³⁵. Hierbei wird zwischen einer primären und einer sekundären CDL unterschieden. Dabei entsteht die sekundäre Form in Folge einer bestehenden Cholezystolithiasis und die Wanderung der Gallensteine gemäß der Gallenwandkontraktion und der Flussrichtung

der Galle in den Ductus cysticus. Konsekutiv kann es durch Migration in den Ductus choledochus bzw. Ductus hepaticus communis zur extra- bzw. intrahepatischen Cholestase kommen. Durch Steinneubildung hingegen kann es auch primär, beispielsweise nach Cholezystektomie, zur rezidivierenden CDL kommen, wobei sich diese Form vor allem in Asien zeigt. Man geht aufgrund der differierenden Steinzusammensetzung je nach Entstehungsort von einer unterschiedlichen Genese der Konkreme aus, wofür bezüglich der primären CDL insbesondere genetische, anatomische sowie infektiologische Faktoren diskutiert werden. So geht man davon aus, dass angeborene oder erworbene Ganganomalien wie Stenosen, dilatierte Gallenwege und peripapilläre Divertikel eine chronische Cholestase sowie entzündliche Prozesse bedingen und somit die Entstehung einer CDL begünstigen können. Weiterhin haben das Geschlecht, das Alter sowie Ernährungsgewohnheiten und Fettstoffwechselstörungen Einfluss auf die Konkrementbildung^{36,37}.

Deutlich seltener ist die Pankreatikolithiasis, bei der es insbesondere in Folge einer chronischen Pankreatitis in 50 % der Fälle zur Konkrementbildung im Pankreasgang kommt. Eine Pankreasgangobstruktion ist hierbei für den typischen Schmerz der Patienten verantwortlich. Auch hier differiert je nach Ätiologie der Pankreatitis die Steinzusammensetzung. So ist die Steinkonsistenz im Rahmen der Alkohol-assoziierten Pankreatitis weicher als die der idiopathischen Form³⁸.

Auch die Therapie früher intraduktaler Neoplasien gilt grundsätzlich als mögliche Indikation der Cholangioskopie, die Diagnose und Therapie von Gallengangfrühkarzinomen ist jedoch eine Rarität und kommt praktisch nicht vor. In kurativer Absicht ist hierbei die Operation mit vollständiger Entfernung des malignen Gewebes die einzige Option. Um bei obstruierenden Raumforderungen den Gallenfluss zu erhalten, bedient man sich verschiedener Drainagetechniken. Studien konnten außerdem zeigen, dass in palliativer Intention endoskopische ablativ Verfahren wie die photodynamische Therapie einen Überlebensvorteil gegenüber dem Stenting allein ermöglichen^{39,40}. Seit 2014 steht mit der Radiofrequenzablation am Gallengang (Habib Endo HPB, Sintetica GmbH, Münster, Deutschland) eine weitere effektive Methode für die palliative Therapie von malignen Gallengangstenosen oder zur Therapie von in Metallstent eingewachsenem Tumorgewebe zur Verfügung⁴¹. Die Anwendung ablativer Verfahren unter visueller Kontrolle durch die Cholangioskopie ist

derzeit noch nicht möglich.

1.3.1. Diagnostischer Algorithmus bei der Choledocholithiasis

Bei typischer Symptomatik und Verdacht auf CDL stellt die Aktivitätsbestimmung der Transaminasen, Cholestaseparameter und Pankreasenzyme neben der transabdominalen Sonographie den ersten diagnostischen Schritt dar.

Während sich die transabdominale Sonographie hochsensitiv (96 %) für die morphologische Darstellung der Gallenblase und etwaige Gallenblasensteine eignet, ist die Diagnose einer CDL meist nur indirekt über die Darstellung dilatierter Gallengänge als Zeichen einer Cholestase möglich, da eine direkte Detektion von Konkrementen mittels Ultraschall methodisch schwierig und nur in den Händen ausgewiesener Untersucher sicher möglich ist. Die Definition einer normalen Gallengangweite variiert in der Literatur, da auch fortgeschrittenes Alter sowie eine erfolgte Cholezystektomie zu einer Dilatation des Gangsystems führen können. Dennoch erbringt eine transabdominale Sonographie eine kostengünstige erste Einschätzung, auch wenn die Ursache der Gangdilatation durch transabdominellen Ultraschall allein meist nicht zu klären ist. Die therapeutische ERCP gilt als Goldstandard zur Behandlung der CDL. Obwohl in über 95 % der Fälle mittels ERCP eine CDL diagnostiziert werden kann, entgehen insbesondere kleine Steine unter 4 mm Durchmesser der cholangiographischen Darstellung, sodass die Rate der falsch negativ diagnostizierten Fälle bei erweiterten Gallengängen bei bis zu 13 % liegt^{35,42,43}. Rein diagnostische ERCPs sind heute obsolet, daher müssen im Zweifelsfall bei unklarem Befund und einer mittleren Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CDL komplementäre Verfahren angewendet werden.

Als hochsensitive und -spezifische nicht-invasive Methode zur Detektion von Konkrementen im Gallen- und Pankreasgang gilt hingegen die MRCP, die jedoch bei Steinen < 6 mm Defizite zeigt^{13,35}. Ähnlich gute Ergebnisse und wesentlich weiter verbreitet ist die Endosonographie, die insbesondere auch bei Steinen < 5 mm hochsensitiv ist und in Krankenhäusern mit interventioneller Endoskopie heutzutage zur Standarduntersuchungstechnik gehört^{13,35,44}. Im Gegensatz zu den genannten diagnostischen Methoden erfolgt bei der Cholangioskopie die Detektion von Gallenkonkrementen direkt visuell.

1.3.2. Therapeutischer Algorithmus bei der Choledocholithiasis

Die CDL bleibt in bis zu 50 % der Fälle asymptomatisch³⁵. Es besteht bis heute kein klarer Konsens darüber, ob insbesondere bei älteren Patienten eine asymptomatische CDL notwendigerweise immer auch behandlungsbedürftig ist. Im Allgemeinen werden Gallengangsteine jedoch durch ERC entfernt oder zumindest – bei großen Konkrementen – durch Einlage einer Gallengangdrainage der Galleabfluss verbessert. So schließt die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) aus retrospektiven Studien, dass eine asymptomatische CDL nicht obligat behandlungsbedürftig sei⁴⁵. Demgegenüber ist bei symptomatischer CDL in jedem Fall eine Gangsanierung anzustreben, da es zu kolikartigen Schmerzen und Ikterus bis hin zu schwerwiegenden Komplikationen wie ascendierender Cholangitis mit Sepsis kommen kann. Durch Aufstau von Pankreassekret und intrapankreatischer Aktivierung von Pankreasenzymen besteht außerdem die Gefahr der akuten biliären Pankreatitis³⁵. Die American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) hat für Patienten mit einer Cholelithiasis Algorithmen entwickelt, die je nach Risikoprofil für das Vorliegen einer CDL eine endoskopische oder operativ-laparoskopische Diagnostik und Therapie vorsehen⁴⁶. Dabei richtet sich das therapeutische Vorgehen bei symptomatischer Cholelithiasis maßgeblich nach dem Vorhandensein der Gallenblase. So wird bei erhaltener Gallenblase eine frühe laparoskopische Intervention empfohlen. Bei hoher Wahrscheinlichkeit für ein gleichzeitiges Vorliegen einer CDL wird ein therapeutisches Splitting vorgezogen, bei dem als Methode der Wahl vor Cholezystektomie eine ERCP zur Gangsanierung erfolgt. Auch die intra- oder postoperative ERCP nach intraoperativer Cholangiographie mit Konkrementdetektion sind hierbei möglich. Bei Zustand nach Cholezystektomie hingegen wird eine endoskopische Gangsanierung bevorzugt und die operative Revision als ultima ratio betrachtet⁴⁴. Dieses Vorgehen deckt sich im Wesentlichen mit der von der DGVS erarbeiteten S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Gallensteinleiden⁷.

Methode der Wahl für die Therapie der CDL ist die ERCP. Der Zugang zum Gallengang erfolgt durch Sphinkterotomie oder Ballondilatation, die Steinextraktion erfolgt mittels Ballondurchzug oder Korbextraktion, gegebenenfalls in Verbindung mit mechanischer Lithotripsie, in aller Regel kombiniert mit abschließender Einlage einer Drainage in das Gangsystem. Hiermit kann in 80 – 95 % der Fälle eine Steinfreiheit

erreicht werden^{9,47,48}.

Die Cholangioskopie erlangt vor allem als komplementäres Therapieverfahren zur Gangsanierung bei komplizierter CDL besondere Bedeutung⁴⁸. Hierbei wird als komplizierte CDL das Vorliegen von Gallengangkonkrementen > 2 cm definiert, die sich nicht durch ERCP-gestützte konventionelle Methoden wie die Ballon- oder Korbextraktion oder durch eine mechanische Lithotripsie entfernen lassen³. Eine erfolglose Steinentfernung kann hierbei bedingt sein durch Größe, Anzahl, Konsistenz oder periphere intrahepatische Lage der Steine. Auch tumorbedingte Gangstenosen und Ganganomalien, sowohl angeborener als auch postoperativer Genese bei Zustand nach Cholezystektomie oder Billroth-Operationen, können Ursache für eine frustrane Steinextraktion sein^{47,48}. Eine weitere seltene Form der CDL stellt das Mirizzi-Syndrom dar, bei dem es zur Cholestase bei Obstruktion des Ductus hepaticus communis durch Konkreme im Ductus cysticus kommt⁴⁹.

Für die Fragmentierung großer impaktierter Konkreme wurden verschiedene Lithotripsie-Methoden entwickelt, wobei extrakorporale von intraduktalen Methoden unterschieden werden. Die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL), bei der gebündelte Schallwellen perkutan und sonographisch kontrolliert auf das Konkrement fokussiert werden, verliert aktuell eher an Bedeutung, da cholangioskopisch gestützte Methoden effektiver sind. Dagegen gilt die ESWL im Rahmen der Pankreatikolithiasis als Goldstandard für die Fragmentierung der Konkreme. So wird mit dieser Methode versucht, große impaktierte Konkreme im Pankreasgang zu desintegrieren und anschließend im Rahmen einer ERCP zu entfernen³⁸. Bisher gibt es nur wenige Publikationen zur endoskopisch gestützten Lithotripsie bei Pankreatikolithiasis, es ist aber davon auszugehen, dass künftig auch die cholangioskopisch gestützte Lithotripsie von Pankreaskonkrementen die ESWL weitgehend ablösen wird.

Bei der intraduktalen Laserlithotripsie wird ein Holmium- oder YAG-Laser über eine Glasfaser-Sonde endoskopisch in unmittelbare Nähe des zu fragmentierenden Steins vorgeführt, um auf diesen hochenergetische Lichtimpulse zu applizieren⁹. Aktuell wird versucht, eine automatische Stein-/ Gewebedifferenzierung zu integrieren. So soll bei falscher Positionierung der Glasfaser und Berührung von Gewebe durch einen Stop-Mechanismus einer Gewebeschädigung vorbeugt werden⁵⁰.

Während die mechanische und die Laserlithotripsie bei entsprechender Expertise

auch im Rahmen einer konventionellen ERCP erfolgen können, ist bei der EHL die cholangioskopische Kontrolle obligat, da bei unkontrollierter Applikation von Stoßwellen Gewebeschädigungen mit Perforation und Blutungen möglich sind⁴⁸.

1.4. Die modulare Cholangioskopie im DRG-System

Die Kosten, die bei Anwendung des SpyGlassTMDS entstehen, werden als modulare Cholangioskopie in einer diagnosebezogenen Fallgruppe abgerechnet.

Der SpyGlassTMDS-Prozessor kostet 76.500,00 €, SpyScopesTM kosten 2.290,00 € und die SpyBiteTM 470,00 € (Listenpreise Stand Januar 2017).

Im DRG-System 2018 haben sich die DRGs der ERCP (H41A-D) v. a. bei den aufwändigen Behandlungen grundsätzlich positiv entwickelt trotz der allgemeinen Sachkostenreduktion im DRG-System. Die modulare Cholangioskopie dagegen ist durch die generelle Zuordnung zur H41D letztlich abgewertet worden. Während 2016 noch alle Fälle einer modularen Cholangioskopie in die H41C führten, werden in 2017 und 2018 nur diejenigen Prozeduren dort berücksichtigt, bei denen therapeutische Interventionen erfolgen. Neu hinzugekommen in 2018 ist die Kodierung der Untersuchung in Abhängigkeit vom eingesehenen Anteil des hepatobiliären Trakts. So werden beispielsweise Cholangioskopien, bei denen eine Einsicht proximal der Hepatikusgabel erfolgen, besser vergütet als solche, bei denen nur der distale Gallengang eingesehen wird. Der Einsatz eines modular aufgebauten Cholangioskopes führt somit nicht automatisch auch zu einer Höhergruppierung der DRG. Für den klinischen Alltag bedeutet dies, dass der Anteil an klinisch relevanten und weiterführenden rein diagnostischen Cholangioskopien zu keiner Erlössteigerung führt und die Indikation zur Durchführung einer Cholangioskopie in diesen Fällen besonders kritisch erfolgen muss. Perspektivisch ist zu erwarten, dass durch eine verbesserte, fallbezogene Materialerfassung in der Endoskopie eine adäquate Abbildung der tatsächlichen Cholangioskopiekosten erreicht wird und dadurch wiederum eine Höhergruppierung der modularen Cholangioskopie erfolgt⁵¹.

1.5. Zielsetzung

Das modulare Cholangioskopie-System SpyGlass™DS arbeitet im Gegensatz zur fiberoptischen Komponente der Vorgängerversion digital mit einem CMOS-Sensor. Der Nutzen dieser 2015 markteingeführten neuen Methode ist erst in sehr wenigen Studien mit teils geringen Fallzahlen untersucht worden. Vor Veröffentlichung der Studie, die die Ergebnisse der vorliegenden Promotionsarbeit beinhaltet, lag erst eine einzige Studie aus den USA vor, in der klinische Daten zur zweiten SpyGlass™-Generation publiziert wurden⁵². Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde nach Datenanalyse aus mehreren Zentren in Deutschland überprüft, bei welchen Indikationen SpyGlass™DS Anwendung findet und inwiefern die modulare Cholangioskopie einen signifikanten Beitrag im Rahmen des diagnostischen und therapeutischen Algorithmus von Pankreas- und Gallenwegerkrankungen leisten kann. Ein weiterer wichtiger Punkt war die Erfassung der Komplikationen mit Subgruppenbildung der Patienten, die eine periinterventionelle Antibiotikagabe erhalten haben. Die Daten dieser Patienten wurden mit denen der Patienten verglichen, die keine prophylaktische Antibiotikagabe erhalten haben.

2. Material/ Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden Promotionsarbeit wurden in einer retrospektiven multizentrischen Datenanalyse die SpyGlass™DS-Daten aus sieben gastroenterologischen Kliniken erhoben.

Am 19.05.2016 erfolgte die Genehmigung der Ethik-Kommission für die Analyse der klinischen Daten aller Patienten in allen teilnehmenden Zentren (EA1/137/16). Es wurden neben den internen Befunden der Charité - Universitätsmedizin Berlin mit ihren Standorten Campus Benjamin Franklin sowie Campus Virchow Klinikum die Untersuchungsdaten folgender gastroenterologischer Kliniken berücksichtigt:

- Sana-Klinikum Berlin-Lichtenberg,
- Helios-Klinikum Berlin-Buch,
- Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum Neubrandenburg,
- Kliniken der Stadt Köln mit dem Standort Köln-Holweide,
- Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein.

Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen zwischen Herbst 2015 und Januar 2017 erfolgsunabhängig eine cholangioskopische Untersuchung mit SpyGlass™DS erfolgt war. Als Ausschlusskriterium galt eine unzureichend vorliegende Datenlage des Patienten, die keine valide Beurteilung der untersuchungsabhängigen Krankengeschichte zuließ.

