

Technische Universität München

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

Langzeit-Follow-up der endoskopischen und / oder perkutan transhepatischen Therapie bei Patienten mit Gallengangsstenose nach orthotoper Lebertransplantation

Carlos M. Gerngroß

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

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

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.- Doz. Dr. A. Weber
2. Univ.- Prof. Dr. H. Friess

Die Dissertation wurde am 05.01.2012 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 20.06.2012 angenommen.

Verzeichnis der Abkürzungen

ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ERC	endoskopisch retrograde Cholangiographie
PTCD	perkutan transhepatische Cholangioduodenographie
PTC	perkutan transhepatische Cholangiographie
CDCD	Choledochocholedochostomie
CDJ	Choledochojejunostomie
BDA	Biliodigestive Anastomose
LTx	Lebertransplantation
MRCPP	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
Sono	Sonographie
EPT	Endoskopische Papillotomie
CT	Computertomographie
bzw.	beziehungsweise
et al.	et alii (und andere)
ca.	circa
Fr.	French
KM	Kontrastmittel
Abb.	Abbildung
Tab.	Tabelle
ggf.	gegebenenfalls
n	Anzahl der Patienten
d	Tag(e)

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1	Primärer Therapieerfolg
Abbildung 2	Sekundärer Therapieerfolg
Abbildung 3	Therapie länger oder kürzer als 12 Monate
Abbildung 4	Initiale klinische Präsentation
Abbildung 5	Dauer von der Lebertransplantation bis zur initialen Stenttherapie
Abbildung 6	Behandlungsalgorithmus
Abbildung 7	Stenoselokalisierung
Abbildung 8	Art der choledochocholedochalen Gallengangsrekonstruktion
Abbildung 9	Therapieerfolg der Anastomosenstenosen
Abbildung 10	Therapieerfolg der Nicht-Anastomosenstenosen
Abbildung 11	Therapieerfolg der biliodigestiven Anastomosenstenosen
Abbildung 12	Mediane Therapiedauer in Abhängigkeit der Stenosenlokalisierung
Abbildung 13	Kaplan-Meier Kurve der endoskopischen Therapiedauer
Abbildung 14	Mediane Therapiedauer in Abhängigkeit von primärem und sekundärem Therapieerfolg
Abbildung 15	Cholangiogramme
Abbildung 16	Studienergebnisse im Überblick

Tabelle 1	Anzahl der Lebertransplantationen in ausgewählten Ländern
Tabelle 2	Indikationen für eine Lebertransplantation in Europa
Tabelle 3	Child-Pugh-Score
Tabelle 4	MELD-Score-Äquivalente
Tabelle 5	Patientencharakteristika und Laborparameter vor initialer Therapie
Tabelle 6	Ursachen der Lebertransplantation
Tabelle 7	Intervall zwischen der Lebertransplantation und der initialen Stenose in Bezug auf den therapeutischen Erfolg
Tabelle 8	Anzahl der Patienten in Abhängigkeit der Anastomosenart und des Therapieerfolges
Tabelle 9	Langzeitergebnisse in Abhängigkeit der Stenosenlokalisierung und der Erfolgsgruppe

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1 – 15
1.1. Die Lebertransplantation	1 – 5
1.2. Die Gallengangsrekonstruktion	6 – 7
1.3. Komplikationen der Lebertransplantation	7 – 8
1.4. Postoperative Gallengangsstenosen	8 – 11
1.5. Diagnostik der Gallengangsstenose	11 – 13
1.6. Therapeutisches Management der Gallengangsstenose	13 – 14
1.7. Komplikationen der endoskopischen und perkutan transhepatischen Gallengangsdrainage	14 – 15
2. Zielsetzung	16
3. Material und Methoden	17 – 27
3.1. Allgemeine Datenerfassung	17
3.2. Ein- und Ausschlusskriterien	18
3.3. Definition der Gallengangsstenose	18
3.4. Patientenbeschreibung	18 – 19
3.5. Studienaufbau	19 – 22
3.6. Diagnostisches Vorgehen vor der initialen endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie	22 – 23
3.7. Technik des endoskopischen Vorgehens	23 – 24
3.8. Technik der perkutan transhepatischen Gallengangsdrainage	24
3.9. Rendezvous-Technik	25
3.10. Langzeitverlaufsbeobachtung während der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie	25 – 26
3.11. Langzeitverlaufsbeobachtung nach endoskopischer und/oder perkutan transhepatischer Therapie	26
3.12. Definition des therapeutischen Erfolges	26 – 27

4. Ergebnisse	28 – 45
4.1. Studienpopulation	28 – 29
4.2. Klinische Präsentation	29 – 30
4.3. Zeitraum zwischen der Lebertransplantation und der klinisch relevanten Gallengangsstenose	31 – 32
4.4. Behandlungsalgorithmus	32 – 33
4.5. Therapieerfolg in Abhängigkeit der Gallengangsrekonstruktion	34 – 39
4.6. Komplikationen der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie	39 – 40
4.7. Dauer der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie	40 – 42
4.8. Langzeitergebnisse	42 – 45
5. Diskussion	46 – 63
6. Zusammenfassung	64 – 65
7. Literaturverzeichnis	66 – 84
8. Lebenslauf	85 – 87
9. Danksagungen	88

1 Einleitung

1.1 Die Lebertransplantation

Die erste Lebertransplantation wurde am 1. März 1963 durch den Chirurgen T.E. Starzl durchgeführt [182]. Von diesem Zeitpunkt an entwickelte sich die Lebertransplantation aufgrund der verbesserten Operationstechniken, der Einführung des veno-venösen Bypasses, der Optimierung der interdisziplinären perioperativen Betreuung, der verbesserten Immunsuppression und des modernen postoperativen Therapiemanagements kontinuierlich weiter [180-181]. Derzeit stellt die Lebertransplantation die Therapie der Wahl bei Endstadien chronischer Lebererkrankungen, im Rahmen der sog. Milan-Kriterien bei hepatozellulärem Karzinom [114], bei bestimmten metabolischen Lebererkrankungen (z.B. M. Wilson, Alpha-1-Antitrypsinmangel, Hämochromatose), aber auch bei fulminant verlaufendem akutem Leberversagen, dar [1, 123]. Weltweit wurden bis zum heutigen Zeitpunkt über 85.000 Lebertransplantationen an mehr als 250 Transplantationszentren durchgeführt, davon ca. 45.000 in Europa und im Zeitraum von 1968 bis heute rund 9000 in Deutschland [1, 123]. Im Jahr 2009 wurden in 22 Zentren insgesamt 1.118 Lebertransplantationen nach postmortalen Organspende durchgeführt [216]. Tabelle 1 zeigt hierzu die Anzahl durchgeführter Lebertransplantationen in ausgewählten Ländern und verdeutlicht den kontinuierlichen Anstieg der operativen Versorgung durch eine Lebertransplantation bei schweren Leberschäden sowie akutem Leberversagen. Damit nimmt die Lebertransplantation einen ständig wachsenden Stellenwert in der Therapie schwerer, sich einer alternativen Therapie entziehenden Lebererkrankungen ein [108]. International sowie an vielen Transplantationszentren innerhalb Europas wird die 5-Jahres-Überlebensrate nach erfolgreich durchgeführter Lebertransplantation zwischen 70-80% angegeben [27, 82-83, 135, 171]. Somit hat sich die Lebertransplantation innerhalb von 40 Jahren von einem klinisch experimentellen Verfahren zu einer standardisierten Routineoperation entwickelt [24]. Darüber hinaus wurde in den letzten Jahren die Indikationsliste für die Durchführung einer Lebertransplantation zunehmend

erweitert. Die gegenwärtige Prävalenz und Inzidenz einer Leberzirrhose, die auf lange Sicht eine Indikation zur Lebertransplantation darstellen, wird mit jeweils 9 Fällen bzw. 250 Fällen auf 100 000 Einwohner angegeben [73].

Tabelle 1. Anzahl der Lebertransplantationen in ausgewählten Ländern [217]

OECD Health Data							
Jahr	Deutschland	Frankreich	Italien	Japan	Kanada	Vereinigtes Königreich	Vereinigte Staaten
Anzahl der Eingriffe							
1980	.	4	.	.	.	10	.
1985	55	56	11	.	38	88	.
1990	316	658	119	.	192	357	2.690
1991	452	698	157	.	217	420	2.953
1992	502	681	202	.	218	506	3.064
1993	590	662	217	.	290	533	3.440
1994	586	624	.	.	300	618	3.652
1995	595	646	404	.	319	668	3.934
1996	699	625	417	.	350	635	4.084
1997	762	621	475	.	340	670	4.188
1998	722	693	536	.	338	666	4.516
1999	757	699	641	.	378	690	4.751
2000	780	806	684	.	403	671	4.997
2001	757	803	663	.	383	682	5.195
2002	758	882	694	.	381	712	5.331
2003	855	833	725	.	399	633	5.673
2004	881	931	1.016	554	414	731	6.171
2005	976	1.024	1.053	569	416	605	6.444
2006	1.063	1.037	1.089	510	447	646	6.650
2007	1.156	1.061	1.041	443	468	644	6.494
2008	718	5.793

Durch diese Ausführungen wird deutlich, dass die Durchführung einer Lebertransplantation bei diesem ausgewählten Patientenkollektiv in den letzten Jahren stark zugenommen hat. Dies ist wie schon erwähnt einerseits auf die immer länger werdende Indikationsliste zurückzuführen, andererseits aber auch auf einen Anstieg der Inzidenz der Virushepatitiden und einem steigenden Alkoholkonsum [98, 118].

