

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

**Langzeit-Follow-up  
nach endoskopischer Stenttherapie  
bei Patienten mit benignen Gallengangsstenosen**

Stephan Gregor Zellner

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

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. A. Weber

2. Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 30.06.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.03.2012 angenommen.

**Inhaltsverzeichnis**

**Inhaltsverzeichnis** ..... I

**Abkürzungsverzeichnis** ..... IV

**Abbildungsverzeichnis** ..... VI

**Tabellenverzeichnis** ..... VII

**1 Einleitung** ..... 1

    1.1 Ätiologie und Pathogenese ..... 1

    1.2 Diagnostik ..... 5

        1.2.1 Klinik und Labor ..... 5

        1.2.2 Oberbauchsonographie ..... 5

        1.2.3 Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT)  
            und Magnetresonanztomographie (MRCP) ..... 6

        1.2.4 Endosonographie (EUS) und intraduktaler Ultraschall (IDUS) ..... 7

        1.2.5 Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP),  
            perkutan transhepatische Cholangiographie (PTC) und Chol-  
            angioskopie ..... 8

    1.3 Therapie ..... 10

        1.3.1 Endoskopische Gallengangsdrainage ..... 10

        1.3.2 Perkutane transhepatische Gallengangsdrainage (PTCD) ..... 12

        1.3.3 Chirurgische Therapie ..... 14

**2 Zielsetzung** ..... 16

**3 Patienten, Material und Methoden** ..... 17

    3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs ..... 17

    3.2 Ein- und Ausschlusskriterien ..... 17

    3.3 Zuordnung und Analyse der Patienten in Subgruppen ..... 18

    3.4 Methoden der Datenerhebung ..... 19

3.5	Vorgehensweise vor initialer endoskopisch retrograder Cholangio- pankreatikographie (ERCP) .....	21
3.6	Die endoskopische Therapie .....	21
3.7	Vorgehensweise während endoskopischer Stenttherapie .....	23
3.8	Vorgehensweise nach Stentextraktion.....	23
3.9	Definition des therapeutischen Erfolgs .....	24
3.10	Statistische Analysen.....	24
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>26</b>
4.1	Ergebnisse der Gruppe postoperative Gallengangsstenosen.....	26
4.1.1	Patientencharakteristika .....	26
4.1.2	Endoskopische Stenttherapie.....	27
4.1.3	Prozedurabhängige Komplikationen und Drainagedysfunktion .....	28
4.1.4	Ergebnisse des Langzeitverlaufs.....	29
4.2	Ergebnisse der Gruppe Gallengangsstenose bei chronischer Pankreatitis .....	30
4.2.1	Patientencharakteristika .....	30
4.2.2	Endoskopische Stenttherapie.....	31
4.2.3	Prozedurabhängige Komplikationen und Drainagedysfunktion .....	33
4.2.4	Ergebnisse des Langzeitverlaufs.....	34
4.3	Ergebnisse der Gruppe Stein oder entzündlich bedingte Gallengangs- stenose .....	36
4.3.1	Patientencharakteristika .....	36
4.3.2	Endoskopische Stenttherapie.....	37
4.3.3	Prozedurabhängige Komplikationen und Drainagedysfunktion .....	38
4.3.4	Ergebnisse des Langzeitverlaufs.....	40
4.4	Ergebnisse der Gruppe idiopathische Gallengangsstenose .....	41
4.4.1	Patientencharakteristika .....	41
4.4.2	Endoskopische Stenttherapie.....	42
4.4.3	Prozedurabhängige Komplikationen und Drainagedysfunktion .....	43
4.4.4	Ergebnisse des Langzeitverlaufs.....	44
4.5	Analyse der Langzeitergebnisse.....	46

---

<b>5 Diskussion .....</b>	<b>48</b>
<b>6 Zusammenfassung.....</b>	<b>62</b>
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>78</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>%</b>	Prozent
<b>AP</b>	Alkalische Phosphatase
<b>BDA</b>	biliodigestive Anastomose
<b>CA 19-9</b>	Carbohydrate-Antigen 19-9
<b>ca.</b>	Circa
<b>CDCD</b>	Choledochocholedochostomie
<b>CDJ</b>	Choledochojejunostomie
<b>CEA</b>	Carcino-Embryonales-Antigen
<b>cm</b>	Zentimeter
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>EPT</b>	endoskopische Papillotomie
<b>ERC</b>	endoskopisch retrograde Cholangiographie
<b>ERCP</b>	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
<b>et al.</b>	et alia („und andere“)
<b>EUS</b>	endoskopischer Ultraschall
<b>F</b>	French
<b>g/dl</b>	Gramm pro Deziliter
<b>G/l</b>	Giga pro Liter
<b>GOT</b>	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
<b>GPT</b>	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
<b>IDUS</b>	intraduktaler Ultraschall
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>mg/dl</b>	Milligramm pro Deziliter
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>MRCP</b>	Magnetresonanz-Cholangiopankreatiokographie
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>NBS</b>	nasobiliäre Sonde
<b>Op</b>	Operation
<b>PE</b>	Polyethylen

<b>PSC</b>	Primär sklerosierende Cholangitis
<b>PTC</b>	perkutan transhepatische Cholangiographie
<b>PTCD</b>	perkutan transhepatische Cholangiodrainage
<b>SEMS</b>	selbstexpandierbare Metallstents
<b>syn.</b>	Synonym
<b>u.a.</b>	unter anderem
<b>U/l</b>	Units pro Liter
<b>vs.</b>	Versus
<b>z.B.</b>	zum Beispiel
<b>γ-GT</b>	Gammaglutamyltransferase

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Single- und Multistenting bei Patienten mit benigner Gallengangsstenose.....	12
<b>Abbildung 2:</b> Cholangiogramm einer 33-jährigen Patientin mit postoperativer Gallengangsstenose vor und nach endoskopischer Stenttherapie .....	28
<b>Abbildung 3:</b> Gesamtübersicht der Langzeitergebnisse der endoskopischen Stenttherapie bei Patienten mit postoperativer Gallengangsstenose.....	30
<b>Abbildung 4:</b> Cholangiogramm eines 46-jährigen Patienten mit Gallengangsstenose im Rahmen einer chronischen Pankreatitis vor und nach endoskopischer Stenttherapie .....	32
<b>Abbildung 5:</b> Gesamtübersicht der Langzeitergebnisse der endoskopischen Stenttherapie bei Patienten mit Gallengangsstenose bei chronischer Pankreatitis .....	36
<b>Abbildung 6:</b> Cholangiogramm eines 67-jährigen Patienten mit Stein/entzündlich bedingter Gallengangsstenose vor und nach endoskopischer Stenttherapie.....	38
<b>Abbildung 7:</b> Gesamtübersicht der Langzeitergebnisse der endoskopischen Stenttherapie bei Patienten mit Stein/entzündlich bedingter Gallengangsstenose .....	41
<b>Abbildung 8:</b> Cholangiogramm einer 55-jährigen Patientin mit idiopathischer Gallengangsstenose vor und nach endoskopischer Stenttherapie .....	43
<b>Abbildung 9:</b> Gesamtübersicht der Langzeitergebnisse der endoskopischen Stenttherapie bei Patienten mit idiopathischer Gallengangsstenose .....	45
<b>Abbildung 10:</b> Erfolgsraten der endoskopischen Therapie benigner Gallengangsstenosen in Abhängigkeit der Ätiologie. ....	46

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Patientencharakteristika der Patienten mit postoperativer Gallengangsstenose vor endoskopischer Therapie.....	26
<b>Tabelle 2:</b> Lokalisation der Stenose bei Patienten mit postoperativer Gallengangsstenose.....	27
<b>Tabelle 3:</b> Patientencharakteristika der Patienten mit Gallengangsstenose im Rahmen einer chronischen Pankreatitis vor endoskopischer Therapie ....	31
<b>Tabelle 4:</b> Lokalisation der Stenose bei Patienten mit Gallengangsstenose im Rahmen einer chronischen Pankreatitis .....	31
<b>Tabelle 5:</b> Patientencharakteristika der Patienten mit Stein/entzündlich bedingter Gallengangsstenose vor endoskopischer Therapie .....	37
<b>Tabelle 6:</b> Lokalisation der Stenose bei Patienten mit Stein/entzündlich bedingter Gallengangsstenose .....	37
<b>Tabelle 7:</b> Patientencharakteristika der Patienten mit idiopathischer Gallengangsstenose vor endoskopischer Therapie.....	42
<b>Tabelle 8:</b> Lokalisation der Stenose bei Patienten mit idiopathischer Gallengangsstenose.....	42
<b>Tabelle 9:</b> p-Werte des exakten Tests nach Fisher .....	47



# 1 Einleitung

## 1.1 Ätiologie und Pathogenese

Eine Verengung der Gallenwege, insbesondere der extrahepatischen Gallenwege, bezeichnet man allgemein als Gallengangsstenose (griechisch στένωση, sténosi, „Verengung“ von στενός, stenós, „eng“). Die zugrunde liegenden Ursachen sind vielfältig und unterteilen sich grundsätzlich in maligne und benigne Erkrankungen, wobei etwa zwei Drittel aller biliären Stenosen maligner Genese sind und bei etwa einem Drittel benigne Ursachen gefunden werden.<sup>124</sup>

Benigne Gallengangsstenosen werden von einer Vielzahl von Erkrankungen herangerufen. Neben entzündlichen Erkrankungen wie einer Pankreatitis oder einer sklerosierenden Cholangitis und Verletzungen bei akutem Bauchtrauma stellen iatrogen bedingte Gallengangstenosen nach Gallenblasen- und Gallenwegsoperationen mit etwa 95% die Hauptursache aller benignen Gangsstenosen dar.<sup>72</sup>

Postoperative Gallengangsstenosen können nach offener oder laparoskopischer Cholezystektomie, Choledochotomie, Gastrektomie, Pankreatikoduodenektomie, biliodigestiver Anastomose oder nach Lebertransplantationen auftreten.<sup>119</sup>

Mit der 1985 in Deutschland erstmals erfolgreich durchgeführten laparoskopischen Cholezystektomie, begann Anfang der 90er Jahre für diese Technik bei Eingriffen an der Gallenblase der Siegeszug. Die laparoskopische Cholezystektomie löste den offenen Zugang weitgehend ab.<sup>33, 130</sup> 1991 war der Anteil an laparoskopisch durchgeführten Cholezystektomien bereits bei 52% und stieg bis zum Jahr 2000 auf 75% an.<sup>25</sup> Heute rangiert die laparoskopische Cholezystektomie auf dem ersten Platz abdomineller Elektiveingriffe.<sup>33</sup> Mit dieser Entwicklung ging auch eine Zunahme der Verletzungen der Gallenwege einher. Jährlich werden in den USA rund 750 000 Cholezystektomien durchgeführt. Bei 1 von

200 Operationen kommt es dabei zu Verletzungen am Gallengang.<sup>33, 34</sup> Die Inzidenz benigner Gallengangsstrikturen als Folge einer Gallengangsverletzung nach laparoskopischer Cholezystektomie liegt mit 0,6% höher als nach konventioneller Cholezystektomie mit 0,1-0,4%.<sup>30, 119</sup>

Für das Entstehen postoperativer Gallengangsstenosen sind verschiedene Pathomechanismen verantwortlich. Werden aufgrund eines unübersichtlichen Operationsgebietes bei Cholezystektomie Ligaturen oder Clips fehlplatziert, kann es zu Frühkomplikationen wie einer mechanischen Obstruktion des Gallengangs kommen. Das Absetzen des Gallenganges an anatomisch falscher Stelle, das ungezielte Einsetzen der Elektrokoagulation, Gallengangsleckagen mit begleitendem Ödem und Fibrosierung oder Ischämie nach iatrogener Durchtrennung der begleitenden Leberarterie sind ebenfalls mögliche Ursachen für Strikturen.<sup>74</sup> Je nach Intensität des Traumas entsteht nach Monaten oder Jahren auf Höhe der Verletzung des Gallengangs eine mehr oder weniger ausgeprägte Wandfibrose.<sup>130</sup> Eine muskuläre Atrophie kann komplizierend hinzukommen. Durch diese Retraktion sklerosiert das Gewebe und verschließt sich letztendlich komplett mit der Folge eines zunehmenden Substanzdefekts. Auch wenn der Gang nur inkomplett verschlossen ist, kommt es in den Folge-monaten zu einer zunehmenden Sklerosierung proximal der Striktur.<sup>130</sup>

Ebenfalls zur Gruppe der iatrogen entstandenen Stenosen zählen Gallengangsverengungen nach orthotoper Lebertransplantation. Hierbei unterscheidet man Anastomosen- von Nicht-Anastomosenstenosen. Mit einer Inzidenz von 3,1-14,2% (Anastomosenstenose) und von 1,1-17% (Nicht-Anastomosenstenose) treten diese als Operationsfolge in Erscheinung.<sup>95, 43, 127, 70, 133, 98</sup> Die Choledochocholedochostomie (CDCD) und die Choledochojejunostomie mit Roux-Y-Konfiguration (CDJ) sind die derzeit üblichen Formen der biliären Anastomosierung im Rahmen einer Lebertransplantation.<sup>59</sup> Anastomosenstenosen sind ischämisch oder durch fibrotische Heilungsprozesse bedingt. Das Risiko für Nicht-Anastomosenstenosen ist durch immunologische Prozesse, arterielle Thrombosen, verlängerte kalte oder warme Ischämiezeit und bereits vor der

Transplantation diagnostizierte Erkrankungen wie primär sklerosierende Cholangitis oder Autoimmunhepatitis erhöht.<sup>44</sup>

Entzündlich bedingte Gallengangsstenosen sind besonders häufig bei chronischer Pankreatitis und primär sklerosierender Cholangitis. Die Inzidenz und Prävalenz der chronischen Pankreatitis ist in den letzten Jahrzehnten aufgrund eines veränderten Alkoholkonsums und besserer diagnostischer Möglichkeiten gestiegen.<sup>31</sup> Sie variiert in den unterschiedlichen Ländern. Die meisten europäischen Studien zeigen eine gegenwärtige Prävalenz von 28 Fällen pro 100.000 Einwohner und eine Inzidenz von 8 Fällen pro 100.000 Einwohner.<sup>24, 69, 80, 84</sup> Deutlich seltener ist die primär sklerosierende Cholangitis. Lange wurde eine Prävalenz von 1-6 Fällen pro 100.000 Einwohner angenommen.<sup>68, 128</sup> Neuere Studien, insbesondere eine amerikanische Studie, gehen von einer Inzidenz von 0,9 pro 100.000 Personenjahren und einer Prävalenz von 13,6 pro 100.000 Einwohnern aus.<sup>5, 9, 58, 62</sup> Im Verlauf treten Gallengangsstenosen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis in bis zu 30% und bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis in bis zu 20% der Fälle auf.<sup>1, 52, 60, 111</sup>

Definitionsgemäß ist die chronische Pankreatitis eine entzündliche Erkrankung, die durch eine progrediente anatomische und funktionelle Schädigung der Bauchspeicheldrüse gekennzeichnet ist. Durch rezidivierende Pankreatitisschübe wird das Drüsengewebe durch fibrotisch narbiges Gewebe ersetzt, welches von außen den Pankreasgang, den intrapankreatisch gelegenen Gallengangsabschnitt und das Duodenum komprimieren kann. Mit fortschreitender Erkrankung ist eine mechanische Obstruktion dieser Strukturen möglich.<sup>102, 134</sup> Die anatomisch enge Beziehung zwischen dem distalen Gallengang und dem Pankreaskopf ist einer der Hauptgründe für Gallengangsverschlüsse bei chronischer Pankreatitis.<sup>19, 134</sup> Der Gallengang ist bei ca. 80% der Menschen auf seinem Weg hin zum Duodenum komplett von Pankreasgewebe umschlossen.<sup>117, 110</sup> Dabei variiert die Länge des intrapankreatisch gelegenen Teils des Gallengangs von 1,5-6 cm (durchschnittlich 3 cm) und erklärt die variable Länge von dort auftretenden Strikturen.<sup>28</sup> Überwiegend sind die irreversiblen, fibroti-

schen Umbauprozesse bei chronischer Pankreatitis ursächlich für die konzentrischen Stenosierungen des Gallengangs. Seltener sind Pankreaspseudozysten, die im Rahmen der entzündlichen Veränderungen meist im Pankreaskopf entstehen können, dafür verantwortlich.<sup>75, 114</sup>

Perlschnurartige Gallengangsstenosen ergeben das klassische cholangiographische Bild einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). Es handelt sich um eine chronisch progressive, cholestatische Lebererkrankung, charakterisiert durch Entzündung, Fibrose und Strikturen der kleineren, mittleren und großen intra- und extrahepatischen Gallengänge.<sup>68, 93, 128</sup>

Wiederholte Steinabgänge bei Patienten mit symptomatischer Cholezysto- bzw. Choledocholithiasis bedingen eine permanente mechanische, entzündliche Reizung des Gallengangs und induzieren einen fibrotischen Umbauprozess des Gallengangepithels mit daraus resultierenden Stenosen. Auf ähnliche Art und Weise führen rezidivierende Cholangitiden zu Gallengangsstenosen. Das histologische Bild dieser Stenosen ist gekennzeichnet von Ulcerationen, chronisch inflammatorischen und fibrotischen Veränderungen, sowie Veränderungen des Gallengangepithels.<sup>48, 123</sup>

Periduktale Abszesse oder Hydatidenzysten bei Echinokokkose sind sehr selten Ursache für eine Gallengangsobstruktion. Als Grund für eine benigne Choledochusstenose kommen ebenfalls Papillenprozesse, Strahlentherapie oder eine kongenitale Choledochuszyste in Betracht.<sup>119</sup>

## 1.2 Diagnostik

### 1.2.1 Klinik und Labor

Patienten mit bilärer Obstruktion präsentieren sich typischerweise mit einem oder mehreren der folgenden Symptome: Ikterus, rechtsseitige (kolikartige) Oberbauchschmerzen, Pruritus, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Gewichtsverlust, entfärbter Stuhl und dunkelbrauner Urin. Neben den bei einer Blutprobe entnommenen Routineparametern sollte der Schwerpunkt auf leber- bzw. cholestasespezifischen Serumwerten liegen. Die Beurteilung von Serum-bilirubin, alkalischer Phosphatase (AP), Gammaglutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) und den Transaminasen (GPT, GOT) spielen eine maßgebliche Rolle bei der Diagnosefindung. Pankreasenzyme wie Lipase, Amylase oder auch Tumormarker wie das Carbohydrate-Antigen (CA) 19-9 und das Carcino-Embryonale Antigen (CEA) können bei der Einteilung der Erkrankung helfen.<sup>66, 77, 90, 91, 92, 96</sup> Zur Sicherung der Verdachtsdiagnose müssen apparative Verfahren angeschlossen werden. Die Differenzierung einer Gallengangsstenose in benigne oder maligne ist oftmals schwierig.

### 1.2.2 Oberbauchsonographie

Zur visuellen Darstellung der Gallenwege sind zahlreiche radiologische Methoden verfügbar. Welche zum Einsatz kommen, ist durch die lokale Geräteverfügbarkeit und Expertenexpertise limitiert.<sup>103</sup>

Die sonographische Untersuchung ist hierbei die Methode der ersten Wahl.<sup>41</sup> Mit dem Ultraschallgerät kann das Leberparenchym, die Gallenblase, intra- und extrahepatische Cholestase, der Gallengangsdurchmesser und umliegende Strukturen beurteilt werden. Während Gallenblasensteine überwiegend gut diagnostiziert werden können, ist der Nachweis einer Choledocholithiasis mit dem Ultraschall problematischer. Eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Stenosen ist nicht möglich.<sup>41</sup> Indirekte Zeichen weisen auf eine Obstruktion des Gallengangs hin. Aufgabe der Sonographie ist es vor allem, den Aufstau der Galle nachzuweisen und die Höhe des Abflusshindernisses

abzuschätzen.<sup>41</sup> Eine Gallengangsstenose kann durch eine abrupte Verschmälerung des Gangdurchmessers gekennzeichnet und lokalisierbar sein.<sup>138</sup> Verengungen der ableitenden Gallenwege führen zu einer Aufweitung der proximal des Hindernisses gelegenen Gallengänge. Bei distalen Strikturen sind sowohl die intra- als auch die extrahepatischen Gallengänge dilatiert, wohingegen bei proximalen Veränderungen (z.B. Verlegung der Hepatikusgabel oder nur des rechten oder linken Hepatikusastes) nur die intrahepatischen Gallengänge geweitet sind.<sup>138</sup> Eine Gallengangsdilatation größer als 7 mm in Kombination mit einem pathologischen Leberfunktionstest zeigt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Gallengangsobstruktion an.<sup>41</sup>

### **1.2.3 Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP)**

Als weitere nichtinvasive diagnostische Schritte stehen die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) zur Verfügung. Die Differenzierung von gutartigen und bösartigen Gallengangsstrikturen ist mit radiologischen Methoden alleine oft schwierig, besonders dann, wenn es sich nur um eine fokale Gallengangsstenose ohne Hinweis für Metastasen handelt.<sup>17</sup>

Bei der CT-Diagnostik steht die Erweiterung des vorgeschalteten Gallenwegsystems bei gutartigen Stenosen und Tumoren im Vordergrund. Gestaute intrahepatische Gallengänge werden als hypodense Strukturen parallel zu den intrahepatischen Gefäßen dargestellt. Der Gallengang verläuft parallel zu den großen Lebergefäßen. Bei gesunden Patienten ist der hypodense Anschnitt des distalen Gallengangs im Bereich des Pankreaskopfes mit einem Durchmesser von bis ca. 7 mm nachweisbar. Ein dilatierter Gang ist Hinweis für einen stenosierenden Prozess. Zur Unterscheidung von benignen und malignen Stenosen in der Computertomographie (CT) eignen sich Befunde wie lokale Tumordinfiltration, Lymphknoten- und Fernmetastasen.<sup>17</sup> Solitäre maligne Tumore kleiner als 1,5 cm sind selten mit der Computertomographie allein

diagnostizierbar. Neuere und verbesserte Computertomographen, wie das Spiral-CT, könnten in Zukunft die Sensitivität erhöhen.<sup>17</sup>

In den letzten Jahren hat die Magnetresonanztomographie (MRT) in Kombination mit der Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) bei der Beurteilung und Diagnose von pankreatobiliären Erkrankungen an Bedeutung gewonnen. Das Prinzip der Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) basiert auf einem Signal, das stehende Flüssigkeiten bei Erregung durch ein Magnetfeld erzeugen. Als Kontrast dienen umliegende solide Strukturen, Steine oder Blutgefäße, die nur ein sehr schwaches Signal aussenden. Ohne Einspritzen von Kontrastmittel in den Gallengang oder von intravenösem Kontrastmittel kann ein dreidimensionales Bild der Gallenwege erstellt werden. Das Risiko einer interventionsbedingten Cholangitis oder einer Kontrastmittelnephropathie besteht bei diesem Verfahren nicht.<sup>76, 138</sup> Strahlenbelastung, Komplikationen oder Risiken wie bei einer endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) fehlen. Neben der Höhe und Länge der Gallengangsstenose lassen sich mit der Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) dilatierte Gallengänge oberhalb der Stenose darstellen und eventuell weitere vorhandene Strikturen identifizieren.<sup>2</sup> Besonders vorteilhaft ist der Einsatz der Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) bei hochgradigen Stenosen, welche schwierig von einem proximalen Gang aus anzuspritzen sind oder bei veränderter Anatomie, wie z.B. einer biliodigestiven Anastomose (BDA). Zur Differenzierung der Stenose müssen oft die konventionellen und eventuell kontrastmittelverstärkten MRT-Aufnahmen mit herangezogen werden. Mit dem Magnetresonanztomographen (MRT) kann Tumorgewebe direkt dargestellt werden.<sup>2, 76</sup>

#### **1.2.4 Endosonographie (EUS) und intraduktaler Ultraschall (IDUS)**

Die Endosonographie (EUS) und der intraduktale Ultraschall (IDUS) tragen zur Differenzierung von Gallengangsstenosen bei. Dabei kann die Verdachtsdiagnose eines Gallengangskarzinoms erhärtet und die lokale Tumorausdehnung zuverlässig bestimmt werden.<sup>139</sup>

Der endoskopische Ultraschall (EUS) stellt eine Kombination aus Endoskopie und Hochfrequenz-Sonographie dar. Über eine intraluminale Sonde mit hochauflösendem Schallkopf (ab 11 MHz) kann unter endoskopischer und radiologischer Lagekontrolle gezielt eine sonographische Untersuchung des Gallengangs erfolgen. Endosonographisch lassen sich der distale und mittlere Gallengang gut darstellen, für die hilusnahe Region gilt dies aufgrund der begrenzten Eindringtiefe der Endosonographie nur eingeschränkt.<sup>82</sup> Das die Stenose umgebende Gewebe sowie die leberwärts dilatierten Gallengänge können direkt dargestellt werden. Eine Infiltration der Nachbarschaft, der Portalvene und/oder der Arteria hepatica, sowie lokoregionäre Lymphknotenvergrößerungen können endosonographisch beurteilt werden.<sup>139</sup> Im Rahmen dieser Untersuchung ist eine Gewebsdiagnose mittels Feinnadelbiopsie möglich, die in geübten Händen eine gute Trefferquote aufweist.<sup>39, 138</sup>

Die intraduktale Ultraschalluntersuchung (IDUS) bedient sich einer Sondierung des Gallengangs mit einer Hochfrequenzsonde (20 MHz). Diese kann sowohl transpapillär, als auch perkutan transhepatisch eingeführt werden.<sup>139, 140</sup> Der intraduktale Ultraschall (IDUS) erlaubt die Untersuchung des gesamten extrahepatischen Gallengangs und des rechten und linken Ductus hepaticus. Die Durchführung dieser Untersuchungstechnik ist schwierig und findet in der Routinediagnostik bisher keine Anwendung.