Für die Datenerfassung wurde auf die klinikinternen Daten-Systeme der genannten Kliniken zugegriffen, um die relevanten Untersuchungsbefunde anonymisiert auszuwerten. Die Erstellung der Datenbank erfolgte als Excel-Tabelle sowie in einer SPSS-Matrix, in der folgende Parameter erfasst wurden: Neben epidemiologischen Parametern wie Alter und Geschlecht der Patienten wurden der Zugangsweg, die Indikation und Dringlichkeit der Cholangioskopie erfasst.

Im Rahmen der CDL wurde in Bezug zur aktuellen Cholangioskopie-Sitzung die Anzahl der zuvor erfolgten sowie die der noch folgenden ERCPs bis zum Erreichen der Steinfreiheit dokumentiert. Hierbei wurde die ERCP, die der cholangioskopischen

Untersuchung regelhaft vorausgeht, als eigenständige Untersuchung gewertet.

Bei Tumorverdacht bzw. unklarer Gallengangstriktur wurden die Ergebnisse von vorab erfolgten histologischen und zytologischen Untersuchungen aus ERCPs mit Entnahme durchleuchtungsgestützter Biopsien und Bürstenabstrichen erfasst. Das histopathologische Ergebnis cholangioskopisch gestützter Biopsieentnahmen wurde dokumentiert und mit den Ergebnissen der Voruntersuchungen verglichen. Ein maligner histologischer Befund einer Gewebeprobe oder eines OP-Präparates wurde hierbei als Beweis der Malignität gewertet. Der gutartige histopathologische Befund eines OP-Präparates hingegen galt als sicherer Malignitätsausschluss. Die Histologien, die als hoch malignomsuspekt galten, wurden als maligne gewertet und die Präparate, die als atypisch und hochgradig dysplastisch befundet wurden, als negativ bezüglich Malignität. Nach einem Follow-up von 4 Monaten wurden die Befunde dieser Patienten nochmals recherchiert, um diejenigen zu erfassen, bei denen sich innerhalb dieser Zeit ein maligner Tumor entwickelt hat.

Auch malignitätssuspekte Läsionen, die nicht histologisch gesichert werden konnten, aber bei entsprechender Klinik und in anderen diagnostischen Verfahren eindeutig als maligne imponierten, wurden abschließend als maligne gesichert beurteilt.

Alle histologischen Ergebnisse der entnommenen Gewebeproben wurden in den jeweiligen klinik-assoziierten Instituten für Pathologie erhoben.

Bei unklaren Gangstenosen wurde bei erfolgreicher Visualisierung der Zielstruktur anhand des makroskopischen Bildes auf die Dignität geschlossen und das Erscheinungsbild in folgende Kategorien eingeordnet: benigne, malignomsuspekt, eindeutig maligne. Bei Verdacht auf CDL wurde evaluiert, ob ein Stein im Gallengangsystem sichtbar und als solcher eindeutig erkennbar war. Sofern vom jeweiligen Untersucher eine Einschätzung vorlag, wurde die Qualität der Visualisierung der Zielstruktur durch SpyGlass™DS erfasst. Sofern eine Läsion cholangioskopisch benigne imponierte bzw. sich in einem Biopsiepräparat kein Hinweis auf Malignität ergab, wurden sämtliche Folgebefunde bis zum Ende der Datenanalyse auf Hinweise auf maligne Entartung geprüft.

Eine Einschätzung des mittels SpyScope™ erreichten Zielbereichs innerhalb des Gallen- und Pankreasgangsystems konnte hingegen mangels ausreichender Dokumentation nicht erfolgen.

2.2. Komplikationen

Bezüglich der im Rahmen der cholangioskopischen Untersuchung aufgetretenen Komplikationen wurde deren zeitlicher Verlauf sowie der Schweregrad hinsichtlich klinischer und paraklinischer Parameter erfasst.

Die PEP wurde als untersuchungs-assoziiertes Anstieg der Serum-Lipase auf das Dreifache des Ausgangswertes definiert, der klinisch mit neuem oder verstärktem Auftreten von Oberbauchschmerzen einherging sowie je nach Schweregrad eine Verlängerung der Hospitalisierungsphase zur Folge hatte⁵³. Als Cholangitis wurde ein untersuchungs-assoziiertes Anstieg der Körpertemperatur auf $> 38,5^{\circ}\text{C}$ einhergehend mit erhöhten laborchemischen Entzündungsparametern sowie Oberbauchschmerzen gewertet. Ein anderer Entzündungsherd musste hierbei ausgeschlossen sein. Im Hinblick auf das Vorkommen einer untersuchungs-assoziierten Cholangitis wurde außerdem erfasst, bei welchen Patienten vor der Cholangioskopie prophylaktisch eine Antibiotika-Gabe erfolgt war.

Auf eine Blutung ließ sich anhand eines Hämoglobinabfalls sowie klinischer Zeichen wie Teerstuhl oder Hämatemesis schließen. Neben ausgeprägter Oberbauchschmerzen wurde die Diagnose einer Perforation hingegen bei Detektion von freier Luft in schnittbildgebenden Verfahren gestellt.

2.3. Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit dem Stata-Programm 12.0 (Stata Corp LP, College Station, Tex) berechnet. Hinsichtlich der cholangioskopischen und bioptischen Diagnostik bestimmten wir die Sensitivität und Spezifität sowie die positiven und negativen prädiktiven Werte. Die Konfidenzintervalle hierfür wurden mit dem Wilson Score berechnet, XLSTAT software package (Addinsoft SARL, 2016). Die statistischen Berechnungen werden als Wertebereich/Verteilung (engl. range) und Anzahl (engl. frequency) in Prozent (%) angegeben. Im Rahmen der CDL wurde der Erfolg hinsichtlich der Fähigkeit zur Visualisierung sowie zur endoskopischen Entfernung der Konkremente beurteilt. Die deskriptive Statistik erfolgte unter Berücksichtigung aller Fälle, bei denen die intendierte Läsion cholangioskopisch darstellbar war und eine endgültige histopathologische Diagnose gestellt bzw. eine Steinfreiheit bis zum Ende der Datenanalyse erreicht werden konnte.

3. Ergebnisse

3.1. Demographie

Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse wurden 250 SpyGlass™DS-Untersuchungen bei 206 Patienten (109 Frauen, 97 Männer) aus sieben Kliniken hinsichtlich der Indikation sowie diagnostischer und therapeutischer Fragestellungen untersucht. Die demographischen Eigenschaften der Patienten sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Tabelle 1: Alter und Geschlecht

Parameter	N= 206
Alter, Durchschnitt (\pm SD)	68 (15,2)
min. – max.	28 - 95
Geschlecht, Anzahl (%)	
männlich	97 (47,1)
weiblich	109 (52,9)

SD = Standardabweichung (engl. Standard deviation)

Tabelle 2: Alters- und Geschlechtsverteilung

Geschlecht	Altersverteilung								Σ
	0-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	>90	
männlich	1 (1,03%)	3 (3,09%)	6 (6,19%)	17 (17,53%)	22 (22,68%)	31 (31,96%)	13 (13,40%)	4 (4,12%)	97 (100%)
weiblich	3 (2,75%)	7 (6,42%)	10 (9,17%)	8 (7,34%)	20 (18,35%)	34 (31,19%)	26 (23,85%)	1 (0,92%)	109 (100%)
Σ	4 (1,94%)	10 (4,85%)	16 (7,77%)	25 (12,14%)	42 (20,39%)	65 (31,55%)	39 (18,93%)	5 (2,43%)	206 (100%)

Tabelle 3: Anzahl der cholangioskopischen Untersuchungen pro Patient

Anzahl der Untersuchungen	Patienten	%	Kumulative Häufigkeit
1	171	83,01%	83,01%
2	31	15,05%	98,06%
3	1	0,49%	98,54%
4	2	0,97%	99,51%
6	1	0,49%	100%
Total	206	100%	

Der Einschluss erfolgte für alle Patienten, die zwischen November 2015 und Januar 2017 eine cholangioskopische Untersuchung mit dem SpyGlass™DS an einem der genannten Endoskopiezentren erhalten hatten. 31 Patienten erhielten jeweils eine Folgeuntersuchung, bei einem Patienten wurden drei und bei zwei Patienten vier Untersuchungen durchgeführt. Bei einem Patienten konnte bei mindestens 18 Tonnenkonkrementen im Gallengangssystem mittels EHL in sechs Cholangioskopiesitzungen die Steinfreiheit erreicht werden (vgl. Tabelle 3).

Eine diagnostische Cholangioskopie erfolgte im Rahmen der Evaluation unklarer Stenosen und Raumforderungen im pankreatikobiliären Gangsystem, der Verlaufskontrolle bekannter Neoplasien sowie für den Nachweis der Steinfreiheit nach erfolgter konventioneller Steinextraktion. Zu den Indikationen für den therapeutischen Einsatz von SpyGlass™DS zählten die Gangsanierung im Rahmen der komplizierten CDL sowie die Entfernung von Fremdmaterial wie dislozierter Prothesen und anderer endoskopischer Instrumente.

Bei 22 Patienten war die Indikation für die Cholangioskopie sowohl die Dignitätseinschätzung einer intraduktalen Stenose als auch die Gangsanierung bei CDL. In sechs Fällen handelte es sich um Patienten mit bekannter PSC, in einem Fall assoziiert mit einer Autoimmunhepatitis; in zwei Fällen hingegen erfolgte die Cholangioskopie zum Ausschluss einer PSC bei bekannter Colitis ulcerosa. In einem Fall handelte es sich um einen Patienten mit SSC bei Zustand nach nekrotisierender Pankreatitis äthyltoxischer Genese, bei dem ein cholangioskopischer Tumorausschluss indiziert war. Bei zwei Patienten erfolgte die cholangioskopische

Untersuchung bei Verdacht auf eine IgG4-SC bei bekannter IgG4-assoziiertes AIP Typ I bzw. bei fraglicher maligner Transformation. Bei einer Patientin war der Verdacht auf eine Galleleckage die alleinige Indikation zur cholangioskopischen Diagnostik, die hiermit ausgeschlossen werden konnte. Die cholangiographische Beurteilung blieb hier ohne eindeutiges Ergebnis (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Indikationen für die Cholangioskopie

Indikation	Patienten	Fälle bzw. Untersuchungen
	N = 206	N = 250
CDL	106	132
Stenose	77	93
Galleleckage	1	1
CDL und Stenose	22	24

Von den 250 Untersuchungen, bei denen das SpyGlass™DS zur Anwendung kam, wurden 244 Cholangioskopien im Rahmen einer ERCP durchgeführt. Aufgrund anatomischer Veränderungen bei Zustand nach Billroth II-Operation oder bei hochgradigen Pankreas- und Gallengangstenosen erfolgten fünf Cholangioskopien PTC-gestützt. Bei Verdacht auf ein präpapilläres Konkrement in der MRT erfolgte in einem Fall der cholangioskopische Ausschluss einer CDL und einer relevanten Gallengangstenose intraoperativ im Rahmen einer konventionellen Cholezystektomie (mit Choledochusübernahme) bei Zustand nach atypischer Billroth II-Operation (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: Zugangsweg für die Cholangioskopie

	Patienten	Fälle bzw. Untersuchungen
gesamt	N = 206	N = 250
ERCP-gestützt		244/ 250
PTC-gestützt		5/ 250
intraoperativ		1/ 250

Bei elf Patienten war in einer vorangegangenen ERCP ein Gallen- oder Pankreasgangabschnitt mittels KM-Gabe aufgrund von Raumforderungen oder Gangstenosen nicht darstellbar. Davon ließ sich in sieben Fällen (63,6 %) der entsprechende Abschnitt cholangioskopisch visualisieren und hinsichtlich Schleimhautveränderungen und möglicher Konkremente evaluieren. In vier Fällen (36,4 %) war die anatomische Zielregion hingegen auch mit dem SpyGlass™DS nicht einsehbar.

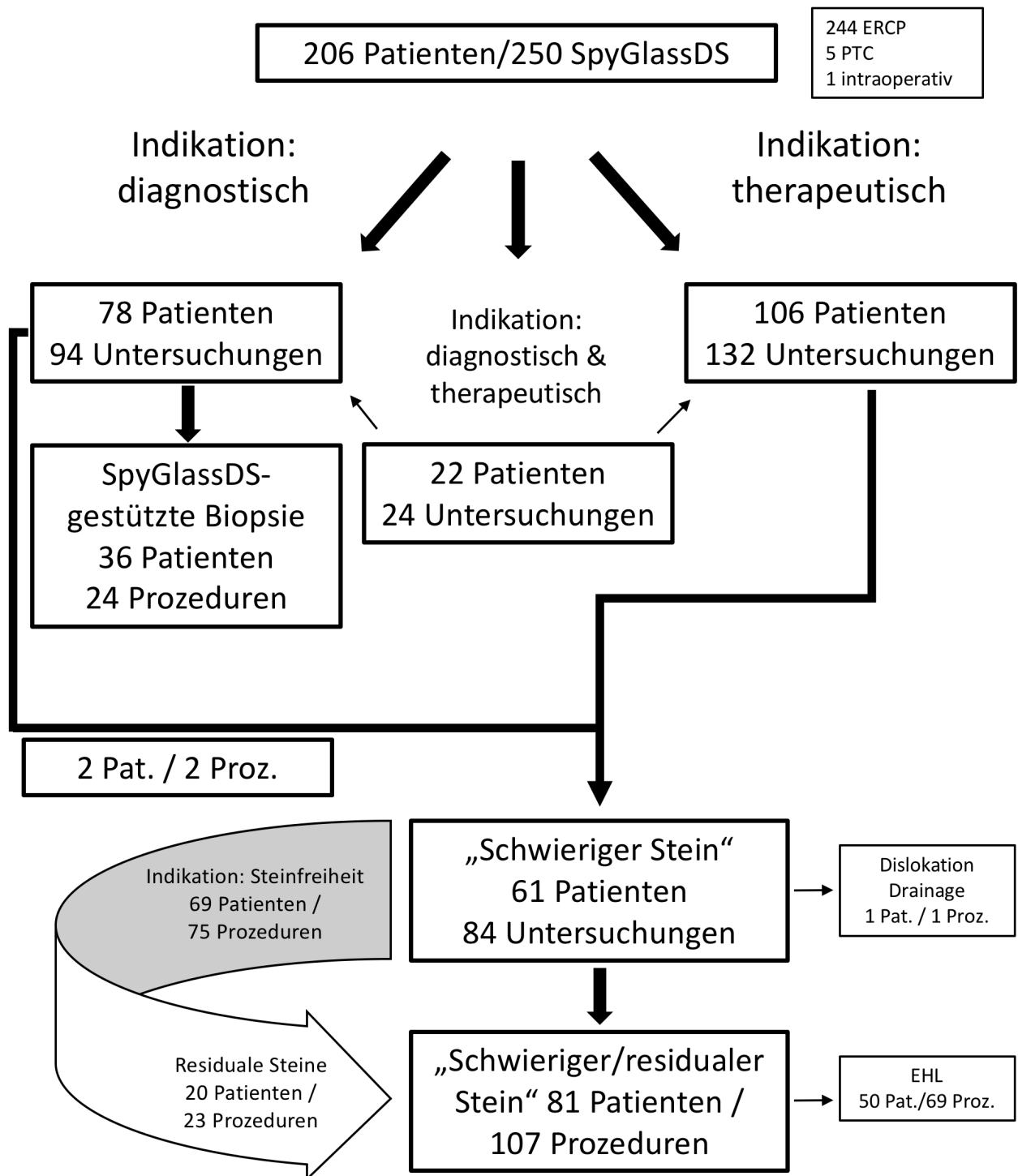


Abb. 2: Fließdiagramm Ergebnisse

ERCP = Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie, PTC = perkutane transhepatische Cholangiographie, EHL = Elektrohydraulische Lithotripsie, CDL = Choledocholithiasis