Tabelle 2 zeigt die Diagnosen bzw. die Ursachen einer Lebertransplantation innerhalb Europas, die letztendlich zur Lebertransplantation geführt haben.

Tabelle 2. Indikationen für eine Lebertransplantation in Europa [216]

Indikationen für eine Lebertransplantation im Jahr 2001 entsprechend der Systematik von ELTR - European Liver Transplant Registry Quelle: DSO		
Diagnose	Zahl	Prozent
Akute oder subakute Hepatitis (Leberentzündung)	21	2
Akutes Leberversagen	58	5
Sekundäre biliäre (von den Gallengängen ausgehende) Zirrhose	20	2
Primäre biliäre Zirrhose	41	4
Sklerosierende Cholangitis (Entzündung der Gallenwege)	59	5
Gallengangsatresie (Fehlen der Gallengänge)	40	3
Angeborene Gallenwegserkrankung	25	2
Autoimmunzirrhose	27	2
Posthepatitische (als Folge einer Leberentzündung) Zirrhose	237	21
Leberzirrhose (Umwandlung und Vernarbung des Lebergewebes)	281	24
Zirrhose, unbekannte Ursache	83	7
Hepatocelluläres (Leberzell-) Karzinom	77	7
Gallenblasen-Karzinom	3	0
Gallengangs-Karzinom	10	1
Lebermetastasen	9	1
Andere bösartige Lebererkrankung	11	1
Stoffwechselerkrankung	18	2
Budd-Chiari-Syndrom (Abflussstörung im Bereich der Lebervenen)	17	1
Gutartiger Lebertumor	6	1
Andere Lebererkrankung	105	9
Gesamt	1.148	100%

Zur Einteilung des Schweregrades einer Leberzirrhose wird in der klinischen Routine häufig die Child-Pugh-Klassifikation (Tabelle 3) verwendet [31, 143].

Tabelle 3. Child-Pugh-Score

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Einheit
Serum-Bilirubin (gesamt)	<2,0	2,0 - 3,0	>3,0	mg/dl
Serum-Albumin	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8	g/dl
INR	<1,7	1,7 - 2,2	>2,2	ohne Einheit
Aszites im Ultraschall	keiner	leicht	mittelgradig	ohne Einheit
Hepatische Enzephalopathie	keine	Stadium I-II	Stadium III-IV	ohne Einheit

Punkte	Stadium	1-Jahres-Überlebensraten	5-Jahres-Überlebensraten	10-Jahres-Überlebensraten	perioperative Mortalität
5-6	A	84%	44%	27%	10%
7-9	B	62%	20%	10%	30%
10-15	C	42%	21%	0%	82%

Mit dem MELD-Score (MELD = Model of End Stage Liver Disease) steht eine weitere Klassifikationsmöglichkeit zur Verfügung und gibt eine gute Voraussage über die Mortalität von Patienten im Endstadium einer Leberzirrhose innerhalb der folgenden 3 Monate [88, 210]. Darüber hinaus wird der MELD-Score als ein Kriterium für die Dringlichkeit einer Lebertransplantation herangezogen und stellt damit ein wichtiges Fundament für die Auswahl eines Empfängers dar [210]. Der Score dient seit Januar 2007 als Grundlage der Zuteilung von postmortal entnommenen Spenderlebern bei EUROTRANSPLANT. Der MELD-Score wird aus den Laborwerten von Serumkreatinin, Serumbilirubin und Prothrombinzeit (International Normalized Ratio, INR) mithilfe folgender Formel berechnet. Die Formel lautet:

$$6,3 + [0,957 \times \ln (\text{Kreatinin}) + 0,378 \times \ln (\text{Bilirubin}) + 1,12 \times \ln (\text{INR}) + 0,643] \times 10$$

Tabelle 4 stellt den errechneten Punktwert des MELD-Scores dar und zeigt anhand dieses Wertes die 3-Monats-Mortalität.

Tabelle 4. MELD-Score-Äquivalente

MELD-Score	3-Monats-Mortalität
22	10%
24	15%
26	20%
28	25%
29	39%
30	35%
31	40%
32	45%
33	50%
34	55%
35	60%
36	65%
37	70%
38	80%
40	90%

Bei den operativen Interventionen der Lebertransplantation wird zwischen mehreren Operationsverfahren unterschieden, die in den letzten Jahren von der orthotopen Lebertransplantation zur 'split-liver' Transplantation bis hin zur Lebendlebertransplantation immer weiter ausgeweitet wurden [21, 110, 213]. Durch die Etablierung der verschiedenen Formen der Teillebertransplantation hat sich das Spektrum der biliären Komplikationen erweitert. Darüber hinaus werden unterschiedliche Techniken in Bezug auf die Gefäßanastomosen, die Entnahme der Spenderleber sowie die Empfängeroperation unterschieden [22-23, 28, 218]. Auf eine detaillierte Beschreibung wird jedoch an dieser Stelle verzichtet, da sich das Augenmerk dieser Arbeit auf die Komplikation der Gallengangsstenose nach einer orthotopen Lebertransplantation und deren Therapie durch eine endoskopische und/oder perkutan transhepatische Gallengangsdrainage richtet und damit nur eine ausführliche Beschreibung der Operationstechniken der Rekonstruktion der Gallenwege relevant erscheint.

1.2 Die Gallengangsrekonstruktion

Mit der Choledochocholedochostomie (CDCD) mit oder ohne Verwendung einer T-Drainage und der Choledochojejunostomie (CDJ) mit Roux-Y-Konfiguration werden generell zwei Formen der biliären Anastomose bei der Durchführung einer Lebertransplantation unterschieden [89]. Bei beiden Rekonstruktionsverfahren treten vergleichbar häufig Gallengangsstenosen in 15% bis 45% der Fälle auf, bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 4 bis 9 Jahren [37, 57, 60, 136, 222].

Das einfachste und wohl am häufigsten verwendete Verfahren der Gallenwegsrekonstruktion ist die End-zu-End-Choledochocholedochostomie, bei der der Ductus choledochus des Spenders mit fortlaufender Naht auf den Ductus choledochus des Empfängers genäht wird. Eine Alternative stellt die Seit-zu-Seit- oder Seit-zu-End-Anastomosierung der Gallengänge dar. Bei der Adaptation sehr kleiner Gallengänge besitzt die Seit-zu-Seit-Anastomosierung den Vorteil der breiteren Adaptation sowie postoperativ eine bessere Durchblutung derselben [122]. Da sich die Verfahren der End-zu-End-, der Seit-zu-Seit- sowie der Seit-zu-End-Anastomosierung mittels Choledochocholedochostomie in der Praxis bewährt haben und die Ergebnisse bzw. der Erfolg der Gallengangsrekonstruktion vergleichbar sind, beruht die Auswahl des angewendeten Verfahrens meist auf den Erfahrungen des Operateurs sowie den vorliegenden anatomischen Gegebenheiten [38]. Weitere Vorteile der Choledochocholedochostomie sind die geringere postoperative Morbidität, der fehlende Darmeingriff, die Wiederherstellung des physiologischen Galleabflusses über den Sphinkter Oddi und die Möglichkeit der endoskopischen Folgediagnostik mittels ERCP [74, 102-103]. Dies verhindert mögliche Komplikationen durch den Reflux von Darminhalt und somit einer Keimaszension in das Gallengangssystem mit dem Risiko rezidivierender Cholangitiden, der sekundären sklerosierenden Cholangitis und der daraus entstehenden Leberzirrhose, die bei einer Choledochojejunostomie mit Roux-Y-Konfiguration erhebliche Probleme bereiten können [32, 130]. Ist eine Konnektierung des Spendergallengangs mit dem Empfängergallengang aufgrund anatomischer Gegebenheiten oder vorbestehender intrinsischer Erkrankungen (z.B. primäre sklerosierende Cholangitis) nicht sinnvoll, so wird eine Choledochojejunostomie mit

Roux-Y-Konfiguration angelegt. Hierbei wird der Ductus choledochus des Spenders mit einer hochgezogenen Jejunum-Schlinge des Empfängers vernäht, sodass die Galle nicht mehr über die Papilla major in das Duodenum, sondern direkt in das Jejunum abgeleitet wird. Dieses Verfahren wird auch als biliodigestive Anastomose (BDA) bezeichnet. Die Durchführung einer Choledochojejunostomie nimmt eine gewisse Sonderstellung ein, da sie mit einer höheren Morbidität behaftet ist und somit nur angewendet wird, wenn sich die anderen Möglichkeiten zur Gallengangsrekonstruktion nicht umsetzen lassen [19, 196]. Dabei ist die Choledochojejunostomie eine häufige Revisionsoperation, wenn eine Gallengangsstenose des Empfängergallenganges durch Verfahren der ERCP oder PTCD nicht behandelbar ist. Des Weiteren wird das Verfahren der Choledochojejunostomie bei Patienten mit einem zu großen Kaliberunterschied des Spender- und Empfängergallenganges bevorzugt angewendet [46].