### **1.2.5 Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP), perkutan transhepatische Cholangiographie (PTC) und Cholangioskopie**

Die Kombination aus einer endoskopischen und radiologischen Untersuchung (mit Kontrastmittel) ermöglicht bei der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) die Darstellung des pankreatikobiliären Gangsystems. Mittels Cholangiographie sind pathologische Veränderungen wie Konkremente, Strikturen, Kaliberschwankungen, Leckagen, Choledochuszysten oder Biliome darstellbar.



Der klinische Wert der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) liegt in der Diagnose verschiedener pankreatikobiliärer Erkrankungen und der therapeutischen Interventionsmöglichkeit. U.a. sind folgende Eingriffe möglich: Sphinkterotomie, Steinextraktion, Ballondilatation, Stentimplantation. Die Entität einer Gallengangstenose kann bei diesem invasiven Verfahren histologisch bzw. zytologisch (Zangenbiopsie, Bürstenzytologie) gesichert werden. Eine tendenzielle Einschätzung der Dignität kann bereits während des Eingriffs anhand des cholangiographischen Befundes vom Untersucher erfolgen.

Die Indikation für die perkutan transhepatische Cholangiographie (PTC) besteht, wenn eine Darstellung des Gallengangssystems über den transpapillären Zugang nicht gelingt. Unter Röntgenkontrolle werden von perkutan die Gallengänge punktiert. Nach Injektion von Kontrastmittel erhält der Untersucher ein komplettes Cholangiogramm zur räumlichen Darstellung der Gallengangssituation. Schwerpunkt des perkutan transhepatischen Vorgehens bei Gallengangobstruktionen ist die Anlage einer, sofern möglich, extern-internen Drainage zur Ableitung gestauter Galle in den Dünndarm.

Das diagnostische Spektrum der endoskopischen und perkutan transhepatischen Gallengangsdarstellung kann durch den Einsatz der Cholangioskopie erweitert werden. Mit dieser endoskopischen Technik ist es möglich, das Gallengang- und Pankreasgangsystem visuell darzustellen. Beim externen Zugang wird das Cholangioskop über eine perkutan, transhepatische Fistel in den Gallengang eingeführt. Die perorale, transpapilläre Endoskopie der Gallengänge erfolgt in der sog. „Mother-Baby-Technik“.<sup>106</sup> Das Mini-Endoskop („Babyendoskop“) wird über den Arbeitskanal des therapeutischen Duodenoskops („Motherendoskop“) unter endoskopischer Sicht über die Papille in den Gallengang eingebracht. Indikationen für eine Cholangioskopie sind u.a. unklare Gallengangstumore mit der Option einer bioptischen Klärung.

## 1.3 Therapie

### 1.3.1 Endoskopische Gallengangsdrainage

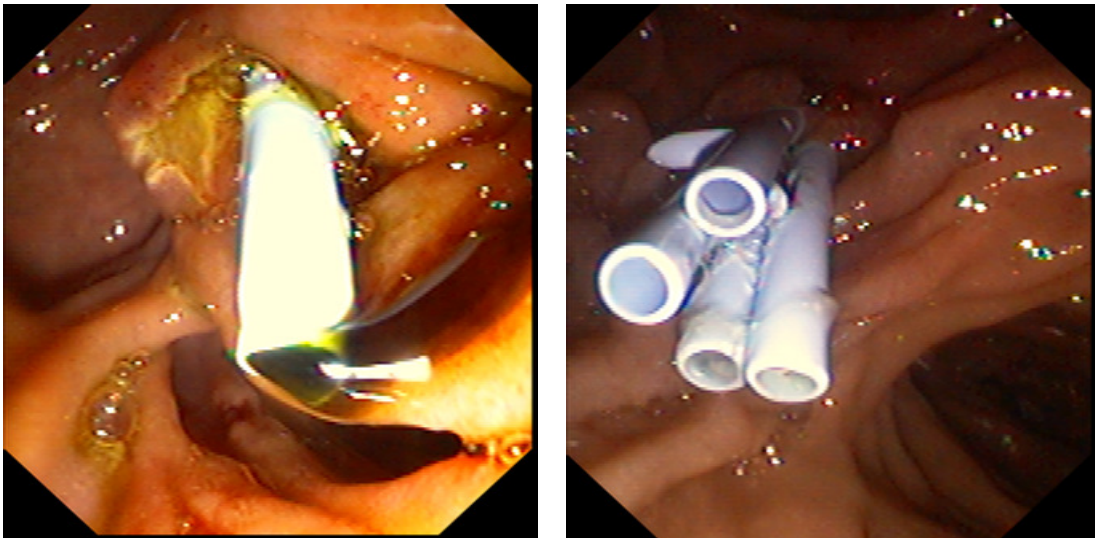
Gallengangsstenosen stellen insbesondere aufgrund ihrer potenziellen klinischen Konsequenz mit Cholangitis bis hin zur biliären Leberzirrhose eine große diagnostische wie therapeutische Herausforderung dar.<sup>74</sup> Hierfür gewann die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) nach ihren Anfängen Ende der 60er Jahre und durch ihre stetige Weiterentwicklung schnell an Bedeutung.<sup>81</sup> Die Indikationen für die diagnostische und therapeutische endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) sind vielfältig.

Galt die chirurgische Therapie (biliodigestive Anastomose) noch bis Ende der 80er Jahre als der Goldstandard, so kristallisierte sich die interventionelle, endoskopische Therapie in den letzten 30 Jahren zunehmend als erfolgreiches, alternatives Verfahren in der Behandlung benigner Gallengangsstikturen heraus.<sup>18, 87, 136</sup>

Das Prinzip des endoskopischen Vorgehens bei Gallengangsstenosen besteht in der initialen Sondierung des Gallengangs mit Einlegen eines Führungsdrahts, Bougierung und/oder Ballondilatation der Stenose mit anschließender, meist längerfristiger Drainageneinlage.<sup>74</sup> Für gewöhnlich beinhaltet dabei die erste endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) eine endoskopische Papillotomie (EPT). Diese Prozedur, bei der die Papille mit Hilfe eines Papillotoms eingeschnitten wird, ist meist unumgänglich und erleichtert das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen. Einem erfahrenen Endoskopiker gelingt die Papillotomie (EPT) in über 90% der Fälle.<sup>104</sup> Vorangegangene Operationen mit Veränderung der Anatomie oder Manipulationen an der Papille, Papillenadenome, periampulläre Divertikel oder auch inflammatorische Prozesse können die Kanülierung des Gallengangs mit dem Führungsdraht erschweren oder sogar unmöglich machen. Das Komplikationsrisiko der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) wird dadurch erhöht und kann eine Sphinkterotomie mit einem Nadelmesser oder eine

transpankreatische Precut-Papillotomie nötig machen.<sup>42, 50</sup> Nach Sondierung des Gallengangs mit Überwindung der Stenose durch flexible Drähte wird das Gallenwegssystem mit Kontrastmittel angespritzt. Das Cholangiogramm zeigt die Lokalisation der Stenose an und eine transpapilläre Endoprothese (Stent) kann eingelegt werden. Diese soll die kontinuierliche Drainage der Galle in den Dünndarm sicherstellen. Vor der Stentimplantation kann eine Ballondilatation mit stabilen Ballonkathetern über 3 min mit 4 bis 5 bar durchgeführt werden. Insbesondere bei der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) hat sich die intermittierende progressive Ballondilatation von Stenosen bewährt.

Für die Behandlung gutartiger Stenosen haben sich Kunststoffstents gegenüber Metallstents durchgesetzt.<sup>83, 118, 107</sup> Es gibt zwei Arten von Kunststoffstents: Gerade bzw. gewinkelte und Pigtail-Stents. Größe/Durchmesser wird in French (F) angegeben und die Länge in Zentimeter (cm). Sie bestehen aus Polyethylen (PE) oder Teflon und sind in variablen Größen (5-12 F) und Längen (5-15 cm) vorhanden. Die Therapie erfolgt erfahrungsgemäß für ca. 12 Monate. Währenddessen sind vierteljährliche Stentwechsel notwendig. Gute Ergebnisse konnten neuerdings auch bei gleichzeitiger Einlage multipler, maximal möglicher Stents erzielt werden.<sup>7, 18, 22, 27, 87</sup> Wegen ihres verhältnismäßig kleinen Durchmessers und der Bildung eines Biofilms aus Bakterien und eingedickter Galle, neigen Plastikstents dazu, im Median nach vier Monaten zu okkludieren.<sup>20, 71, 112, 125</sup> Insbesondere die Stentokklusion mit Gefahr der Cholangitis und Cholangiosepsis machen einen routinemäßigen Stentwechsel notwendig.<sup>83</sup>



**Abbildung 1:** Single- und Multistenting bei Patienten mit benigner Gallengangsstenose.

Wie jedes interventionelle Verfahren ist auch die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) komplikationsreich. Zu den häufigen Problemen zählen die post-ERCP Pankreatitis, Cholangitiden oder Blutungen nach Papillotomie.<sup>78, 79, 113, 132</sup> Stentbedingte Beschwerden und Komplikationen bei Langzeittherapie von Gallengangsstenosen können u.a. Schmerzen, Cholangitiden, Stentokklusion, Stentdislokationen, stentinduzierte Ulcerationen, Fistelbildungen, Perforationen des Gallengangs bzw. des Duodenums und die Entstehung neuer Steine beinhalten.<sup>125, 126</sup>

### 1.3.2 Perkutane transhepatische Gallengangsdrainage (PTCD)

Anfang der 60er Jahre wurde der perkutane, transhepatische Zugang zu den Gallenwegen beschrieben.<sup>141</sup> Bei Patienten mit Gallenwegsobstruktionen folgt der perkutan transhepatischen Cholangiographie (PTC) meist die Einlage einer perkutanen Gallengangsdrainage (PTCD) zur Entlastung des Gallenwegsystems und zur Reduktion des Risikos einer Cholangitis. Das perkutane Vorgehen wird häufiger zur palliativen Behandlung eines Ikterus bei Patienten mit nicht resizierbaren Tumoren des pankreatikobiliären Systems und seltener zur Behandlung benigner Gallengangsstenosen angewandt.<sup>12, 64</sup> Es handelt sich

um ein invasives Verfahren, das insbesondere in Situationen, in denen eine endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) nicht möglich ist, eingesetzt wird. Der Grund ist zumeist eine veränderte Anatomie nach Operationen, wie beispielsweise nach Gastrektomie, Billroth II Anatomie oder nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose. Benigne Gallenwegsstenosen bei Magenausgangs- und Duodenalstenose stellen weitere Indikationen für eine perkutane Gallengangsdrainage (PTCD) dar.<sup>12</sup> Weiterhin können komplexe intrahepatische Gallengangssteine oder schwer zu drainierende proximale Gallengangsstrikturen im Bereich der Bifurkation ein transhepatisches Vorgehen begründen.<sup>64</sup>

Das Gallenwegssystem wird unter radiologischer Kontrolle von perkutan mit einer Chiba-Nadel punktiert. Bei korrekter Lage schließt sich die perkutane Cholangiographie (PTC) mit Kontrastmittel an. Über einen Führungsdraht besteht die Option mittels verschiedener Bougies oder Ballonkathetern die Stenose zu dilatieren. Situationsabhängig kann dann entweder eine extern-interne Drainage oder eine perkutane sog. Yamakawa-Prothese platziert werden. Langfristig ist es das Ziel, die externen Drainagen durch interne zu ersetzen und mit einer endoskopisch transpapillären Versorgung fortzufahren, um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Eine Besonderheit stellt das sog. „Rendez-vous“-Verfahren dar. Es handelt sich um eine Kombination von endoskopischen und transhepatischen Techniken. Damit kann bei Patienten mit primär schwer zu kanülierender Gallengangsstenose ein perkutaner Zugang geschaffen werden. Ein transhepatisch in das Gallengangssystem eingeführter Draht wird endoskopisch mit einer Schlinge oder einer Zange gefasst und durch den Arbeitskanal des Duodenoskops gezogen. Über diesen Führungsdraht kann das Endoskop zur Papille vorgeführt werden. Gelingt dem Untersucher jetzt der endoskopische Zugang mit Einlage einer Endoprothese, kann der perkutane Zugang zu den Gallenwegen aufgegeben werden.<sup>73, 97, 121</sup>

Hauptkomplikationen des perkutanen Vorgehens sind neben Blutungen vor allem Fisteln zwischen Gallengang und arteriellem oder venösem System mit rezidivierenden Hämobilien. Liegende Drainagekatheter können dislozieren und/oder okkludieren. Wie bei der endoskopischen Therapie können die Patienten u.a. Cholangitiden oder Pankreatitiden entwickeln.<sup>10</sup>

### 1.3.3 Chirurgische Therapie

Zur Sanierung distaler benigner Gallengangsstenosen wird in der Regel die Anlage einer biliodigestiven Anastomose (BDA) durchgeführt. Bei der Hepatico-/Choledochojejunostomie mit Roux-Y-Einleitung wird zunächst der Dünndarm durchtrennt. Anschließend wird das aborale Ende des Jejunums in den Oberbauch verlagert und mit dem Gallengang End-zu-Seit anastomosiert (Choledochojejunostomie). Das oral durchtrennte Ende des Jejunums wird in einiger Entfernung mit dem Dünndarm End-zu-Seit reanastomosiert.<sup>130</sup>

Postoperativ kann es nach Choledochojejunostomie zu Infektionen, Blutungen, Nahtdehiszenz mit Gallenleckage und zu einer Anastomoseninsuffizienz kommen. Als Spätkomplikation manifestiert sich auch noch nach Jahren unter dem Zeichen der intermittierenden Cholangitis eine Stenose an der Anastomose.<sup>109</sup>

Eine therapeutische Alternative zur Anlage einer biliodigestiven Anastomose (BDA) bei Gallengangsstenosen und -verletzungen ist die Durchführung einer duktalem End-zu-End-Anastomosierung. Hierdurch bleibt der physiologische Galleabfluss und Schließmechanismus (Sphinkter oddi) zwischen Gallengang und Duodenum erhalten. Problematisch ist jedoch die Entstehung einer postoperativen Anastomosenstenose bei 70-80% der Patienten. Zudem ist besonders bei benignen Gallengangsstenosen eine Rekonstruktion der Gallenwege im Sinne einer bilio-biliären Anastomose nach vorheriger Resektion der Stenose wegen der Spannung auf den Gangenden sowie der Größeninkongruenz oft nahezu unmöglich.<sup>130</sup>

Die orthotope Lebertransplantation stellt bei progredienten, stenosierenden Gallengangserkrankungen wie der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) im fortgeschrittenen Stadium die einzig kurative Therapieoption dar.<sup>94, 100</sup>

Die Behandlung einer chronischen Pankreatitis erfordert je nach Schwere und begleitender Symptomatik ein individuelles Therapiekonzept. Für das therapeutische Vorgehen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und daraus resultierender intrapankreatischer Gallengangsstenose sind die klinischen Beschwerden entscheidend. Haben die Patienten noch keine andauernde Schmerzsymptomatik entwickelt, so stellt die Choledochojejunostomie eine gute chirurgische Lösung dar.<sup>38</sup> Ist bei persistierenden Oberbauchschmerzen eine organerhaltende Operation möglich, sind resezierende (Pankreaskopf) und drainierende (Pankreasschwanz) Verfahren vorzuziehen.<sup>38</sup> Sie sind die wirksamste Methode bei der, unter Schonung der umliegenden Organe, Schmerzfreiheit erreicht werden kann. Bei der duodenumhaltenden Pankreaskopfresektion nach Beger wird der Pankreaskopf subtotal reseziert und das verbleibende Pankreas über eine Jejunumschlinge drainiert.<sup>6, 38, 65</sup> Eine Modifikation der Operation nach Beger, ist die nach Frey. Sie kombiniert eine longitudinale Pankreatikojejunostomie mit einer lokalen, limitierten Pankreaskopfresektion. Diese Technik verknüpft die duodenumhaltende Pankreaskopfresektion mit einer Drainage des Ductus wirsingianus.<sup>37, 38, 49, 65</sup> Im Gegensatz zur klassischen Whipple-Op vermeidet der Operateur bei diesen Techniken die Entfernung von Magen, Duodenum und der extrahepatischen Gallenwege. Die ursprüngliche Nahrungspassage, sowie die natürliche Regulation der Verdauung und des Glukosestoffwechsels bleibt erhalten.<sup>65</sup> Aus anatomischen und physiologischen Gesichtspunkten ist die Operationen nach Beger und Frey der Whipple-OP überlegen.<sup>65, 84</sup>

## 2 Zielsetzung

Die Behandlung benigner Gallengangsstenosen stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar. Endoskopische Verfahren haben in den letzten Jahren gute Erfolge gezeigt. Eine primär chirurgische Sanierung benigner Gallengangsstenosen ist deshalb nicht mehr in jeder Situation die Therapiemaßnahme der ersten Wahl. Der potentiell gutartige Charakter dieser Stenosen führt aktuell zu kontroversen Diskussionen darüber, von welchem therapeutischen Management (Stent vs. Chirurgie) die Patienten am meisten profitieren. Möglicherweise ist für eine Therapieentscheidung die Ätiologie und Pathogenese der gutartigen Gallengangsstenose ausschlaggebend.

Vereinzelte Studien berichten über eine Therapie mit Gallengangsstents bei Patienten mit postoperativen Gallengangsstenosen (z.B. nach Cholezystektomie), Stenosen bei chronischer Pankreatitis oder Anastomosenstenosen nach Lebertransplantation. Nicht selten ist die Aussagekraft dieser Arbeiten über den Langzeitverlauf durch entweder geringe Patientenzahlen oder ein verhältnismäßig kurzes follow-up limitiert. Publikationen, welche das endoskopische Vorgehen bei unterschiedlichen benignen Genesen miteinander vergleichen, fehlen. Im klinischen Alltag sind oftmals rezidivierende Steinabgänge und Cholangitiden ursächlich für Gallengangsstenosen. Ebenfalls sind wissenschaftliche Arbeiten, die sich mit der endoskopischen Stenttherapie dieser Stenosen beschäftigen, bisher ausgeblieben.

In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb das Thema „endoskopische Stenttherapie benigner Gallengangsstenosen unterschiedlicher Genese“ aufgegriffen mit dem Ziel, den Langzeitverlauf nach endoskopischer Intervention zu analysieren und dabei den Erfolg bei Patienten mit verschiedenartigen Gallengangsstenosen untereinander zu vergleichen.



### **3 Patienten, Material und Methoden**

#### **3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs**

In dieser Studie wurde der Langzeitverlauf von Patienten mit benigner Gallengangsstenose, die mit endoskopischen Prothesen in der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München versorgt wurden, beobachtet. Eine endoskopische Datenbank half bei der Auswertung dieser Studie. Die Vorgehensweise bei der Patientenrekrutierung war folgendermaßen: Zunächst identifizierte man alle Patienten mit Gallengangsstriktur. Hierfür wurden sämtliche ERCP-Berichte der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München von Januar 1992 bis August 2008 durchsucht. Die Genese der Gallengangsstenose wurde im Anschluss durch die Auswertung von Patientenakten ermittelt. Desweiteren wurden Cholangiogramme und ERCP-Befunde dieser Patienten analysiert. Von insgesamt 273 identifizierten Patienten mit benigner Gallengangsstenose erfüllten 189 Patienten (100 Frauen, 89 Männer, medianes Alter 62 Jahre [Range 24-97 Jahre]) die Einschlusskriterien und wurden retrospektiv analysiert.