3.2. Tumor/ diagnostische Cholangioskopie

3.2.1. Cholangioskopie

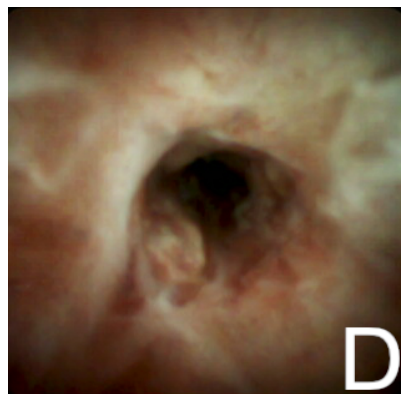
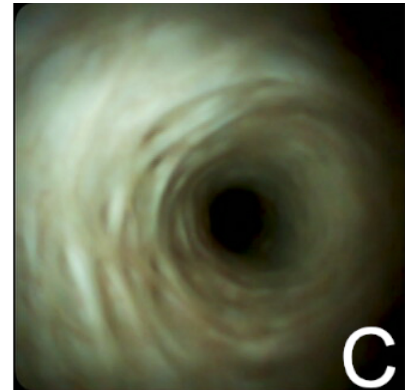
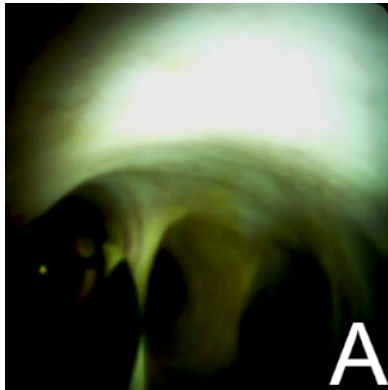
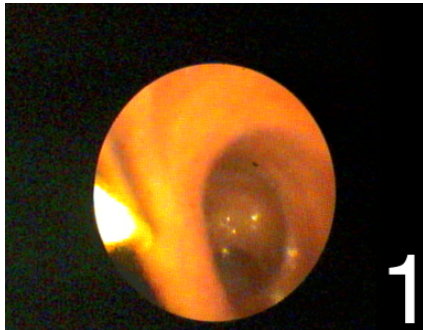


Abb. 3: Vergleich der Bildqualität der Cholangioskopie-Systeme¹

- Darstellung des unauffälligen Gallengangsystems mit dem SpyGlass™ der ersten Generation (1)
- Darstellung des unauffälligen Gallengangsystems mit dem SpyGlass™DS (A, B, C)
- Darstellung malignomsuspekten Gewebes im Gallengang mit dem SpyGlass™DS (D)
- Cholangioskopisch kontrollierte Biopsieentnahme mit der Biopsiezange SpyBite™ (E)

¹ Bildquelle: Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin

In Abbildung 2 zeigt sich die unterschiedliche Bildqualität der Cholangioskopie-Systeme SpyGlass™ und SpyGlass™DS.

Zur Evaluation pankreatikobiliärer Gangstenosen wurden 99 Patienten in 117 Cholangioskopie-Sitzungen untersucht. Hierbei war bei 23 Patienten mit Gangstenosen, die basierend auf vorangegangenen bilddiagnostischen Befunden als zunächst benigne eingestuft worden waren, ein cholangioskopischer oder bioptischer Tumorausschluss indiziert. Bei 70 Patienten bestand aufgrund der Klinik oder vorangegangener Untersuchungen ein Tumorverdacht, der cholangioskopisch evaluiert werden sollte. Bei sechs Patienten war ein maligner Tumor bzw. ein Adenom bereits bekannt, sodass hier die Cholangioskopie zum Tumorstaging bzw. zur Verlaufskontrolle erfolgte; in einem Fall erfolgte die Cholangioskopie bei bekanntem obstruierendem Gallengangtumor zur Entfernung einer dislozierten Gallengangdrainage (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Indikation diagnostische Cholangioskopie

Indikation	Patienten	Fälle bzw. Untersuchungen
	N = 99	N = 117
Tumorverdacht	70	83
in Vor-ERCP benigne Stenose	11	11
Tumorausschluss bei Stenose	12	15
maligner Tumor bekannt	3	3
Adenom bekannt	3	5

Die diagnostische Evaluation der unklaren Schleimhautläsionen oder Gangstenosen erfolgte entweder rein visuell mit dem SpyGlass™DS oder zusätzlich durch Biopsie unter Sicht. Bei drei Patienten erfolgte bei bekanntem Papillenadenom die Cholangioskopie zum Ausschluss einer intraduktalen Ausbreitung (Staging).

In drei Fällen war die Cholangioskopie nur partiell erfolgreich, da die gewünschte anatomische Region nicht einsehbar war. Da außerdem in 13 Fällen keine Wiedervorstellung der Patienten erfolgte und in zwei Fällen eine abschließende Einschätzung der Dignität bis zum Abschluss der Datenanalyse nicht erreicht werden konnte, wurden für die deskriptive Statistik entsprechend 99 Fälle berücksichtigt (vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7: Cholangioskopie bei Indikation Tumorverdacht

	Patienten	Fälle bzw. Untersuchungen (%)
diagnostische Cholangioskopie	N = 99	N = 117
malignitätssuspekte Läsion visualisiert		114/ 117 (97,4 %)
endgültige Diagnose möglich		99
maligne	37	44
CCC	26	
Pankreaskarzinom	8	
Karzinom mit unklarem Primärsitz	1	
keine Histologie	2	
benigne		55
cholangioskopischer Aspekt		
Sensitivität		95,5 %
Spezifität		94,5 %

Bei 37 Patienten, die in 44 Untersuchungen evaluiert wurden und bei denen die Zielläsion cholangioskopisch darstellbar war, wurde abschließend histologisch oder in Zusammenschau aller Befunde eine maligne Diagnose gestellt. Hierbei zeigte sich bei 26 Patienten ein CCC sowie bei acht Patienten ein infiltrierendes Adenokarzinom des Pankreas. Bei einem Patienten blieb der Primärtumor unklar und bei zwei Patienten war eine genaue Differenzierung der Malignität nicht möglich (vgl. Tabelle 7).

Bei diesen Patienten mit cholangioskopisch malignem Aspekt, bei denen sich im Verlauf histologisch die Malignität sichern ließ, zeigte sich bei 37 Untersuchungen Tumorgewebe, das entweder villös, exophytisch, polypoid oder hyperplastisch imponierte und in 15 Fällen mit Gefäßinjektionen im Sinne einer Neovaskularisation einherging. In einem Fall wurde hingegen eine Fistel sowie in einem Fall entzündliches Gewebe als malignomsuspekt gewertet. Bei fünf Patienten zeigten sich hingegen auch bei abschließend als benigne bewerteten Läsionen cholangioskopisch dilatierte Gefäße der Schleimhaut. Während hier bei zwei Patienten die Gefäßneubildung richtigerweise im Sinne einer IgG4-SC beurteilt werden konnte, wurden drei Patienten cholangioskopisch als falsch positiv gewertet. Auch bei einem Patienten, bei dem bei hochgradig malignem

cholangioskopischem Aspekt eine endgültige Sicherung der Malignität nicht gelang, zeigte sich eine malignitätssuspekte Gefäßstruktur.

In 55 Fällen stellten sich die Gangstenosen dagegen als benigne heraus. Dabei wurde ein benigner histopathologischer Befund eines OP-Präparates als Beweis der Benignität beurteilt. Auch Präparate, bei denen bei Atypie bzw. Dysplasie kein eindeutiger maligner Befund erfolgte, wurden als benigne gewertet. In sechs Fällen erfolgte der Malignitätsausschluss operativ und in 49 Fällen unter Berücksichtigung einer gemittelten Nachbeobachtungszeit von 4,2 Monaten.

Drei Fälle, die cholangioskopisch maligne imponierten stellten sich abschließend als falsch positiv diagnostiziert heraus, wobei sich in allen Fällen malignitätssuspekte dilatierte Gefäße zeigten. In einem Fall erfolgte aufgrund des suspekten visuellen Bildes bei sowohl unauffälliger blinder als auch benigner cholangioskopisch kontrollierter Biopsie eine Operation, die keine Malignität bestätigen konnte. Bei einem Patienten konnten bei der operativen Exploration einer malignitätsverdächtigen Läsion nur mittelschwere Dysplasien gesichert werden. In einem weiteren Fall zeigte die Vor-ERCP eine hochsuspekte hiläre Anastomosenstenose nach Lebertransplantation bei posthepatitischer Zirrhose nach Hepatitis C-Infektion. Bei cholangioskopisch ebenfalls hochgradig suspektem Aspekt mit auffälligem Gefäßmuster erfolgte die Biopsie unter Sicht, die keine Malignität zeigte. Die engmaschigen Folge-Untersuchungen einerseits mit SpyGlass™DS als auch cholangiographisch zeigten bereits nach drei Monaten die komplette Regredienz der Stenose, sodass auch hier von einer gutartigen Raumforderung ausgegangen werden muss.

Bei zwei Patienten wurde eine falsch negative Diagnose gestellt, das heißt, die Malignität wurde cholangioskopisch nicht erkannt. Dabei handelte es sich in beiden Fällen um nicht erkannte CCC. In einem Fall zeigte sich bei cholangiographisch suspekter hilärer Stenose auf dem Boden einer PSC und Autoimmunhepatitis cholangioskopisch ein unauffälliger Befund ohne Malignitätszeichen. Bei hochgradig dysplastischer Zytologie erfolgte jedoch anschließend durch Leberpunktion die Sicherung der Malignität.

Ein Patient wurde in zwei Sitzungen cholangioskopisch untersucht mit falsch negativer Diagnose einer blanden narbigen Gallengangstenose in erster Sitzung. In zweiter Sitzung

imponierte diese dann bei mittelgradig dysplastischer Zungenbiopsie cholangioskopisch eindeutig maligne, sodass sich abschließend auch operativ ein CCC bestätigen ließ. Entsprechend ergibt sich für die cholangioskopische Evaluation unklarer Gangstenosen eine Sensitivität von 95,5 % (95 % CI: 84,9 % - 98,7 %) bei einer Spezifität von 94,5 % (95 % CI: 85,1 % - 98,1 %) (vgl. Tabelle 8 und 9).

Tabelle 8: Vierfeldertafel cholangioskopischer Aspekt (Fälle)

makroskopischer Aspekt	endgültig maligne	endgültig benigne	gesamt
maligne	42	3	45
benigne	2	52	54
gesamt	44	55	99

Tabelle 9: Deskriptive Statistik: cholangioskopischer Aspekt

	Anzahl (%)	95 % CI
Sensitivität	42/44 (95,5)	84,9 - 98,7
Spezifität	52/55 (94,5)	85,1 - 98,1
Falsch-positive Rate	3/55 (5,5)	0,0 - 11,5
Falsch-negative Rate	2/44 (4,5)	0,0 - 10,7
Prävalenz	44/99 (44,4)	34,7 - 54,2
Positiver prädiktiver Wert	42/45 (93,3)	86,0 - 100,0
Negativer prädiktiver Wert	52/54 (96,3)	91,3 - 100,0
LR+ (Positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis)	17,5	5,8 - 52,7
LR- (Negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis)	0,0	0,0 - 0,2
Relatives Risiko	25,2	7,5 - 84,8

CI = Konfidenzintervall

3.2.2. Biopsie

Im Rahmen von 47 Interventionen bei 36 Patienten wurde das malignitätssuspekte Gewebe mit der SpyBite™ unter cholangioskopischer Sicht biopsiert, wobei in 44 Fällen (93,6 %) eine histopathologische Befundung möglich war; in einem Fall (2,1 %) war die Dignität aufgrund technischer Probleme bei der Biopsieentnahme und in zwei Fällen (4,3 %) mangels ausreichender Gewebemenge nicht eindeutig beurteilbar. 29 Biopsien (61,7 %) zeigten ein benignes histopathologisches Ergebnis. Davon zeigten sich in zwei Fällen (4,3 %) hochgradige Epitheldysplasien, wovon sich bei einem Fall im Verlauf die Malignität bestätigte. Bei 15 malignen Biopsiebefunden ließ sich die Malignität in acht Fällen nochmals operativ bestätigen. Bei drei Patienten war entweder keine endgültige Sicherung der Malignität möglich bei hochwahrscheinlicher Malignität oder keine Wiedervorstellung innerhalb des Follow-up erfolgt.

Für die deskriptive Statistik wurden entsprechend 41 Fälle berücksichtigt, sodass sich für die bioptische Gewebediagnostik eine Sensitivität von 57,7 % (95% CI: 38,9 % - 74,5 %) bei einer Spezifität von 100 % (95% CI: 79,6 % - 100 %) ergibt (vgl. Tabelle 10, 11 und 12).

Tabelle 10: Biopsie bei Indikation Tumorverdacht

	Patienten	Fälle bzw. Untersuchungen (%)
Biopsie erfolgt	36	47
Biopsie adäquat	33	44 (93,6 %)
Sensitivität	57,7 %	
Spezifität	100,0 %	

Tabelle 11: Vierfeldertafel Biopsie (Fälle)

Biopsie	endgültig maligne	endgültig benigne	gesamt
maligne	15	0	15
benigne	11	15	26
gesamt	26	15	41

Tabelle 12: Deskriptive Statistik: Biopsie

	Anzahl (%)	95 % CI
Sensitivität	15/26 (57,7)	38,9 - 74,5
Spezifität	15/15 (100,0)	79,6 - 100
Falsch-positive Rate	0/15 (0,0)	0,0 - 0,0
Falsch-negative Rate	11/26 (42,3)	23,3 - 61,3
Prävalenz	26/41 (63,4)	48,7 - 78,2
Positiver prädiktiver Wert	15/15 (100,0)	100,0 - 100,0
Negativer prädiktiver Wert	15/26 (57,7)	38,7 - 76,7
LR+ (Positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis)	-	-
LR- (Negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis)	0,4	0,3 - 0,7
Relatives Risiko	2,4	1,5 - 3,7

CI = Konfidenzintervall

3.3. Choledocholithiasis/ therapeutische Cholangioskopie

3.3.1. allgemein

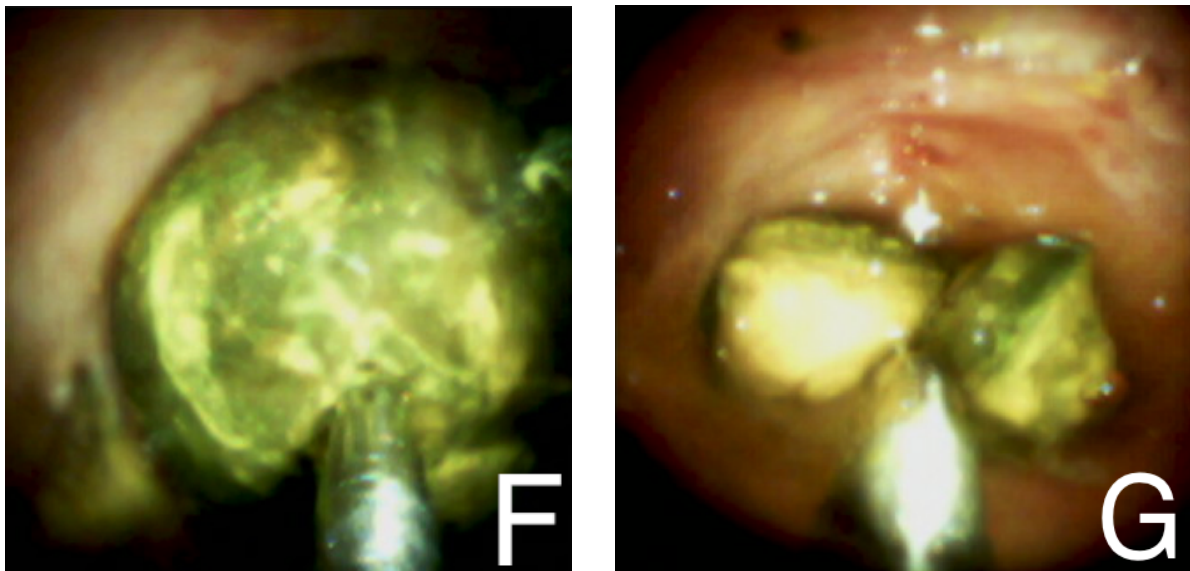


Abb.4: Cholangioskopisch kontrollierte EHL mit dem SpyGlass™DS¹ (F, G)

¹ Bildquelle: Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin

Eine CDL war in 155 Fällen bei 127 Patienten die Indikation für die Cholangioskopie. Davon war ein Nachweis der Steinfreiheit nach ERCP gestütztem konventionellem Versuch der Gangsanierung in 75 Sitzungen bei 69 Patienten der Grund für den Einsatz von SpyGlass™DS. In einem Fall erfolgte die Cholangioskopie zur Entfernung einer dislozierten Gangdrainage bei bekannter duktaler Neoplasie. In diesem Fall gelang nach mehreren erfolglosen Versuchen schließlich cholangioskopisch gestützt eine Drahteinlage in die Drainage. Eine Entfernung dieser war dann mittels Hurricane™-Dilatationskatheter möglich.