Zur postoperativen Schienung sowie zur Entlastung des Gallengangs wird an vielen Transplantationszentren eine sogenannte T-Drainage eingesetzt. Diese wird perkutan abgeleitet und soll einen frühen postoperativen Gallenstau und eine Druckbelastung des Gallengangssystems verhindern. Die postoperative Cholangiographie mithilfe der 8-10 Wochen liegenden T-Drainage ermöglicht darüber hinaus eine gute diagnostische Möglichkeit mittels Kontrastmittel das Gallengangssystem darzustellen und etwaige Gallengangskomplikationen frühzeitig zu diagnostizieren. Die T-Drainage scheint aber nicht das Risiko einer postoperativen Gallengangsstenose zu reduzieren [164]. Die Vorteile einer solchen T-Drainage relativieren sich, da in mehreren Studien eine höhere Inzidenz von Gallengangsleckagen nach Entfernung der T-Drainage festgestellt wurde und gezeigt werden konnte, dass eine routinemäßige Anlage einer T-Drainage nicht notwendig oder sinnvoll erscheint [41, 146, 172, 211-212].

1.3 Komplikationen der Lebertransplantation

Die Komplikationen der Lebertransplantation sind trotz verbesserter Techniken in den letzten Jahren sowie schon beschriebenen Fortschritten in der Therapie und des

postoperativen Managements mannigfaltig. Dabei lassen sich die meisten Komplikationen auf peri- oder postoperative Probleme zurückführen. Die ersten 3 Monate nach der Lebertransplantation stellen hierbei das Zeitfenster der häufigsten Komplikationen dar [130]. Spätere biliäre Komplikationen können aber noch Monate bis Jahre nach der Transplantation auftreten. Die Komplikationen des Gallengangssystems zählen zu den häufigsten und führenden Ursachen des Transplantatverlustes und der postoperativen Probleme [27, 82, 99, 135, 142, 167, 219]. Darüber hinaus zeigt sich, dass Gallengangskomplikationen nicht nur in ihrer Häufigkeit allen anderen Komplikationen überwiegen, sondern auch zu fast jedem Zeitpunkt nach der Operation auftreten können. Bei den Komplikationen der Gallenwege wird hauptsächlich zwischen einer Leckage bzw. Stenose derselben unterschieden. Dabei stellt die Choangiosepsis eine gefürchtete Folgekomplikation bei Stenosierungen der Gallengänge dar. Da sich diese Arbeit mit den Gallengangsstenosen und deren Therapie nach einer Lebertransplantation beschäftigt, wird an dieser Stelle auf eine ausführliche Beschreibung der weiteren Komplikationen nach erfolgreich durchgeführter Lebertransplantation verzichtet.

1.4 Postoperative Gallengangsstenosen

Operative Manipulationen an den Gallenwegen im Rahmen einer Cholezystektomie [84, 132], eine operative Intervention am Pankreas (z.B. Whipple-OP), eine diagnostische oder therapeutische Intervention durch endoskopische Verfahren [52, 140] oder bei Tumoren der Gallenwege, zeigen eine hohe Rate an postoperativen Komplikationen durch Leckagen, Stenosen, einer Dysfunktion des Sphinkter Oddi oder einer Kombination aus Sludge und Steinen innerhalb der Gallenwege [33, 47, 151, 169]. Ursachen hierfür sind eine operativ extensive Dissektion bzw. Elektrokoagulation im Leberhilus, ein Galleaustritt mit lokaler Entzündung, eine Fehlplatzierung von Clips und Ligaturen auf den Gallengängen oder auf arteriellen Gefäßen und die vermehrte Anwendung laparoskopischer Zugänge. Iatrogen verursachte Gallengangsstenosen sind mit etwa 70% die Hauptursache aller benignen Gallengangsstenosen [105, 152, 176].

Damit sind Gallengangskomplikationen auch eine der führenden Hauptursachen der frühen postoperativen Morbidität nach orthotoper Lebertransplantation [7, 50, 54, 116, 170]. Die häufigsten biliären Komplikationen nach einer Lebertransplantation sind Leckagen und Stenosen der Gallengänge und werden in der Literatur mit einer Häufigkeit von 2,5% - 50% beschrieben [26, 30, 35, 46, 53, 127-128, 150, 156, 183, 197, 214]. Ein Zusammenschluss von 30 Transplantationszentren in den Vereinigten Staaten von Amerika zeigte, dass die biliäre Stenose die am häufigsten anzutreffende biliäre Komplikation nach einer Lebertransplantation darstellt [178]. Rekurrente Stenosen nach zunächst erfolgreicher Therapie finden sich nach einer Lebertransplantation häufiger als bei anderen operativen Interventionen am Gallengangssystem (z.B. Cholezystektomie) [49]. Die Häufigkeit der Gallengangsstenosen bei Patienten nach orthotoper Lebertransplantation wird in der Literatur mit 6% - 27% angegeben [43, 45, 63, 68, 178, 201]. Abhängig von der Methode der biliären Rekonstruktion finden sich Gallengangsstenosen nach Choledochocholedochostomie von 24% bis 32% und bei Rekonstruktion durch eine Hepaticojejunostomie mit Roux-Y-Konfiguration von 7% bis 16% [67, 76, 90, 93, 106, 129, 194, 200]. Dabei treten Gallengangsstenosen, wie alle anderen Komplikationen der Lebertransplantation, meist in der frühen postoperativen Phase auf.

Gallengangsstenosen nach einer Lebertransplantation werden unterteilt in Stenosen, die an der Anastomose der Gallengänge auftreten sowie Stenosen, die nicht im Bereich der Anastomose lokalisiert sind [71, 81]. Die Häufigkeiten belaufen sich jeweils auf 3,1% - 14,2% und 1,1% - 17% [67, 104, 131, 134, 188, 202]. Dabei treten Anastomosenstenosen mit einer hohen Inzidenz in einem Zeitraum von 2-4 Monaten nach einer Lebertransplantation auf [18, 20, 30, 42, 63, 124, 155, 178, 187, 214, 220]. Fibrosierende Narbenbildung und eine prolongierte Ischämie sind Gründe für das Auftreten von Stenosen im Bereich der Gallenganganastomose. Durch eine Thrombose der Arteria hepatica oder eine Zytomegalieinfektion treten diffuse, chronisch verlaufende Gallengangläsionen hauptsächlich später und von ihrer Lokalisation meist intrahepatisch oder hilär auf [175, 221]. Bei Entfernung der Spenderleber wird die Arteria hepatica durchtrennt und bedingt dadurch eine Ischämie des

Spendergallenganges, da dieser ausschließlich durch die Arteria hepatica oder ihrer Kollateralen versorgt wird [97, 215].

Abhängige Risikofaktoren für die Entstehung von Nicht-Anastomosenstenosen sind Thrombosen der Arteria hepatica, eine verlängerte Ischämiezeit, eine chronische Abstoßungsreaktion, eine virale Infektion und die präoperative Diagnose der primär sklerosierenden Cholangitis sowie der autoimmunen Hepatitiden [25, 35, 55, 71, 113, 163, 206]. Weitere Faktoren, die eine Ausbildung einer Gallengangsstenose fördern oder bedingen, wurden in der Literatur in vielen Studien beschrieben. Gholson et al. [62] zeigten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen der chronischen Hepatitis C und der Ausbildung komplexer multifokaler Strikturen des Gallengangssystems. Eine Blutgruppeninkompatibilität steht im Verdacht die Entstehung biliärer Strikturen zu fördern [70, 162].

Im Hinblick auf die Ursachen, die zur Entstehung einer Gallengangsstenose nach erfolgreich durchgeführter Lebertransplantation beitragen, zeigt sich ein Zusammenhang zwischen früh auftretenden Stenosen und technischen Schwierigkeiten der Gallengangsrekonstruktion im Falle einer Hepatikojejunostomie häufiger als bei einer choledochocholedochalen Anastomosierung [183]. Später im Verlauf aufgetretene Stenosen sind häufig mit einer vaskulären Insuffizienz assoziiert [186]. Die meisten biliären Stenosen finden sich extrahepatisch an der Anastomose zwischen Spender- und Empfängergallengang [18, 112, 183, 187, 189].

Damit ist die Gallengangsstenose, sei es eine Anastomosenstenose oder eine nicht-Anastomosenstenose, die häufigste und darüber hinaus mit einem hohen Risiko des Transplantatverlustes einhergehende Komplikation nach orthotoper Lebertransplantation. Durch eine frühzeitige Diagnostik und Therapie einer Gallengangsstenose kann somit die Krankenhausaufenthaltsdauer reduziert und die Erfolgsrate der postoperativen Therapie gesteigert werden.

Die Anzahl der Komplikationen durch Gallengangsstenosen wird in den nächsten Jahren voraussichtlich weiter zunehmen, da Lebertransplantationen einerseits häufiger

durchgeführt und andererseits die Überlebenszeit nach einer Transplantation weiter zunehmen wird.