#### **3.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien:

1. Benigne Gallengangsstenose
2. Endoskopisch, transpapilläre Therapie der Gallengangsstenose
3. Alter 24-97 Jahre

Ausschlusskriterien:

1. Maligne Gallengangsstenose
2. Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
3. Stenose der biliodigestiven Anastomose

4. Gallengangsstenose nach Lebertransplantation
5. Mirizzi-Syndrom
6. Papillenadenom
7. Gallengangskompression durch ein periduktales Duodenaldivertikel
8. Gallengangskompression durch eine Pankreaspseudozyste
9. Gallengangskompression durch eine Echinokokkuszyste
10. Primär chirurgische Versorgung der Gallengangsstenose

### **3.3 Zuordnung und Analyse der Patienten in Subgruppen**

Die Ergebnisse der Auswertung aller ERCP-Befunde und Patientenakten, sowie die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien bildeten die Grundlage für die Einteilung der Patienten in verschiedene Subgruppen. Abhängig von der Ätiologie der benignen Gallengangsstenose konnte man die Patienten in die folgenden Gruppen aufteilen:

- I) Postoperative Gallengangsstenose
- II) Gallengangsstenose bei chronischer Pankreatitis
- III) Stein oder entzündlich bedingte Gallengangsstenose
- IV) Idiopathische Gallengangsstenose

Alle Patienten mit operationsbedingter Stenosierung der Gallengänge zählten zur Gruppe I. Ausgenommen davon waren Gallengangsstenosen in Folge einer Lebertransplantation und Anastomosenstenosen nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose. Stenosierte Gallengänge nach operativen Eingriffen, wie beispielsweise einer Hemihepatektomie oder Fenestrierung einer Leberzyste sind gelegentliche Ausnahmen. Wegen der höheren Inzidenz an Cholezystektomien bilden diese Patienten den überwiegenden Anteil an komplikationsbedingten Gallengangsstenosen nach Operationen. Strikturen nach Operationen sind selten distal, sie entsprechen meist höher lokalisierten Gallengangsstenosen. Bei den Patienten der Gruppe I handelte es sich um Stenosen des proximalen Gallengangs, des Ductus hepaticus communis, des Ductus hepaticus sinister

oder dexter, um hiläre Stenosierungen oder um Stenosen auf Höhe des Abgangs des Ductus cysticus.

Patienten mit chronischer Pankreatitis, die aufgrund von fibrotischen Umbauprozessen im Pankreaskopf eine distale Stenosierung an den Gallenwegen entwickelten, wurden der Gruppe II zugeordnet. Davon ausgenommen waren Patienten mit chronischer Pankreatitis, bei denen eine Pankreaspseudozyste für eine vorübergehende Cholestase sorgte. Unterschieden wurde zudem zwischen Patienten mit kalzifizierender und ohne kalzifizierender chronischer Pankreatitis.

Führten entzündliche Veränderungen an den Gallengängen zur Stenosebildung, so wurden diese Patienten der Gruppe III zugeteilt. Ob die mechanische Reizung bei Choledocholithiasis oder rezidivierende Cholangitiden ursächlich für die Gallengangsstenose war, konnte vom Untersucher nicht immer zweifelsfrei festgestellt werden. Somit fielen in diese Gruppe, nach Begutachtung der ärztlichen Befunde, alle Patienten mit Verdacht auf entzündlich oder Stein assoziierter Genese der Gallengangsstenose.

Benigne Gallengangsstenosen, deren Ätiologie nicht definitiv geklärt werden konnte, wurden als idiopathisch (Gruppe IV) klassifiziert.

Der Verlauf und das Ergebnis der endoskopischen Stenttherapie wurden von allen Gruppen erfasst, miteinander verglichen und analysiert.

### **3.4 Methoden der Datenerhebung**

Die übersichtliche Auswertung der Patientenakten gewährleistete eine in Excel (Microsoft Excel 2003, Microsoft Deutschland AG, Unterschleißheim, Deutschland) entworfene Datenbank. In diese wurden alle relevanten Informationen aus den Patientenakten eingetragen. Dem Datenschutz unterliegende Angaben wie Name, Geburtsdatum, Geschlecht und Adresse des Patienten sowie des Hausarztes wurden verschlüsselt übernommen. Neben der Auswer-

tung von Zeitpunkt, Grund und Dauer der Klinikaufenthalte wurden das Datum und die Anzahl der durchgeführten ERCP-Prozeduren in chronologischer Abfolge dokumentiert. Außerplanmäßige Stentwechsel wurden identifiziert. Ebenfalls wurden die Ätiologie, Lokalisation der Stenose, begleitende Konkrementbildungen, die jeweilige Bauart, Anzahl, Länge und Durchmesser der eingelegten Stents sowie aufgetretene Komplikationen bei und nach endoskopisch retrograder Cholangiopankreatographie (ERCP) erfasst. Bei den Komplikationen unterschied man zwischen Prozedur (ERCP) und Stent assoziierten Komplikationen. In der Datenbank festgehalten wurden auch interventionelle Besonderheiten wie „Rendez-vous“-Verfahren, Wechsel von perkutaner auf endoskopische Therapie oder Bougierung und Ballondilatation mit Angabe des Durchmessers. Dauer, Erfolg und Misserfolg der Stenttherapie wurden notiert, ebenso wie das weitere therapeutische Vorgehen im Falle einer Restenosierung oder einer persistierenden Strikturen. Die Laborwerte vor Stenteinlage und -wechsel wie Bilirubin gesamt, Alkalische Phosphatase (AP),  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ -GT), den Transaminasen Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) sowie den Entzündungsparametern C-reaktives Protein (CRP) und Leukozyten wurden tabellarisch aufgelistet. Vorhandene Befunde bildgebender Verfahren wie Sonographie, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) zur Beurteilung der intra- und extrahepatischen Gallengänge und des Leberparenchyms auf Zeichen einer Cholestase wurden dokumentiert. Anhand der bildgebenden Befunde konnten zusätzlich Patienten mit Pankreaskalzifizierungen bei chronischer Pankreatitis identifiziert werden.

Alle Informationen wurden entweder aus den Patientenakten des Archivs oder den elektronischen Patientenakten des Krankenhausinformationssystems SAP (SAP AG, Walldorf Deutschland) ausgewertet. Die endoskopische Datenbank (Endobase III) der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik lieferte ergänzende Details aus den dort gespeicherten ERCP-Berichten. Die Blutproben der Patienten wurden vom Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München analysiert und

die Laborwerte aus diesen Befunden entnommen. Zusätzliche Sicherheit bei der Einteilung der Dignität der Stenose boten die histopathologischen Befunde des Instituts für Pathologie und pathologische Anatomie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, sofern bei unklaren Stenosen Gewebeproben entnommen wurden. Zur Vervollständigung der Datenbank wurden Befunde oder Arztbriefe von extern mitbehandelnden Krankenhäusern oder Hausärzten herangezogen.

### **3.5 Vorgehensweise vor initialer endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP)**

Im Rahmen der klinischen Routine wurden vor initialer endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) die Laborparameter Bilirubin, Alkalische Phosphatase (AP),  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ -GT), die Transaminasen (GOT, GPT), C-reaktives Protein (CRP) und die Anzahl der Leukozyten bestimmt und analysiert. Sonographie-, Computertomographie- oder MRCP-Befunde mit Hinweisen auf eine Stauung der Gallenwege wurden ausgewertet und protokolliert.

### **3.6 Die endoskopische Therapie**

Für die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) wurde ein Standard Videoduodenoskop der Firma Olympus (Modell TFJ 160-R, Olympus GmbH, Hamburg, Deutschland) verwendet. Typischerweise beinhaltete die initiale endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) beim jeweiligen Patienten eine endoskopische Sphinkterotomie. Mit Hilfe eines Papillotoms (Firma Olympus GmbH, Hamburg, Deutschland), welches über einen Terumodraht (Terumo Corporation, Tokyo, Japan) eingeführt wurde, erfolgte die endoskopische Papillotomie (EPT). Nach Injektion von Röntgenkontrastmittel in den Gallengang gelang unter radiologischer Durchleuchtung die Darstellung der Gallenwege und Lokalisierung der Stenose. Noch während der ersten endoskopischen Intervention wurden die Strikturen zusätzlich dilatiert. Hierfür kamen unterschiedliche Ballons und/oder Bougies zum Einsatz.

Steine in den extraheptischen Gallengängen konnten mit einem Dormiakorb oder durch Ballondurchzug entfernt werden. Im Anschluss wurde entweder ein Polyethylenstent (Pflugbeil GmbH, Zorneding, Deutschland) oder ein Pigtailstent (William COOK Europe, Limerick, Ireland) zur Schienung der Stenose eingesetzt. In der Regel wurden hierfür 10 F oder 11,5 F Stents verwendet. Bei Patienten mit sehr rigider, enger Stenose oder bei technischen Schwierigkeiten einen größeren Stent einzubringen, wurde ein 7 F Stent oder eine vorübergehende nasobiliäre Sonde (NBS) eingelgt. Einige Tage später wurde die Stenose dieser Patienten erneut dilatiert und falls technisch möglich ein größerer Stent implantiert.

Konnte die Gallenwegsstenose von retrograd nicht überwunden werden, wurde auf eine Kombination aus perkutanem und endoskopischem Vorgehen zurückgegriffen. Bei der sog. „Rendez-vous“-Technik lässt sich die Papille mit dem Endoskop oft nur schlecht einstellen und die Intubation bzw. ein Bezwingen der Stenose ist über diesen Weg nicht möglich. Zunächst wurde transhepatisch unter radiologischer Kontrolle, mit Hilfe einer Chiba Nadel (Manam Medicine Products, Northbrook, USA), das Gallenwegssystem punktiert und dargestellt. Über den Einführungskanal wurde antegrad ein hydrophiler, flexibler Führungsdraht (Terumo guidewire, Terumo Corporation, Tokyo, Japan) in den Gallengang und weiter nach distal, durch die Stenose hindurch, bis ins Duodenum vorgeschoben. Endoskopisch konnte dann der Führungsdraht mittels einer Schlinge gefasst und durch den Arbeitskanal des Duodenoskops gezogen werden. Über diesen Führungsdraht konnte anschließend das Endoskop an die Papille herangeführt werden. Alle weiteren Maßnahmen, wie Papillotomie (EPT) und Stenteinlage in den Gallengang zur Gallendrainage erfolgten nun von intern.

### **3.7 Vorgehensweise während endoskopischer Stenttherapie**

Um Stentokklusionen zu verhindern, wurden die Gallengangsstents nach durchschnittlich drei Monaten gewechselt. Mit Hilfe des Cholangiogramms wurden die Stenose und der Kontrastmittelabfluss beurteilt. Wenn nach vorheriger Stentextraktion folgende Kriterien erfüllt waren, wurde anschließend kein neuer Plastikstent platziert:

- a) Stenosefreiheit im Cholangiogramm
- b) Zügiger Abfluss des Kontrastmittels

Außerplanmäßige, vorzeitige Stentwechsel erfolgten bei Patienten mit Zeichen eines Stentverschlusses (Cholangitis, Ikterus, ansteigende Cholestaseparameter, Schmerzen, Pankreatitis).

### **3.8 Vorgehensweise nach Stentextraktion**

Alle Patienten wurden zum Endpunkt der Verlaufsbeobachtung persönlich telefonisch kontaktiert. Dabei wurde nochmals kurz die Krankengeschichte des Patienten erhoben, von ihm bestätigt oder falsche Informationen berichtigt. Zudem wurden die betreuenden Hausärzte angeschrieben und gebeten, einen einheitlich beigefügten Fragebogen auszufüllen und zurückzusenden. Dieser beinhaltete Fragen zur Krankheitsgeschichte und zum therapeutischen Verlauf des jeweiligen Patienten. Sofern Befunde einer Oberbauchsonographie und Labortests ein Jahr nach erfolgreicher Beendigung der endoskopischen Stenttherapie vorhanden waren, sollten die Ergebnisse in die dafür vorgegebenen Bereiche des Fragebogens eingetragen werden. Ebenfalls für die Datenbank mitberücksichtigt wurden Labor- und Ultraschallbefunde, die im Rahmen eines Kontrolltermins im Klinikum rechts der Isar erstellt wurden und eine Evaluierung des therapeutischen Erfolgs ermöglichten. Bei fehlender Rückmeldung wurden die Nachbetreuungspraxen telefonisch angerufen.

### 3.9 Definition des therapeutischen Erfolgs

Der therapeutische Erfolg wurde definiert als Extraktion des Gallengangsstents ohne sonographische, laborchemische oder klinische Zeichen einer Restenose zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Erfolgreich behandelte Patienten wurden unterteilt in eine Gruppe mit primären und eine mit sekundärem Erfolg. Demnach wurde ein erfolgreich therapierter Patient ohne Notwendigkeit einer Reintervention als primärerer Erfolg gewertet. Selten mussten Patienten vorübergehend erneut wegen wiederkehrender Beschwerden endoskopisch therapiert werden. Waren diese Patienten daraufhin beschwerdefrei, so galten sie als sekundär erfolgreich therapiert. Patienten, die zum Endpunkt der Datenerhebung noch einen Stent implantiert hatten, wurden als „noch in Therapie“ klassifiziert. In dieser Gruppe wurde unterschieden, ob die endoskopische Therapie länger oder kürzer als 12 Monate andauerte. Das Umsteigen auf eine chirurgische Therapie oder das Einsetzen von einem Metallstent wurde als therapeutisches Versagen betrachtet.

### 3.10 Statistische Analysen

Sämtliche ausgewerteten Daten wurden mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Quantitative Messgrößen wurden als Median und Range der erhobenen Werte dargestellt, qualitative Messgrößen als relative und absolute Häufigkeiten.

Die statistische Auswertung und Gegenüberstellung der gruppenspezifischen Langzeitergebnisse nach Stenttherapie erfolgte mit den nachfolgend aufgeführten Tests und Konfidenzintervallen: Mit Hilfe der absoluten Häufigkeiten aller erfolgreich und nicht erfolgreich therapierten Patienten wurde die relative Erfolgsrate jeder einzelnen Gruppe berechnet. Anschließend wurden mit diesen Größen die 95% Blyth-Still-Casella-Konfidenzintervalle erstellt. Zur Evaluation, ob es unter den vier verschiedenen Patientenkollektiven signifikante Unterschiede im therapeutischen Erfolg gab, wurde ein globaler (asymptotischer und exakter)  $\chi^2$ -Test durchgeführt. Diesem folgte der exakte Test nach Fisher,



wobei jeweils zwei Patientengruppen miteinander verglichen wurden. Signifikante Abweichungen der Ergebnisse konnten so den einzelnen Gruppen genau zugeordnet werden. Jeder angegebene p-Wert ist zweiseitig und bezieht sich auf ein Signifikanzniveau von 0,05. Für den globalen  $\chi^2$ -Test, den exakten Test nach Fisher und die Berechnung der 95-Prozent-Konfidenzintervalle wurde das Softwareprogramm StatXact Version 5 verwendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Gruppe postoperative Gallengangsstenosen

#### 4.1.1 Patientencharakteristika

Insgesamt erfüllten 25 (13%) Patienten mit postoperativer Gallengangsstenose die Einschlusskriterien. Darunter wurden 16 Frauen und 9 Männer endoskopisch mit Stents therapiert. Bei 23/25 Patienten (92%) war die Gallengangsstenose Folge einer laparoskopischen (n=18) oder offenen Cholezystektomie (n=5). Davon entwickelte sich die Stenose bei 11 Patienten nach komplikationsloser Cholezystektomie und in 12 Fällen war eine iatrogene Manipulation und/oder Schädigung an den Gallengängen vorausgegangen. Eine iatrogene Verletzung des Gallengangs war bei einer Patientin mit offener Leberzysten- deckelung und bei einer weiteren Patientin mit offener Laparotomie für die Stenose verantwortlich.

Die Tabelle 1 und 2 zeigen die Ausgangswerte und die Lokalisation der Gallengangsstenose der Patienten aus Studiengruppe I vor initialer Stenttherapie.

**Tabelle 1:** Patientencharakteristika vor endoskopischer Therapie

Patientencharakteristika	Werte	Standardwerte	Maßeinheit
Anzahl der Patienten	25		
Geschlecht	männlich	9	
	weiblich	16	
Alter	54 (24-77)		
Bilirubin	0,7 (0,4-9,0)	<1,2	mg/dl
Alkalische Phosphatase	269 (88-1471)	40-120	U/l
$\gamma$ -Glutamyltransferase	156 (15-1272)	<66	U/l
GOT	28 (11-149)	10-50	U/l
GPT	54 (10-194)	10-50	U/l
Leukozyten	7,2 (4,3-19,5)	4-9	G/l
CRP	2,6 (0,5-39,1)	<0,5	mg/dl

**Tabelle 2:** Lokalisation der Stenose

Ductus hepaticus dexter	1
Ductus hepaticus sinister	1
Ductus hepaticus communis	20
Ductus choledochus	3

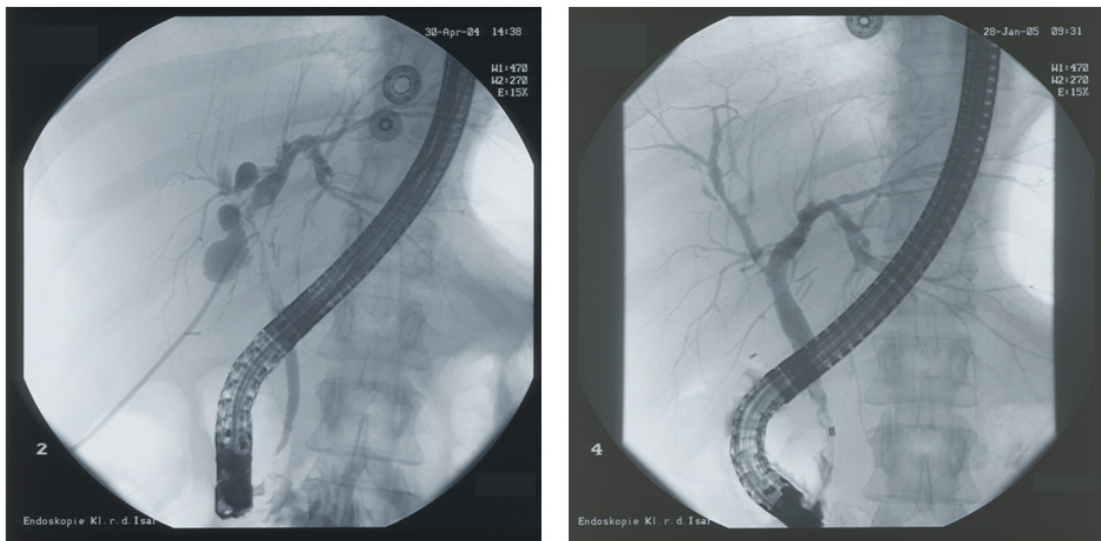
#### 4.1.2 Endoskopische Stenttherapie

Initial wurde bei 24/25 (96%) Patienten die Endoprothese endoskopisch eingelegt. Bei einem (4%) Patienten war zunächst keine Überwindung der Gallengangsstenose auf endoskopischem Weg möglich. Deshalb erfolgte primär eine perkutane Gallengangsdrainage (PTCD) mit anschließendem Wechsel auf eine endoskopische Schienung mit Hilfe des „Rendez-vous“-Verfahrens.

Zunächst konnte bei 13 Patienten ein Stent, bei 11 bereits zwei Stents und bei einem Patienten drei Stents implantiert werden. Das mediane kumulierte Stentlumen lag initial bei 11,5 F (Range: 7-27 F).

Bei maximaler Dilatation der Gallengangsstenose betrug das erreichte Stentlumen im Median 23 F (Range: 18,5-40 F). Insgesamt wurden bei zwei Patienten ein Stent, bei 13 Patienten zwei, bei neun Patienten drei und bei einem Patienten vier Stents platziert. Pro Patient wurden 2 Stents (Range: 1-4) platziert.

Im Median wurden 7,0 ERCPs (Range: 2-27) pro Patient durchgeführt. Die mediane Liegedauer je Klinikaufenthalt und Patient betrug 5 Tage (Range: 3-12 Tage).

**A****B**

**Abbildung 2:** Cholangiogramm einer 33-jährigen Patientin mit postoperativer Gallengangsstenose vor (**A**) und nach (**B**) endoskopischer Stenttherapie. Initial zeigen sich leicht erweiterte intrahepatische Gallenwege (**A**). Nach 9-monatiger Stenttherapie erfolgt der Auslassversuch. Das zentrale Gallengangssystem stellt sich zart und unauffällig dar. Nach Abschluss der endoskopischen Therapie ist die Gallengangsstenose nicht mehr nachweisbar (**B**)

#### 4.1.3 Prozedurabhängige Komplikationen und Drainagedysfunktion

Prozedurabhängige Komplikationen bei initialer endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) wurden bei keinem der Patienten beobachtet. Insgesamt wurden bei den Patienten mit postoperativer Gallengangsstenose 209 endoskopische Eingriffe mit Stentwechsel vollzogen. Komplikationen im Rahmen der elektiven Stentwechsel traten in sechs (3%) Fällen auf. Postinterventionell entwickelten 4/6 Patienten Fieber, bei einem Patienten wurde das Duodenum perforiert und bei einem weiteren entwickelte sich im Verlauf ein Biliom.

Insgesamt kam es 17 (8%) Mal zu vorzeitigen Stentwechseln. Der Stent war in 13/17 Fällen okkludiert. Diese Patienten stellten sich mit Cholangitis (n=8) und Zeichen einer Cholestase (n=5) in der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik vor. 4/17 Patienten konsultierten die Klinik aus anderen Gründen wie Schmerzen (n=3) oder Übelkeit (n=1).

#### 4.1.4 Ergebnisse des Langzeitverlaufs

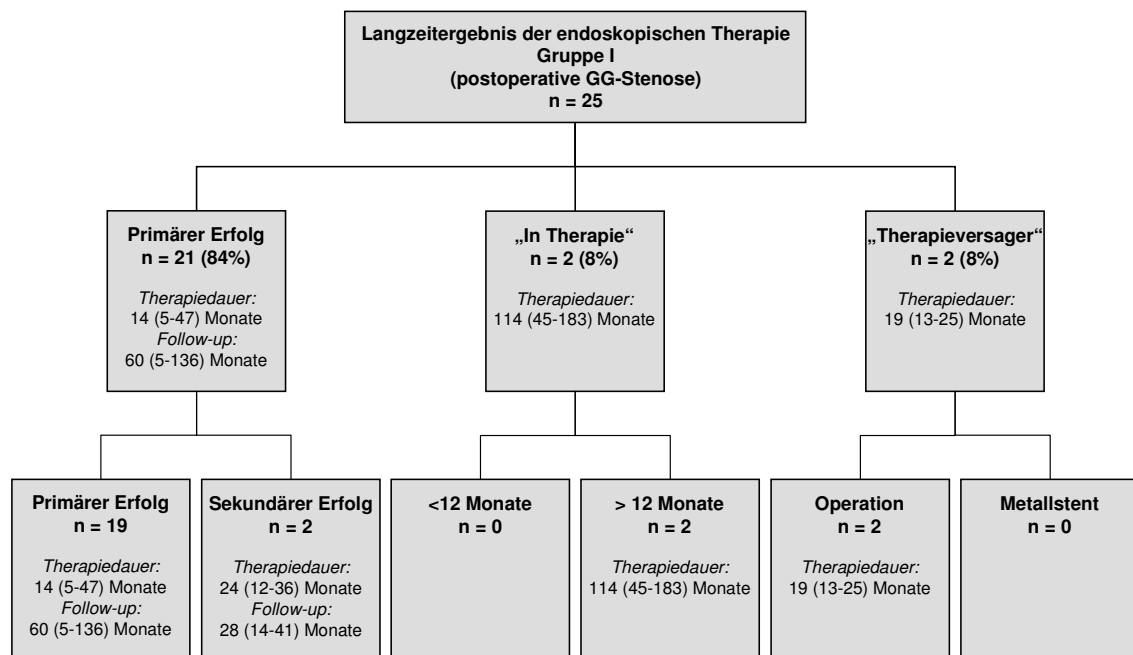
Bei 21/25 (84%) Patienten konnte der Gallengangsstent im Median nach 14 Monaten (Range: 5-47 Monate) erfolgreich extrahiert werden. Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 60 Monaten (Range: 5-136 Monate) nach Stentexplantation waren bei 19 Patienten keine Anzeichen für eine erneute Gallengangsstenose erkennbar. Dies wurde als primärer Therapieerfolg gewertet. Bei zwei Patienten war es wegen rezidivierender Stenosierung des Gallengangs (nach 31 und 58 Monaten) notwendig, erneut eine endoskopischen Stenttherapie durchzuführen, bevor auch hier der Stent dauerhaft entfernt werden konnte (= sekundärer Therapieerfolg).