Bei 107 Interventionen wurden durch die Cholangioskopie Konkremente im pankreatikobiliären Gangsystem detektiert, die sich zu 86,0 % (92/ 107) extrahepatisch befanden, davon in 3,7 % der Fälle (4/ 107) im Ductus pancreaticus sowie zu 10,3 % (11/ 107) im Ductus cysticus; davon zeigte sich einhergehend mit einem Verschlussikterus in zwei Fällen ein Mirizzi-Syndrom mit impaktierten Konkrementen im Ductus cysticus. In 15 Fällen (14,0 %) lokalisierten sich die Konkremente hingegen intrahepatisch (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Lokalisation Stein

Gangabschnitt	Fälle (%)
	N = 107
extrahepatisch	92 (86,0 %)
Ductus choledochus	31 (29,0 %)
Ductus hepaticus communis	38 (35,5 %)
hilär	8 (7,5 %)
Ductus cysticus	11 (10,3 %)
Ductus pancreaticus	4 (3,7 %)
intrahepatisch	15 (14,0 %)

Bei sechs Patienten wurde bei unauffälliger vorausgegangener ERCP ein Stein gesehen, wobei in drei Fällen eine vermutete Gallengangstenose als Konkrement identifiziert werden konnte. In allen Fällen ist daraufhin endoskopisch eine vollständige Gangsanierung gelungen. Bei einem Patienten unserer Studienpopulation handelte es sich bei chronischer Cholangitis und rezidivierender CDL um ein Caroli-Syndrom mit

multiplen Tonnenkonkrementen im Gallengang, die in zwei cholangioskopischen Sitzungen zunächst mittels EHL vollständig lithotripsiert und entfernt sowie nach Rezidiv teilweise entfernt werden konnten.

Tabelle 14: Therapeutische Cholangioskopie

	Patienten	Fälle bzw. Untersuchungen (%)
Indikation therapeutische Cholangioskopie	128	156
Stein gesehen/ Steinextraktion versucht	81	107
bei Nachweis der Steinfreiheit	20/ 81	23/ 107
bei komplizierter CDL	61/ 81	84/ 107
<i>Steinfreiheit in erster Sitzung</i>	24/ 61 (39,3 %)	
<i>Steinfreiheit endoskopisch erreicht</i>	41/ 45 (91,1 %)	
<i>Indikation zur operativen Steinsanierung</i>	4/ 45 (8,9 %)	
dislozierte Drainage im Ductus choledochus	1	1
Nachweis der Steinfreiheit	69	75
residuelles Konkrementmaterial	20/ 69	23/ 75 (30,7 %)
Steinfreiheit cholangioskopisch erreicht		21/ 23 (91,3 %)
Steinfreiheit bestätigt	48/ 69	51/ 75
Steine übersehen	1/ 69	1/ 75

3.3.2. Steinextraktion

Bei allen 107 Untersuchungen, bei denen cholangioskopisch mit SpyGlass™DS ein Stein visualisiert werden konnte, wurde unter Einsatz lithotriptischer Verfahren auch eine Steinextraktion versucht. Die Ergebnisse aller Cholangioskopien mit therapeutischer Indikation sind in Tabelle 14 aufgeführt.

Eine vollständige Gangsanierung in erster cholangioskopischer Sitzung gelang hierbei in 45 von 84 Fällen (53,6 %). In 84 Sitzungen bei 61 Patienten handelte es sich um eine komplizierte CDL, bei der eine endoskopische Gangsanierung durch ERCP aufgrund der

Größe, Anzahl oder Konsistenz der Konkreme frustan erfolgt oder gar nicht gelungen war.

In 23 Sitzungen bei 20 Patienten hingegen erfolgte eine Steinextraktion nur bei cholangioskopisch detektierten residuellen relevanten Konkrementen, die im Rahmen der vorangegangenen ERCP übersehen worden waren oder – bei Cholezystolithiasis – möglicherweise erneut durch den Ductus cysticus in den Gallengang gelangt sind. Werden nur die 61 Patienten betrachtet, bei denen die Indikation zur Cholangioskopie aufgrund der Komplexität der CDL nach frustanem konventionellem Extraktionsversuch gestellt wurde, konnte hier in 39,3 % der Fälle (24/ 61) eine vollständige Gangsanierung in erster Sitzung erreicht werden.

Bei 16 der 61 Patienten, bei denen bei komplizierter CDL eine Steinextraktion cholangioskopisch gestützt begonnen worden war, ließ sich die Gangsanierung bis zum Abschluss der Datenanalyse nicht erreichen. Diese Patienten werden folglich nicht berücksichtigt bei der Frage, bei wie vielen Patienten unabhängig vom jeweiligen Cholangioskopie-Ergebnis eine endoskopische Gangsanierung erfolgreich war: So konnte bei 41 der 45 Patienten (91,1 %), die bis zur Steinfreiheit nachbeobachtet wurden, endoskopisch eine Steinfreiheit des Gangsystems erreicht werden. Dabei waren nach der initialen Cholangioskopie mit Steinextraktionsversuch durchschnittlich noch 2,15 weitere endoskopische Interventionen bis zum Erreichen der vollständigen Steinfreiheit notwendig.

Bei vier der 45 Patienten (8,9 %) hingegen ließ sich eine vollständige Steinfreiheit endoskopisch nicht erreichen, sodass die Indikation für eine operative Gangsanierung gestellt werden musste. Somit wurde jeweils einhergehend mit einer Cholezystektomie in zwei Fällen eine Choledochusrevision, in einem Fall bei verbliebenem und im Gallengang verkeiltem Flowerbasket eine Laparotomie sowie in einem Fall bei multiplen Konkrementen im Pankreasgang sowie obstruktiver Pankreatitis eine umfangreiche Pankreaskopfresektion durchgeführt. Bei diesem Patienten verlief sowohl die EHL als auch die Laserlithotripsie frustan. In allen vier Fällen, bei denen eine operative Intervention notwendig wurde, handelte es sich um multiple, große impaktierte und teils harte Konkreme.

In weiteren drei cholangioskopischen Sitzungen bei zwei Patienten zeigten sich multiple und zum Teil große Konkreme im Pankreasgang. In diesen Fällen wurde die Desintegration der Konkreme mittels EHL versucht. Bei einem Patienten ließ sich in

erster Sitzung und bei einem weiteren Patienten nach zwei Sitzungen eine vollständige Fragmentierung der Konkremeente erreichen. Eine vollständige Gangsanierung konnte jedoch bis Abschluss der Datenanalyse bei keinem der Patienten mit Konkrementen im Pankreasgang realisiert werden (vgl. Tabelle 15).

Tabelle 15: Pankreatikoskopie

	Patienten	Fälle
	N = 4	5
Stein/ Läsion visualisiert	4	5
Indikation komplizierte CDL	3	4
Gangsanierung (endoskopisch)	0	0
Gangsanierung (operativ)	1	1
Indikation Tumor	1	1

Bezüglich der Konkremeente im Ductus cysticus ließ sich in 90,9 % der Fälle (10/ 11) eine Steinfreiheit endoskopisch erreichen. In beiden Fällen, bei denen ein Mirizzi-Syndrom mit großen, impaktierten Konkrementen im Ductus cysticus vorlag, war endoskopisch eine vollständige Gangsanierung möglich. In einem Fall gelang dies sogar in erster Sitzung. So konnte jeweils unter Einsatz der EHL eine vollständige Steinfragmentierung erreicht werden.

3.3.3. Nachweis der Steinfreiheit

Bei 69 Patienten in 75 Untersuchungen erfolgte die Cholangioskopie lediglich zur Dokumentation der Steinfreiheit nach bereits durchgeführter Steinextraktion mittels ERCP. Dabei konnten cholangioskopisch in 25,3 % der Fälle (19/ 75) noch residuelle Konkremeente detektiert werden. In 5,3 % der Fälle (4/ 75) zeigte sich verbliebener Sludge, der sich zuvor radiographisch nicht darstellen ließ, bzw. in einem Fall Detritus und Koagel. Die vermutete Steinfreiheit konnte hingegen in 68,0 % der Fälle (51/ 75) cholangioskopisch bestätigt werden. Trotz cholangioskopisch bestätigter Steinfreiheit des Gallengangsystems, erfolgte die Wiedervorstellung in einem Fall (1,3 %) bereits nach 4,8 Wochen mit erneuter Detektion von Konkrementen. In diesem Fall muss von

residuellem Konkrementmaterial ausgegangen werden, das sowohl der KM-gestützten als auch der cholangioskopischen Darstellung mit dem SpyGlass™DS-System entgangen war. Möglich wäre auch ein erneuter Abgang von Konkrementen durch den Ductus cysticus in den Gallengang.

Nach cholangioskopischer Detektion residueller Gallenkonkremente oder -sludge konnte in 91,3 % der Fälle (21/ 23) in gleicher Sitzung die Steinfreiheit erreicht werden. In einem Fall (4,3 %) war die Intervention frustan bei verbliebenem Konkrement im Ductus cysticus und in einem Fall (4,3 %) konnte nur eine partielle Steinentfernung und erst bei einer darauffolgenden cholangioskopischen Intervention mittels EHL eine vollständige Gangsanierung erreicht werden (vgl. Tabelle 14).

3.3.4. Lithotripsie

Bei 54 Patienten kam in 75 Untersuchungen bei Konkrementen im pankreatikobiliären Gangsystem eine mechanische, eine cholangioskopisch gestützte elektrohydraulische oder Laserlithotripsie zur Anwendung. Hierbei kamen auch verschiedene Lithotripsie-Methoden in einer Sitzung zur Anwendung. Dabei gelang in 64,0 % der Fälle (48/ 75) eine vollständige und in 30,7 % der Fälle (23/ 75) eine partielle Lithotripsie der Konkremeente. In vier Fällen (5,3 %) verlief die Intervention frustan, und zwar in einem Fall bei multiplen Konkrementen im Pankreasgang, einmal aufgrund eines technischen Defekts des SpyGlass™DS und in zwei Fällen bei lumenfüllenden harten Tonnenkonkrementen im Gallengang. So handelte es sich in 74 der 75 Fälle, bei denen eine Form der Lithotripsie zur Anwendung kam, um multiple, große impaktierte oder sehr harte Konkremeente, bei denen eine vorangegangene Intervention eine frustane oder nur eine partielle Steinentfernung erreicht hatte.

In sechs Fällen wurde eine Laserlithotripsie versucht, die nur in einem Fall eine vollständige Konkrementdesintegration erreichen konnte sowie einmal frustan verlief. Keine der laserlithotriptischen Interventionen führte in der jeweiligen Sitzung zur vollständigen Gangsanierung.

Bei 50 Patienten wurde in 69 cholangioskopischen Untersuchungen eine EHL zur Konkrementfragmentierung durchgeführt, die in vier Fällen frustan verlief. In 51 Fällen

wurde einmalig die EHL eingesetzt, 13 Patienten erhielten auch in einer cholangioskopischen Folgeuntersuchung eine EHL. Nur ein Fall erforderte aufgrund multipler impaktierter Tonnenkonkremente sechs cholangioskopisch gestützte EHL-Interventionen bis zum Erreichen der Steinfreiheit. In 34 Sitzungen (66,7 %) konnte unter visuell kontrollierter Anwendung der EHL eine vollständige Desintegration der Konkremeente erreicht werden. Dabei konnte bei 19 Interventionen (37,3 %), bei denen eine EHL unter Sicht durchgeführt wurde, in erster Sitzung eine vollständige Gangsanierung erreicht werden (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 16: Lithotripsie

	Patienten	Fälle bzw. Untersuchungen (%)
Lithotripsie (EHL, Laser, mechanisch)	54	75
vollständige Lithotripsie		48/ 75 (64,0 %)
teilweise Lithotripsie		23/ 75 (30,7 %)
frustran		4/ 75 (5,3 %)
EHL	50	69
vollständige Lithotripsie in <i>erster</i> Sitzung		34/ 51 (66,7 %)
Steinfreiheit in <i>erster</i> Sitzung		19/ 51 (37,3 %)

3.4. Komplikationen

Bei den 250 Untersuchungen kam es in 13,2 % der Fälle (33/ 250) zu Interventionsassoziierten Komplikationen, die alle innerhalb der ersten 1-3 Tage nach erfolgter Cholangioskopie auftraten und konservativ behandelt werden konnten. Alle Komplikationen zeigten sich im Rahmen einer ERCP. Sowohl die intraoperative Cholangioskopie als auch die PTC-gestützten Cholangioskopien verliefen komplikationslos. In der vorliegenden Studie kam es durch die Untersuchung mit dem SpyGlass™DS in keinem der Fälle zu bleibender Morbidität oder zu Todesfällen. So zeigte sich in acht Fällen (3,2 %) eine PEP, bei der es definitionsgemäß zu einem Anstieg der Serum-Lipase kam sowie in direktem zeitlichen Zusammenhang neue oder verstärkte

Oberbauchschmerzen auftraten. In drei Fällen (1,2 %) zeigte sich hingegen nur eine asymptomatische Lipasämie.

Auf die interventions-assoziierte Cholangitis entfiel eine Komplikationsrate von 8,0 % (20/250). Davon zeigten sich bei einer Patientin die Kriterien sowohl der PEP als auch der Cholangitis erfüllt. In nur einem Fall entwickelte sich die postinterventionelle Cholangitis trotz erfolgter Antibiotika-Prophylaxe. Bei 19 von 148 Patienten ohne vorherige peri-interventionelle Antibiose trat eine Cholangitis auf (12,8 %) und zwar unabhängig von der Indikation zur Cholangioskopie (vgl. Tabelle 18).

In einem Fall kam es postinterventionell zu einer leichten Blutung, bei der sich bei Teerstuhl auch Hämatin am Papillendach zeigte. Die Blutung war jedoch nicht hämodynamisch relevant und bedurfte keiner weiteren Intervention.

Bei freier Luft in der Abdomen-CT zeigte sich im Anschluss an eine frustrane Biopsieentnahme unter Sicht eine Perforation, die klinisch mit starken Oberbauchschmerzen einherging und am Folgetag mittels Einlage einer Endoprothese ausreichend therapiert werden konnte.

Alle Interventions-assoziierten Komplikationen sind in Tabelle 17 aufgeführt.