1.5 Diagnostik der Gallengangsstenose

Bei der Diagnostik der Gallengangsstenosen spielen nicht interventionelle moderne bildgebende Verfahren eine große Rolle. Patienten, die in der frühen postoperativen Phase Symptome einer Cholestase zeigen, werden primär transabdominell sonographisch untersucht und die laborchemischen Cholestaseparameter bestimmt. Sowohl Schmerzen als auch eine äußere Gallefistel, ein subhepatisches Biliom oder eine diffuse Peritonitis sind weitere Verdachtsmomente im Hinblick auf eine Verletzung der Gallenwege. Eine diskrete Symptomatik mit Oberbauchbeschwerden, minimal erhöhte Cholestaseparameter und aufeinander folgende Cholangitisschübe sind typisch für sich spät manifestierende Gallengangsobstruktionen. Dabei können im weiteren Verlauf eine sekundäre biliäre Zirrhose und eine portale Hypertension als Folge der andauernden biliären Obstruktion auftreten. Desweiteren kann eine Leberbiopsie, die bei Verdacht auf eine Transplantatabstoßung durchgeführt wird, ein Hinweis auf eine biliäre Obstruktion geben. Eine sonographische Darstellung der Arteria hepatica wird bei Verdacht auf eine Thrombosierung derselben durchgeführt, da in der Literatur Thrombosierungen der Arteria hepatica in einen engen Zusammenhang mit Strikturen des Gallengangssystems gebracht und als Ursache der Stenosierungen ausgeschlossen werden müssen [35, 125, 223]. Geben diese Untersuchungen einen Hinweis auf eine Striktur bzw. Stenosierung der Gallenwege, so werden weitere bildgebende Verfahren angewendet.

Die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie liefern zusätzliche Informationen über die Ausdehnung und Lokalisation der Gallengangsstenose [120, 149]. Moderne, nicht invasive 3D-Rekonstruktionen mittels Magnetresonanzcholangio-pankreatiographie (MRCP) ermöglichen eine komplikationslose Diagnostik und sind somit als Screeningverfahren bei alleinigem Verdacht auf eine Gallengangsstenose einsetzbar [10, 64, 80, 101, 185, 192]. Der entscheidende Nachteil liegt in der

Unmöglichkeit der sofortigen Therapie. Dabei besitzt das nicht-invasive Verfahren der MRCP eine gute Sensitivität und Spezifität bei der Diagnostik des hepatobiliären Systems [87]. Boraschi et al. [15] evaluierten in einer prospektiven Studie die primäre Diagnostik mittels MRCP bei suspekten Gallengangskomplikationen im Vergleich zu interventionellen Verfahren und zeigten eine Sensitivität und Spezifität der MRCP Diagnostik von jeweils über 90%. Dieses Ergebnis unterstreicht, dass bei geringen laborchemischen Veränderungen, bei multimorbiden Patienten oder bei nicht erfolgreicher endoskopischer und/oder perkutan transhepatischer Gallengangs-darstellung die MRCP zur Diagnostik einer Gallengangsläsion eine gute Alternative darstellt. Lediglich bei der Diagnostik kleiner Gallensteine sowie bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen Ursachen der Obstruktion sind die MRCP und die Computertomographie gegenüber der ERCP bzw. PTCD unterlegen [193, 224]. Die endoskopischen Verfahren stellen somit bei der morphologischen Beurteilung des Gallengangssystems die Methode mit der höchsten Sensitivität dar [46, 63, 147, 173] und werden zur diagnostischen Sicherung bei allen Patienten mit eindeutigem Verdacht auf eine Abflussstörung der Gallenwege durchgeführt. Indikation für die Darstellung der intra- und extrahepatischen Gallengänge durch eine PTCD ist ein endoskopisch nicht drainierbares Gallengangssystem sowie die Unmöglichkeit der Durchführung einer MRCP oder anderer diagnostischer Verfahren wie z.B. eine Darstellung mittels Computertomographie.

Der Gold-Standard zur Diagnostik und Therapie von Gallengangsstenosen ist die ERC(P) [11, 18, 115, 168]. Sie ermöglicht nicht nur die Darstellung des Gallengangssystems, sondern bietet die sofortige Möglichkeit der Dilatation der Stenose und die Einlage einer Endoprothese zur Überbrückung derselben.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei alleinigem Verdacht auf eine biliäre Obstruktion ergänzend bzw. alternativ zur potentiell komplikationsträchtigen ERCP/PTCD, die MRCP bzw., wenn nicht verfügbar die CT, im Algorithmus der Diagnostik eine weitere Möglichkeit darstellt Gallengangsstenosen frühzeitig zu diagnostizieren [56, 207]. Handelt es sich jedoch um eine bewiesene biliäre Obstruktion bzw. fordert die Klinik des Patienten eine sofortige Intervention zur Entlastung des Gallengangssystems,

stellt die ERC(P) das Verfahren der Wahl dar. Bei endoskopisch nicht zugänglichen Gallenwegen bietet die PTCD eine alternative Therapiemöglichkeit.

1.6 Therapeutisches Management der Gallengangsstenose

Bei der Therapie von Gallengangsstenosen nach Lebertransplantation spielen endoskopische und perkutan transhepatische Verfahren mit der Möglichkeit der Gallengangsdilatation und der Implantation einer Gallengangsendoprothese eine immer größere Rolle. Je nach operativer Gallengangsrekonstruktion werden unterschiedliche endoskopische und/oder perkutan transhepatische Techniken als Mittel der ersten Wahl zur Sondierung und gegebenenfalls zur Stentimplantation gewählt. Grundsätzlich besteht das Prinzip der interventionellen Verfahren der endoskopisch retrograden bzw. der perkutan transhepatischen Cholangiodrainage in der initialen Sondierung des Gallengangs mittels eines Führungsdrahtes, der Darstellung der Gallenwege und der etwaigen Stenose mittels Cholangiographie und der nachfolgenden Dilatation sowie der Implantation eines oder mehrerer Plastikendoprothesen zur Überbrückung der Stenose.

Handelt es sich bei der Gallengangsrekonstruktion um eine End-zu-End-, Seit-zu-Seit- oder eine Seit-zu-End-Choledochocholedochostomie, so ist die endoskopisch retrograde Cholangiographie (ERC) die Therapie der Wahl. Bei Patienten, die mit einer Choledochojejunostomie (CDJ) versorgt wurden, bietet die perkutan transhepatische Cholangiodrainage eine Möglichkeit die Gallengangsstenose zu erreichen und zu therapieren. Ist ein endoskopischer Zugang bei einer CDCD aufgrund technischer Probleme nicht möglich, wird wiederum ein perkutan transhepatischer Zugang (PTCD) gewählt [95].

Bei Versagen der endoskopischen Verfahren werden Rendezvous-Techniken durchgeführt, um eine erfolgreiche Therapie der Stenose zu ermöglichen. Mithilfe dieser Technik wird nach erfolglos durchgeführter ERCP ein Erreichen der Stenose in den meisten Fällen gewährleistet [6, 107, 195, 204]. Dabei wird der perkutan-transpapilläre

Führungsdraht endoskopisch mit einer Schlinge oder Zange gefasst und durch den Arbeitskanal bzw. zusammen mit dem Endoskop peroral ausgeleitet.

Schlussendlich lässt sich festhalten, dass mit der ERCP und PTCD zwei hochpotente Verfahren zur Verfügung stehen, um Gallengangsstenosen erfolgreich zu behandeln und eine operative Intervention bzw. Revision zu vermeiden.

1.7 Komplikationen der endoskopischen und perkutan transhepatischen Gallengangsdrainage

Unabhängig vom Zugangsweg werden die Gesamtkomplikationen der interventionellen Behandlung der benignen Gallengangsstenose mit 5% - 8% angegeben. Häufige Einschleppung von Keimen in das Gallengangssystem und das damit verbundene Risiko der Septikämie (5-22%) oder sogar einer Sepsis (1-2%) sind ernstzunehmende Komplikationen. Die meist untersuchten und klinisch relevanten Komplikationen der ERCP mit oder ohne Anwendung einer EPT stellen nach wie vor die akute Pankreatitis 5,4%, die akute Cholangitis 2,1%, Blutungen 2% und die Perforation 0,2% dar [4, 225]. Hauptsächlich verantwortlich für transiente Blutungen (4-11%) ist die endoskopische Papillotomie (EPT), die meistens bei der ERC(P) angewendet wird, um die Penetration des Ductus choledochus durch die Papilla major zu erleichtern bzw. erst zu ermöglichen [29, 45, 158, 161]. Weitere Gründe für die Durchführung einer EPT sind die Entfernung von Steinen aus dem Gallengangssystem sowie die Implantation von Stents mit möglichst großem Durchmesser. Prozess-assoziierte Komplikationen sind die Stentokklusion bzw. Stentdislokation sowie die allgemeinen Risiken der endoskopischen Untersuchung des oberen Gastrointestinaltraktes wie Reaktionen auf die Prämedikation und die durch vaso-vagale Reflexe vermittelten Herzrhythmusstörungen [44]. In verschiedenen nationalen und internationalen Studien bewegt sich die Komplikationsrate der ERCP zwischen 3% und 11% [198-199]. Die post-ERCP-Pankreatitis ist in der Mehrzahl der Fälle von mildem oder moderatem Verlauf und zeigt in den überwiegenden Fällen einen selbst limitierenden Charakter [198]. Ihr Auftreten steht in Zusammenhang mit technischen und anatomischen Gegebenheiten, die einer

enormen Varianz unterliegen. In der Literatur werden unterschiedlichste Risikofaktoren genannt, die maßgeblich an der Entwicklung einer Pankreatitis nach endoskopischer Intervention beteiligt sind [5, 8, 58, 86, 144, 184, 198]. Zu diesen Risikofaktoren zählen unter anderem das forcierte und mehrmalige Anspritzen des Pankreasganges mit Kontrastmittel sowie eine wiederholte Manipulation bzw. eine EPT an der Papilla major [9, 58-59].