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren noch 2/25 (8%) Patienten länger als 12 Monate in Therapie. Der Verlauf dieser beiden Patienten seit der initialen endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) wurde über 45 und 183 Monate nachbeobachtet.

Nicht erfolgreich waren die endoskopischen Therapiemaßnahmen bei 2/25 (8%) Patienten. Bis zur Operation (biliodigestive Anastomose [n=2]), wurde die Stenose 13 und 25 Monate mit einem Plastikstent versorgt.

Aus dem gesamten Patientenkollektiv der Gruppe mit postoperativen Gallengangsstenosen entwickelten im Verlauf nach 26 Monaten (Range: 2-58 Monate) 4/25 (16%) Patienten eine Restenose, die eine erneute Intervention notwendig machte.

Eine Übersicht über die Langzeitergebnisse nach endoskopischer Stenttherapie bei postoperativ bedingten Gallengangsstenosen zeigt Abbildung 3.



**Abbildung 3:** Gesamtübersicht der Langzeitergebnisse der endoskopischen Stenttherapie bei Patienten mit postoperativer Gallengangsstenose

## 4.2 Ergebnisse der Gruppe Gallengangsstenose bei chronischer Pankreatitis

### 4.2.1 Patientencharakteristika

In Gruppe II, Patienten mit Gallengangsstenose bei chronischer Pankreatitis, wurden 61 (32%) Patienten (15 Frauen, 46 Männer) in die Studie aufgenommen und endoskopisch mit Plastikstents in der gastroenterologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar versorgt. Davon wiesen 62% (38/61) der Patienten Pankreaskalzifizierungen auf, bei 38% (23/61) der Patienten waren keine Kalk-einlagerungen nachweisbar.

Das Patientenalter, die Laborbefunde vor endoskopischer Intervention sowie die Lokalisation der Gallengangsstenose werden in den nachstehenden Tabellen 3 und 4 aufgeführt.

**Tabelle 3:** Patientencharakteristika vor endoskopischer Therapie

Patientencharakteristika	Werte	Standardwerte	Maßeinheit
Anzahl der Patienten	61		
Geschlecht	männlich	46	
	weiblich	15	
Alter	57(34-83)		
Bilirubin	0,9 (0,3-12,8)	<1,2	mg/dl
Alkalische Phosphatase	244 (53-2060)	40-120	U/l
$\gamma$ -Glutamyltransferase	196 (11-2049)	<66	U/l
GOT	21 (6-256)	10-50	U/l
GPT	25 (6-797)	10-50	U/l
Leukozyten	7,9 (3,2-13,5)	4-9	G/l
CRP	1,5 (0,5-32,4)	<0,5	mg/dl

**Tabelle 4:** Lokalisation der Stenose

Ductus hepaticus dexter	0
Ductus hepaticus sinister	0
Ductus hepaticus communis	0
Ductus choledochus	61

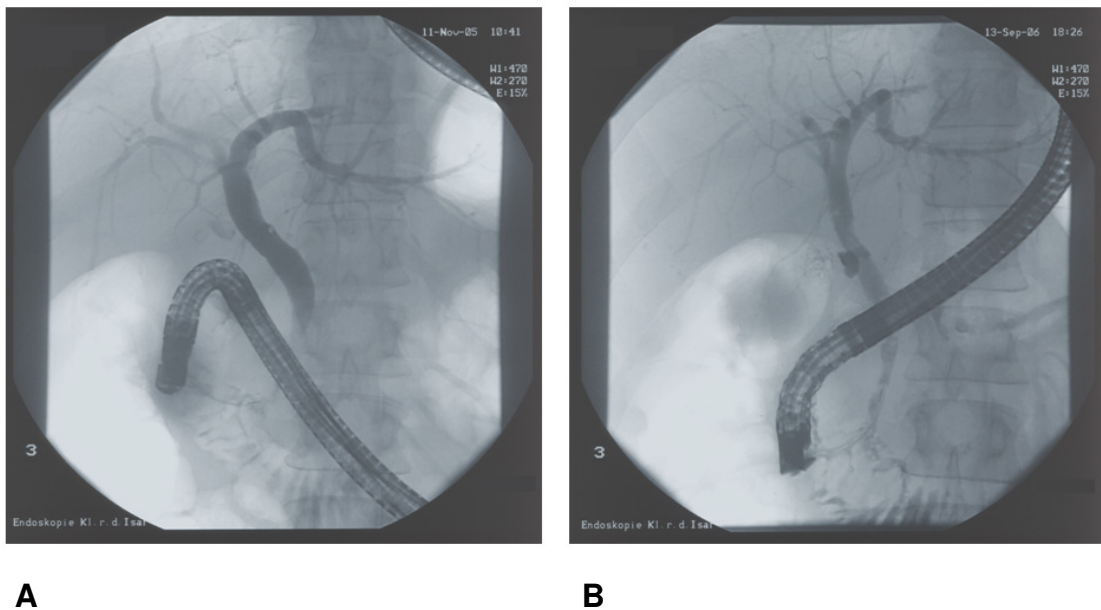
#### 4.2.2 Endoskopische Stenttherapie

Anfänglich musste bei 4/61 (7%) Patienten die Kanülierung und Drainage der Gallengangsstenose von perkutan vorgenommen werden und erst im Verlauf konnte in „Rendez-vous“-Technik auf eine endoskopische, interne Ableitung umgestellt werden. Bei zwei Patienten war die Gallengangsstenose von peroral nicht passierbar. Ein großes Duodenaldivertikel (n=1), bzw. eine bereits auswärtige endoskopische Manipulation an den Gallengängen (n=1) verhinderten bei zwei weiteren Patienten die rein interne Kanülierung des Gallengangs. Jedoch konnten initial 57/61 (93%) Gallengangsstenosen mit Hilfe des Duodenoskops intubiert und mit Plastikstents versorgt werden.

Das gesamte Stentlumen betrug initial im Median 10 F (Range: 7-30 F). Zu Beginn der endoskopischen Intervention erhielten 55 Patienten einen, fünf Patienten zwei und ein Patient bereits drei Stents.

Maximal konnte in dieser Gruppe die Gallengangsstenose mit einer Gesamtstentweite von im Median 14 F (Range: 7-40 F) geschient werden. Bei 30 Patienten wurde ein Stent, bei 14 zwei, bei 12 drei und bei fünf Patienten vier Stents eingeführt. Durchschnittlich konnten je Patienten 2 Stents (Range: 1-4) platziert werden.

Jeder Patient unterzog sich im Median 6 ERCP-Behandlungen (Range: 2-33), bei einer medianen Liegedauer je Klinikaufenthalt von 6,7 Tagen (Range: 2,5-19 Tage).



**Abbildung 4:** Cholangiogramm eines 46-jährigen Patienten mit distaler Gallengangsstenose im Rahmen einer chronischen Pankreatitis vor (**A**) und nach (**B**) endoskopischer Stenttherapie. Vor Therapie zeigt sich intrahepatisch eine geringe Cholestase, der Ductus hepaticus communis und der Ductus choledochus sind mit ca. 10 mm erweitert. Präpapillär zeigt sich eine ca. 2 cm lange, konische Stenose des Gallengangs (**A**). 10 Monate nach Therapiebeginn stellen sich die Gallengänge schlank dar. Bei deutlicher Beschwerdebesserung und gutem Kontrastmittelabfluss wird auf die Fortsetzung der Stenttherapie verzichtet (**B**).



### 4.2.3 Prozedurabhängige Komplikationen und Drainagedysfunktion

Nach initialer endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) traten in 4/61 (7%) Patienten Komplikationen auf. Zwei Patienten entwickelten eine post-ERCP-Pankreatitis und zwei Patienten erhöhtes Fieber. In allen Fällen konnte konservativ therapiert werden.

Es wurden insgesamt 545 endoskopische Stentwechsel vollzogen, dabei kam es im Rahmen des regelmäßigen Austausches in 17 (3%) Fällen zu leichten bis schweren Komplikationen. Patienten mit Fieber (n=5), post-ERCP-Pankreatitis (n=5) oder Cholangitits (n=5) konnten medikamentös behandelt werden. Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) musste bei zwei Patienten sicherheitshalber abgebrochen werden. Grund dafür waren die bei einem Patienten abfallenden Sauerstoffsättigungswerte, während der zweite Patient, bei bekannter KHK, einen akuten Myokardinfarkt erlitt. Dieser Patient verstarb wenige Tage nach dem Eingriff. Laut Befunden der Gerichtsmedizin jedoch nicht an den Folgen des Herzinfarktes, sondern an den langjährigen Folgen seiner Alkoholkrankheit.

Zu nicht planmäßigen Stentwechseln mussten in insgesamt 83 (15%) Fällen Patienten notfallmäßig von der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik aufgenommen werden. Dem endoskopischen Befund entsprechend waren 58/83 (70%) Stents okkludiert. Eine Cholestase ohne Hinweis auf eine Entzündung präsentierten 21 Patienten (Ikterus, brauner Urin, heller Stuhlgang), bei 37 Patienten prägte eine Cholangitis das klinische Bild eines Stentverschlusses. In den übrigen Fällen veranlasste ein Schub bei chronischer Pankreatitis (n=4), Schmerzen (n=18), eine Stentdislokation (n=2) und eine histologische Abklärung der Stenose (n=1) den vorzeitigen Stentaustausch.

#### 4.2.4 Ergebnisse des Langzeitverlaufs

Patienten mit Gallengangsstenose bei chronischer Pankreatitis profitierten lediglich in 31% (19/61 Patienten) von der endoskopischen Stenttherapie und galten nach einer medianen Therapiedauer von 12 Monaten (Range: 2-104 Monate) als primär erfolgreich behandelt. Eine wiederholte Stenttherapie wegen Restenosierung des Gallengangs war bei keinem der erfolgreich therapierten Patienten, im medianen Verlauf von 31 Monaten (Range: 4-105 Monate), notwendig.

Am Ende der Datenerfassung befanden sich 18/61 (30%) Patienten immer noch in Therapie. Davon wurden 17 Patienten länger als ein Jahr mit Stents versorgt (Median 43 Monate [Range: 14-211 Monate]), wohingegen ein Patient erst seit zehn Monaten in Behandlung war.

Nicht erfolgreich war das Gallengangsstenting bei 24/61 (39%) Patienten. Während man sich bei 17 Patienten nach einer medianen Therapiedauer von 18 Monaten (Range: 4-31 Monate) für eine endgültige Operation entschied, implantierte man 7 Patienten nach 33 Monaten (Range: 2-120 Monate) einen Metallstent (Abbildung 5).

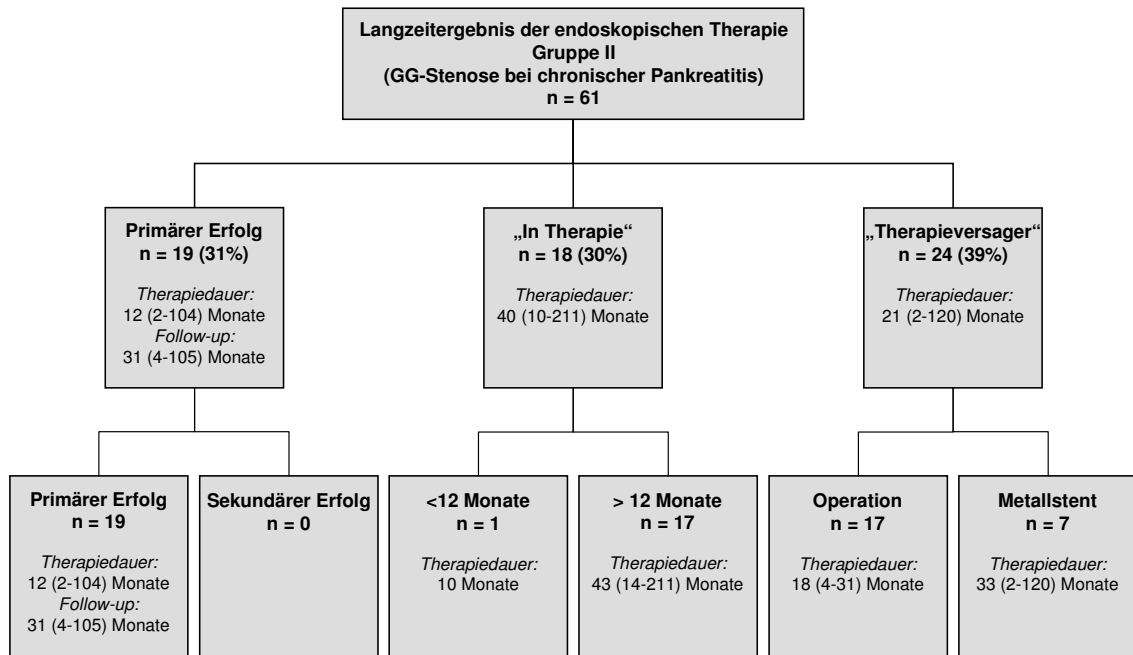
Eine duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion (n=10) und die Anlage einer biliodigestiven Anastomose (BDA, n=5) waren die am häufigsten gewählten Operationsverfahren. Alternativ wurden in je einem Fall eine pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion (n=1) und eine totale Pankreatektomie mit biliodigestiver Anastomose (BDA, n=1) durchgeführt.

Für die Platzierung eines Metallstents entschied man sich bei suspekter Gallengangsstenose (n=2), die sich aber im Verlauf als nicht maligne herausstellte; außerdem bei Patienten mit schweren begleitenden Erkrankungen und hohem Operationsrisiko (n=3) und in zwei Fällen bei Patienten, die eine Operation verweigerten (n=2). Alle sieben verwendeten selbstexpandierbaren Metallstents (SEMS) waren im Durchmesser 1 cm breit und zwischen 4 cm und

6 cm (4 cm [n=4], 5 cm [n=1], 6 cm [n=2]) lang. Davon waren drei ohne und vier mit Ummantelung. Keinerlei klinische, sonographische und/oder radiologische Anzeichen auf einen Metallstentverschluss hatten 2/7 Patienten über 19 bzw. 46 Monate. Es okkludierten jedoch 5/7 Metallstents im Verlauf nach 22 Monaten (Range: 9-59 Monate).

Der Metallstentverschluss wurde in drei Fällen wegen Hypertrophie der Mukosa mit Einwachsen in den Stent verursacht. Biliärer Sludge und die Kombination aus mukosaler Hypertrophie und Steinbildung waren bei jeweils einem Patienten der Grund für das Okkludieren des Metallstents. Bei vier Patienten wurde der Metallstentverschluss endoskopisch behandelt. Sludge und Steine wurden mittels Ballon- oder Körbchendurchzug entfernt und anschließend ein Plastikstent in den Metallstent eingebracht. Das endoskopische Management war bei einem Patienten mit Hypertrophie der Mukosa wegen einer Duodenalstenose sehr schwierig. Hier wurde zunächst eine nasobiliäre Sonde gelegt und später ein perkutaner transhepatischer 10 F Pigtail durch den Metallstent ins Duodenum eingeführt. Weitere neun Tage später wurde dieser wieder entfernt, der perkutane Zugang wurde mit Bougies bis zu 16 F dilatiert und eine weichere 16 F Yamakawa-Prothese platziert.

Ein vorzeitiger Stentauslassversuch scheiterte insgesamt bei 7/61 (11%) Patienten. Wegen Restenosierung mussten deshalb die Gallengangsstrikturen nach 5 Monaten (Range: 1-43 Monate) erneut mit einem Plastikstent überwunden werden. Von diesen Patienten befanden sich am Ende der Datenerfassung zwei noch in Therapie, zwei wurden später operiert und drei erhielten endgültig einen Metallstent.



**Abbildung 5:** Gesamtübersicht der Langzeitergebnisse der endoskopischen Stenttherapie bei Patienten mit Gallengangsstenose bei chronischer Pankreatitis

Von 38 Patienten mit kalzifizierender Pankreatitis, insbesondere des Pankreas-kopfes, konnten 11 (29%) erfolgreich endoskopisch therapiert werden. Hingegen war die Therapie bei 8/23 ohne kalzifizierender Pankreatitis (35%) erfolgreich ( $p=0,63$ ).

### 4.3 Ergebnisse der Gruppe Stein oder entzündlich bedingte Gallengangsstenose

#### 4.3.1 Patientencharakteristika

Von insgesamt 77 (41%) Patienten (48 Frauen, 29 Männer) mit Stein oder entzündlich assoziierter Gallengangsstenose konnten Langzeitergebnisse erhoben werden.

Die Patienten zeigten vor endoskopischer Intervention nachstehende Laborwerte (Tabelle 5). Am häufigsten war die Stenose im distalen Gallengang lokalisiert (Tabelle 6).

**Tabelle 5:** Patientencharakteristika vor endoskopischer Therapie

Patientencharakteristika	Werte	Standardwerte	Maßeinheit
Anzahl der Patienten	77		
Geschlecht	männlich	29	
	Weiblich	48	
Alter	65 (29-95)		
Bilirubin	1,2 (0,2-12,7)	<1,2	mg/dl
Alkalische Phosphatase	189 (49-1660)	40-120	U/l
$\gamma$ -Glutamyltransferase	201 (6-1868)	<66	U/l
GOT	38 (7-707)	10-50	U/l
GPT	71 (4-981)	10-50	U/l
Leukozyten	7,5 (3,3-19,8)	4-9	G/l
CRP	1,6 (0,1-18,1)	<0,5	mg/dl

**Tabelle 6:** Lokalisation der Stenose

Ductus hepaticus dexter	0
Ductus hepaticus sinister	2
Ductus hepaticus communis	3
Ductus choledochus	72

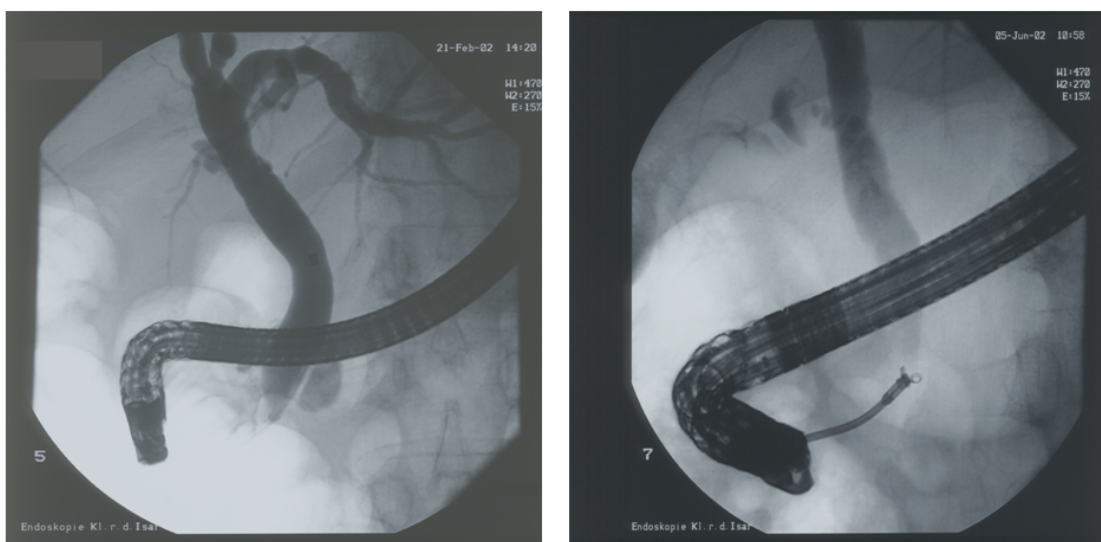
#### 4.3.2 Endoskopische Stenttherapie

Auf endoskopischem Weg gelang die Sondierung der Gallengangsstenose und das Einsetzen eines Plastikstent initial bei 75/77 (97%) Patienten. Die Stenose war endoskopisch bei zwei Patienten nicht zugänglich. Nach kurzzeitiger PTCD-Anlage konnte auch bei ihnen der Galleabfluss über die Stenose mit Hilfe des „Rendez-vous“-Verfahren und einer internen Drainage gesichert und eine endoskopische Therapie weitergeführt werden.

Erstmalig ließ sich die Gallengangsstenose bei 57 Patienten mit einem Stent, bei 17 Patienten mit zwei, bei zwei Patienten mit drei und bei einem Patienten

mit fünf Stents überwinden. Der kumulative Durchmesser aller Stents ergab initial 10 F (Range: 7-50 F) und bei maximaler Therapie 14 F (Range: 7- 50 F). Bei maximaler Stenttherapie gelang das Einbringen von einem Stent bei 34 Patienten, von zwei Stents bei 24 Patienten, von drei Stents bei 12 Patienten, von vier Stents bei vier Patienten und von fünf Stents bei drei Patienten. Im Schnitt wurden 2 Stents (Range: 1-5) platziert.

Je Stentwechsel verweilten die Patienten im Median 7 Tage (Range: 2-59 Tage) auf Station und unterzogen sich 4 ERCP-Prozeduren (Range: 1-12).

**A****B**

**Abbildung 6:** Cholangiogramm eines 67-jährigen Patienten mit distaler Stein/entzündlich bedingter Gallengangsstenose vor (**A**) und nach (**B**) endoskopischer Stenttherapie. Intra- und extrahepatisch stellen sich gestaute Gallenwege dar. Therapeutisch erfolgt die Einlage eines Gallengangsstents (**A**). Drei Monate nach Beginn der Stenttherapie erfolgt die elektive Aufnahme zur cholangiographischen Verlaufskontrolle. Bei der Kontrastmitteldarstellung zeigt sich lediglich eine geringgradige distale Gallengangsstenose. Aufgrund eines raschen Kontrastmittelabfluss erfolgt ein Auslassversuch.

#### 4.3.3 Prozedurabhängige Komplikationen und Drainagedysfunktion

Von 77 Patienten entwickelten nach initialer endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) acht Komplikationen. In fünf Fällen verursachte die Manipulation an den Gallengängen eine post-ERCP-Pankreatitis, welche

erfolgreich therapiert werden konnte. Eine wiederholte endoskopische Intervention war bei einem Patienten mit ansteigenden Cholestaseparametern nach initialer endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) unerlässlich. Nach primärer PTCD-Anlage bildete sich bei einer Patientin ein Leberhämatom, das sich, nach Umstellen auf die endoskopische Gallendrainage, infizierte und antibiotisch therapiert wurde. Unter Marcumartherapie kam es bei einem Patienten nach Papillotomie (EPT) und Stenteinlage zu einer Arrosionsblutung im vorderen Duodenum. Die Blutung musste mit einer offenen Laparotomie und Umstechung der Blutungsquelle notfallmäßig gestillt werden.