Tabelle 17: Interventions-assoziierte Komplikationen

Komplikation	Anzahl (%)
gesamt	33 (13,2 %)
Post-ERCP-Pankreatitis	8 (3,2 %)
beschwerdefreie Lipasämie	3 (1,2 %)
Cholangitis	20 (8,0 %)
Blutung	1 (0,4 %)
Perforation mit starken Oberbauchschmerzen	1 (0,4 %)

Tabelle 18: Cholangitis-Prophylaxe

	Anzahl der Untersuchungen (%)
Cholangitis	20/ 250 (8,0 %)
Antibiotika-Prophylaxe erhalten	102
Cholangitis	1/ 102 (1,0 %)
Keine Antibiotika-Prophylaxe erhalten	148
Cholangitis	19/ 148 (12,8 %)

4. Diskussion

Die Studienlage für die zweite Version des SpyGlass™-Systems der Firma Boston Scientific ist aufgrund der erst kurz zurückliegenden Markteinführung im Jahr 2015 noch gering. Bisher wurden nur wenige Studien mit kleinen Fallzahlen zum Outcome von SpyGlass™DS publiziert, sodass die Ergebnisse dieser Arbeit im Folgenden insbesondere Bezug auf die umfangreiche Datenlage der ERCP mit SpyGlass™ der ersten Generation sowie anderer Cholangioskopie-Verfahren nehmen werden.

Die wichtigsten Indikationen für den Einsatz der Cholangioskopie sind das diagnostische und therapeutische Management der komplizierten CDL sowie die Abklärung dignitätsunklarer Raumforderungen im pankreatikobiliären Gangsystem. Hierzu zählen die Differenzierung von unklaren Füllungsdefekten hinsichtlich Gangstenose oder Konkrement, die Gewebeentnahme unter visueller Kontrolle sowie die präoperative Abgrenzung intraduktaler Tumorgrenzen beim CCC. Die Cholangioskopie ist auch als komplementäres Verfahren bei abweichenden Befunden der Schnittbildgebung und/ oder endosonographischen Befunden eine sinnvolle Bereicherung der Diagnostik unklarer Gallengangläsionen. Darüber hinaus eignet sich die Cholangioskopie zur Verlaufskontrolle hinsichtlich maligner Transformation bei Hochrisikopatienten sowie zum Staging bekannter Neoplasien. Mit speziellen Endoskopen sind darüber hinaus ablativ Verfahren als endoskopische Therapieoption bei Neoplasien bereits möglich. Im Rahmen der komplizierten CDL ermöglicht die Cholangioskopie die visuell kontrollierte intraduktale Lithotripsie sowie den Nachweis der Steinfreiheit nach erfolgter Steinextraktion.

Die vorliegende multizentrische retrospektive Studie evaluierte den Nutzen und die Bedeutung des neuen SpyGlass™DS-Systems im Rahmen der genannten Indikationen und stellt mit 250 Untersuchungen bei 206 Patienten zum jetzigen Zeitpunkt weltweit die Studie mit der größten Studienpopulation dar⁵⁴.

4.1. Tumor

Hinsichtlich dignitätsunklarer Gangstenosen erfolgte unter Einschluss von 99 Patienten

in 117 Untersuchungen die Dignitätsbeurteilung einerseits cholangioskopisch und in 47 Sitzungen zusätzlich bioptisch unter visueller Kontrolle⁵⁴.

Dass cholangioskopische Methoden hierbei bessere Resultate erbringen als die ERCP allein, konnte bereits in vielen Studien gezeigt werden. In einer Studie mit 58 Patienten erreicht die Zellgewinnung mittels Bürstenzytologie für die Diagnose einer malignen Gallengangsneoplasie nur eine Sensitivität von 41,4 % und eine intraduktale blinde Biopsie eine Sensitivität von 53,4 %. Auch in Kombination beider Techniken kann für die Differenzierung nur eine Sensitivität von 60,3 % erreicht werden⁵⁵. Auch Tamada et al. zeigten überwiegend geringe Sensitivitätsraten für eine maligne Diagnose anhand ERCP-gestützter Methoden. So ergab sich unter Berücksichtigung von 16 Studien eine Sensitivität von 23 - 80 % für die Bürstenzytologie sowie unter Einschluss von sechs Studien eine Sensitivität von 30 - 89 % für die ungezielte (blinde) Biopsie⁵⁶.

Dabei zeigten Studien auch, dass sich 15 - 24 % aller Raumforderungen, die aufgrund von Voruntersuchungen als unklar gelten, bei einer operativen Intervention als benigne herausstellen²¹.

4.1.1. Cholangioskopie

Um Fehldiagnosen dieser Art zu vermeiden, wurden verschiedene Cholangioskopie-Systeme entwickelt, die sich unterschiedlich gut für die visuelle Einschätzung der Dignität von Gangstenosen eignen. Die Systeme differieren neben den Unterschieden bezüglich der Handhabung und Manövrierbarkeit insbesondere in der Bildentstehung und somit der Bildqualität und -auflösung. Die Bildqualität vom SpyGlass™ der ersten Generation hat sich durch seine fiberoptische Komponente bei der visuellen Einschätzung von malignitätssuspekten Schleimhautveränderungen in der breiten klinischen Anwendung nicht bewährt². Die Bruchanfälligkeit der Sonden minderte die Bildqualität dabei noch zusätzlich⁴⁸.

So zeigen sich bereits hinsichtlich der Visualisierbarkeit malignitätssuspekter Läsionen Systeme mit Fiberglasoptik der Videocholangioskopie bzw. der digitalen Bilderzeugung von SpyGlass™DS deutlich unterlegen. Shah et al. zeigten in einer randomisierten Studie an einem Model des Gallengangsystems mit 37 eingeschlossenen Untersuchungen eine Erfolgsrate von 67 % für die Visualisierbarkeit mit dem fiberoptischen System im Vergleich zu 99 % mit SpyGlass™DS⁵⁷. In einer kleinen Studie von 26 Patienten konnte

der Zielbereich in 100 % der Fälle mit dem SpyGlass™DS visualisiert und biopsiert werden, auch wenn die Aussagekraft der Studie aufgrund der geringen Fallzahl und einer nur kurzen Nachbeobachtungszeit für benigne Diagnosen limitiert ist⁵⁸. Auch in der vorliegenden retrospektiven Studie wurde für die Visualisierung der Zielläsion mit SpyGlass™DS eine hohe Erfolgsrate von 97,4 % erreicht. Dabei gelang insbesondere in allen fünf Fällen die Darstellung des Pankreasgangs⁵⁴. Da dieser im Vergleich zum Gallengang kleinkalibriger ist, stellt sich die Sondierung des Pankreasgangs in der Regel schwieriger dar als die des Gallengangs. Kurihara et al. konnten mit dem SpyGlass™ der ersten Generation in 15 von 17 Fällen Läsionen im Pankreasgang visualisieren und betonen aufgrund der guten Manövrierbarkeit des neuen modularen Cholangioskopiesystems insbesondere auch die Möglichkeit der Visualisierung proximaler intrahepatischer Gallengänge. Für die ursprünglichen Mother-Baby-Systeme und die Endoskope der direkten Cholangioskopie sind die intrahepatischen Abschnitte bisher nicht zugänglich⁵⁹.

Die größte diagnostische prospektive Studie zur Evaluation des SpyGlass™ der ersten Generation führten Chen et al. durch, die für 95 Patienten abschließend die Dignität von zuvor dignitätsunklaren Gangstenosen klären konnten, die jeweils cholangiographisch, visuell mit dem SpyScope™ sowie pathohistologisch mittels visuell kontrollierter Biopsie evaluiert wurden. Es zeigte sich zwar auch hier mit einer Sensitivität von 78 % die Überlegenheit der visuellen gegenüber der cholangiographischen Einschätzung (Sensitivität: 51 %), die Resultate für die visuelle Dignitätseinschätzung mit dem fiberoptischen SpyGlass™ sind denen der Videocholangioskopie aber in allen vergleichbaren Studien deutlich unterlegen⁶⁰.

So gilt die Videocholangioskopie in Form des direkten und des Mother-Baby-Verfahrens durch ihre gute Bildqualität sowie der möglichen Kombination farbunterstützender Methoden als prädestiniert für die visuelle Einschätzung von malignitätssuspekten Läsionen. Osanai et al. zeigten bei 38 Patienten für die cholangioskopische Evaluation dignitätsunklarer Stenosen anhand der Videocholangioskopie mit der Mother-Baby-Methode unter Einsatz der NBI eine sehr hohe diagnostische Sensitivität von 96,4 %, bei einer Spezifität von 80,0 % und einer Treffgenauigkeit von 92,1 %³⁴. Auch Korrapati et al. stellten in einer Metaanalyse von 49 Studien heraus, dass die visuelle Evaluation

anhand der Videocholangioskopie eine signifikant höhere Sensitivität und Treffgenauigkeit erreiche als das SpyGlass™ der ersten Generation³.

Das neue SpyGlass™DS hingegen erreicht durch seine digitale Bilderzeugung vergleichbar gute Erfolgsraten und kann damit den gravierendsten Nachteil der Vorgängerversion überwinden. Navaneethan et al. evaluierten in der bisher größten Studie zum neuen SpyGlass™DS anhand von 105 Patienten retrospektiv den Nutzen der neuen Methode. Im Rahmen der diagnostischen Cholangioskopie bei dignitätsunklaren Stenosen konnte hier unter Berücksichtigung von 44 Untersuchungen für die Diagnose einer malignen Neoplasie eine Sensitivität von 90,0 % erreicht werden bei zudem hoher Spezifität von 95,8 %⁵². Mit einer Sensitivität von 95,5 % für eine maligne Diagnose bei ebenfalls hoher Spezifität von 94,5 % konnte auch die vorliegende Arbeit anhand einer nochmals deutlich größeren Fallzahl von 99 berücksichtigten Untersuchungen den hohen diagnostischen Wert der Methode bestätigen⁵⁴. Das erzeugte Bild der Videocholangioskopie ist dem des SpyGlass™DS qualitativ überlegen. Auch lassen sich beim SpyGlass™DS keine farbunterstützten Methoden analog zum NBI kombinieren. Stattdessen profitiert die Bildqualität maßgeblich von der Helligkeit des Chips sowie den separaten Spülkanälen, die eine konstant gute Sicht auch während intraduktaler Interventionen gewährleisten. Auch die verbesserte Manövrierbarkeit und die intraduktale Stabilität des SpyGlass™DS scheinen die der Videocholangioskopie unterlegene Bildqualität zu kompensieren.

Als valider Indikator für Malignität intraduktaler Läsionen gelten prominente dilatierte Gefäße der Schleimhaut, die als Neovaskularisationen bzw. Tumorvenen bezeichnet werden. Kim et al. zeigten für eine maligne Diagnose hinsichtlich dieses Merkmals anhand von 63 Patienten mit unklaren Gangstenosen eine Sensitivität von 61 % bei einer Spezifität von 100 %³³. Doch auch im Rahmen IgG4-assoziiierter Erkrankungen kommt es neben einem ausgeprägten Entzündungsgeschehens zur Ausbildung prominenter Blutgefäße, sodass Läsionen hochgradig malignomsuspekt imponieren können²⁸. Insofern erreicht auch die Beurteilung des cholangiographischen Bildes zur Differenzierung von IgG4-SC, PSC und CCA für die Diagnose einer IgG4-SC bei zwar hoher Spezifität von 88 % nur eine geringe Sensitivität von 45 %⁶¹. Zudem haben die IgG4-assoziierten Erkrankungen nur eine geringe Prävalenz, sodass

auch in unserer Studie nur zwei Patienten mit dieser Krankheitsentität untersucht wurden⁵⁴. Dennoch konnte trotz malignitätssuspekter dilatierter Gefäße sowie berührungsbedingter Blutungsneigung bei beiden Patienten erfolgreich cholangioskopisch zwischen Malignom und entzündlicher IgG4-SC differenziert werden. So sind neben der Cholangioskopie, der Berücksichtigung histopathologischer Befunde sowie bekannter Nebenerkrankungen die Expertise und Erfahrung des Untersuchers für die richtige Diagnosestellung ausschlaggebend.

Itoi et al. versuchten anhand von 33 Patienten cholangioskopische Charakteristika für die IgG4-SC in Abgrenzung zur PSC und zum CCA zu ermitteln²⁹. Während bei der IgG4-SC typischerweise dilatierte Gefäße sichtbar sind, sind diese Veränderungen kein typisches Zeichen der PSC. Stattdessen imponiert die PSC eher mit ausgeprägten sowohl intra- als auch extrahepatischen narbigen Strikturen⁶².

Die bisher definierten Kriterien zur cholangioskopischen Evaluation von Läsionen im Rahmen der IgG4-SC sind nicht ausreichend, um eine valide Dignitätsbestimmung zu erreichen. Dennoch gibt es eine Reihe von Kriterien, die eine Diagnosefindung unterstützen können: So zeigen sich im Gegensatz zur PSC bei der IgG4-SC eine pankreatische oder multiorganische Mitbeteiligung, eine ausgeprägte männliche Prädominanz, erhöhte IgG4-Level, ein Erkrankungsalter ab der fünften Lebensdekade sowie eine deutliche Steroid-Empfindlichkeit²⁸. Selten zeigt sich allerdings auch bei der PSC eine Reaktion auf Steroide sowie ein erhöhter IgG4-Spiegel. Dennoch eignet sich durch die Steroidsensibilität IgG4-assoziiierter Erkrankungen in Abgrenzung zu Malignomen und der PSC ein Monitoring der dilatierten Gefäße unter steroidaler Therapie²⁹.

Von zwei falsch negativ beurteilten Fällen handelte es sich in der vorliegenden Studie in einem Fall um eine maligne Transformation auf dem Boden einer PSC. Bei sieben von acht Patienten mit bekannter oder vermuteter PSC konnte hingegen anhand des makroskopischen Bildes die richtige Einschätzung der Dignität erfolgen. Allerdings basiert diese Einschätzung für die benignen Diagnosen nur auf einer gemittelten Nachbeobachtungszeit von 3,9 Monaten.

Tischendorf et al. demonstrierten in einer Studie anhand von 53 Patienten mit intraduktalen Strikturen bei bekannter PSC einen deutlichen diagnostischen Vorteil der cholangioskopischen Darstellung gegenüber der cholangiographischen⁶².

Bezüglich der Anwendung farbunterstützender Methoden wie der NBI zeigte sich durch

die exakte Visualisierbarkeit der Schleimhaut in einer weiteren kleinen Studie eine Steigerung der Biopsieentnahme um 48 % gegenüber der Darstellung mit weißem Licht. Dadurch ließ sich jedoch keine Verbesserung bezüglich der Detektionsrate von Karzinomen erzielen⁶³. Hier bedarf es weiterer vergleichender Studien um den Nutzen der NBI gestützten Visualisierung bei dieser speziellen Krankheitsentität bewerten zu können.

4.1.2. Biopsie

Auch wenn die direkte Visualisierung unklarer Schleimhautläsionen die Dignitätseinschätzung verbessert hat, kann nur eine histopathologische Befundung zu einer definitiven Diagnose führen.

Hinsichtlich der Beurteilbarkeit cholangioskopisch gestützter Biopsien ergeben sich in Studien für das SpyGlass™ der ersten Generation Erfolgsraten von 82 - 97 %⁴⁸. Bei der vorliegenden Studie war unter visueller Kontrolle mit SpyGlass™DS in 93,6 % der Fälle (44/ 47) eine histopathologische Befundung möglich⁵⁴. Das bestätigt die Ergebnisse von Navaneethan et al., die in 97,7 % der Fälle (43/ 44) mit SpyGlass™DS eine adäquate Gewebeentnahme erzielen konnten⁵².