Ein großer Nachteil der PTCD ist der in der Anfangsphase auftretende Schmerz an der Einstichstelle, die meist eine Neigung zur lokalen Infektion zeigt. Die häufigste Komplikation ist eine Blutung während oder im Anschluss an die perkutan transhepatische Kanülierung [14, 69]. Desweiteren kann es, wie bei allen anderen Gallengangsdrainagen, zu Stentdislokation, Stentokklusion oder chronisch rezidivierenden Cholangitiden kommen. Die Einschränkung der Lebensqualität durch eine PTCD als Langzeitlösung erscheint als ein weiterer Grund für die Durchführung derselben nur in Einzelfällen. In Bezug auf die schwerwiegenden Komplikationen unterscheiden sich die ERCP und PTCD nicht wesentlich [126].

Unabhängig von der Art der Einbringung der Gallengangsdrainage haben alle Plastikprothesen, die transpapillär liegen, gemein, dass sie potenziell einen Rückfluss von Bakterien in die Gallengänge fördern. Dadurch besteht die Gefahr von rezidivierenden Cholangitiden, von Sludgebildung innerhalb der ableitenden Gallengänge und letztendlich der Okklusion der Gallengangsdrainage. Zur Vermeidung dieser Probleme werden Plastikstents in der Regel routinemäßig alle 3 Monate ausgetauscht. Bei Verdacht auf eine Okklusion oder Dislokation der Gallengangsdrainage wird zu einem frühest möglichen Zeitpunkt eine endoskopische bzw. perkutan transhepatische Intervention durchgeführt.

2 Zielsetzung

Gallengangsstenosen nach Lebertransplantation stellen eine mit erheblicher Morbidität und Mortalität einhergehende Komplikation dar. In den letzten zwei Jahrzehnten entwickelte sich aufgrund der Weiterentwicklung endoskopischer und/oder perkutan transhepatischer Techniken ein Umdenken in Bezug auf das postoperative Management von benignen Gallengangsstenosen nach orthotoper Lebertransplantation.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es das therapeutische Management und dessen Langzeitverlauf mittels endoskopischer Therapie (ERCP) sowie perkutan transhepatischer Gallengangsdrainage (PTCD) von Patienten mit Gallengangsstenose nach orthotoper Lebertransplantation zu analysieren und im Langzeitverlauf den Erfolg dieser Therapiemöglichkeiten zu untersuchen.

In Zusammenschau von Operationsberichten, der endoskopischen Datenbank sowie anhand der klinischen Präsentation der Patienten nach erfolgreich durchgeführter orthotoper Lebertransplantation wurden diese identifiziert und durch retrospektives Vorgehen der Verlauf der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Gallengangsdrainagetherapie erfasst und ausgewertet. Dazu wurden alle Patienten, die nach Durchführung einer orthotopen Lebertransplantation im Verlauf der postoperativen Phase eine benigne Gallengangsstenose entwickelten und mit einer endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Gallengangsdrainage versorgt wurden, anhand der oben beschriebenen Informationsquellen erfasst und in diese Arbeit nach Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien aufgenommen. Zum Zeitpunkt der Datenerfassung wurden alle Patienten, die noch in Behandlung bzw. einen unvollständigen Verlauf aufwiesen, sonographisch, laborchemisch und klinisch untersucht. Dieses Vorgehen ermöglichte eine eingehende Analyse der Patientencharakteristika, der Ursachen der Stenttherapie, der Art und der Abhängigkeit der Stenoselokalisierung zum Therapieverlauf, des Intervalls zwischen der Lebertransplantation und der initialen Drainagetherapie sowie insbesondere der Evaluation des Langzeitverlaufes der endoskopischen Therapie (ERCP) und der perkutan transhepatischen Gallengangsdrainage (PTCD).

3 Material und Methoden

3.1 Allgemeine Datenerfassung

Alle vertraulichen Daten wie Name, Adresse, Geburtsdatum und Wohnort wurden aus den Patientenakten übernommen. Darüber hinaus wurde der Zeitpunkt, Grund und Dauer des Krankenhausaufenthaltes während und im Anschluss der Lebertransplantation erfasst. Alle so erfassten Informationen wurden aus Gründen des Datenschutzes digital verschlüsselt.

Aufgrund einer ausführlichen Recherche in der endoskopischen Datenbank (Endobase III, Version 1.08) konnte die Art der Gallengangsstenose bzw. deren exakte Lokalisation erfasst werden. Die Art der Gallengangsrekonstruktion sowie etwaiger Komplikationen während der Lebertransplantation wurden mithilfe der Operationsberichte evaluiert. Eine intensive Nachbeobachtung und Sondierung der Patientenakten und der endoskopischen Befunde ermöglichte eine exakte Bestimmung der jeweiligen Zeitpunkte der ersten endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie, den routinemäßig durchgeführten Austausch der Gallengangsendoprothese und die jeweiligen Zeitpunkte der Auslassversuche. Des Weiteren konnten aus der endoskopischen Datenbank die verschiedenen weiteren Maßnahmen während der endoskopischen Therapie analysiert werden. Dazu zählten die Durchführung einer Dilatation und/oder Bougierung der Gallengangsstenose, die Anwendung einer Papillotomie, die Erfassung etwaiger Komplikationen während oder im Anschluss an die endoskopische Maßnahme und die jeweilige Größe, Art und Anzahl der eingebrachten Endoprothesen. Darüber hinaus wurden Patienten mit unvollständigem Langzeitverlauf, lückenhafter Dokumentation der Therapie der Gallengangsdrainage und zum aktuellen Erfolg der Drainagetherapie am Ende der Datenerfassung telefonisch oder persönlich interviewt. Mithilfe dieses Vorgehens war es möglich alle relevanten Parameter für die Analyse des Langzeitverlaufes zu erfassen.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer Anastomosenstenose, einer Nicht-Anastomosenstenose oder einer biliodigestiven Anastomosenstenose nach orthotoper Lebertransplantation sowie einer darauf folgenden endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Anschluss therapie mittels Implantation einer Gallengangs endoprothese.

Leckagen des Gallengangs und eine direkte operative Intervention zur Beseitigung der Gallengangsstenose wurden als Ausschlusskriterien behandelt. Insgesamt erfüllten 47 Patienten diese Kriterien und konnten damit in dieser Arbeit weiter analysiert werden.

3.3 Definition der Gallengangsstenose

Eine Stenose des Gallengangssystems wurde definiert als eine luminale Einengung im Gallengangssystem mit reduziertem Kontrastmittelabfluß in das Duodenum oder Jejunum, dargestellt durch bildgebende Verfahren der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Cholangiographie.

3.4 Patientenbeschreibung

Zwischen Januar 1997 und Dezember 2007 wurden alle Patienten, bei denen eine endoskopische und/oder perkutan transhepatische Intervention nach orthotoper Lebertransplantation am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt wurde, retrospektiv erfasst. Aus diesem Kollektiv konnten alle Patienten, die nach einer orthotopen Lebertransplantation eine benigne Gallengangsstenose entwickelten und anhand von Cholangiogrammen, laborchemischen Analysen sowie initialer klinischer Parameter identifiziert wurden, erfasst und unter Beachtung der Ausschlusskriterien in diese Arbeit aufgenommen werden. Voraussetzung für die Auswertung der Patienten war eine lückenlose Dokumentation über den Zeitpunkt der

Lebertransplantation, den postoperativen Verlauf und den Verlauf bzw. die Nachbeobachtung nach durchgeführter endoskopischer und/oder perkutan transhepatischer Gallengangsdrainage.

Somit konnten von 47 Patienten nach durchgeführter Lebertransplantation, 29 Patienten mit benigner Anastomosenstenose, 14 Patienten mit einer Nicht-Anastomosenstenose, sowie 4 Patienten mit einer Stenose der biliodigestiven Anastomose identifiziert werden.

Insgesamt waren 28 der 47 Patienten Männer, 19 davon Frauen. Der Altersmedian des Studienkollektivs lag bei 50 Jahren (Range 23 – 67).