In dieser Gruppe fanden insgesamt 362 endoskopische Interventionen statt. Prozedurbedingte Beschwerden bei elektiven Stentwechseln äußerten sich in 20 (6%) Fällen. Leichte Komplikationen wie Fieber (n=9), post-ERCP-Pankreatitis (n=1), Cholangitis (n=1), Schmerzen (n=1) oder Cholestase (n=1) wurden beobachtet. Bei sieben Stentwechseln kam es zu schweren Komplikationen. Eine Hb-wirksame Blutung mit einem Hämoglobinabfall >2g/dl nach Sphinkterotomie (EPT) musste bei drei Patienten mit Suprarenin unterspritzt werden. Zu keiner Hb-wirksamen Blutung kam es bei zwei Patienten. Beide Male wurde die Ösophagus- bzw. Cardiaschleimhaut mit dem Endoskop verletzt. Eine Patientin entwickelte nach der Behandlung einen Pneumothorax und Pleuraerguss. Desweiteren musste bei einem Patienten mit liegendem Stent, Choledocholithiasis und ascendierender Cholezystitis eine Notfallcholezystektomie mit biliodigestiver Anastomose (BDA) durchgeführt werden.

In 26 (7%) Fällen mussten Patienten zum außerplanmäßigen Stentwechsel aufgenommen werden. Wegen Beschwerden bei Stentokklusion (n=18, 70%) wurden acht Patienten mit Cholangitis und 10 mit symptomatischer Cholestase vorzeitig in die Klinik eingewiesen. Schmerzen (n=4), Irritationen durch Stentdislokation (n=3) und eine Gallenkolik bei Choledocholithiasis (n=1) veranlassten acht weitere Male einen unerwarteten Stentwechsel.

#### 4.3.4 Ergebnisse des Langzeitverlaufs

Bei Patienten mit Stein und/oder entzündlich bedingter Gallengangsstenose konnte nach einer medianen Therapiedauer von 6 Monaten (Range: 1-29 Monate) das endoskopische Schienen der Gallengangsstenose in 71/77 (92%) Fällen erfolgreich beendet werden. Von den 71 erfolgreich therapierten Patienten waren bei 61 Patienten im Verlauf von 47 Monaten (Range: 3-153 Monate) keinerlei Hinweise für Restenosen vorhanden (= primärer Therapieerfolg). Als sekundär erfolgreich therapiert galten zehn Patienten. Die Restenosen traten im Median nach 12 Monaten (Range: 2-71 Monate) auf.

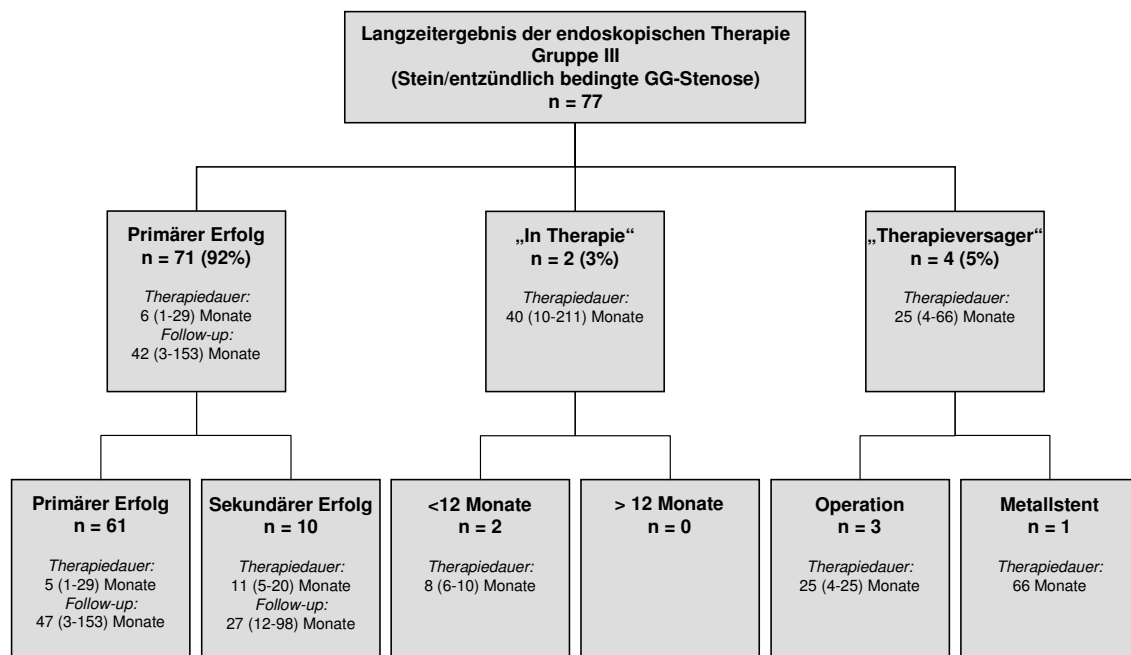
Zum Endpunkt der Datenerfassung befanden sich noch 2/77 (3%) Patienten kürzer als 12 Monate in endoskopischer Behandlung (6 und 10 Monate).

Die endoskopische Stenttherapie musste bei 4/77 (5%) Patienten abgebrochen werden (= "Therapieversager"). Der stenosierte Gallengang wurde bei drei dieser Patienten nach 25 Monaten (Range: 4-25 Monate) operativ (biliodigestive Anastomose [BDA], n=3) saniert. Bei einem Patienten überbrückte man die Stenose nach 66 Monaten mit einem Metallstent [(SEMS), Abbildung 7].

Wegen Persistenz der Gallengangsstenose und ablehnender Haltung des Patienten gegenüber einem chirurgischen Eingriff, rechtfertigte man hier die Einlage eines 8 cm langen Metallstents (Durchmesser 1 cm). 132 Monate später verstarb der Patient mit, bis dahin offenem, selbst expandierbarem Metallstent (SEMS).

Interventionsbedürftige Restenosen traten in dieser Gruppe insgesamt bei 12/71 (17%) Patienten nach 8 Monaten (Range: 2-71 Monate) auf.





**Abbildung 7:** Gesamtübersicht der Langzeitergebnisse der endoskopischen Stenttherapie bei Patienten mit Stein/entzündlich bedingter Gallengangsstenose

## 4.4 Ergebnisse der Gruppe idiopathische Gallengangsstenose

### 4.4.1 Patientencharakteristika

Keine fassbare Ursache für die Gallengangsstenose konnte in 26 (14%) Fällen gefunden werden. Es erfüllten 21 weibliche und 5 männliche Patienten mit idiopathischer Gallengangsstenose die Einschlusskriterien und wurden endoskopisch therapiert.

Vom makroskopischen und histologischen Aspekt her konnte eine maligne Genese der Stenose weitgehend ausgeschlossen werden. Eine genaue ätiologische Zuordnung war nicht möglich.

Tabelle 7 zeigt die zu Therapiebeginn erhobenen Patientenbefunde, Tabelle 8 die Lokalisation der Gallengangsstenose.

**Tabelle 7:** Patientencharakteristika vor endoskopischer Therapie

Patientencharakteristika	Werte	Standardwerte	Maßeinheit
Anzahl der Patienten	26		
Geschlecht	männlich	5	
	Weiblich	21	
Alter	67 (26-97)		
Bilirubin	0,6 (0,3-12,5)	<1,2	mg/dl
Alkalische Phosphatase	216 (63-531)	40-120	U/l
$\gamma$ -Glutamyltransferase	66 (7-586)	<66	U/l
GOT	29 (8-124)	10-50	U/l
GPT	31 (8-234)	10-50	U/l
Leukozyten	6,5 (4,0-20,5)	4-9	G/l
CRP	0,5 (0,5-20,5)	<0,5	mg/dl

**Tabelle 8:** Lokalisation der Stenose

Ductus hepaticus dexter	0
Ductus hepaticus sinister	0
Ductus hepaticus communis	0
Ductus choledochus	26

#### 4.4.2 Endoskopische Stenttherapie

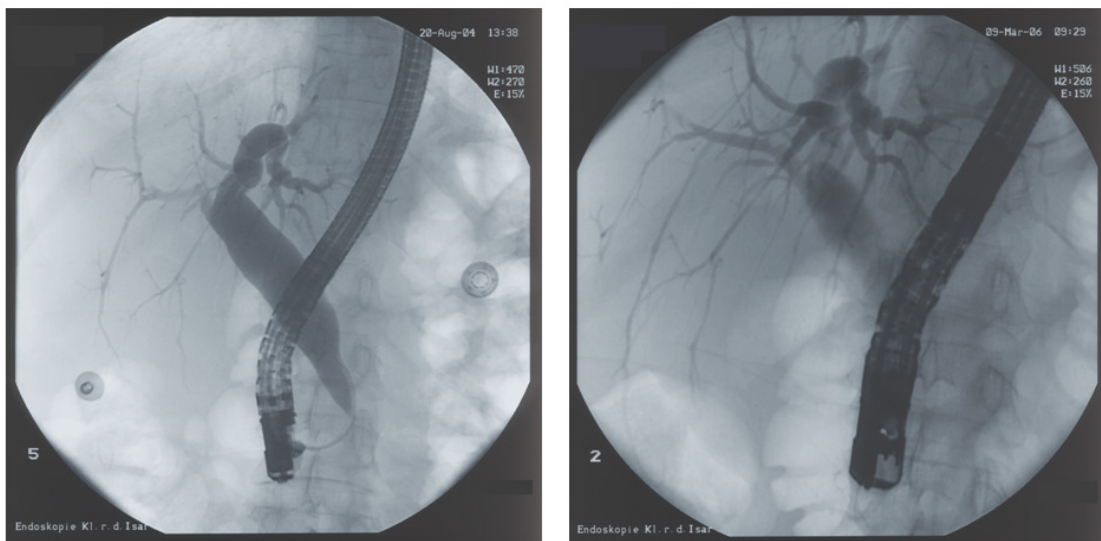
Primär gelang die Gallengangsdrainage mit einem Plastikstent bei allen 26 (100%) Patienten über den endoskopischen Zugang.

Initial war bei 20/26 Patienten die Platzierung eines Stents und bei 6/26 Patienten die Platzierung von zwei Stents erfolgreich. Der Gesamtdurchmesser der initial implantierten Stents betrug im Median 10 F (Range: 7-20 F).

Die maximale Dilatation der Gallengangsobstruktion mit Stents gelang im Median mit 18,5 F (Range: 7-40 F). Die Anzahl, der hierbei eingesetzten Stents, variierte von einem bis zu vier gleichzeitig (Ein Stent [n=10], zwei

Stents [n=6], drei Stents [n=8], vier Stents [n=2]). Im Durchschnitt ergab dies 2 Stents (Range: 1-4) pro Patient.

Bis zum Ende der Datenerfassung wechselte man mittels endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) die Stents im Median 5-mal (Range: 2-17) je Patient. Dafür wurden die Patienten für 6 Tage (Range: 3-20 Tage) stationär aufgenommen.

**A****B**

**Abbildung 8:** Cholangiogramm einer 55-jährigen Patientin mit distaler idiopathischer Gallengangsstenose vor (**A**) und nach (**B**) endoskopischer Stenttherapie. Der Ductus choledochus ist mit 20 mm deutlich erweitert, das distale Drittel ist konisch zulaufend. Kein Nachweis von Steinmaterial oder Sludge auch beim Durchzug mit einem geblockten Ballon. Intrahepatisch ist das rechte System unauffällig, der linke Ductus hepaticus ist erweitert (**A**). Die endoskopische Stenttherapie dauerte 18 Monate. Bei primär deutlicher Aerobilie lässt sich cholangiographisch noch ein auf ca. 13 mm erweiterter Ductus choledochus sowie leicht dilatierte Gallenwege links intrahepatisch darstellen. Doch bei raschem Kontrastmittelabfluss wird die Stenttherapie beendet (**B**).

#### 4.4.3 Prozedurabhängige Komplikationen und Drainagedysfunktion

Initial wurden 3/26 Patienten postinterventionell mit Fieber (n=2) und post-ERCP-Pankreatitis (n=1) auffällig.

Alles in allem waren für die Patienten mit idiopathischer Gallengangsstenose 116 endoskopische Prozeduren notwendig. Nach planmäßiger endosko-

pisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) wurde im Verlauf in insgesamt fünf (4%) Fällen Komplikationen dokumentiert. Eine post-ERCP-Pankreatitis wurde zweimal, unklares Fieber, Schmerzen im Oberbauch, sowie eine Hb-wirksame Blutung ( $>2\text{g/dl}$ ) nach Papillotomie (EPT), die man mit Suprarenin unterspritzte, je einmal diagnostiziert.

In insgesamt vier (3%) Situationen musste ein Stentwechsel vorzeitig und außerplanmäßig wegen Zeichen einer Cholestase bei Stentokklusion ( $n=4$ , 100%) erfolgen.

#### 4.4.4 Ergebnisse des Langzeitverlaufs

Die Langzeitauswertung dieser Gruppe ergab folgende Ergebnisse: Therapieerfolg bei 15/26 (58%) Patienten, kein Therapieerfolg bei 7/26 (27%) Patienten, bei 4/26 (15%) Patienten war die Stenttherapie noch nicht beendet.

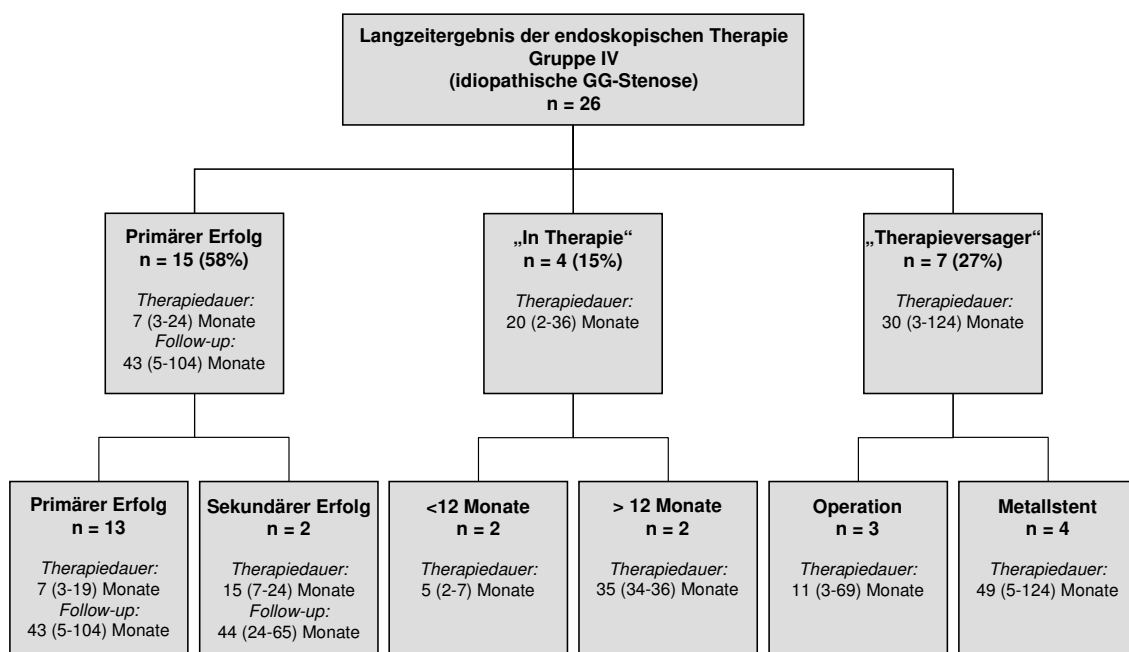
Der erfolgreiche Stentauslassversuch gelang in 15 Fällen nach einer Therapiedauer von 7 Monaten (Range: 3-24 Monate). Wegen Restenosen nach zwei und vier Monaten musste bei zwei Patienten die Stenttherapie wieder aufgenommen werden (= sekundärer Therapieerfolg). Innerhalb von 43 Monaten (Range: 5-104 Monate) wurden bei 13 Patienten keinerlei Anhaltspunkte für eine rezidivierende Gallengangsstenose beobachtet (= primärer Therapieerfolg).

Länger als 12 Monate waren zwei der vier aktuell noch in Therapie befindlichen Patienten (34 und 36 Monate). Die beiden anderen Patienten waren kürzer als ein Jahr (zwei und sieben Monate) in endoskopischer Behandlung.

Unter den sieben „Therapieversagern“ strebte man bei drei Patienten nach 11 Monaten (Range: 3-69 Monate) eine chirurgische Lösung (biliodigestive Anastomose [BDA],  $n=3$ ) an, bei vier Patienten entschied man sich nach 49 Monaten (Range: 5-124 Monate) für die Fortsetzung der endoskopischen Therapie mit Metallstents (Abbildung 9).

Auf Wunsch der Patienten (n=3) und wegen hohem operativem Risiko (n=1) implantierte man in vier Fällen nicht ummantelte selbstexpandierbare Metallstents (SEMS, Durchmesser 1 cm, Länge 4 cm [n=2], bzw. 6 cm [n=2]). Bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren zwei Metallstents zehn und 54 Monate lang offen, während zwei Metallstents nach 11 und 15 Monaten okkludierten. Die verschlossenen Stents waren mit Mucosa überwuchert und bei einem Patienten förderte zusätzlich ein Konkrement die Stentokklusion. Um einen zügigen Galleabfluss sicherzustellen, war die endoskopische Bergung des Steins bei diesem Patienten ausreichend. Beim zweiten Patienten sorgte ein ergänzender, in den Metallstent eingeschobener, Plastikstent für eine befriedigende Drainage.

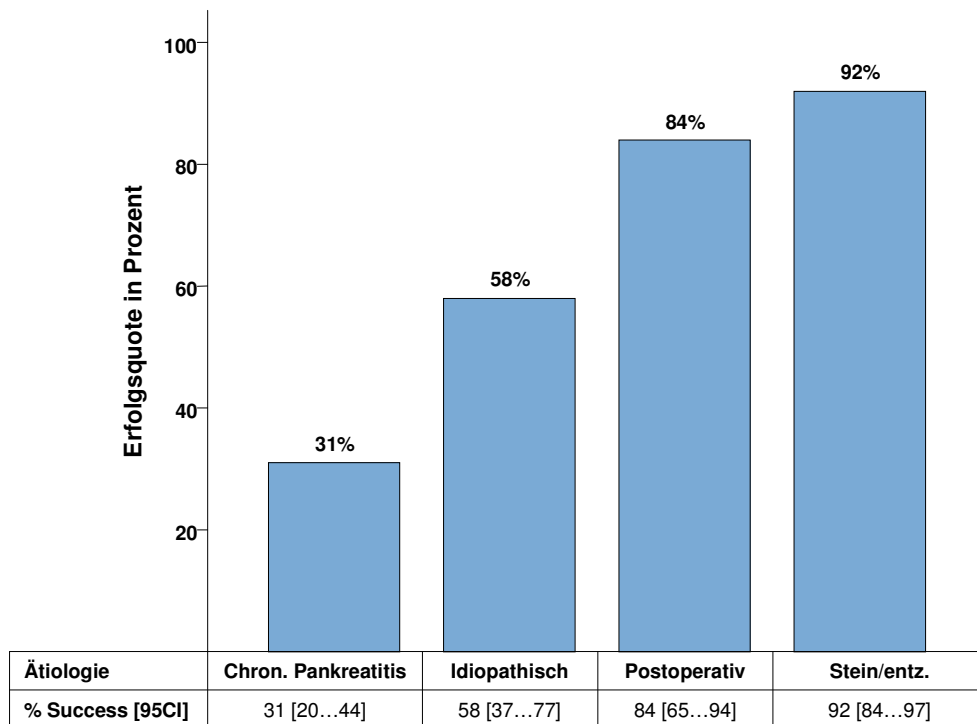
Insgesamt kam es bei 4/26 (15%) Patienten dieser Gruppe 3 Monate (Range: 2-6 Monate) nach Auslassversuch wegen Restenosen des Gallengangs zu einer neuerlich notwendigen Fortsetzung der endoskopischen Plastikstenttherapie.



**Abbildung 9:** Gesamtübersicht der Langzeitergebnisse der endoskopischen Stenttherapie bei Patienten mit idiopathischer Gallengangsstenose

#### 4.5 Analyse der Langzeitergebnisse

Nach Auswertung der Langzeitergebnisse wurden die 95-Prozent-Konfidenzintervalle der vier Patientenkollektive berechnet. Die Ergebnisse zeigt Abbildung 10. Zusätzlich werden im Balkendiagramm die Erfolgsraten jeder Gruppe nebeneinander graphisch dargestellt.



**Abbildung 10:** Erfolgsraten der endoskopischen Therapie benigner Gallengangsstenosen in Abhängigkeit der Ätiologie.

- *Chron. Pankreatitis*: Patientengruppe mit Gallengangsstenose im Rahmen einer chronischen Pankreatitis
- *Idiopathisch*: Patientengruppe mit idiopathischer Gallengangsstenose
- *Postoperativ*:: Patientengruppe mit postoperativer Gallengangsstenose
- *Stein/entz.*: Patientengruppe mit Stein/entzündlich bedingter Gallengangsstenose

Der globale  $\chi^2$ -Test wurde zum Vergleich der Erfolgsraten miteinander herangezogen. Dieser ergab einen signifikanten Unterschied im Erfolg der endoskopischen Therapie innerhalb der vier ausgewerteten Gruppen ( $p < 0,0001$ ).

Im anschließenden exakten Paartest nach Fisher zeigten vor allem die Patienten mit Gallengangsstenose im Rahmen einer chronischen Pankreatitis ein signifikant schlechteres Abschneiden des endoskopischen Managements im Gegensatz zu allen anderen Gruppen. Der Paarvergleich erbrachte zudem ein signifikant schlechteres Resultat der Stenttherapie von Patienten mit idiopathischer Gallengangsstenose versus Patienten mit Stein/entzündlich bedingter Gallengangsstenose ( $p=0,0002$ ). Alle p-Werte des exakten Tests nach Fisher sind in Tabelle 9 zusammengestellt.

**Tabelle 9:** p-Werte des exakten Tests nach Fisher

	<b>Postoperativ</b>	<b>Chron. Pankreatitis</b>	<b>Stein/entz.</b>	<b>Idiopathisch</b>
<b>Postoperativ</b>		$<10^{-4} *$	0,255	0,064
<b>Chron. Pankreatitis</b>			$<10^{-4} *$	0,03 *
<b>Stein/entz.</b>				0,0002 *
<b>Idiopathisch</b>				

\* statistisch signifikant

## 5 Diskussion

Bei der Behandlung von benignen Gallengangsstenosen kommen seit mehr als 30 Jahren endoskopische Verfahren zum Einsatz. Etliche Studien haben die endoskopische Therapie von benignen Gallengangsstenosen analysiert.<sup>7, 18, 26, 45, 87, 135</sup> Aufgrund der guten Ergebnisse dieser Studien wird das endoskopische Management von mehreren Autoren als sicheres und effektives Verfahren betrachtet.<sup>7, 18, 21, 45, 87, 136</sup> Lange galt die operativchirurgische Sanierung einer benignen Gallengangsstenose als Therapie erster Wahl. Die endoskopische Therapie konnte das operative Vorgehen zunehmend in den Hintergrund drängen.