Bisher gibt es nur eine Studie, die einen direkten Vergleich zwischen Bürstenzytologie, blinder und visuell kontrollierter Biopsie herstellt. So konnte anhand von 26 Patienten bei jeder Methode in mindestens 96,2 % der Fälle eine adäquate Gewebemenge erzielt werden. Jedoch zeigte sich eine signifikant höhere Treffgenauigkeit und Sensitivität für die visuell gestützte Biopsie mit dem SpyGlass™ der ersten Generation als für die Bürstenzytologie und blinde Biopsie (Sensitivität: 76,5 % mit SpyGlass™ versus 29,4 % bei ungezielter/ blinder Biopsie)⁶⁴. Während sich in dieser Studie durch die visuelle Kontrolle während der Biopsieentnahme ein deutlicher Vorteil ergab, liegen die Sensitivitätsraten anderer Studien bezüglich des SpyGlass™ der ersten Generation bei 49 % - 82 % für eine maligne Diagnose^{21,60,64}. Auch eine große Metaanalyse, die zehn Studien mit 456 Patienten einschloss, zeigt nur eine mäßige akkumulierte Sensitivität für die Biopsie mit dem SpyBite™ unter visueller Kontrolle von 60,1 %⁶⁵. Eine Studie von Hartman et al. mit 89 Probanden (110 Sitzungen), die den Biopsie-Erfolg einerseits cholangiographisch und andererseits unter Sicht mit dem SpyGlass™ der ersten

Generation evaluierte, zeigte sogar eine höhere Sensitivität bei blinder als bei visuell kontrollierter Biopsieentnahme (76 % versus 57 %) ⁶⁶. Angesichts des Vorteils der Biopsie unter Sicht müssen diese Daten aus heutiger Sicht kritisch diskutiert werden.

Während durch die verbesserte Bildauflösung eine höhere diagnostische Sensitivität zu erwarten war, konnte in der vorliegenden Studie für die Biopsieentnahme unter visueller Kontrolle mit SpyGlass™DS kein Vorteil gegenüber der Vorgängerversion demonstriert werden. So wurde anhand von 41 berücksichtigten histopathologischen Befunden nur eine Sensitivität von 57,7 % erreicht ⁵⁴. Hier zeigt sich auch eine deutliche Diskrepanz zu den Studiendaten von Navaneethan et al., die ebenfalls anhand einer ähnlichen Fallzahl von 44 Patienten die Biopsieentnahme unter cholangioskopischer Kontrolle mit SpyGlass™DS evaluierten. In dieser Studie zeigte sich mit einer Sensitivität von 85 % ein deutlicher Vorteil gegenüber der visuell kontrollierten Biopsieentnahme mit dem Vorgängermodell ⁵².

Hinsichtlich der Spezifität zeigen sich in den meisten Studien für die histopathologische Diagnostik hohe Raten von 97,0 - 100 % ^{21,42,60,64-66}. Kritisch diskutiert wird in diesem Zusammenhang die Diskrepanz der Spezifitätsraten bezüglich histopathologischer sowie cholangioskopischer Diagnostik. So liegen die Spezifitätsraten bei der cholangioskopischen Diagnostik unabhängig vom Cholangioskopie-System nur bei 77,0 - 82,9 % ^{21,34,42,60,65}. Während also das cholangioskopische Bild die Sensitivität unterstützt und somit zu weniger falsch negativen Diagnosen führt, zeigt sich gleichzeitig eine Abnahme der Spezifität und somit eine Zunahme falsch positiver Diagnosestellungen. Hierbei wird die hohe Rate der falsch positiv diagnostizierten Patienten auf mangelnde Kriterien für die visuelle Beurteilung zurückgeführt ^{3,21}.

Sowohl in der Studie von Navaneethan et al. als auch in der vorliegenden Studie zu SpyGlass™DS hingegen konnten hinsichtlich der visuellen Evaluation hohe Spezifitätsraten von 100 % bzw. 94,5 % erzielt werden ^{52,54}. Weitere Studien müssen zeigen, ob die geringe Rate an falsch positiven Ergebnissen tatsächlich auf die verbesserte Bildqualität und Manövrierbarkeit des neuen Systems zurückzuführen ist.

Korrapati et al. nehmen in ihrer Studie Bezug auf die Anzahl der entnommenen Biopsien und beobachteten einen positiven Zusammenhang zwischen der Menge an

gewonnenem Biopsiematerial und der Treffgenauigkeit der histopathologischen Diagnostik: Mangels ausreichender Dokumentation bei retrospektivem Studiendesign konnten wir darüber in unserer Analyse keine Aussage treffen³.

Eine 2018 publizierte Studie nimmt erstmals Bezug auf die cholangioskopisch kontrollierte Entnahme präoperativer „Mapping-Biopsien“ zur Evaluation der Tumorausbreitung beim extrahepatischen CCC. Trotz der kleinen Fallzahl von nur 13 Untersuchungen ergeben sich hier bereits vielversprechende Ergebnisse. Als problematisch wird hier die Beurteilung der intramuralen Tumorausbreitung durch tiefe Biopsien beurteilt, da die SpyBite™ kleiner ist als herkömmliche Biopsiezangen und somit eine ausreichende Biopsieentnahme insbesondere tieferer Gewebeschichten erschwert ist⁶⁷.

4.2. Therapeutische Indikationen

Hinsichtlich der Therapie der komplizierten CDL hat sich die Cholangioskopie als geeignetes Diagnostik- und Therapieverfahren bewährt und etabliert.

Bereits die Unterscheidung raumfordernder Neoplasien von Konkrementen im Gangsystem kann durch die zweidimensionale KM-gestützte Röntgendarstellung schwierig sein. Verschiedene Studien zeigten, dass nach konventioneller Steinextraktion mit ERCP-gestützten Methoden noch residuelle Konkremente trotz vermuteter Steinfreiheit im Gangsystem detektiert werden können, sodass in nur 80 - 95 % der Fälle eine erfolgreiche endoskopische Gangsanierung mittels konventioneller ERCP-gestützter Methoden gelingt^{42,47,68}. Bei Patienten mit PSC steigt die Rate derer mit fälschlich bestätigter Steinfreiheit sogar auf bis zu 30 %⁶⁹.

Während diese Studien sich nur auf kleine Studienpopulation stützen, konnte in der vorliegenden Arbeit anhand von 75 Untersuchungen gezeigt werden, dass in 30,7 % der Fälle (23/ 75), das heißt bei fast einem Drittel der Untersuchungen, bei fraglicher Steinfreiheit nach konventioneller Steinextraktion noch residuelles Konkrementmaterial im Gangsystem verblieben und der cholangiographischen Darstellung entgangen war. Dieses wurde mit dem SpyGlass™DS detektiert und in 91,3 % der Fälle vollständig in gleicher Sitzung entfernt. Auch Lee et al. präsentierten in einer Studie anhand von 46 Patienten die Detektion von verbliebenen Konkrementen im Gangsystem nach cholangiographisch bestätigter Steinfreiheit in 28,3 % der Fälle unter Anwendung der

direkten Cholangioskopie. In 84,6 % der Fälle konnten diese dann in gleicher Sitzung entfernt werden⁷⁰.

Insofern könnte der Nachweis der Steinfreiheit nach Steinextraktion mittels herkömmlicher Verfahren den Wert einer eigenständigen Indikation für den diagnostischen Einsatz der Cholangioskopie erlangen. Hierbei bedarf es in Zukunft genauer Überlegungen im Hinblick auf die Kosten-Nutzen-Relation und eindeutiger Richtlinien, um den Einsatz der teuren Cholangioskopie-Systeme möglichst auf die Fälle zu beschränken, bei denen residuelles Konkrementmaterial hochwahrscheinlich ist. Genaue Angaben über die Größe der einzelnen Konkreme ist nur unvollständig gemacht worden. In weiteren Studien muss geklärt werden, ob Kleinstkonkremente der visuellen Darstellung entgehen können. Barakat et al. postulieren in einer aktuellen Studie die Möglichkeit, dass sich die Cholangioskopie zu einem Verfahren entwickeln könnte, bei der eine ERCP mit Durchleuchtung und somit Strahlenexposition nicht mehr notwendig wäre. Die Studie umfasst 40 Patienten mit unkomplizierter CDL, bei denen eine cholangioskopisch gestützte Steinextraktion erfolgte. Im Anschluss konnte cholangioskopisch die Steinfreiheit bestätigt werden. In 2 Fällen (5 %) erfolgte bei unerwartet komplexer CDL die Bestätigung der Steinfreiheit mittels Durchleuchtung⁷¹.

Als komplizierte CDL wird das Vorliegen von Konkrementen im Gangsystem bezeichnet, die aufgrund der Anzahl, Größe, Konsistenz oder Lage nicht mit ERCP gestützten Methoden entfernt werden können.

Eine Metaanalyse, die acht Studien abbildet, bei denen bis Juni 2015 insgesamt 205 Patienten mit komplizierter CDL cholangioskopisch mit dem SpyGlass™ der ersten Generation behandelt wurden, konnte eine vollständige Steinfreiheit in 88 % der Fälle erreicht werden. Dabei war in 79 % der Fälle eine Gangsanierung in erster Sitzung möglich²¹. Navaneethan et al. erreichten mit SpyGlass™DS hingegen in 86 % der Fälle (31/ 36) eine vollständige Gangsanierung in erster Sitzung. Während hier in 97,2 % der Fälle endoskopisch die Steinfreiheit erreicht werden konnte, musste nur ein Patient bei multiplen Konkrementen im Pankreasgang nach mehreren endoskopischen Sitzungen einer operativen Gangsanierung zugeführt werden⁵². In der vorliegenden Studie konnte ebenfalls in über 90 % der Fälle bis Abschluss der Datenanalyse eine Steinfreiheit erreicht werden, diese gelang jedoch bei nur 39,3 % der Fälle in erster Sitzung⁵⁴. Diese Diskrepanz in der Anzahl der erforderlichen Cholangioskopie-Sitzungen bis zum Erreichen der Steinfreiheit lässt sich nur im Hinblick auf die Komplexität der CDL erklären.

So ist anzunehmen, dass der Grad an Komplexität der CDL in endoskopischen Abteilungen mit größerer Expertise und größeren Patientenzahlen sowie besserer Ausstattung höher ist als in kleineren Kliniken.

In diesem Zusammenhang ist ein direkter Vergleich mit anderen Studien mangels ausreichender Dokumentation hinsichtlich Größe, Anzahl, Lage und Konsistenz der Konkremente schwierig. Dennoch konnten wir im Rahmen der komplizierten CDL den therapeutisch hohen Wert der Cholangioskopie demonstrieren, denn unter Anwendung lithotriptischer Methoden konnte unter cholangioskopischer Kontrolle in 94,7 % der Fälle eine partielle oder vollständige Steinfragmentierung erreicht werden.

In zwei Fällen handelte es sich hierbei um ein Mirizzi-Syndrom, wobei in beiden Fällen die endoskopische Gangsanierung erfolgreich war. Dass die Cholangioskopie im Rahmen dieser Erkrankung eine suffiziente Alternative zur operativen Gangsanierung darstellt, ließ sich auch in anderen Studien bereits zeigen^{49,72}.

In der vorliegenden Studie wurde bei drei Patienten mit Pankreatikolithiasis in vier cholangioskopischen Sitzungen die Lithotripsie der multiplen und teils großen Konkremente versucht. Obwohl bei zwei Patienten unter Einsatz der EHL die vollständige Desintegration der Steine erreicht werden konnte, kam es in keinem der Fälle bis Abschluss der Datenanalyse zur vollständigen Steinfreiheit. Bei einem Patienten musste die Indikation zur chirurgischen Gangsanierung gestellt werden⁵⁴. Da noch immer die ESWL als Goldstandard in der Therapie der Pankreatikolithiasis gilt, ist die Studienlage zur intraduktalen Therapie bisher gering. Attwell et al. konnten aber anhand von 28 Patienten, die im Rahmen einer Pankreatikoskopie mit dem SpyGlass™ der ersten Generation laserlithotripiert wurden, eine vollständige Gangsanierung in 79 % der Fälle sowie zusätzlich eine partielle Steinfreiheit in 11 % der Fälle erreichen⁷³.

Korrapati et al. konnten in ihrer umfangreichen Metaanalyse bei einer Erfolgsrate von 88 % zeigen, dass der Erfolg der Steinextraktion maßgeblich von der jeweiligen cholangioskopischen Methode abhängt. So ergab sich hierbei eine signifikant höhere Erfolgsrate unter Verwendung der Single-Operator-Systeme als bei der direkten Cholangioskopie bzw. bei Systemen, für deren Bedienung zwei Untersucher nötig sind³. Von Vorteil im Rahmen lithotriptischer Interventionen mit SpyGlass™ ist die Möglichkeit der kontinuierlichen Spülung, da insbesondere bei der EHL die elektrischen Hochspannungsimpulse über das flüssige Medium transportiert werden⁹.

Ein Fall der frustranen endoskopischen Gangsanierung war der Versuch der Fremdkörperentfernung, nachdem sich ein Extraktionskorb bei multiplen impaktierten Gallengangkonkrementen nicht entfernen ließ. Auch die cholangioskopische Intervention blieb hierbei mangels ausreichender Sicht frustran, sodass eine operative Revision notwendig wurde. Dagegen beschreiben Wong et al. in einem Fallbericht die erfolgreiche Entfernung eines 18 mm messenden impaktierten Konkrements und eines eingeklemmten Extraktionskorbs im Ductus choledochus mit Hilfe von SpyGlass™DS. Nachdem sich Konkrement und Fremdkörper weder mittels Lithotripsie-Korb noch mittels Ballonkatheter entfernen ließen, konnte mit Hilfe der YAG Holmium-Laserlithotripsie unter Sicht die vollständige Entfernung von Extraktionskorb und Konkrement erreicht werden⁷⁴.

Ein Nachteil der ersten SpyGlass™-Version war die instabile Position der optischen Einheit mit Sichteinschränkung insbesondere bei gleichzeitiger Nutzung von Instrumenten im Arbeitskanal wie Lithotripsiekatheter oder Biopsiezange. So konnte eine Abwinkelung der flexiblen Cholangioskopspitze dazu führen, dass die flexible optische Sonde ihre Position nicht halten konnte. Im Gegensatz zur ersten Generation sind bei der neuen Technologie sowohl die optische Komponente als auch die LED-Lichteinheit im Katheter integriert, wodurch das Bild während der Untersuchung weniger Störeinflüssen ausgesetzt ist. Die Bedienung durch nur einen Untersucher vermindert außerdem das Risiko der Beschädigung des Geräts, die durch mangelnde Abstimmung der Steuerung von Duodenoskop und Cholangioskop entstehen kann⁴².

Bei der Gangintubation im Rahmen der direkten Cholangioskopie fehlt im Gegensatz zu den modularen Cholangioskopie-Methoden die stützende Funktion des Duodenoskops, sodass es zur Schlaufenbildung insbesondere im Magenfundus oder Duodenum kommen kann bzw. bei intraduktalen Interventionen wie Probenentnahme oder Lithotripsie eine ausreichende Stabilität des Geräts in den Gallengängen nur schwer zu erreichen ist^{2,4,75}. Moon et al. konnten zwar in einer kleinen Fallstudie den Vorteil der intraduktalen Ballonfixation demonstrieren, bei der ein Ballon über einen Führungsdraht in das intrahepatische Gangsystem vorgeschoben und dort verankert wird. Über diesen Ballonkatheter wird dann wiederum das Endoskop eingeführt. Für sich anschließende therapeutische Interventionen müssen nach der Gangintubation aber Ballon und Führungsdraht aus dem Arbeitskanal des Cholangioskops wieder entfernt werden, was erneut zu mangelhafter Gerätestabilität im Gang führt^{11,76}. Bei dem Versuch einen Ballon

so zu platzieren, dass er als Anker fungiert (Cholangioscopy Access Balloon, Cook Endoscopy), kam es in einem Fall zu einer fatalen Luftembolie^{77,78}. Eine Häufung dieser Komplikation im Rahmen der ballongestützten Insertion wurde in Folgestudien aber nicht bestätigt. Dennoch ist darauf zu achten - sofern der Einsatz unverzichtbar ist – CO₂ und keine Raumluft zur Insufflation zu nutzen, um diese schwerwiegende Komplikation zu verhindern.