3.5 Studienaufbau

Die drei Hauptgruppen, bestehend aus Patienten mit Anastomosenstenosen (n=29), Nicht-Anastomosenstenosen (n=14) und BDA-Stenosen (n=4) wurden weiter untergliedert in „primären Erfolg“, „sekundären Erfolg“ sowie eine „Therapiedauer länger 12 Monate“ und eine „Therapiedauer kürzer 12 Monate“ zum Zeitpunkt der Datenerfassung. Die Ergebnisse der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Untersuchungen bildeten die Grundlage für diese Gruppierung der Patienten. Je nach Art und Lokalisation der Gallengangsstenose sowie erfolgreich abgeschlossener Therapie zum Zeitpunkt der Datenaquisition oder noch in Behandlung befindlicher Patienten, erfolgte die Einteilung der Patienten.

Durch diese Untergliederung teilten sich die Hauptgruppen der Anastomosenstenose, Nicht-Anastomosenstenose und BDA-Stenose im Hinblick auf den Therapieerfolg. In der Gruppe des sekundären Erfolges waren keine Patienten mit BDA-Stenosen zu finden und in der Gruppe mit einer Therapiedauer kleiner als 12 Monate zum Zeitpunkt der Datenaquisition wurde nur 1 Patient mit Anastomosenstenose erfasst. Somit ergaben sich durch diese weitere Aufgliederung der Hauptgruppen in die Untergruppen des primären Erfolges, des sekundären Erfolges und einer Therapiedauer größer oder kleiner 12 Monaten insgesamt 9 Therapieerfolgsgruppen.

Der primäre Erfolg wurde definiert als eine endoskopische und/oder perkutan transhepatische Therapie, bei welcher beim ersten Stentauslassversuch keine Restenose im Langzeitverlauf aufgetreten ist. Patienten mit einem oder mehreren Auslassversuchen, die nach einer bestimmten Zeit wiederum eine Gallengangsdrainage benötigten, da sich eine Restenose entwickelte, jedoch abschließend die Stenttherapie erfolgreich beendet werden konnte, wurden als sekundärer Erfolg eingegliedert. Dabei beendeten diese Patienten die Drainagetherapie jedoch erfolgreich vor dem Beginn der Datenerfassung.

Die folgenden drei Abbildungen 1, 2, 3 verdeutlichen anhand eines Zeitstrahls den Therapiealgorithmus der unterschiedlichen Therapieerfolgsgruppen.

Abbildung 1 zeigt den Zeitverlauf des primären Therapieerfolges. Nach erfolgreichem ersten Auslassversuch ohne Anzeichen einer Restenosierung erfolgte die Erfassung des Langzeitverlaufes.

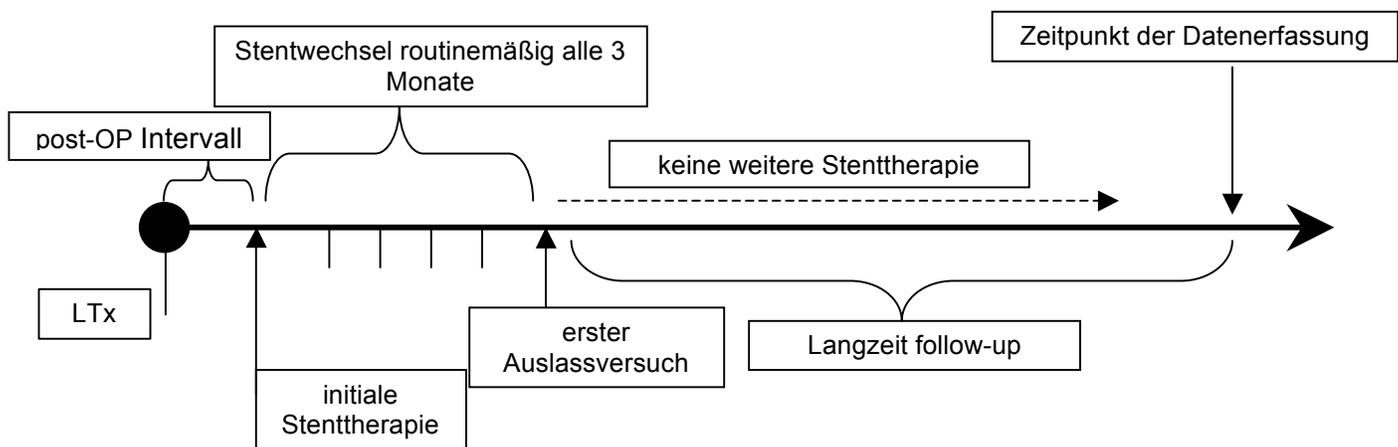


Abbildung 1. Primärer Therapieerfolg

Im Falle des sekundären Therapieerfolges (Abb. 2) musste nach einem oder mehreren Auslassversuchen, die durch rezidivierende Stenosierungen verursacht wurden, mit der Gallengangsdrainagetherapie fortgefahren werden. Mit der Langzeitbeobachtung wurde erst nach dem letzten und damit erfolgreichen Auslassversuch begonnen.

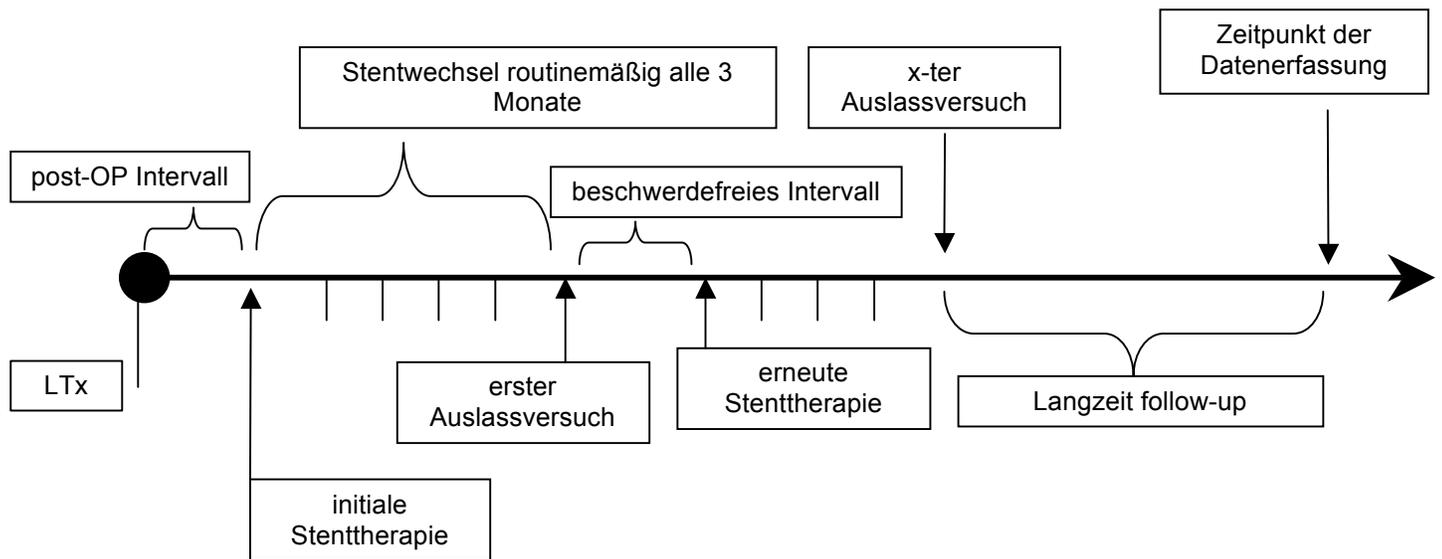


Abbildung 2. Sekundärer Therapieerfolg

Die Abbildung 3 verdeutlicht den Therapieverlauf der Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch in Behandlung befindlich waren und eine Therapiedauer von mehr oder weniger als 12 Monaten zu diesem Zeitpunkt aufwiesen. Zu beachten ist, dass, wie auch in der Gruppe des sekundären Erfolges, bei Patienten, die in Abbildung 3 dargestellt sind während ihrer Therapie auch ein oder mehrere Auslassversuche unternommen wurden, die aber bis zum Zeitpunkt der Datenerfassung nicht zum Therapieerfolg geführt hatten.