Das endoskopische Vorgehen bei Patienten mit postoperativen Gallengangsstenosen nach Cholezystektomie, nach Lebertransplantation und nach Anlage einer biliodigestiven Anastomose wurde gut untersucht.<sup>7, 18, 21, 45, 27, 87, 136</sup> Weiter findet man in der Literatur zahlreiche Veröffentlichungen über die endoskopische Therapie von Gallengangsstenosen im Rahmen einer chronischen Pankreatitis.<sup>29, 56, 120, 135</sup> Informationen über die endoskopische Stenteinlage bei idiopathischen und entzündlichen, bzw. durch Steine verursachten Gallengangsstenosen sind selten oder fehlen.<sup>45</sup> Nur wenige Publikationen haben die verschiedenen Ätiologien der benignen Gallengangsstenosen zusammengefasst, miteinander verglichen und die Patienten über einen ausreichend langen Zeitraum beobachtet.<sup>26, 45</sup> Nach Auswertung der gegenwärtigen Literatur waren vor allem zwei Dinge ersichtlich: Zum einen hängt der Erfolg der internen Gallengangsdrainage benigner Stenosen von der Ätiologie und Pathogenese der Gallengangsstenose ab, zum anderen waren die untersuchten Patientenkollektive meist klein und das Follow-up nach Therapieende kurz.<sup>15, 18, 23, 26, 29, 101, 135</sup>

Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Erfolg der endoskopischen Stenttherapie bei Patienten mit benignen Gallengangsstenosen unterschiedlicher Ätiologie im Langzeitverlauf zu evaluieren und gegenüberzustellen. Es wurden insgesamt vier Gruppen ausgewertet.



Die Mehrzahl der Patienten (n=77) hatten eine Gallengangsstenose Stein/entzündlich bedingter Genese (Gruppe III), 61 Patienten hatten eine distale Stenose bei chronischer Pankreatitis (Gruppe II), bei 25 Patienten entwickelte sich die Stenosierung des Gallengangs postoperativ (Gruppe I) und in 26 Fällen handelte es sich um eine Gallengangsstenose idiopathischer Genese (Gruppe IV).

Beim Patientenkollektiv mit postoperativer Gallengangsstenose waren zum Zeitpunkt der Datenerfassung 84% (21/25) der Patienten erfolgreich endoskopisch therapiert. Es befanden sich noch 8% in Therapie und weitere 8% galten als „Therapieversager“. Mit einer durchschnittlichen Erfolgsquote von 84% (Range: 75-91%) liefern andere Studien ähnlich gute Ergebnisse der Stenttherapie postoperativer Gallengangsstenosen.<sup>7, 18, 21, 27, 136</sup> Zum Beispiel evaluierten Bergmann et al. den Langzeiterfolg bei Platzierung von Plastikstents in postoperativen Gallengangsstenosen.<sup>7</sup> Die Autoren berichten über eine erfolgreiche Therapie bei 35/47 Patienten (75%) ohne rezidivierende Gallengangsstenose. Operiert wurden 14% der Patienten und 11% waren noch in Therapie. Während Bergmann und Mitarbeiter ihre Patienten über ein langes Follow-up von 9,1 Jahren auswerteten, war die Nachbeobachtungszeit aller anderen Arbeiten zwischen 2,6<sup>136</sup> und 4,1<sup>18</sup> Jahren kürzer.<sup>18, 21, 27, 136</sup> Wegen des langen Follow-up von 5 Jahren (60 Monate) nach Therapieende, hat die vorliegende Arbeit eine prognostisch gute Aussagekraft.

Ob sich das Einbringen eines (Single) oder mehrerer (Multi)-Stents positiv auf das Outcome nach Stenttherapie auswirkt, untersuchte die Arbeitsgruppe um Costamagna 2001 in Italien.<sup>18</sup> Mit dem Ziel die Gallengangsstenose maximal zu dilatieren, wurden bei dieser Studie 42 Patienten bei jedem Stentwechsel eine stetig zunehmende Anzahl an Plastikstents implantiert. Die endoskopische Therapie wurde erst beendet, wenn die Striktur unter Durchleuchtung als adäquat erweitert betrachtet werden konnte. Durchschnittlich erhielten die Patienten 3,2±1,3 Stents (Range: 1-6) für eine Therapiedauer von 12±5,3 Monaten. Am Ende war bei keinem Patienten die Stenose mehr nachweisbar und

kein Patient entwickelte im Verlauf von 49 Monaten (Range: 24 Monate-11 Jahre) eine Restenose. Diese guten Ergebnisse zeigen, dass das aggressivere Vorgehen mit kontinuierlicher und progredienter Dilatation mit multiplen Plastikstents den Langzeiterfolg des endoskopischen Managements möglicherweise wesentlich verbessern kann. In unserer Studie konnte bei 25 postoperativen Patienten die Stenose maximal mit 2 Stents (Range:1-4) überbrückt werden. Rezidivierende Stenosen traten selten, aber dennoch bei 16% der Patienten nach 26 Monaten (Range: 2-58 Monate) auf. Dies entspricht den Restenoseraten von 19% (Range: 17-22%) vergleichbarer Arbeiten.<sup>7, 21, 27, 136</sup> Insgesamt gab es in der Amsterdamer Gruppe um Bergmann bei neun Patienten ein Rezidiv der Gallengangsstenose.<sup>7</sup> Bis auf einen Patienten (nach zwei Jahren) präsentierten sich die Patienten mit Restenose innerhalb des ersten Jahres nach Stentauslassversuch. Diese Ergebnisse wurden auch von anderen Arbeitsgruppen berichtet.<sup>21, 27</sup> Dumonceau et al. schloss in seiner Publikation, im Gegensatz zu den anderen Veröffentlichungen, auch Patienten mit Gallengangsstenose nach Lebertransplantation ein und konnte dabei Restenosen häufiger bei Patienten nach Lebertransplantation als nach anderen operativen Eingriffen feststellen ( $p < 0,05$ ).<sup>27</sup> In einer neueren retrospektiven Analyse mussten 22% der Patienten mit rezidivierender Stenose erst später, zwischen einem und zwei Jahren, zur Weiterbehandlung stationär aufgenommen werden.<sup>136</sup> Die Ergebnisse unserer Studie weichen hier etwas ab. Bei lediglich 2/4 Patienten konnte innerhalb der ersten zwei Jahre nach Stententfernung eine Restenose festgestellt werden, während zwei weitere noch später auftraten. Abschließend lassen sich als Fazit bezüglich der Rezidivstenosen in dieser Gruppe zwei Punkte festhalten. Einerseits sind Restenosen des Gallengangs nach endoskopischer Therapie postoperativer Gallengangsstenosen selten, andererseits ist eine konsequente Nachbeobachtung der Patienten über die ersten zwei Jahre zur Früherkennung von Restenosen notwendig.

Die Therapie restenosierter Gallengänge bei postoperativen Stenosen stellt häufig ein Problem dar. In etwa der Hälfte der Fälle musste bisher eine chirurgische Lösung angestrebt werden.<sup>7</sup> Unsere Arbeit konnte einen sekundären

endoskopischen Therapieerfolg von 50% (2/4 Restenosen) aufzeigen, eine weitere Studie sogar von 60% (6/10 Restenosen).<sup>136</sup> Diese Ergebnisse sprechen zumindest für den Versuch des zunächst wiederholten endoskopischen Managements von Restenosen in dieser Gruppe.

Über welche Therapiedauer (kürzer als 12 Monate, um 12 Monate, länger als 12 Monate) die besten Ergebnisse der endoskopischen Gallendrainage bei postoperativen Gallengangsstenosen erzielt werden können, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Bei Dumonceau et al. waren nach  $8,3 \pm 7,9$  Monaten ebenso viele Patienten erfolgreich therapiert, wie in der vorliegenden Arbeit nach 14 Monaten (Range: 5-47 Monate).<sup>27</sup> Studien mit auf ein Jahr begrenzter Therapiedauer erreichten vergleichbare Ergebnisse<sup>18, 21, 136</sup> Ein Stentauslassversuch muss deshalb bei jedem Stentwechsel gut evaluiert werden und kann bei gutem Kontrastmittelabfluss auch schon vor 12 Monaten erfolgen.

In der vorliegenden Arbeit waren die Ergebnisse der endoskopischen Stenttherapie bei Patienten mit Gallengangsstenose und chronischer Pankreatitis im Vergleich zu jeder der drei weiteren Gruppen signifikant schlechter. Knapp ein Drittel aller Patienten (31%, 19/61) mit Stenose bei chronischer Pankreatitis profitierten vom endoskopischen Vorgehen. Hingegen war bei den restlichen zwei Dritteln die Therapie bis zum Ende der Datenauswertung nicht erfolgreich. Bei 30% (18/61) der Patienten wurde der komprimierte Gallengang noch mit Stents überbrückt, 39% (24/61) der Patienten wurden bereits operiert und wurden als „Therapieversager“ gewertet. Bisher war die längerfristige Behandlung von Gallengangsstenosen im Rahmen einer chronischen Pankreatitis mit Stents nicht zufrieden stellend.<sup>23</sup> Möglicherweise ist die Fibrose des Pankreas Kopfes und Verkalkungen um den distalen Gallengang ursächlich dafür.<sup>57</sup> Im Jahr 1990 wurden in einer initialen Studie 25 Patienten mit chronischer Pankreatitis und distaler Gallengangsstenose Plastikstents implantiert.<sup>23</sup> Nach Auslassversuch und einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14 Monaten (Range: 4-72 Monate) waren nur drei Patienten (12%) asymptomatisch. Zwei Patienten starben und die restlichen 20 Patienten wurden operiert.<sup>23</sup>

Einige weitere Publikationen evaluierten den endoskopischen Langzeiterfolg bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und Gallengangsstenose.<sup>23, 29, 56, 120, 135</sup> Zufriedenstellende Langzeitergebnisse konnten nur in einer amerikanischen Studie von Vitale et al. erzielt werden.<sup>135</sup> Insgesamt wurden 80% (20/25) der Patienten erfolgreich therapiert. Die Beobachtungszeit nach Stentextraktion betrug 32 Monate (Range: 13-76 Monate).<sup>135</sup> Das Outcome war in allen anderen Arbeiten deutlich schlechter. Ein dauerhaft suffizienter Galleabfluss konnte dort in lediglich 10-32% wieder erreicht werden.<sup>11, 23, 29, 56, 120</sup> Angesichts dieser Zahlen sind viele Experten bei Patienten mit Gallengangsstenose bei chronischer Pankreatitis der endoskopischen Therapie abgeneigt.

2003 wurde in einer prospektiven Follow-up-Studie die Stenttherapie nach einem Jahr beendet und die Effizienz der endoskopischen Therapie nach 40 Monaten (Range: 18-66 Monate) analysiert.<sup>56</sup> Die Arbeitsgruppe der Universität Magdeburg konnte für die endoskopische Intervention eine Langzeiterfolgsrate von 26% (16/61 Patienten) nachweisen.<sup>56</sup> Zudem wurden in dieser Publikation verschiedene Variablen als Risikofaktoren für ein Therapieversagen untersucht. Hierbei hatte vor allem die Präsenz von Pankreaskopfkalkifizierungen vor Therapiebeginn einen negativen Einfluss auf das Outcome.<sup>56</sup> Patienten mit Kalkifizierung hatten ein 17fach höheres Risiko für ein Behandlungsversagen.<sup>56</sup> Von 39 Patienten mit Pankreaskopfkalkifizierung konnten lediglich 3 (8%) erfolgreich endoskopisch behandelt werden, während 13/22 Patienten ohne Kalkifizierung des Pankreaskopfes (59%) von der Therapie profitierten ( $p < 0,001$ ).<sup>56</sup> Bei gleich großem Patientenkollektiv ist in der vorliegenden Arbeit ebenfalls eine Tendenz zum besseren Abschneiden der Patienten ohne kalkifizierende Pankreatitis erkennbar. Ein Therapieerfolg wurde bei 29% (11/38) der Patienten mit und bei 35% (8/23) der Patienten ohne Pankreaskalkifizierungen erzielt ( $p = 0,63$ ). Zusätzlich scheint sich eine länger vorbestehende chronischen Pankreatitis ungünstig auf den Erfolg der endoskopischen Stenttherapie auszuwirken.<sup>56, 120</sup> Für die guten Resultate von Vitale et al. könnten daher verschiedene Faktoren eine Rolle gespielt haben.<sup>135</sup> Die Patienten hatten weniger schwere Fälle von chronischer Pankreatitis (23% kalkifizierende Pankreatitiden gegen-

über 60-70% in anderen Studien), die endoskopische Stentimplantation erfolgte früher im Verlauf der chronischen Pankreatitis und das Follow-up war kurz.

Welchen therapeutischen Effekt das Einsetzen multipler Stents in Gallengangsstenosen bei chronischer Pankreatitis hat, wurde u.a. von drei Arbeitsgruppen untersucht.<sup>15, 26, 101</sup> Eine ungarische Arbeitsgruppe evaluierte 29 Patienten mit Gallengangsstenose bei chronisch kalzifizierender Pankreatitis.<sup>101</sup> Bei jedem Stentwechsel erhielten diese Patienten die maximal mögliche Anzahl an implantierbaren Stents. Im Mittel waren es bei einer durchschnittlichen Therapiedauer von 21 Monaten (Range: 2-45 Monate) 2,4 Stents (Range: 1-5). Radiologisch zeigten sich im Einjahresfollow-up bei 62% (18/29) der Patienten keine Hinweise mehr für eine Gallengangsstenose.<sup>101</sup> Durch das relativ kurze Follow-up sind diese Ergebnisse zur Evaluation des Langzeiterfolges nur eingeschränkt verwertbar. Die beiden anderen Studien untersuchten den Erfolg der „Multistenttherapie“ bei chronischer Pankreatitis mit Hilfe kleinerer Patientenkollektive (neun und 12 Patienten).<sup>15, 26</sup> Das Studiendesign von Draganov et al. war retrospektiv, von Catalano et al. prospektiv ausgerichtet. Bei gleich langem Follow-up war nach Einlage mehrerer Endoprothesen ein Rückgang der distalen Gallengangsstriktur in 44%<sup>26</sup> und 92%<sup>15</sup> zu sehen. Eine längere Therapiedauer (14 Monate vs. 6 Monate) und die größere Anzahl an gleichzeitig implantierten Plastikstents (4 Stents [Range: 4-5] vs. 3 Stents [Range: 2-3]) könnten mögliche Gründe für das bessere Outcome bei Catalano et al. sein.<sup>15, 26</sup> Sogar 83% der Patienten mit kalzifizierender Kopfpankreatitis profitierten von der „Multistenttherapie“.<sup>15</sup> Entscheidend in der Publikation von Catalano und Mitarbeitern war der gezielte Vergleich von Patienten, die mit „single“ vs. „multiplen“ Stents therapiert wurden. In Gegenüberstellung zur „Multistentgruppe“ war der erfolgreiche Therapieausgang in der „Singlestentgruppe“ mit 24% signifikant ( $p < 0,01$ ) niedriger.<sup>15</sup> Diese Ergebnisse lassen einen Benefit des „multiple Stentings“ bei Patienten mit Gallengangsstenose bei chronischer Pankreatitis gegenüber Patienten, die mit nur einem „single“ Stent versorgt wurden, vermuten.<sup>15, 26, 101</sup> Wegen der schwierigen Durchführbarkeit bei meist fibrotisch verändertem Pankreaskopf, wird die „Multistenttherapie“

jedoch bei Patienten mit Gallengangsstenose bei chronischer Pankreatitis eher eine Ausnahme bleiben. Mit im Median 2,0 in den Gallengang eingebrachten Stents (Range: 1-4) lieferte unsere Auswertung Ergebnisse (31% Erfolg), die denen anderer Studien, die nur einen Stent implantierten, entsprechen.<sup>23, 29, 56, 120, 135</sup>

Nach Auslassversuch werden in 0-15% der Fälle rezidivierende Gallengangsstenosen bei chronischer Pankreatitis diagnostiziert.<sup>29, 56, 120</sup> In der vorliegenden Arbeit wurden bei 11% der Patienten die Restenosen nach 5 Monaten (Range: 1-43 Monate) symptomatisch. Bei Eickhoff et al. war dies bei 15% der Patienten nach einem stentfreien Intervall von  $20 \pm 8,1$  Monaten (Range: 8-28 Monate) der Fall.<sup>29</sup>

Zusammenfassend sind, trotz geringer Relapsraten, die Ergebnisse der interventionellen Behandlung von Gallengangsstenosen bei chronischer Pankreatitis enttäuschend. Zur besseren Evaluation des „Multistentings“ sind weitere, größere prospektive Studien notwendig. Anhand eigener Daten halten wir eine initiale Stenttherapie für gerechtfertigt. Bei persistierender Stenose nach einem Jahr müssen operative Verfahren mit dem Patienten diskutiert werden. Generell steht dann die chirurgische Sanierung der Gallengangsstenose im Vordergrund. Wird diese vom Patienten abgelehnt, oder ist keine Operationsfähigkeit gegeben, ist die kontinuierliche Fortführung der Stenttherapie im Einzelfall indiziert.

In einer weiteren Gruppe wurde das endoskopische Vorgehen bei Patienten mit Stein/entzündlich assoziierter Gallengangsstenose (Gruppe III) untersucht. Bei diesem Patientenkollektiv konnten die besten Langzeitergebnisse erzielt werden. Nach 6 Monaten (Range: 1-29 Monate) waren bereits 92% (71/77) der Patienten stentfrei. Restenosen traten bei insgesamt 17% (12/71) der Patienten nach 8 Monaten (Range: 2-71 Monate) auf. Von diesen Patienten profitierten immerhin 10 (83%) von einer wiederholten Stenttherapie, sodass sie nach erneutem Auslassversuch bis zum Ende der Datenerfassung beschwerdefrei blieben.

Das endoskopische Vorgehen bei Choledocholithiasis ist in mehreren Studien gut untersucht worden.<sup>14, 35, 142</sup> Im Gegensatz hierzu gibt es keine Daten zum therapeutischen Outcome nach endoskopischer Stenttherapie Stein/entzündlich bedingter Gallengangsstenosen.

Die endemisch in Ostasien verbreitete Hepatolithiasis ist unter anderem durch eine rezidivierende, primär intrahepatische Steinbildung charakterisiert. Strikturen der Gallengänge oberhalb der Gabelung von linkem und rechtem Ductus hepaticus sind dabei oft Folge chronisch inflammatorischer Veränderungen. Die betroffenen Lebersegmente wurden in der Vergangenheit üblicherweise chirurgisch reseziert.<sup>32</sup> Wegen der hohen Rezidivneigung und der Beteiligung meist mehrerer, unterschiedlicher Segmente sind chirurgische Maßnahmen begrenzt anwendbar. Alternativ gewinnen endoskopische und perkutane Therapieansätze an Bedeutung.<sup>46, 54</sup>

Eine chinesische Studie an Patienten mit intrahepatischen Gallengangsstenosen bei Hepatolithiasis verglich eine Gruppe von 20 Patienten, die mit biliären Stents therapiert wurde, mit einer Gruppe von 10 Patienten, bei denen die Stenosen kontinuierlich mit einem Ballon dilatiert wurde.<sup>53</sup> Die intern-extern Stents wurden für 6-12 Monate belassen. Vier Jahre nach abgeschlossener Therapie betrug die kumulative Wahrscheinlichkeit für Restenosen in der Gruppe mit Stents 21%, hingegen in der Gruppe ohne Stents bereits 80% nach zwei Jahren. Die Autoren folgerten, dass ein kombiniertes Vorgehen mit primärer Stenosedilatation und sekundärer Stenteinlage der alleinigen Dilatation vorzuziehen ist.<sup>53</sup> Eine temporäre Schienung des mechanisch und inflammatorisch gereizten Gallengangs scheint eine Regeneration des Gallengangepithels zu ermöglichen. Das in der Studie von Jeng et al. vorliegende Krankheitsbild, die Höhe der Gallengangsstenosen und das perkutan transhepatische Behandlungskonzept, sind Aspekte, die von der vorliegenden Arbeit abweichen. Auch können von perkutan intern-extern Drainagen mit einem größeren Lumen eingelegt werden, als dies auf endoskopischem Weg möglich ist. Die guten Ergebnisse von Jeng und Mitarbeitern verdeutlichen dennoch den Benefit einer

Stenttherapie bei Stein/entzündlich bedingten Gallengangsstenosen.<sup>53</sup> Ähnliche Schlussfolgerungen zur Stenttherapie bei Hepatolithiasis ziehen zwei weitere Arbeiten.<sup>16, 116</sup>

Bei Verdacht auf Stein/entzündliche Genese der Gallengangsstenose stellt die endoskopische Stenttherapie mit Dilatation bzw. Bougierung und abschließender Stenteinlage die Therapie der ersten Wahl dar.

Patienten mit einer benignen Gallengangsstenose unklarer Ursache bildeten die Grundlage für eine vierte Gruppe. Ungeachtet aller Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik können Nachweis und exakte Beurteilung einer Gallengangsstenose Schwierigkeiten bereiten und deshalb den Einsatz verschiedener Untersuchungsverfahren erfordern. Im Einzelfall kann auch der Einsatz aller diagnostischen Möglichkeiten keine definitive Klärung erreichen. Besonders im Hilusbereich kann die Differentialdiagnose, entzündliche versus maligne Stenose (z.B. Klatskin-Tumoren), ein großes Problem darstellen. Analysiert wurde in dieser Gruppe das Ergebnis nach endoskopischer Stenttherapie bei 26 Patienten mit idiopathischer Gallengangsstenose. Ein malignes Geschehen als Ursache für die Stenose konnte bei allen Patienten ausgeschlossen werden. Es zeigte sich bei 58% der Patienten ein Therapieerfolg nach einer medianen Behandlungsdauer von 7 Monaten (Range: 3-24 Monate). Insgesamt wurden diese Patienten über 43 Monate (Range: 5-104 Monate) nachbeobachtet. In diesem Zeitraum kam es bei 15% der Patienten nach 3 Monaten (2-6 Monate) zu rezidivierenden Gallengangsstenosen. Dies entspricht etwa den Relapse-Raten nach endoskopischem „Stenting“ postoperativer Gallengangsstenosen.<sup>7, 21, 27, 136</sup> Zur Beurteilung der endoskopischen Therapie mit Plastikstents bei idiopathischen Gallengangsstenosen gibt es in der Literatur bisher keine Daten. Vereinzelt wurden Patienten mit idiopathischer Stenose in Studien eingeschlossen<sup>26</sup> Eine separate Auswertung speziell dieser Patienten erfolgte nicht. Alle Ergebnisse bezogen sich auf das gesamte Patientenkollektiv.<sup>26</sup> Unsere Auswertung ergab ein statistisch signifikant besseres Outcome dieser Patienten im Vergleich zu Patienten mit Gallengangsstenose bei chronischer



Pankreatitis ( $p=0,03$ ). Im Gegensatz hierzu war die endoskopische Therapie im Vergleich zu Patienten mit Stein/entzündlicher Gallengangsstenose signifikant schlechter ( $p=0,0002$ ).