Aufgrund des großen Kalibers ist die Sondierung der proximalen Gallengänge mit den transnasalen Gastroskopen erschwert, da der Durchmesser der Ductus hepatici dexter und sinister sowie der weiter peripher gelegenen intrahepatischen Gallengänge zu klein ist.

Andererseits erlaubt der vergleichsweise größere Arbeitskanal (Durchmesser: 2 mm) der direkten Videocholangioskope den Einsatz größerer Instrumente, sodass mittels größerer Biopsiezangen die Entnahme einer repräsentativen Gewebemenge eher erreicht werden kann als mit Geräten, bei denen zu Gunsten eines kleineren Gesamtdurchmessers auch die Arbeitskanäle schmäler ausfallen¹¹. So ermöglicht der größere Durchmesser des Arbeitskanals auch den Einsatz tumorablativer Verfahren. Monga et al. präsentierten den Nutzen der endoskopischen Radiofrequenzablation mit cholangioskopischer Nachbeurteilung unmittelbar nach der Intervention und im weiteren Krankheitsverlauf⁷⁹. Noh et al. beschrieben den Fall eines Patienten mit Einbruch eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC) in das Gallengangsystem. Nach visueller Bewertung wurde über den Arbeitskanal eines direkten ultradünnen Endoskops (GIF-XP260N; Olympus Optical Co., Ltd., Tokyo, Japan) die malignitätssuspekten polypoide Schleimhautläsion unter Sicht biopsiert. Nach intravenöser Gabe eines Photosensitizers erfolgte die ebenfalls direkt cholangioskopisch gestützte intraluminale Photoaktivierung. Bei komplikationslosem Behandlungsverlauf zeigte sich die Läsion einen Monat nach photodynamischer Therapie komplett regredient⁸⁰. Dass die endoskopische Anwendung ablativer Verfahren eine Verbesserung der Lebensqualität erwirkt, haben verschiedene Studien zeigen können⁸¹. Um den Nutzen der cholangioskopisch-gesteuerten ablativen Therapie bewerten und in den therapeutischen Algorithmus maligner Neoplasien einordnen zu können, bedarf es jedoch noch weiterer klinischer Forschung.

Im Rahmen der CDL lassen sich über den Arbeitskanal der transnasalen Geräte Ballonkatheter und Körbe in das Gangsystem einführen, sodass die unmittelbare Steinextraktion ebenfalls unter Sicht erfolgen kann. Die Arbeitskanäle der SpyGlassTM-,

aber auch die der Mother-Baby-Systeme sind hierfür mit einem Durchmesser von 1,2 mm zu schmal, sodass nach cholangioskopischer Steindetektion und Lithotripsie unter Sicht die Steinextraktion hier blind bzw. cholangiographisch gestützt erfolgen muss. Mit der Markteinführung von weiterem Zubehör für das SpyGlass™DS ist im Laufe des Jahres zu rechnen.

4.3. Komplikationen

Im Rahmen der 250 Untersuchungen kam es in 13,2 % der Fälle zu Interventions-assoziierten Komplikationen. Damit zeigen sich in der vorliegenden Studie deutlich höhere Komplikationsraten als in der Literatur bisher für die ERCP allein und in Verbindung mit der Cholangioskopie beschrieben sind. Insbesondere für die postinterventionelle Cholangitis ergab sich in der vorliegenden Studie mit 8,0 % eine deutlich höhere Inzidenz als verschiedene Studien der letzten Jahre gezeigt hatten. So geben diese für die ERCP-assoziierte Cholangitis eine Inzidenz von 0,2 - 5 % an^{32,82,83}. Auch Chen et al. zeigten für die modulare Cholangioskopie mit 6,1 - 7,5 % je nach Indikation vergleichsweise höhere Komplikationsraten als für die ERCP allein, wobei es sich vor allem um Interventions-assoziierte Cholangitiden handelte⁶⁰. Mit dem SpyGlass™DS wurden anhand der bisher nur wenigen publizierten Studien allgemeine Komplikationsraten von 2,9 - 7,7 % beschrieben^{52,58}. Nur eine jüngst publizierte Studie, die anhand von 67 Untersuchungen die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten sowie die Komplikationsrate unter Anwendung von SpyGlass™DS evaluierte, ergab eine hohe Komplikationsrate von 25,4 %, wovon in 16,4 % der Fälle aufgrund der Schwere der Komplikation ein verlängerter Krankenhausaufenthalt notwendig wurde⁸⁴.

Eine unvollständige Gallendrainage sowohl bei komplizierter CDL als auch bei obstruierenden malignen Gangtumoren oder Stenosen aufgrund einer PSC sowie ein Zustand nach Lebertransplantation wurden als Einflussfaktoren für ein erhöhtes Risiko einer Cholangitis nach ERCP identifiziert⁸³. Bei diesen Patientengruppen wird eine Antibiotika-Prophylaxe empfohlen⁸⁵, die insbesondere ein gramnegatives Erregerspektrum sowie Enterokokken abdeckt. Inwiefern das Auftreten der prozedur-assoziierten Cholangitis unmittelbar mit dem Einsatz der Cholangioskopie zusammenhängt, evaluierten Sethi et al. in einer retrospektiven Studie anhand von 4214

ERCP-Untersuchungen. So zeigte sich hier eine signifikant höhere Komplikationsrate bei zusätzlicher Durchführung einer Cholangio-Pankreatikoskopie als bei ERCP allein (7,0 % versus 2,9 %). Während die Rate hinsichtlich der PEP nicht erhöht war, zeigte sich insbesondere die Cholangitis nach erfolgter Cholangioskopie im direkten Vergleich mit einer Rate von 1 % signifikant höher als bei ERCP allein (0,2 %). Als ursächlich wurde die bei der Cholangioskopie erforderliche verlängerte Untersuchungsdauer sowie die kontinuierliche Spülung mit Kochsalzlösung diskutiert³².

Je nach Definition liegen die Inzidenzraten für das Auftreten einer PEP in der Literatur zwischen 2,6 und 7,2 %^{30,31,82}. Zwei jüngst publizierte Metaanalysen ermittelten unter Berücksichtigung großer Fallzahlen sogar Raten von 9,7 - 10,2 %^{86,87}. Wie in der vorliegenden Arbeit galten hierbei für das Vorliegen einer PEP die Richtlinien der Konsensus-Definition von Cotton et al. von 1991⁵³. Unter Einsatz der Cholangioskopie ist das Auftreten der PEP mit einer Rate von 3,2 % in der vorliegenden Studie entsprechend gering, womit die Ergebnisse anderer Studien zur modularen Cholangioskopie bestätigt werden, die ebenfalls keine erhöhte PEP-Rate im Vergleich zur ERCP aufwiesen^{17,21,88}. Lediglich die Studie von Lenze et al. zeigte auch für die PEP unter Einsatz von SpyGlass™DS eine erhöhte Inzidenz von 8,9 %, wobei eine präinterventionelle Applikation von Indometacin hier nicht erfolgt war. Zudem waren bei der Hälfte der Untersuchungen, die eine PEP zur Folge hatten, Manipulationen an der Papille im Sinne einer Sphinkterotomie oder Ballondilatation erfolgt, die das Risiko für das Auftreten einer PEP erhöhen können^{53,84}.

4.4. Limitationen

Die vorliegende Studie stellt eine retrospektive Datenanalyse dar, weshalb Mängel in der Qualität der berücksichtigten Daten nicht auszuschließen sind. Hinsichtlich der Dignitätseinschätzung unklarer Gangstenosen basiert eine als benigne befundene Läsion lediglich auf einer gemittelten Nachbeobachtungszeit von 4,2 Monaten. Für eine abschließende Beurteilung der Dignität sind im klinischen Alltag regelmäßig weitere endoskopische und schnittbildgebende Verlaufskontrollen nötig.

4.5. Ausblick

Die vorliegende Arbeit stellt zum aktuellen Zeitpunkt die größte Studie zur Evaluation des neuen SpyGlass™DS im Hinblick auf die Dignitätseinschätzung malignitätssuspekter Stenosen sowie das diagnostische und therapeutische Management der komplizierten CDL dar. So konnten wir insbesondere sehr gute Ergebnisse hinsichtlich der visuellen Beurteilbarkeit unklarer Schleimhautläsionen präsentieren. Für die Gewebeentnahme im Rahmen der histopathologischen Befundung für eine endgültige Diagnosestellung bedarf es hingegen großer Expertise und zukünftig noch verbesserter Techniken.

Um das bestmögliche Outcome zu erreichen, bedarf es der Konzeption eines Cholangioskopie-Systems mit geringstmöglichem Außenkaliber bei größtmöglichem Durchmesser des akzessorischen Arbeitskanals. Ob sich bei dem SpyGlass™DS in Zukunft farbunterstützte Methoden kombinieren lassen oder der Einsatz größerer Biopsiezangen zu realisieren ist und inwiefern damit die Sensitivität der visuell gestützten Diagnostik signifikant erhöht werden kann, müssen weitere Forschungsprojekte zeigen. Wenn in therapeutischer Hinsicht außerdem die Applikation ablativer Verfahren im Rahmen bekannter Neoplasien sowie Ballon- und Extraktionskörbe bei der CDL möglich werden ohne die gute Manövrierbarkeit des Cholangioskops einzuschränken, würde dies endgültig die technische Überlegenheit gegenüber den Systemen der direkten Cholangioskopie bringen. Es ist davon auszugehen, dass sich die modulare Cholangioskopie weiterverbreiten wird, da durch endoskopischen Zugang zum Gallen- und Pankreasgangsystem eine verbesserte Diagnostik und Therapie bei einer Vielzahl von Erkrankungen zur Verfügung steht.

5. Literaturverzeichnis

1. Nakajima M, Akasaka Y, Fukumoto K, Mitsuyoshi Y, Kawai K. Peroral cholangiopancreatocopy (PCPS) under duodenoscopic guidance. *Am J Gastroenterol.* 1976;66(3):241-7.
2. Ishida Y, Itoi T, Okabe Y. Types of Peroral Cholangioscopy: How to Choose the Most Suitable Type of Cholangioscopy. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2016;14(2):210-9.
3. Korrapati P, Ciolino J, Wani S, Shah J, Watson R, Muthusamy VR, Klapman J, Komanduri S. The efficacy of peroral cholangioscopy for difficult bile duct stones and indeterminate strictures: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy Int Open.* 2016;263-75.
4. Nguyen NQ, Binmoeller KF, Shah JN. Cholangioscopy and pancreatoscopy (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2009;70(6):1200-10.
5. Monga A, Ramchandani M, Reddy DN. Peroral cholangioscopy. *J Interv Gastroenterol.* 2011;1(2):70-7.
6. Derdeyn J, Laleman W. Current role of endoscopic cholangioscopy. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(5):301-8.
7. Gutt C, Jenssen C, Barreiros AP, Götze TO, Stokes CS, Jansen PL, Neubrand M, Lammert F. Aktualisierte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen. *Z Gastroenterol.* 2018;56:912-66.
8. Itoi T, Moon JH, Waxman I. Current status of direct peroral cholangioscopy. *Digestive Endoscopy.* 2011;23:154-7.
9. Franzini TAP, Moura RN, de Moura EGH. Advances in therapeutic cholangioscopy. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:1-7.
10. Tal AO, Vermehren J, Friedrich-Rust M, Bojunga J, Sarrazin C, Zeuzem S, Trojan J, Albert JG. Intraductal endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of hilar non-resectable malignant bile duct obstruction. *World J Gastrointest Endosc.* 2014;6(1):13-19.
11. Moon JH, Ko BM, Choi HJ, Hong SJ, Cheon YK. Intraductal balloon-guided direct

- peroral cholangioscopy with an ultraslim upper endoscope (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2009;70(2):297-302.
12. Choi HJ, Moon JH, Lee YN. Advanced Imaging Technology in Biliary Tract Diseases:Narrow-Band Imaging of the Bile Duct. *Clin Endosc.* 2015;48(6):498-502.
 13. Chin MW, Byrne MF. Update of cholangioscopy and biliary strictures. *World J Gastroenterol.* 2011;17(34):3864-9.
 14. Ishida Y, Itoi T, Okabe Y. Can image-enhanced cholangioscopy distinguish benign from malignant lesions in the biliary duct? *Best Practice and Research: Clin Gastroenterol.* 2015;29(4):611-25.
 15. Hoffman A, Kiesslich R, Bittinger F, Galle PR, Neurath MF. Methylene blue - aided cholangioscopy in patients with biliary strictures: feasibility and outcome analysis. *Endoscopy.* 2008:563-71.
 16. Hoffman A, Rey JW, Kiesslich R. Single operator choledochoscopy and its role in daily endoscopy routine. *World J Gastrointest Endosc.* 2013;5(5):203-10.
 17. Tieu AH, Kumbhari V, Jakhete N, Onyimba F, Patel Y, Shin EJ, Li Z. Diagnostic and therapeutic utility of SpyGlass? peroral cholangioscopy in intraductal biliary disease: Single-center, retrospective, cohort study. *Dig Endosc.* 2015;27(4):479-485.
 18. Komanduri S, Thosani N, Abu Dayyeh BK, Aslanian HR, Enestvedt B, Manfredi M, Maple JT, Navaneethan U, Pannala R, Parsi MA, Smith ZL, Sullivan SA, Banerjee S. Cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc.* 2016;84(2).
 19. Li C, Chen J, Zhang J, Zou Q, Chen J, Min Z. Management of Biliary and Pancreatic Diseases Using a New Intraductal Endoscope. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2014;24(3):130-3.
 20. Ghersi S, Fuccio L, Bassi M, Fabbri C, Cennamo V. Current status of peroral cholangioscopy in biliary tract diseases. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(5):510-517.
 21. Laleman W, Verraes K, Van Steenberghe W, Cassiman D, Nevens F, Van der Merwe S, Verslype C. Usefulness of the single-operator cholangioscopy system SpyGlass in biliary disease: a single-center prospective cohort study and aggregated review. *Surg Endosc.* 2016;31(5):2223-32
 22. Bismuth H, Corlette M. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1975;140:170-8.
 23. Razumilava, Nataliya, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet.*

- 2014;383(9935):2168-79.
24. Razumilava, Nataliya, Gores, Gregory J., Lindor KD. Cancer Surveillance in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology*. 2011;54(5):1842-52.
 25. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, Hruban RH. Recent Progress in Pancreatic Cancer. *CA Cancer J Clin*. 2014;63(5):318-48.
 26. Eickhoff A, Jakobs R, Riemann JF. Papillenadenom / Papillenkarcinom: Endoskopisch-interventionelle Möglichkeiten. *Chir Gastroenterol*. 2005;(21):36-43.
 27. Seo N, Kim SY, Lee SS, Byun JH, Kim JH, Kim HJ, Lee MG. Sclerosing Cholangitis: Clinicopathologic Features, Imaging Spectrum, and Systemic Approach to Differential Diagnosis. *Korean J Radiol*. 2016;17(1):25-38.
 28. Joshi D, Webster GJ. Alimentary Pharmacology and Therapeutics Review article: biliary and hepatic involvement in IgG4-related disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(11-12):1251-61.
 29. Itoi T, Kamisawa T, Igarashi Y, Kawakami H, Yasuda I, Itokawa F, Kishimoto Y, Kuwatani M, Doi S, Hara S, Moriyasu F, Baron TH. The role of peroral video cholangioscopy in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol*. 2013;48(4):504-14.
 30. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP Jr, Montes H, Roston AD, Silvka A, Lichtenstein DR, Ruymann FW, Van Dam J, Hughes M, Carr-Locke DL. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(5):652-6.
 31. Cotton P, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(1):80-8.
 32. Sethi A, Chen YK, Austin GL, Brown WR, Brauer BC, Fukami NN, Khan AH, Shah RJ. Clinical Endoscopy ERCP with cholangiopancreatography may be associated with higher rates of complications than ERCP alone: a single-center experience. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(2):251-6.
 33. Kim HJ, Kim MH, Lee SK, Yoo KS, Seo DW, Min YI. Tumor vessel: a valuable cholangioscopic clue of malignant biliary stricture. *Gastrointest Endosc*. 2000;52(5):635-8.
 34. Osanai M, Itoi T, Igarashi Y, Tanaka K, Kida M, Maguchi H, Yasuda K, Okano N, Imaizumi H, Itokawa F. Peroral video cholangioscopy to evaluate indeterminate bile duct lesions and preoperative mucosal cancerous extension: A prospective