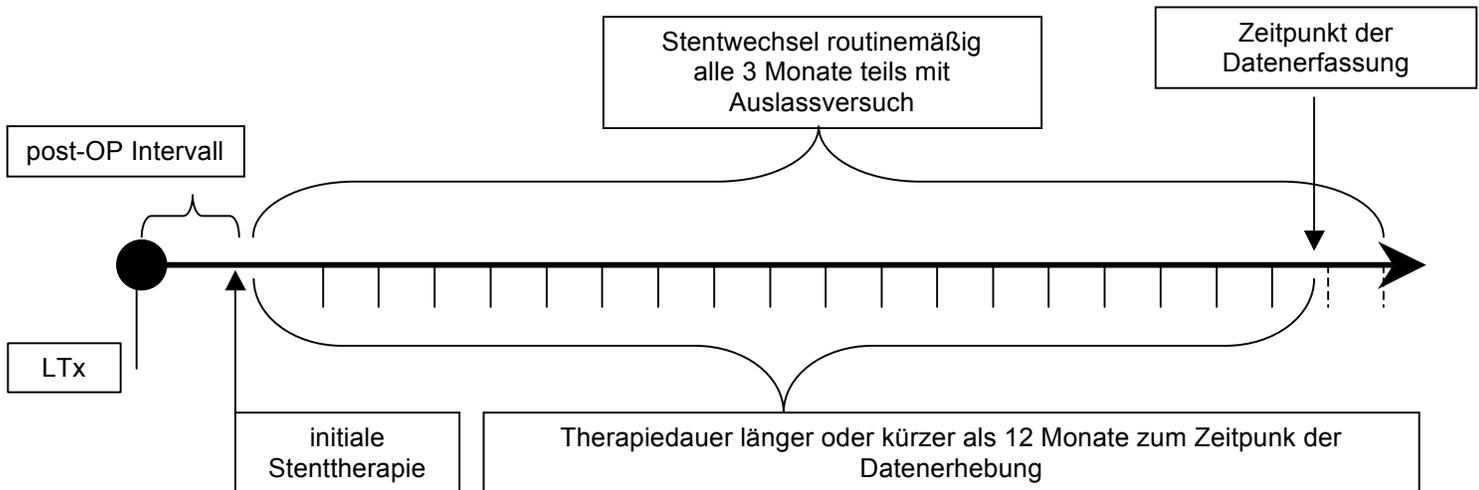


Abbildung 3. Therapie länger oder kürzer als 12 Monate

3.6 Diagnostisches Vorgehen vor der initialen endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie

Vor der ersten endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie wurde bei allen Patienten Bilirubin, alkalische Phosphatase, γ -Glutamyltransferase, Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase und die Leukozytenzahl als Laborparameter bestimmt, um während und nach der Stenttherapie einen weiteren diagnostischen Marker für den Erfolg der Therapie zu erhalten. Vor der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie der Gallengangsstenose wurden die intrahepatischen sowie die extrahepatischen Gallengänge mit mindestens einem bildgebenden Verfahren beurteilt. Alle Patienten wurden mittels abdomineller Sonographie untersucht. Bei einigen Patienten wurden weitere bildgebende Verfahren, wie eine kontrastmittelverstärkte Computertomographie und/oder eine Magnetresonanzcholangiopankreaticographie zur weiteren Diagnostik und eindeutigen Identifikation der Gallengangsstenose eingesetzt. Bei Patienten mit sonographischem und laborchemischem Verdacht auf eine Gallengangsstenose wurde eine Cholangiographie durchgeführt. Mithilfe einer dopplersonographischen Darstellung der Arteria hepatica und der Vena porta konnte eine Thrombosierung ausgeschlossen

werden. Thrombosierungen der Arteria hepatica werden in einen engen Zusammenhang mit Strikturen des Gallengangssystems gebracht und müssen somit als Ursache der Stenosen ausgeschlossen werden. Durch dieses Vorgehen konnte bei allen Patienten eine relevante und therapiewürdige Stenose des Gallengangssystems festgestellt und eine Behandlung mittels endoskopisch retrograder und/oder perkutan transhepatischer Cholangiodrainage begonnen werden.

3.7 Technik des endoskopischen Vorgehens

Die ERC(P) wurde mittels eines Standardvideoendoskopes (z.B. Olympus TFJ 160-R Olympus, Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Bei der ersten endoskopischen Intervention wurde eine endoskopische Papillotomie bei 33 Patienten mittels Olympus Papillotomes (Olympus, Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Während der ersten endoskopischen Therapie wurde eine Dilatation mit einem Ballon und/oder eine Bougierung der Stenose durchgeführt, um diese möglichst optimal für die Platzierung des größtmöglichen Polyethylenstents vorzubereiten. Danach wurde der Versuch unternommen den größtmöglichen Polyethylenstent oder den größtmöglichen Pigtail-Katheter zu platzieren. Bei erfolgreicher und ausreichender Dilatation und/oder Bougierung der Stenose wurden bei 18 Patienten 10F Stents platziert und bei 6 Patienten 11,5F Stents. Bei 12 Patienten war eine ausreichende Dilatation der Stenose nicht möglich und es wurden 7F Stents implantiert. Bei diesen Patienten wurde nach einigen Tagen ein weiterer Versuch der Dilatation unternommen und je nach technischer Realisierbarkeit ein größerer Stent implantiert. Damit betrug der Durchmesser der initial platzierten Stents $9,3 \pm 1,7$ French. Der durchschnittliche Durchmesser der größten Stents, die nach weiterer Dilatation eingebracht wurden, lag bei $10,4 \pm 1,1$ French. Insgesamt wurden in dieser Studie 21 Patienten mit 10F Stents, 13 Patienten mit 11,5F Stents und 2 Patienten mit 7F Stents als größtmöglicher zu implantierender Stent versorgt. Um einer Okklusion und somit klinischen Komplikationen zu begegnen sowie einen bestmöglichen Galleabfluss zu gewährleisten, wurde routinemäßig nach ca. 3 Monaten ein Stentwechsel durchgeführt.

Bei einem massiven Anstieg der Laborparameter sowie bei Fieber und Ikterus wurde die Prothese zu einem frühest möglichen Zeitpunkt entfernt und durch eine neue Endoprothese ersetzt, um einen ungehinderten Galleabfluss wiederherzustellen. Durch diesen Behandlungsalgorithmus konnte bei allen Patienten, die mittels ERC(P) therapiert wurden, eine suffiziente Überbrückung der Gallengangsstenose und eine ausreichende Drainage des Gallengangssystems erzielt werden.

3.8 Technik der perkutan transhepatischen Gallengangsdrainage

Nach perkutan transhepatischer Punktion mit einer Chiba Nadel (Manam Medicine Products, Northbrook, USA) wurde eine perkutan transhepatische Cholangiographie durchgeführt. Ein flexibler Führungsdraht (Terumo guidewire, Terumo Corporation, Tokyo, Japan) wurde durch die intrahepatischen Gallengänge zum Ductus hepaticus communis in den Ductus choledochus über die Gallengangsstenose in das Duodenum bzw. Jejunum geführt. Nach Einbringung eines 5F Katheters in den Gallengang wurde der flexible Führungsdraht entfernt und durch einen steifen Führungsdraht (Lunderquist wire with a flexible Tipp, 90cm, 35in, William Cook Europe, Bjaevershov, Denmark) ersetzt. Darauf folgte eine Bougierung oder Dilatation der Stenose. Nach erfolgreicher Dilatation wurde eine temporäre 8,3 French Ring-Lunderquist Gallengangsdrainage eingeführt, die mit einem Pigtail-Ende sowie 32 Seitenlöchern versehen ist (William Cook Europe, Bjaevershov, Denmark). Eine weitere Bougierung der Stenose wurde nach $3,7 \pm 1,8$ Tagen durchgeführt. Nach ausreichender Dilatation bzw. Bougierung wurde der Versuch unternommen zumindest eine 16F Yamakawa Drainage (Pflugbeil, Zorneding, Germany) einzusetzen. Dabei betrug der größtmögliche Durchmesser der Drainage in dieser Studie $16 \pm 1,6F$ [14F(n=3), 16F(n=5), 18F(n=3)]. Um eine Okklusion der Drainage möglichst zu verhindern, wurde sie täglich mehrmals mit Kochsalzlösung gespült. Routinemäßig wurde die Prothese im Intervall von ca. 3 Monaten ausgewechselt. Bei Fieber und Ikterus sowie einer Leckage der Drainage wurde diese zum frühest möglichen Zeitpunkt ausgetauscht.

3.9 Rendezvous-Technik

Bei Patienten (n=2), die primär mittels perkutan transhepatischer Gallengangsdrainage therapiert wurden, eine erfolgreiche Anlage einer endoskopischen Gallengangsdrainage aber nicht möglich war, wurde im Therapieverlauf eine sogenannte Rendezvous-Technik angewendet, um eine erfolgreiche Implantation und somit einen suffizienten Abfluss im Gallengangssystem zu gewährleisten. Es handelt sich hierbei um ein kombiniertes perkutan-transpapilläres Verfahren zur Einlage großlumiger Endoprothesen bei endoskopisch schwierig zugänglichem Gallengangssystem. Bei diesem Verfahren wird die Papille zwar mittels Endoskop erreicht, der Gallengang kann jedoch nicht sondiert werden. Zur Lösung dieses Problems kann auf perkutan-transhepatischem Wege ein Führungsdraht durch das Gallengangssystem und über die Papille unter Röntgenkontrolle in das Duodenum vorgeschoben werden. Mittels des peroral liegenden Endoskopes wird dieser Führungsdraht gefasst und ermöglicht damit die Einführung des Papillotoms. Diese Technik gewährleistet nicht nur den erfolgreichen Zugang des Gallengangssystems von peroral, sondern ermöglicht auch eine gesicherte Position des Papillotoms innerhalb der Papilla Vateri.

3.10 Langzeitverlaufsbeobachtung während der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie

Während der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie wurde die Stenose bei jedem routinemäßigen Stentwechsel im Intervall von ca. 3 Monaten mittels Cholangiogramm dargestellt, um Therapieerfolg und Notwendigkeit einer weiteren Stentplatzierung zu überprüfen. Hierfür wurde der Grad der Stenose sowie das Abflussverhalten des Kontrastmittels beurteilt. Dadurch konnten die Kriterien zur Entfernung des Stents erfasst und eine Entscheidung über die Fortführung oder der Entschluss zu einem Auslassversuch getroffen werden.