Trotzdem gilt, dass bei idiopathischer, gutartiger Genese der Gallengangsstenose in nahezu zwei Dritteln aller Fälle mit der endoskopischen Intervention eine Verbesserung der Gallengangsproblematik zu erwarten ist. Sie ist der chirurgischen Lösung vorzuziehen. Ist histologisch eine maligne Stenose nicht zweifelsfrei auszuschließen, muss die Entscheidung zwischen einer operativen Behandlung (mit der Möglichkeit der definitiven Klärung) und einer nichtoperativen Alternative (Dilatation/externe Gallenwegsdrainage) nach einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen.

Aktuell stehen neben der internen Versorgung benigner Gallengangsstenosen mit Plastikprothesen alternative Therapieoptionen zur Diskussion. Dabei stellt die chirurgische Exzision der Gallengangsstenose mit Anlage einer biliodigestiven Anastomose (BDA) die radikalste Option dar. Vor allem bei Patienten mit Gallengangsstenose im Rahmen einer chronischen Pankreatitis müssen oft aufwendigere Operationsverfahren angestrebt werden. Weniger invasiv ist die Behandlung benigner Gallengangsstenosen mittels wiederholter Ballondilatation ohne anschließende Stenttherapie oder eine perkutane transhepatische Gallengangsdrainage.

Eine Umgehungsoperation stellt bei benignen Gallengangsstenosen die chirurgische Basistherapie der Wahl dar. Durch Anlage einer Gastroenterostomie sowie Choledochojejunostomie (= biliodigestive Anastomose) wird die Stenose umgangen. Die alleinige Anlage einer biliodigestiven Anastomose (BDA) ist bei postoperativen, idiopathischen oder entzündlichen Gallengangsstenosen, in Einzelfällen auch bei Gallengangsstenosen im Rahmen einer chronischen Pankreatitis, oft ausreichend. Unter bestimmten Voraussetzungen müssen bei chronischer Pankreatitis erweiternde, resezierende oder drainierende Verfahren (Whipple-Op, PPPD, Op nach Beger, Frey oder Püstow) eingesetzt werden.

Die Langzeitresultate nach Anlage einer Choledochojejunostomie sind in 76-90% der Fälle zufriedenstellend. Die damit verbundene Morbidität ist mit 18-51% hingegen hoch.<sup>8, 13, 22, 36, 72, 99, 105, 108, 129</sup> In bisherigen Studien konnte zudem bei 10-40% der Patienten das Auftreten einer benignen Stenose der biliodigestiven Anastomose beobachtet werden.<sup>3, 55, 86, 89</sup> Aufgrund des postoperativen Situs ist bei diesen Patienten dann ein interner Gallengangszugang via endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) zumeist unmöglich. Es besteht häufig die Notwendigkeit einer operativen Revision oder einer perkutanen transhepatischen Gallengangsdrainage (PTCD). Die Mortalitätsrate der Anlage einer biliodigestiven Anastomose (BDA) wird in der Literatur mit 0-6% angegeben.<sup>63</sup> Diese Zahlen beziehen sich auf eine primäre BDA-Anlage. Zudem besteht postoperativ das Risiko einer Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose (BDA) mit einer Wahrscheinlichkeit von 1-10%.<sup>63</sup> Demgegenüber stehen die sehr positiven Zahlen für die Durchgängigkeit der biliodigestiven Anastomose (BDA), welche in der Literatur nach zwei Jahren mit 95% und nach fünf Jahren mit 88-90% angegeben werden.<sup>55</sup> Sehr unbefriedigend stellt sich die Datenlage nach Revisionsoperation bei BDA-Stenosen dar. Diese kann mittels Dilatation und anschließender Einlage einer perkutanen transhepatischen Gallengangsdrainage (PTCD) umgangen werden. In mehreren Studien konnte die Wirksamkeit des perkutanen Vorgehens bei BDA-Stenosen belegt werden.<sup>61, 85, 115</sup>

Die Autoren um Davids et al. publizierten Anfang der 90er Jahre eine Studie, die den therapeutischen Erfolg der endoskopischen Therapie mit dem der chirurgischen Therapie bei benignen Gallengangsstenosen (ohne Patienten mit chronischer Pankreatitis) verglich.<sup>22</sup> In beiden Kollektiven waren die Langzeitergebnisse identisch. Patienten beider Gruppen wurden zu jeweils 83% erfolgreich therapiert. Die Restenoserate war mit jeweils 17% entsprechend gleich. Beide Behandlungsmodalitäten hatten insgesamt analoge Morbiditäts- und Mortalitätsraten. Frühkomplikationen wurden signifikant häufiger in der chirurgischen Gruppe gefunden ( $p < 0,03$ ), allerdings traten vermehrt Komplikationen während der Behandlungszeit in der Endoskopiegruppe auf. Restenosen

wurden in der Endoskopiegruppe nach einer signifikant kürzeren Zeit als in der Chirurgiegruppe beobachtet (nach 3 Monaten [Range: 2-30 Monate] vs. 40 Monaten [Range: 5-81 Monate];  $p < 0,04$ ).<sup>22</sup>

Eine weitere Therapieoption neben der internen Gallengangsdrainage und dem chirurgischen Vorgehen bietet die perkutan transhepatische Therapie. Born et al. und Köcher et al. berichten über sehr gute Ergebnisse der perkutan transhepatischen Cholangiodrainage (PTCD) bei benignen Gallengangsstenosen.<sup>10, 64</sup> Diese Therapieform ist vor allen Dingen bei Patienten mit proximalen extrahepatischen Gallengangsstenosen und intrahepatischen Stenosen gerechtfertigt. Sie eignet sich ebenfalls für Patienten bei denen ein endoskopischer Zugang zu den Gallenwegen aus anatomischen Gründen (z.B. nach biliodigestiver Anastomose) unmöglich ist.<sup>64</sup> Vorteil der perkutan transhepatischen Cholangiodrainage (PTCD) gegenüber den endoskopisch platzierten Stents ist ihr größeres Lumen. Üblicherweise werden perkutane Drainagekatheter mit einem Durchmesser von bis zu 16 F angewandt, während die endoskopischen Prothesen in der Regel nicht größer als 10-11,5 F sind.<sup>10</sup> Sowohl die perkutane, als auch die endoskopische alleinige Ballondilatation postoperativer Stenosen haben den Nachteil hoher Restenosierungsraten. Hingegen erwies sich das kombinierte perkutan transhepatische Vorgehen aus Ballondilatation und nachfolgendem „Stenting“ des Gallengangs mit einem guten Langzeit Outcome von 40-85% als sinnvoll.<sup>40, 88, 131</sup>

Ab Beginn der 90er Jahre hat die endoskopische Therapie vor allem in der Behandlung distaler Gallengangsstenosen zunehmend an Beliebtheit gewonnen. Auf endoskopischem Weg kann auf die komplikationsreiche Leberpunktion verzichtet werden und die Kanülierung nicht-dilatierter intrahepatischer Gallengänge ist technisch einfacher.<sup>18</sup> Für den Patienten ist die endoskopische Prozedur komfortabler und kann, gegebenenfalls, trotz Leberzirrhose, Aszites oder einer Koagulopathie erfolgen.<sup>21</sup> Speer et al. konnten in einer randomisierten kontrollierten Studie bei Patienten mit Gallengangsstenosen einen signifikant

besseren Erfolg (81% vs. 61%,  $p=0,017$ ) der endoskopischen verglichen mit der perkutanen Therapie zeigen.<sup>122</sup>

Neben den extrahierbaren Plastikstents bietet die endoskopische Einlage von Metallstents eine potentielle Alternative in der Behandlung von benignen Gallengangsstenosen. Trotz längerer Offenheitsraten der Metallprothesen von durchschnittlich 8 Monaten (Range: 4,2-9,1 Monate)<sup>20, 67, 137</sup> gegenüber 3 bis 4 Monaten bei Plastikstents<sup>20, 71, 112</sup> sind die Daten bezüglich Langzeiterfolg ernüchternd. Siriwardana et al. konnten in einer Metaanalyse über den Einsatz von Metallstents bei benignen Gallengangsstrikturen im Jahr 2005 bestätigen, dass sich zwar initial gute Erfolge erzielen lassen, die Ergebnisse des Langzeitverlaufs jedoch enttäuschend sind.<sup>118</sup> Ein Jahr nach Therapiebeginn waren 65%, nach drei Jahren 25% und nach fünf Jahren lediglich noch 4% der implantierten Metallstents offen.<sup>118</sup> Verantwortlich für die Okklusion selbstexpandierbarer Metallstents bei Patienten mit maligner Gallengangsstenose ist vor allem das Einwachsen des Tumors durch die Drahtmaschen. Ein weiterer Okklusionsmechanismus ist das Überwachsen der Stentenden mit Tumorgewebe.<sup>20</sup> Bei Patienten mit benignen Gallengangsstenosen scheint eine Mukosahyperplasie eine wichtige pathogene Rolle beim Verschießen von Metallstents zu spielen. In einer tierexperimentellen Studie mit 18 Hunden waren alle Metallstents wegen Hyperplasie der Mukosa nicht durchgängig.<sup>4</sup> Auch neuere, mit Polyethylenfolie ummantelte, Metallstents konnten diese Schwachstelle nicht wesentlich verbessern.<sup>47, 51</sup> Die Einlage eines Metallstents ist dauerhaft. Der Wechsel eines okkludierten Metallstents ist dann in der Regel nicht mehr möglich. Über die Folgebehandlung bei Metallstentverschluss muss individuell entschieden werden. Neben der chirurgischen Therapie stehen verschiedenartige nicht-chirurgische Methoden zur Auswahl. Beispielsweise ist die Insertion eines neuen Stents (Metall oder Plastik) in das Lumen des verschlossenen Stents möglich (Stent-in-Stent Therapie). Eine weitere Option stellt die photodynamische Therapie, die perkutan transhepatische Cholangiodrainage oder -spülung mit/ohne Ballondilatation und die Entfernung von Steinen oder Sludge durch endoskopischen Körbchen- oder Ballondurchzug dar.<sup>29, 118</sup> Die Implantation von

Metallstents zur palliativen Versorgung maligner Gallengangsstenosen ist gerechtfertigt. Wegen der längeren Lebenserwartung gibt es derzeit keine Therapieempfehlung für die Behandlung benignen Stenosen mit Metallstents.<sup>118</sup>

Abschließend lässt sich festhalten, dass in der Behandlung benignen Gallengangsstenosen mehrere Verfahren zum Einsatz kommen können, wobei außer bei Patienten mit Gallengangsstenose bei chronischer Pankreatitis sowohl die chirurgischen als auch die endoskopischen Therapiemaßnahmen vergleichbar gute Ergebnisse erzielen. Auf Grund der geringeren Invasivität ist die endoskopische Intervention als primäre Therapiemaßnahme einer Operation vorzuziehen. Bei erfolgloser Stenttherapie ist ein chirurgisches Management ohne Nachteile immer noch möglich. Chirurgische Verfahren sollten Therapieversagern als „Second-Line“-Therapie vorbehalten bleiben. Bei Patienten mit Gallengangsstenose im Rahmen einer chronischen Pankreatitis kann eine primäre chirurgische Sanierung der Stenose indiziert sein.

## 6 Zusammenfassung

Eine Gallengangobstruktion aufgrund benigner oder maligner Gallengangsstenosen ist ein häufiges klinisches Problem bei deren Behandlung sich endoskopische Verfahren wie die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) mit der Implantation von Stents etabliert haben.

Zur Beurteilung des Langzeit-Follow-up nach endoskopischer Stenttherapie bei Patienten mit benigner Gallengangsstenose unterschiedlicher Ätiologie sind bisher nur wenige Daten verfügbar.

In der vorliegenden Arbeit wurde der klinische Langzeiterfolg nach endoskopischer Intervention dieser Patienten untersucht. Insgesamt wurden vier Gruppen, Patienten mit postoperativer Gallengangsstenose, Patienten mit Gallengangsstenose im Rahmen einer chronischen Pankreatitis, Patienten mit Stein bzw. entzündlich bedingter Gallengangsstenose und Patienten mit idiopathischer Gallengangsstenose, ausgewertet und miteinander verglichen.

Das Therapiekonzept war in allen vier Gruppen identisch. Nach erfolgreicher Papillotomie und ggf. Dilatation/Bougierung der Stenose wurden mittels endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) ein oder mehrere Plastikstents in den Gallengang eingelegt. Kontinuierliche Stentwechsel erfolgten im Intervall von ca. drei Monaten. Zeigte sich unter Röntgenkontrolle ein suffizienter Kontrastmittelabfluss und keine weiteren Zeichen einer Stenosierung, wurde ein Auslassversuch unternommen. Bei dauerhafter Beschwerdefreiheit wurden diese Patienten als „erfolgreich therapiert“ gewertet. Zu den „Therapieversagern“ zählten Patienten, bei denen ein Therapiewechsel zur Operation oder das Einlegen eines Metallstents erforderlich war. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung mit Kunststoffstents versorgt waren, galten als „in Therapie“.

Die besten Ergebnisse wurden bei Patienten mit Stein/entzündlich bedingter Gallengangsstenose erzielt. Nach einer Therapiedauer von 6 Monaten (Range: 1-29 Monate) waren 92% der Patienten erfolgreich therapiert. Bei 84% der Patienten mit postoperativen Gallengangsstenosen war dies nach 14 Monaten (Range: 5-47 Monate) der Fall. Keine Anzeichen für eine Gallengangsobstruktion waren bei 58% der Patienten mit idiopathischer Genese der Stenose nach 7 Monaten (Range: 3-24 Monate) zu erkennen. Im Gegensatz hierzu blieben lediglich 31% der Patienten mit Gallengangsstenose im Rahmen einer chronischen Pankreatitis nach 12 Monaten (Range: 2-104 Monate) beschwerdefrei. Hierbei scheinen sich Pankreaskalzifizierungen nachteilig auszuwirken.

Nach statistischer Auswertung unserer Ergebnisse bestätigte sich ein signifikant schlechteres Therapieabschneiden der Patienten mit Gallengangsstenose bei chronischer Pankreatitis gegenüber den Patienten aus allen anderen Gruppen.

Komplikationen bei endoskopischer Intervention waren mit 8% (Range: 3-15%) selten, meist mild und gut therapierbar. Cholangitiden als Folge einer vorzeitigen Stentokklusion stellten in 79% der Fälle (Range: 70-100%) die häufigste Komplikation dar. Insgesamt traten Restenosen bei 15% (Range: 11-17%) der Patienten nach 11 Monaten (Range: 3-26 Monate) auf. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 45 Monaten (Range: 31-60 Monate).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die endoskopische Plastikstenttherapie bei jedem Patienten mit benigner Gallengangsstenose gerechtfertigt, und chirurgischen Maßnahmen vorzuziehen ist. Mit Ausnahme der Pankreatitis assoziierten Gallengangsstenosen konnten in der vorliegenden Arbeit gute Langzeitergebnisse festgestellt werden. Trotz schlechterem Ergebnis bei Patienten mit chronischer Pankreatitis, sollte initial ebenfalls die endoskopische Therapie versucht werden. Nach Stentextraktion empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle der Patienten über die ersten zwei Jahre, um Restenosen frühzeitig diagnostizieren zu können. Patienten mit Restenose profitieren oftmals von einer wiederholten Stenttherapie.

Bei endgültigem Therapieversagen kann mit gutem Erfolg sekundär eine biliodigestive Anastomose (BDA) den Galleabfluss gewährleisten. Je nach Beschwerdebild bei Pankreatitis bieten sich ergänzende Operationen zur chirurgischen Sanierung der Gallengangsstenose an.



## 7 Literaturverzeichnis

1. Abdallah AA, Krige JE, Bornman PC.  
Biliary tract obstruction in chronic pancreatitis.  
HPB. (Oxford). 9 (2007) 421-8
2. Adamek HE, Albert J, Weitz M, Breer H, Schilling D, Riemann JF.  
A prospective evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected bile duct obstruction.  
Gut. 43 (1998) 680-683
3. Al-Ghnaniem R, Benjamin IS.  
Long-term outcome of hepaticojejunostomy with routine access loop formation following iatrogenic bile duct injury.  
Br. J. Surg. 89 (2002) 1118-1124
4. Alvarado R, Palmaz JC, Garcia OJ, Tio FO, Rees CR.  
Evaluation of polymer-coated balloon-expandable stents in bile ducts.  
Radiology. 170 (1989) 975-978
5. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, Loftus EV Jr, Yawn BP, Dickson ER, Melton LJ 3rd.  
Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community.  
Gastroenterology. 125 (2003) 1364-1369
6. Beger HG, Schoenberg MH, Link KH, Safi F, Berger D.  
Duodenum-preserving pancreatic head resection - a standard method in chronic pancreatitis.  
Chirurg. 68 (1997) 874-880
7. Bergman JJ, Burgemeister L, Bruno MJ, Rauws EA, Gouma DJ, Tytgat GN, Huibregtse K.  
Long-term follow-up after biliary stent placement for postoperative bile duct stenosis.  
Gastrointest. Endosc. 54 (2001) 154-161
8. Bismuth H, Franco D, Corlette MB, Hepp J.  
Long term results of Roux-en-Y hepaticojejunostomy.  
Surg. Gynecol. Obstet. 146 (1978) 161-167
9. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H.  
Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population.  
Scand J Gastroenterol. 33 (1998) 99-103
10. Born P, Rösch T, Brühl K, Sandschin W, Allescher HD, Frimberger E, Classen M.  
Long-term results of endoscopic and percutaneous transhepatic treatment of benign biliary strictures.  
Endoscopy. 31 (1999) 725-731

11. Born P, Rosch T, Bruhl K, Ulm K, Sandschin W, Frimberger E, Allescher H, Classen M.  
Long-term results of endoscopic treatment of biliary duct obstruction due to pancreatic disease.  
*Hepatogastroenterology*. 45 (1998) 833-839
12. Born P, Rösch T, Triptrap A, Frimberger E, Allescher HD, Ott R, Weigert N, Lorenz R, Classen M.  
Long-term results of percutaneous transhepatic biliary drainage for benign and malignant bile duct strictures.  
*Scand. J. Gastroenterol.* 33 (1998) 544-549
13. Böttger T, Junginger T.  
Long-term results after surgical treatment of iatrogenic injury of the bile ducts.  
*Eur. J. Surg.* 157 (1991) 477-480
14. Brambs HJ, Hoffmann M, Pauls S:  
Diagnosis and interventional therapy for ductal gallstones.  
*Radiologe*. 45 (2005) 1004-1011
15. Catalano MF, Linder JD, George S, Alcocer E, Geenen JE.  
Treatment of symptomatic distal common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis: comparison of single versus multiple simultaneous stents.  
*Gastrointest. Endosc.* 60 (2004) 945-952
16. Chen MF, Jan YY.  
Biliary cutaneous stent insertion via T-tube tract by choledochoscopy.  
*Gastrointest Endosc.* 51 (2000) 577-579
17. Choi SH, Han JK, Lee JM, Lee KH, Kim SH, Lee JY, Choi BI.  
Differentiating malignant from benign common bile duct stricture with multiphase helical CT.  
*Radiology*. 236 (2005) 178-183
18. Costamagna G, Pandolfi M, Mutignani M, Spada C, Perri V.  
Long-term results of endoscopic management of postoperative bile duct strictures with increasing numbers of stents.  
*Gastrointest. Endosc.* 54 (2001) 162-168
19. da Cunha JE, Bacchella T, Mott CB, Jukemura J, Abdo EE, Machado MC.  
Surgical treatment of biliary complications from calcifying chronic pancreatitis.  
*Int. Surg.* 69 (1984) 149-154
20. Davids PH, Groen AK, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K.  
Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction.  
*Lancet*. 340 (1992) 1488-1492
21. Davids PH, Rauws EA, Coene PP, Tytgat GN, Huibregtse K.  
Endoscopic stenting for post-operative biliary strictures.  
*Gastrointest. Endosc.* 38 (1992) 12-18

22. Davids PH, Tanka AK, Rauws EA, van Gulik TM, van Leeuwen DJ, de Wit LT, Verbeek PC, Huibregtse K, van der Heyde MN, Tytgat GN.  
Benign biliary strictures - surgery or endoscopy.  
*Ann. Surg.* 217 (1993) 237-243
23. Devière J, Devaere S, Baize M, Cremer M.  
Endoscopic biliary drainage in chronic pancreatitis.  
*Gastrointest. Endosc.* 36 (1990) 96-100
24. Díte P, Starý K, Novotný I, Precechtelová M, Dolina J, Lata J, Zboril V.  
Incidence of chronic pancreatitis in the Czech Republic.  
*Eur J Gastroenterol Hepatol.* 13 (2001) 749-750
25. Dolan JP, Diggs BS, Sheppard BC, Hunter JG.  
Ten-year trend in the national volume of bile duct injuries requiring operative repair.  
*Surg. Endosc.* 19 (2005) 967-73
26. Draganov P, Hoffman B, Marsh W, Cotton P, Cunningham J.  
Long-term outcome in patients with benign biliary strictures treated endoscopically with multiple stents.  
*Gastrointest. Endosc.* 55 (2002) 680-686
27. Dumonceau JM, Devière J, Delhaye M, Baize M, Cremer M.  
Plastic and metal stents for postoperative benign bile duct strictures: the best and the worst.  
*Gastrointest. Endosc.* 47 (1998) 8-17
28. Eckhauser FE, Knol JA, Strodel WE, Achem S, Nostrant T.  
Common bile duct strictures associated with chronic pancreatitis.  
*Am. Surg.* 49 (1983) 350-358
29. Eickhoff A, Jakobs R, Leonhardt A, Eickhoff JC, Riemann JF.  
Endoscopic stenting for common bile duct stenoses in chronic pancreatitis: results and impact on long-term outcome.  
*Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 13 (2001) 1161-1167
30. Escare JJ, Shea JA, Chen W, Quian Z, Schwartz JS.  
Outcomes of open cholecystectomy in the elderly: A longitudinal analysis of 21 000 cases in the prelaparoscopic era.  
*Surgery.* 117 (1995) 156-164
31. Etemad B, Whitcomb DC.  
Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments.  
*Gastroenterology.* 120 (2001) 682-707
32. Fan ST, Choi TK, Lo CM, Mok FP, Lai EC, Wong J.  
Treatment of hepatolithiasis: improvement of result by a systematic approach.  
*Surgery.* 109 (1991) 474-480
33. Flum DR, Cheadle A, Praeli C, Dellinger EP, Chan L.  
Bile duct injury during cholecystectomy and survival in medicare beneficiaries.  
*JAMA.* 290 (2003) 2168-2173