- multicenter study. *Endoscopy*. 2013;45(8):635-42.
35. Costi R, Gnocchi A, Di Mario F, Sarli L. Diagnosis and management of choledocholithiasis in the golden age of imaging, endoscopy and laparoscopy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(37):13382-401.
 36. Cai JS, Qiang S, Bao-Bing Y. Advances of recurrent risk factors and management of choledocholithiasis. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(1):34-43.
 37. Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut*. 2008;57(7):1004-21.
 38. Tandan M, Talukdar R, Reddy DN. Management of Pancreatic Calculi: An Update. *Gut Liver*. 2016;10(6):873-80.
 39. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, Riemann JF. Palliation of Nonresectable Bile Duct Cancer: Improved Survival After Photodynamic Therapy. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2426-30.
 40. Ortner ME, Caca K, Berr F, Liebetruh J, Mansmann U, Huster D, Voderholzer W, Schachschal G, Mössner J, Lochs H. Successful Photodynamic Therapy for Nonresectable Cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1355-63.
 41. Steel AW, Postgate AJ, Khorsandi S, Nicholls J, Jiao L, Vlavianos P, Habib N, Westaby D. Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(1):149-53.
 42. Chen YK, Pleskow DK. SpyGlass single-operator peroral cholangiopancreatography system for the diagnosis and therapy of bile-duct disorders: a clinical feasibility study (with video). *Gastrointest Endosc*. 2007;65(6):832-41.
 43. Chathadi KV, Chandrasekhara V, Acosta RD, Decker GA, Early DS, Eloubeidi MA, Evans JA, Faulx AL, Fanelli RD, Fisher DA, Foley K, Fonkalsrud L, Hwang JH, Jue TL, Khashab MA, Lightdale JR, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Sharaf R, Shaukat A, Shergill AK, Wang A, Cash BD, DeWitt JM. The role of ERCP in benign diseases of the biliary tract. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(4):795-803.
 44. Muthusamy VR, Lightdale JR, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Eloubeidi MA, Fanelli RD, Fonkalsrud L, Faulx AL, Khashab MA, Saltzman JR, Shaukat A, Wang A, Cash B, Dewitt JM. The role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(6):1305- 10.

45. Lammert F, Neubrand MW, Bittner R, Feussner H, Greiner L, Hagenmüller F, Kiehne KH, Ludwig K, Neuhaus H, Paumgartner G, Riemann JF, Sauerbruch T. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie zur Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen. *Z Gastroenterol.* 2007;45:971-1001.
46. Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, Fisher L, Harrison ME, Fanelli RD, Fukami N, Ikenberry SO, Jain R, Khan K, Krinsky ML, Strohmeyer L, Dominitz JA. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(1):1-9.
47. Trikudanathan G, Navaneethan U, Parsi MA. Endoscopic management of difficult common bile duct stones. *World J Gastroenterol.* 2013;19(2):165-73.
48. Williamson JB, Draganov PV. The Usefulness of spyglass choledochoscopy in the diagnosis and treatment of biliary disorders. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14(6):534-41.
49. Binmoeller KF, Thonke F, Soehendra N. Endoscopic treatment of Mirizzi's syndrome. *Gastrointest Endosc.* 1993;39(4):532-6
50. Lange B, Jocham D, Brinkmann R, Cordes J. Stone/tissue differentiation for Holmium laser lithotripsy using autofluorescence: Clinical proof of concept study. 2017;49(4):361-5.
51. Bojarski C, Turowski F. Klinischer Stellenwert der modularen Cholangioskopie. *Der Gastroenterologe.* 2017;12(3):202-7.
52. Navaneethan U, Hasan MK, Kommaraju K, Zhu X, Hebert-Magee S, Hawes RH, Vargo JJ, Varadarajulu S, Parsi MA. Digital, single-operator cholangiopancreatography in the diagnosis and management of pancreatobiliary disorders: A multicenter clinical experience (with video). *Gastrointest Endosc.* 2016;84(4):649-55.
53. Cotton PB, Lehman G. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* 1991;37(3):383-93.
54. Turowski F, Hügler U, Dormann A, Bechtker M, Jakobs R, Gottschalk U, Nötzel E, Hartmann D, Lorenz A, Kolligs F, Veltzke-Schlieker W, Adler A, Becker O, Wledenmann B, Bürgel N, Tröger H, Schumann M, Daum S, Siegmund B, Bojarski C. Diagnostic and therapeutic single-operator cholangiopancreatography with SpyGlassDS™: results of a multicenter retrospective cohort study. *Surg Endosc.* 2018;32(9):3981-8.

55. Weber A, Weyhern C Von, Fend F, Schneider J, Neu B, Meining B, Weidenbach H, Schmid RM, Prinz C. Endoscopic transpapillary brush cytology and forceps biopsy in patients with hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2008;14(7):1097-1101.
56. Tamada K, Ushio J, Sugano K. Endoscopic diagnosis of extrahepatic bile duct carcinoma: Advances and current limitations. *World J Clin Oncol.* 2011;2(5):203-16.
57. Shah RJ, Neuhaus H, Parsi M, Reddy DN, Pleskow DK. Randomized study of digital single-operator cholangioscope compared to fiberoptic single-operator cholangioscope in a novel cholangioscopy bench model. *Endosc Int Open.* 2018;6(7):851-6.
58. Tanaka R, Itoi T, Honjo M, Tsuchiya T, Kurihara T, Tsuji S, Tonozuka R, Kamada K, Sofuni A, Mukai S. New digital cholangiopancreatography for diagnosis and therapy of pancreaticobiliary diseases (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016;23(4):220-6.
59. Kurihara T, Yasuda I, Isayama H, Tsuyuguchi T, Yamaguchi T, Kawabe K, Okabe Y, Hanada K, Hayashi T, Ohtsuka T, Oana S, Kawakami H, Igarashi Y, Matsumoto K, Tamada K, Ryozaawa S, Kawashima H, Okamoto Y, Maetani I, Inoue H, Itoi T. Diagnostic and therapeutic single-operator cholangiopancreatography in biliopancreatic diseases: Prospective multicenter study in Japan. *World J Gastroenterol.* 2016;22(5):1891-1901.
60. Chen YK, Parsi MA, Binmoeller KF, Hawes RH, Pleskow DK, Slivka A, Haluszka O, Petersen BT, Sherman S, Devière J, Meisner S, Stevens PD, Costamagna G, Ponchon T, Peetermans JA; Neuhaus H. Single-operator cholangioscopy in patients requiring evaluation of bile duct disease or therapy of biliary stones (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2011;74(4):805-14.
61. Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T, Johnson GJ, Baron TH, Topazian MD, Takahashi N, Kanno A, Okazaki K, Egawa N, Uchida K, Sheikh K, Amin Z, Shimosegawa T, Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Pereira SP, Chari S, Webster GJM. Endoscopic Retrograde Cholangiography Does Not Reliably Distinguish IgG4-Associated Cholangitis From Primary Sclerosing Cholangitis or Cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(9):800-3
62. Tischendorf JJ, Krüger M, Trautwein C, Duckstein N, Schneider A, Manns MP, Meier PN. Cholangioscopic Characterization of Dominant Bile Duct Stenoses in

- Patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *Endoscopy*. 2006;38(8):852
63. Azeem N, Gostout CJ, Knipschild M, Baron TH. Cholangioscopy with narrow-band imaging in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2014;79(5):773-9
 64. Draganov PV., Chauhan S, Wagh MS, Gupte AR, Lin T, Hou W, Forsmark CE. Diagnostic accuracy of conventional and cholangioscopy-guided sampling of indeterminate biliary lesions at the time of ERCP: A prospective, long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(2):347-53.
 65. Navaneethan U, Hasan MK, Lourdusamy V, Njei B, Varadarajulu S, Hawes RH. Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: A systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(4):608-14.
 66. Hartman DJ, Slivka A, Giusto DA, Krasinskas AM. Tissue Yield and Diagnostic Efficacy of Fluoroscopic and Cholangioscopic Techniques to Assess Indeterminate Biliary Strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(9):1042-6.
 67. Ogawa T, Ito K, Koshita S, Kanno Y, Masu K, Kusunose H, Sakai T, Murabayashi T, Hasegawa S, Noda Y. Usefulness of cholangioscopic-guided mapping biopsy using SpyGlass DS for preoperative evaluation of extrahepatic cholangiocarcinoma: a pilot study. *Endosc Int Open*. 2018;6(2):199-204.
 68. Ramchandani M, Reddy DN, Gupta R, Lakhtakia S, Tandan M, Darisetty S, Sekaran A, Rao GV. Role of single-operator peroral cholangioscopy in the diagnosis of indeterminate biliary lesions: a single-center, prospective study. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(3):511-9.
 69. Awadallah NS, Chen YK, Piraka C, Antillon MR, Shah RJ. Is There a Role for Cholangioscopy in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis? *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):284-91.
 70. Lee YN, Moon JH, Choi HJ, Min SK, Kim HI, Lee TH, Cho YD, Park SH, Kim SJ. Direct peroral cholangioscopy using an ultraslim upper endoscope for management of residual stones after mechanical lithotripsy for retained common bile duct stones. *Endoscopy*. 2012;44(9):819-24.
 71. Barakat MT, Girotra M, Choudhary A, Huang RJ, Sethi S, Banerjee S. A prospective evaluation of radiation-free direct solitary cholangioscopy for the management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(2):584-9
 72. Tsuyuguchi T, Saisho H, Ishihara T, Yamaguchi T, Onuma EK. Long-term follow-

- up after treatment of Mirizzi syndrome by peroral cholangioscopy. *Gastrointest Endosc.* 2000;52(5):639-44.
73. Attwell AR, Patel S, Kahaleh M, Rajiman IL, Yen R, Shah RJ. ERCP with per-oral pancreatoscopy-guided laser lithotripsy for calcific chronic pancreatitis: a multicenter U. S. experience. *Gastrointest Endosc.* 2015;82(2):311-8.
 74. Wong JC, Wong MY, Lam KL, Lau JY. Second-generation peroral cholangioscopy and holmium: YAG laser lithotripsy for rescue of impacted biliary stone extraction basket Bleeding from jejunal diverticulum located by angiography and treated by enteroscopy. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(4):837-8.
 75. Xu MM, Kahaleh M. Recent developments in choledochoscopy: Technical and clinical advances. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:119-24.
 76. Moon JH, Terheggen G, Choi HJ, Neuhaus H. Peroral cholangioscopy: Diagnostic and therapeutic applications. *Gastroenterology.* 2013;144(2):276-82.
 77. Voaklander R, Kim E, Brown WH, Kasmin FE, Siegel JH. An Overview of the Evolution of Direct Cholangioscopy Techniques for Diagnosis and Therapy. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;12(7):433-7.
 78. Efthymiou M, Raftopoulos S, Antonio Chirinos J, May GR. Air embolism complicated by left hemiparesis after direct cholangioscopy with an intraductal balloon anchoring system. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(1):221-3.
 79. Monga A, Gupta R, Ramchandani M, Rao GV, Santosh D, Reddy DN. Endoscopic radiofrequency ablation of cholangiocarcinoma: new palliative treatment modality (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2011;74(4):935-7.
 80. Noh SH, Park DH, Kim YR, Chun YH, Song TJ, Moon SH, Lee SS, Seo DW, Lee SK, Kim MH. Peroral Direct Cholangioscopic-Guided Biopsy and Photodynamic Therapy Using an Ultrastim Upper Endoscope for Recurrent Hepatocellular Carcinoma with Intraductal Tiny Nodular Tumor Growth. *Gut Liver.* 2010;4(3):398-401.
 81. Uppal DS, Wang AY. Advances in endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the treatment of cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(7):675-87.
 82. Katsinelos P, Lazaraki G, Chatzimavroudis G, Gkagkalis S, Vasiliadis I, Papaeuthimiou A, Terzoudis S, Pilpilidis I, Zavos C, Kountouras J. Risk factors for therapeutic ERCP-related complications: an analysis of 2,715 cases performed by a single endoscopist. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(1):65-72.

83. Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, Eloubeidi MA, Fanelli RD, Faulx AL, Gurudu SR, Kothari S, Lighdale JR, Qumseya BJ, Shaukat A, Wang A, Wani SB, Yang J, DeWitt JM. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(1):32-47.
84. Lenze F, Bokemeyer A, Gross D, Nowacki T, Bettenworth D, Ullerich H. Safety, diagnostic accuracy and therapeutic efficacy of digital single-operator cholangioscopy. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(6):902-9.
85. Khashab MA, Chithadi KV, Acosta RD, Bruining DH, Chandrasekhara V, Eloubeidi MA, Fanelli RD, Faulx AL, Fonkalsrud L, Lightdale JR, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Shaukat A, Wang, A, Cash BD. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(1):81-9.
86. Nakeeb A El, Hanafy E El, Salah T, Atef E, Hamed H, Sultan AM, Hamdy E, Said M, Geidi A El, Kandil T, Shobari M El, Ebidy G El. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Risk factors and predictors of severity. *World J Gastrointest Endosc.* 2016;8(19):709-15.
87. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, Khashab MA, Kalloo AN, Singh VK. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(1):143-9.
88. Woo YS, Lee JK, Oh SH, Kim MJ, Jung JG, Lee KH, Lee KT. Role of SpyGlass peroral cholangioscopy in the evaluation of indeterminate biliary lesions. *Dig Dis Sci.* 2014;59(10):2565-70.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Felicia Turowski, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Pilotstudie zur retrospektiven Datenerhebung über die Wirksamkeit, Sicherheit sowie das Outcome der modularen Cholangioskopie mit dem SpyGlass™DS“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Felicia Turowski hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

- (1) Turowski F, Hügler U, Dormann A, Bechtler M, Jakobs R, Gottschalk U, Nötzel E, Hartmann D, Lorenz A, Kolligs F, Veltzke-Schlieker W, Adler A, Becker O, Wiedenmann B, Bürgel N, Tröger H, Schumann M, Daum S, Siegmund B, Bojarski C. Diagnostic and therapeutic single-operator cholangiopancreatography with SpyGlassDS™: results of a multicenter retrospective cohort study. *Surgical Endoscopy*. 2018;32(9):3981-3988.
- (2) C. Bojarski & F. Turowski, Klinischer Stellenwert der modularen Cholangioskopie. *Der Gastroenterologe*. 2017;12(3):202-207.

Die Ergebnisse, die in diesen Artikeln aufgeführt werden, entsprechen den Ergebnissen dieser Promotionsarbeit. Die Aufbereitung der Daten sowie die statistische Auswertung erfolgte durch Felicia Turowski.

(1) Die Tabellen 1-6 des publizierten Artikels sind in deutscher Übersetzung in dieser Promotionsarbeit enthalten (entsprechend den Tabellen 7 - 9, 12, 14, 16, 17 der vorliegenden Arbeit). Die Tabellen und die Abbildung 1 (entsprechend Abbildung 2 der vorliegenden Arbeit) wurden durch Felicia Turowski erstellt.

(2) Der Artikel gibt einen Überblick über den aktuellen Stellenwert der modularen Cholangioskopie und nimmt Bezug auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Keine Angabe.