34. Flum DR, Dellinger EP, Cheadle A, Chan L, Koepsell T.  
Intraoperative cholangiography and risk of common bile duct injury during cholecystectomy.  
*JAMA*. 289 (2003) 1639-1644
35. Förster S, Klar E.  
Common bile duct stones. Diagnostic and therapeutic management.  
*Chirurg*. 79 (2008) 881-892
36. Frattaroli FM, Reggio D, Guadalaxara A, Illomei G, Pappalardo G.  
Benign biliary strictures: a review of 21 years of experience.  
*J. Am. Coll. Surg*. 183 (1996) 506-513
37. Frey CF, Smith GJ.  
Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis.  
*Pancreas*. 2 (1987) 701-707.
38. Frey CF, Suzuki M, Isaji S.  
Treatment of chronic pancreatitis complicated by obstruction of the common bile duct or duodenum.  
*World. J. Surg*. 14 (1990) 59-69
39. Fritscher-Ravens A, Broering DC, Knoefel WT, Rogiers X, Swain P, Thonke F, Bobrowski C, Topalidis T, Soehendra N.  
EUS-guided fine-needle aspiration of suspected hilar cholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology.  
*Am. J. Gastroenterol*. 99 (2004) 45-51
40. Gallacher DJ, Kadir S, Kaufman SL, Mitchell SE, Kinnison ML, Chang R, Adams P, White RI Jr, Cameron JL.  
Nonoperative management of benign postoperative biliary strictures.  
*Radiology*. 156 (1985) 625-629
41. Gandolfi L, Torresan F, Solmi L, Puccetti A.  
The role of ultrasound in biliary and pancreatic diseases.  
*Eur J Ultrasound*. 16 (2003) 141-59
42. Goff JS.  
Long-term experience with the transpancreatic sphincter precut approach to biliary sphincterotomy.  
*Gastrointest. Endosc*. 50 (1999) 642-645
43. Graziadei IW, Schwaighofer H, Koch R, Nachbaur K, Koenigsrainer A, Margreiter R, Vogel W.  
Long-term outcome of endoscopic treatment of biliary strictures after liver transplantation.  
*Liver. Transpl*. 12 (2006) 718-725
44. Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, Krom RA, Wiesner RH, Charlton MR.  
Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation.  
*Am. J. Transplant*. 3 (2003) 885-890

45. Gwon DI, Shim HJ, Kwak BK.  
Retrievable biliary stent-graft in the treatment of benign biliary strictures.  
*J. Vasc. Interv. Radiol.* 19 (2008) 1328-1335
46. Han JK, Choi BI, Park JH, Han MC.  
Percutaneous removal of retained intrahepatic stones with a pre-shaped angulated catheter: review of 96 patients.  
*Br. J. Radiol.* 65 (1992) 9-13
47. Hausegger KA, Thurnher S, Bodendörfer G, Zollikofer CL, Uggowitz M, Kugler C, Lammer J.  
Treatment of malignant biliary obstruction with polyurethane-covered Wallstents.  
*AJR. Am. J. Roentgenol.* 170 (1998) 403-408
48. Ho CY, Chen TS, Chang FY, Lee SD.  
Benign nontraumatic inflammatory stricture of mid portion of common bile duct mimicking malignant tumor: Report of two cases.  
*World J Gastroenterol.* 10 (2004) 2153-2155
49. Ho HS, Frey CF.  
The Frey procedure: local resection of pancreatic head combined with lateral pancreaticojejunostomy.  
*Arch. Surg.* 136 (2001) 1353-1358
50. Huibregtse K, Katon RM, Tytgat GN.  
Precut papillotomy via fine-needle knife papillotome: a safe and effective technique.  
*Gastrointest. Endosc.* 32 (1986) 403-405
51. Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Yoshida H, Tada M, Shiratori Y, Kawabe T, Omata M.  
Polyurethane-covered metal stent for management of distal malignant biliary obstruction.  
*Gastrointest. Endosc.* 55 (2002) 366-370
52. Jakobs R, Weickert U, Hartmann D, Riemann JF.  
Interventional endoscopy for benign and malignant bile duct strictures  
*Z Gastroenterol.* 43 (2005) 295-303.
53. Jeng KS, Yang FS, Chiang HJ, Ohta I.  
Bile duct stents in the management of hepatolithiasis with long-segment intrahepatic biliary strictures.  
*Br. J. Surg.* 79 (1992) 663-666
54. Jeng KS, Yang FS, Ohta I, Chiang HJ.  
Dilatation of intrahepatic biliary strictures in patients with hepatolithiasis.  
*World. J. Surg.* 14 (1990) 587-592
55. Johnson SR, Koehler A, Pennington LK, Hanto DW.  
Long-term results of surgical repair of bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy.  
*Surgery.* 128 (2000) 668-677

56. Kahl S, Zimmermann S, Genz I, Glasbrenner B, Pross M, Schulz HU, Mc Namara D, Schmidt U, Malferteiner P.  
Risk factors for failure of endoscopic stenting of biliary strictures in chronic pancreatitis: a prospective follow-up study.  
*Am. J. Gastroenterol.* 98 (2003) 2448-2453
57. Kahl S, Zimmermann S, Glasbrenner B, Pross M, Schulz HU, McNamara D, Malferteiner P.  
Treatment of benign biliary strictures in chronic pancreatitis by self-expandable metal stents.  
*Dig. Dis.* 20 (2002) 199-203
58. Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, Urbanski SJ, Lee SS.  
The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis.  
*Am J Gastroenterol.* 102 (2007) 1042-1049
59. Karani JB, Yu DFQC, Kane PA.  
Interventional radiology in liver transplantation.  
*Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 28 (2005) 271-283
60. Kaya M, Petersen BT, Angulo P, Baron TH, Andrews JC, Gostout CJ, Lindor KD.  
Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis.  
*Am J Gastroenterol.* 96 (2001) 1059-1066
61. Kim JH, Lee SK, Kim MH, Song MH, Park DH, Kim SY, Lee SS, Seo DW, Bae JS, Kim HJ, Han J, Sung KB, Min YI.  
Percutaneous transhepatic cholangioscopic treatment of patients with benign bilioenteric anastomotic strictures.  
*Gastrointest. Endosc.* 58 (2003) 733-738
62. Kingham JG, Kochar N, Gravenor MB.  
Incidence, clinical patterns, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in South Wales, United Kingdom.  
*Gastroenterology.* 126 (2004) 1929-1930
63. Koch M, Antolovic D, Weitz J, Büchler MW.  
Historische Entwicklung und chirurgische Ergebnisse der biliodigestiven Anastomose.  
*Chirurg.* 75 (2004) 719-723
64. Köcher M, Cerná M, Havlík R, Král V, Gryga A, Duda M.  
Percutaneous treatment of benign bile duct strictures.  
*Eur. J. Radiol.* 62 (2007) 170-174
65. Königer J, Friess H, Müller M, Wirtz M, Martignoni M, Büchler MW.  
Duodenum-preserving pancreas head resection - an operative technique for retaining the organ in the treatment of chronic pancreatitis.  
*Chirurg.* 75 (2004) 781-788

66. Lamerz R.  
Role of tumour markers, cytogenetics.  
Ann. Oncol. 10 (1999) 145-149
67. Lammer J, Hausegger KA, Flückiger F, Winkelbauer FW, Wildling R, Klein GE, Thurnher SA, Havelec L.  
Common bile duct obstruction due to malignancy: treatment with plastic versus metal stents.  
Radiology. 201 (1996) 167-172
68. Lee YM, Kaplan MM.  
Primary sclerosing cholangitis.  
N. Engl. J. Med. 332 (1995) 924-933
69. Lévy P, Barthet M, Mollard BR, Amouretti M, Marion-Audibert AM, Dyard F.  
Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications.  
Gastroenterol Clin Biol. 30 (2006) 838-844
70. Li S, Stratta RJ, Langnas AN, Wood RP, Marujo W, Shaw BW Jr.  
Diffuse biliary tract injury after orthotopic liver transplantation.  
Am. J. Surg. 164 (1992) 536-540
71. Libby ED, Leung JW.  
Prevention of biliary stent clogging: a clinical review.  
Am. J. Gastroenterol. 91 (1996) 1301-1308
72. Lillemoe KD, Melton GB, Cameron JL, Pitt HA, Campbell KA, Talamini MA, Sauter PA, Coleman J, Yeo CJ.  
Postoperative bile duct strictures: management and outcome in the 1990s.  
Ann. Surg. 232 (2000) 430-41
73. Liu YD, Wang ZQ, Wang XD, Yang YS, Linghu EQ, Wang WF, Li W, Cai FC.  
Stent implantation through rendezvous technique of PTBD and ERCP: the treatment of obstructive jaundice.  
J Dig Dis. 8 (2007) 198-202
74. Lubienski A, Duex M, Lubienski K, Blietz J, Kauffmann GW, Helmberger T.  
Interventions for benign biliary strictures.  
Radiologe. 45 (2005) 1012-9
75. Lygidakis NJ.  
Biliary stricture as a complication of chronic relapsing pancreatitis.  
Am. J. Surg. 145 (1983) 804-806
76. Manfredi R, Barbaro B, Masselli G, Vecchioli A, Marano P.  
Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma.  
Semin. Liver. Dis. 24 (2004) 155-164
77. Mann DV, Edwards R, Ho S, Lau WY, Glazer G.  
Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice.  
Eur. J. Surg. Oncol. 26 (2000) 474-479

78. Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA.  
Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis.  
Endoscopy. 35 (2003) 830-834
79. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, Minoli G, Crosta C, Comin U, Fertitta A, Prada A, Passoni GR, Testoni PA.  
Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study.  
Am. J. Gastroenterol. 96 (2001) 417-423
80. Mayerle J, Stier A, Lerch MM, Heidecke CD.  
Chronic pancreatitis. Diagnosis and treatment.  
Chirurg. 75 (2004) 731-748
81. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H.  
Endoscopic cannulation of the ampulla of vater: a preliminary report.  
Ann. Surg. 167 (1968) 752-756
82. Menzel J, Domschke W.  
Gastrointestinal miniprobe sonography: The current status.  
Am. J. Gastroenterol. 95 (2000) 605-616
83. Meyenberger Ch, Fantin AC.  
Biliary stents.  
Ther. Umsch. 60 (2003) 225-32
84. Mihaljevic AL, Kleeff J, Friess H, Büchler MW, Beger HG  
Surgical approaches to chronic pancreatitis.  
Best Pract Res Clin Gastroenterol. 22 (2008) 167-181
85. Moore AV Jr, Illescas FF, Mills SR, Wertman DE, Heaston DK, Newman GE, Zuger JH, Salmon RB, Dunnick NR.  
Percutaneous dilation of benign biliary strictures.  
Radiology. 163 (1987) 625-628
86. Moraca RJ, Lee FT, Ryan JA Jr, Traverso LW.  
Long-term biliary function after reconstruction of major bile duct injuries with hepaticoduodenostomy or hepaticojejunostomy.  
Arch. Surg. 137 (2002) 889-893
87. Morelli J, Mulcahy HE, Willner IR, Cunningham JT, Draganov P.  
Long-term outcomes for patients with post-liver transplant anastomotic biliary strictures treated by endoscopic stent placement.  
Gastrointest. Endosc. 58 (2003) 374-379
88. Mueller PR, van Sonnenberg E, Ferrucci JT Jr, Weyman PJ, Butch RJ, Malt RA, Burhenne HJ.  
Biliary stricture dilatation: multicenter review of clinical management in 73 patients.  
Radiology. 160 (1986) 17-22



89. Murr MM, Gigot JF, Nagorney DM, Harmsen WS, Ilstrup DM, Farnell MB. Long-term results of biliary reconstruction after laparoscopic bile duct injuries. *Arch. Surg.* 134 (1999) 604-609
90. Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoe KD, Fox-Talbot MK, Coleman J, Cameron JL, Pitt HA. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *Am. J. Surg.* 171 (1996) 147-152
91. Nehls O, Gregor M, Klump B. Serum and bile markers for cholangiocarcinoma. *Semin. Liver. Dis.* 24 (2004) 139-154
92. Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF, Wiesner RH, Nagorney DM, Ritts RE Jr. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo. Clin. Proc.* 68 (1993) 874-879
93. Opitz OG, Thimme R, Kreisel W. Cholestatic liver diseases: diagnosis and therapy of primary sclerosing cholangitis. *Dtsch Med Wochenschr.* 127 (2002) 1827-1830
94. Otto G, Mönch C. Surgery and interventional techniques in biliary tract diseases. Combined procedure or concurrent procedure? *Chirurg.* 71 (2000) 1207-1216
95. Pasha SF, Harrison ME, Das A, Nguyen CC, Vargas HE, Balan V, Byrne TJ, Douglas DD, Mulligan DC. Endoscopic treatment of anastomotic biliary strictures after deceased donor liver transplantation: outcomes after maximal stent therapy. *Gastrointest. Endosc.* 66 (2007) 44-51
96. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 95 (2000) 204-207
97. Petzold V, Rosch T, Born P. Combined endoscopic and percutaneous transhepatic approach in postsurgical common bile duct occlusion. *Dtsch Med Wochenschr* 126 (2001) 1197-1200
98. Pfau PR, Kochman ML, Lewis JD, Long WB, Lucey MR, Olthoff K, Shaked A, Ginsberg GG. Endoscopic management of postoperative biliary complications in orthotopic liver transplantation. *Gastrointest. Endosc.* 52 (2000) 55-63
99. Pitt HA, Kaufman SL, Coleman J, White RI, Cameron JL. Benign postoperative biliary strictures. Operate or dilate? *Ann. Surg.* (1989) 210 417-425

100. Ponsioen CI, Tytgat GN.  
Primary sclerosing cholangitis: a clinical review.  
Am. J. Gastroenterol. 93 (1998) 515-523
101. Pozsár J, Sahin P, László F, Forró G, Topa L.  
Medium-term results of endoscopic treatment of common bile duct strictures in chronic calcifying pancreatitis with increasing numbers of stents.  
J. Clin. Gastroenterol. 38 (2004) 118-123
102. Prinz RA, Aranha GV, Greenlee HB.  
Combined pancreatic duct and upper gastrointestinal and biliary tract drainage in chronic pancreatitis.  
Arch. Surg. 120 (1985) 361-366
103. Püspök A.  
Influence of technical advancements on the management of biliary tract diseases.  
Wien. Med. Wochenschr. 156 (2006) 386-390
104. Ramirez FC, Dennert B, Sanowski RA.  
Success of repeat ERCP by the same endoscopist.  
Gastrointest. Endosc. 49 (1999) 58-61
105. Raute M, Podlech P, Jaschke W, Manegold BC, Trede M, Chir B.  
Management of bile duct injuries and strictures following cholecystectomy.  
World. J. Surg. 17 (1993) 553-562
106. Riemann JF, Kohler B, Harloff M, Weber J.  
Peroral cholangioscopy - an improved method in the diagnosis of common bile duct diseases.  
Gastrointest. Endosc. 35 (1989) 435-437
107. Rösch T, Kyrein A, Zillinger C, Classen M.  
Metal stents in gastroenterology.  
Chirurg. 70 (1999) 868-875
108. Ross CB, H'Doubler WZ, Sharp KW, Potts JR.  
Recent experience with benign biliary strictures.  
Am. Surg. 55 (1989) 64-70
109. Röthlin MA, Löpfe M, Schlumpf R, Largiadèr F.  
Long-term results of hepaticojejunostomy for benign lesions of the bile ducts.  
Am. J. Surg. 175 (1998) 22-26
110. Sarfeh IJ, Rypins EB, Jakowatz JG, Juler GL.  
A prospective, randomized clinical investigation of cholecystoenterostomy and choledochoenterostomy.  
Am. J. Surg. 155 (1988) 411-414
111. Schilling D, Jakobs R, Adamek HE, Riemann JF.  
Endoskopische Diagnostik und interventionelle Therapie bei benignen Gallengangsstenosen.  
Chir. Gastroenterol. 15 (1999) 12-18

112. Schmassmann A, von Gunten E, Knuchel J, Scheurer U, Fehr HF, Halter F. Wallstents versus plastic stents in malignant biliary obstruction: effects of stent patency of the first and second stent on patient compliance and survival. *Am. J. Gastroenterol.* 1996; 91: 654-659
113. Schmit A, Lazaraki G, Hittelet A, Cremer M, Le Moine O, Devière J. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography during live endoscopy workshop demonstrations. *Endoscopy.* 37 (2005) 695-699
114. Schulte WJ, LaPorta AJ, Condon RE, Unger GF, Geenen JE, DeCosse JJ. Chronic pancreatitis: a cause of biliary stricture. *Surgery.* 82 (1977) 303-309
115. Schumacher B, Othman T, Jansen M, Preiss C, Neuhaus H. Long-term follow-up of percutaneous transhepatic therapy (PTT) in patients with definite benign anastomotic strictures after hepaticojejunostomy. *Endoscopy.* 33 (2001) 409-415
116. Sheen-Chen SM, Cheng YF, Chen FC, Chou FF, Lee TY. Ductal dilatation and stenting for residual hepatolithiasis: a promising treatment strategy. *Gut.* 42 (1998) 708-710
117. Siegel JH, Sable RA, Ho R, Balthazar EJ, Rosenthal WS. Abnormalities of the bile duct associated with chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 72 (1979) 259-266
118. Siriwardana HP, Siriwardena AK. Systematic appraisal of the role of metallic endobiliary stents in the treatment of benign bile duct stricture. *Ann. Surg.* 242 (2005) 10-19
119. Smith MT, Sherman G, Lehman A. Endoscopic management of benign strictures of the biliary tree. *Endoscopy.* 27 (1995) 253-266
120. Smits ME, Rauws EA, van Gulik TM, Gouma DJ, Tytgat GN, Huibregtse K. Long-term results of endoscopic stenting and surgical drainage for biliary stricture due to chronic pancreatitis. *Br. J. Surg.* 83 (1996) 764-768
121. Sommer A, Burlefinger R, Bayerdörffer E, Ottenjann R. Internal biliary drainage in the "rendezvous" procedure. Combined transhepatic endoscopic retrograde methods. *Dtsch Med Wochenschr.* 112 (1987) 747-751
122. Speer AG, Cotton PB, Russell RC, Mason RR, Hatfield AR, Leung JW, MacRae KD, Houghton J, Lennon CA. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet.* 11 (1987) 57-62

123. Standfield NJ, Salisbury JR, Howard ER.  
Benign non-traumatic inflammatory strictures of the extrahepatic biliary system.  
*Br J Surg.* 76 (1989) 849-852
124. Stewart CJ, Mills PR, Carter R, O'Donohue J, Fullarton G, Imrie CW, Murray WR.  
Brush cytology in the assessment of pancreatico-biliary strictures: a review of 406 cases.  
*J. Clin. Pathol.* 54 (2001) 449-55
125. Sung JJ.  
Bacterial biofilm and clogging of biliary stents.  
*J. Ind. Microbiol.* 15 (1995) (3) 152-155
126. Tang SJ, Armstrong L, Lara LF, Kortan P.  
De novo stent-stone complex after long-term biliary stent placement: pathogenesis, diagnosis, and endotherapy.  
*Gastrointest. Endosc.* 66 (2007) 193-200
127. Thethy S, Thomson BNj, Pleass H, Wigmore SJ, Madhavan K, Akyol M, Forsythe JL, James Garden O.  
Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation.  
*Clin. Transplant.* (2004) 18: 647-653
128. Thimme R, Opitz OG, Blum HE, Kreisel W.  
Cholestatic liver diseases  
*Ther Umsch.* 61 (2004) 521-527
129. Tocchi A, Costa G, Lepre L, Liotta G, Mazzoni G, Sita A.  
The long-term outcome of hepaticojejunostomy in the treatment of benign bile duct strictures.  
*Ann. Surg.* 224 (1996) 162-167
130. Tracey JY, Moossa AR.  
Surgical treatment of benign lesions and strictures of the bile ducts.  
*Chirurg.* 77 (2006) 315-324
131. Trambert JJ, Bron KM, Zajko AB, Starzl TE, Iwatsuki S.  
Percutaneous transhepatic balloon dilatation of benign biliary strictures.  
*AJR. Am. J. Roentgenol.* 149 (1987) 945-948
132. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP Jr, Montes H, Roston AD, Slivka A, Lichtenstein DR, Ruymann FW, Van Dam J, Hughes M, Carr-Locke DL.  
Risk factors for complications after performance of ERCP.  
*Gastrointest. Endosc.* 56 (2002) 652-656
133. Verdonk RC, Buis CI, van der Jagt EJ, Gouw AS, Limburg AJ, Slooff MJ, Kleibeuker JH, Porte RJ, Haagsma EB.  
Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 2: Management, outcome, and risk factors for disease progression.  
*Liver. Transpl.* 13 (2007) 725-732

134. Vijungco JD, Prinz RA.  
Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis.  
*World. J. Surg.* 27 (2003) 1258-1270
135. Vitale GC, Reed DN Jr, Nguyen CT, Lawhon JC, Larson GM.  
Endoscopic treatment of distal bile duct stricture from chronic pancreatitis.  
*Surg. Endosc.* 14 (2000) 227-231
136. Vitale GC, Tran TC, Davis BR, Vitale M, Vitale D, Larson G.  
Endoscopic management of postcholecystectomy bile duct strictures.  
*J. Am. Coll. Surg.* 206 (2008) 918-923
137. Weber A, Mittermeyer T, Wagenpfeil S, Schmid RM, Prinz C.  
Self-Expanding metal stents versus polyethylene stents for palliative treatment  
in patients with advanced pancreatic cancer.  
*Pancreas.* 38 (2009) e7-e12
138. Weber A, Schmid RM, Prinz C.  
Diagnostic approaches for cholangiocarcinoma.  
*World. J. Gastroenterol.* 14 (2008) 4131-4136
139. Weickert U, Jakobs R, Riemann JF.  
Stellenwert der endoskopischen retrograden Cholangiopankreatographie, der  
perkutan-transhepatischen Cholangiographie, der Endosonographie und der  
endoluminalen Sonographie in der Behandlung des Gallenblasen- und des  
Gallengangkarzinoms.  
*Chir Gastroenterol* 20 (2004) 265-271
140. Weickert U, Jakobs R, Riemann JF.  
Diagnosis of biliary tract carcinoma  
*Internist (Berl).* 45 (2004) 42-48
141. Wiechel KL.  
Percutaneous transhepatic cholangiography. Technique and application. With  
studies of the hepatic venous and biliary duct pressures, the chemical changes  
in blood and bile and clinical results in a series of jaundiced patients.  
*Acta Chir Scand Suppl.* 11 (1964) 1-99
142. Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M.  
Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS).  
*Gut.* 57 (2008) 1004-1021

## **Danksagung**

Die Erarbeitung des Themas sowie die Fertigung der Dissertation erfolgte unter Anleitung meines Betreuers und Doktorvaters PD Dr. med. Andreas Weber. Er unterstützte mich bei der Erstellung der Doktorarbeit als stets geduldiger Ansprechpartner und hilfreicher Ratgeber. Sein fundiertes Fachwissen, seine Anregungen und seine Kritik trugen wesentlich zum Gelingen der Arbeit bei. Neben dem beruflichen und privaten Alltag stand er zu jeder Zeit in seiner Funktion als Betreuer zur Verfügung, was ich sehr zu schätzen wusste. Ganz herzlichen Dank für die engagierte, tatkräftige und angenehme Betreuung. Danke auch an seine Frau Simone fürs Korrekturlesen der Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie für seine statistische Beratung.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie für die Unterstützung während des Studiums bedanken.