Zeigte das Cholangiogramm keine relevante Stenose mehr sowie einen ausreichenden Kontrastmittelabfluss aus dem Gallengangssystem, konnte die Endoprothese entfernt

werden. War dies nicht der Fall, wurde bei diesen Patienten eine neue Gallengangsdrainage platziert. Darüber hinaus wurden Laborparameter (Bilirubin, alkalische Phosphatase, γ -Glutamyltransferase, Leukozytenzahl) erfasst und ein transabdomineller Ultraschall durchgeführt. Diese Untersuchungen sicherten in Zusammenschau mit den vor der ersten Therapie durchgeführten Untersuchungen den Therapieerfolg. Des Weiteren wurden alle Patienten auf relevante klinische Parameter wie Fieber, Ikterus, Juckreiz und Schmerzen untersucht. Mit diesem Vorgehen war eine lückenlose Darstellung des Therapieverlaufs der Gallengangsdrainage sowie die Notwendigkeit derselben möglich.

3.11 Langzeitverlaufsbeobachtung nach endoskopischer und/oder perkutan transhepatischer Therapie

In einem zeitlichen Intervall von 3 bis 12 Monaten nach erfolgreich abgeschlossener endoskopischer und/oder perkutan transhepatischer Gallengangsdrainage wurden alle Studienpatienten erneut untersucht. In diesen ambulanten Nachkontrollen konnte der Therapieerfolg durch abdominellen Ultraschall, Laborparameter und klinischer Untersuchung gesichert werden. Alle Patienten, die Anzeichen einer Restenose zeigten, wurden erneut der ERCP- und/oder PTCD-Therapie zugeführt und somit in die Gruppe der Restenosen bzw. der Gruppe mit sekundärem Erfolg zugeordnet. Mittels dieses Vorgehens konnte ein sehr langes Zeitintervall zwischen erfolgreich abgeschlossener Stenttherapie und dem Zeitpunkt der Datenerfassung untersucht und eine aussagekräftige Langzeitverlaufsbeobachtung gewährleistet werden.

3.12 Definition des therapeutischen Erfolges

Die erfolgreiche Entfernung der Gallengangsdrainage sowie normale klinische, laborchemische und sonographische Tests am Ende der Datenerfassung wurden als therapeutischer Erfolg eingestuft. Auch Patienten mit rekurrenten Stenosen und mehreren Auslassversuchen, bei denen aber schlussendlich die Gallengangsdrainage

erfolgreich entfernt werden konnte, wurden als therapeutischer Erfolg gewertet. Alle Patienten, die sich noch während der Datenerfassung in laufender ERCP/PTCD-Therapie befanden, wurden als „noch in Behandlung befindlich“ eingestuft. Diese Patientengruppe wurde weiter in die Subgruppen mit einer anhaltenden Therapiedauer von unter oder über 12 Monaten eingeteilt. Der Wechsel von endoskopischer bzw. perkutan transhepatischer Therapie zu einer operativen Intervention wurde als Behandlungsmisserfolg betrachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

In der vorliegenden Arbeit wurde die endoskopische und/oder perkutan transhepatische Therapie bei 47 Patienten mit benigner Gallengangsstenose nach orthotoper Lebertransplantation evaluiert. Die Patienten, die in dieser Arbeit analysiert wurden, hatten vor der initialen endoskopischen Therapie folgende Charakteristika: Alter $49,4 \pm 11,5$, Bilirubin $4,1 \pm 6,2$ mg/dl, alkalische Phosphatase 335 ± 273 U/L, γ -Glutamyltransferase 303 ± 370 U/L und Leukozyten $10,3 \pm 6,9$ G/L. Die Baseline-Charakteristika der Patienten vor initialer endoskopischer Therapie zeigt Tabelle 5. Die Diagnosen bzw. die Ursachen der in dieser Arbeit erfassten Patienten, die letztendlich zur Lebertransplantation geführt haben, sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 5. Patientencharakteristika und Laborparameter vor initialer Therapie

Patientencharakteristika		Standard- werte	Einheit
Anzahl der Patienten	47		
Geschlecht	männlich:	28	
	weiblich:	19	
Alter	$49,4 \pm 11,5$		
Bilirubin	$4,1 \pm 6,2$	< 1,2	mg/dl
Alkalische Phosphatase	335 ± 273	40 - 120	U/l
γ -Glutamyltransferase	303 ± 370	< 66	U/l
Aspartat-Aminotransferase	96 ± 132	10 - 50	U/l
Alanin-Aminotransferase	148 ± 188	10 - 50	U/l
Leukozyten	$10,3 \pm 6,9$	4 - 9	G/l

Tabelle 6. Ursachen der Lebertransplantation

Diagnosen	Anzahl der Patienten	%
Caroli-Syndrom	1	2,1
Hepatozelluläres Karzinom	2	4,3
Hepatitis B + C	2	4,3
Alpha-1-Antitrypsinmangel	2	4,3
Intoxikation	2	4,3
Primär biliäre Zirrhose	3	6,4
Hepatitis B	4	8,5
Hepatitis C	5	10,6
Primär sklerosierende Cholangitis	5	10,6
kryptogene Leberzirrhose	9	19,1
Alkoholtoxische Zirrhose	12	25,5
gesamt	47	100%

4.2 Klinische Präsentation

Die Patienten präsentierten sich bei Diagnosestellung der Gallengangsstenose mit Ikterus (n = 21), Fieber (n = 16), Juckreiz (n = 5) und Oberbauchschmerzen (n = 5) (Abbildung 4). Dadurch wurde der Verdacht auf eine Abflussbehinderung im Gallengangssystem gestellt und die Diagnose einer Striktur der Gallenwege durch sonographische Untersuchungen, durch eine Magnetresonanzcholangiographie, eine kontrastmittelverstärkte Computertomographie oder durch endoskopische und/oder perkutane transhepatische interventionelle Untersuchungen gesichert.

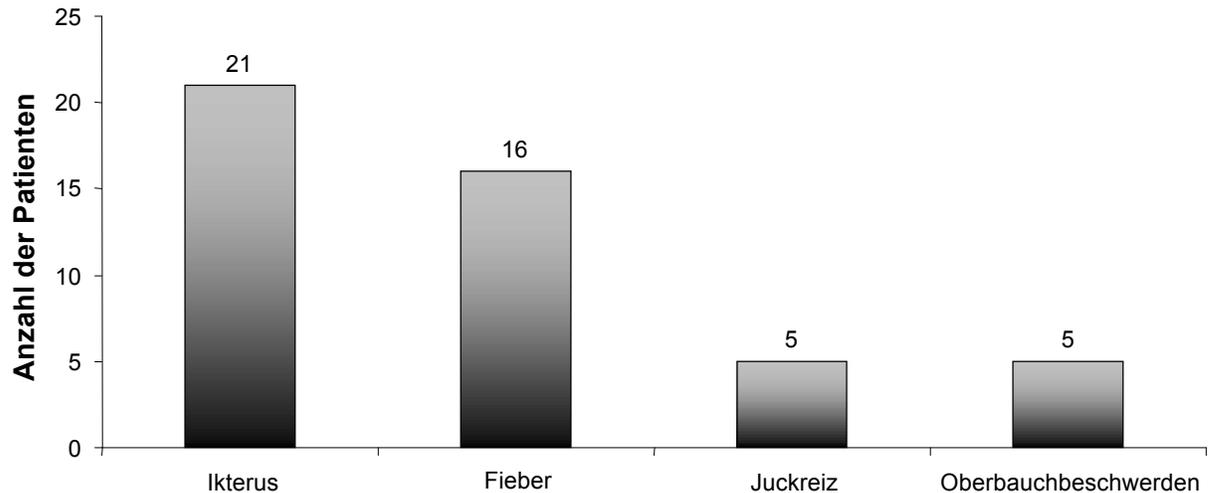


Abbildung 4. Initiale klinische Präsentation

Mittel der ersten Wahl war die Darstellung der Gallengangsstenosen mittels Kontrastmittel während der endoskopisch retrograden Cholangiographie oder der perkutan transhepatischen Cholangiographie. Bei unklaren Fällen bzw. einem Screening bei Verdacht auf eine Gallengangsstenose bei Patienten mit nur milder klinischer Symptomatik und diskreten laborchemischen Veränderungen wurden weitere bildgebende Untersuchungen, wie oben erwähnt, durchgeführt.

Die Lokalisation der Gallengangsstenose wurde unterteilt in Anastomosenstenosen ($n = 29$), Nicht-Anastomosenstenosen ($n = 14$) und Stenosen der biliodigestiven Anastomose ($n = 4$). Diese Unterteilung ermöglichte eine Analyse der Therapiedauer in Abhängigkeit der Anastomosenlokalisierung.

4.3 Zeitraum zwischen der Lebertransplantation und der klinisch relevanten Gallengangsstenose

Abbildung 5 zeigt die Dauer von der Lebertransplantation bis zur initialen Stenttherapie, aufgeteilt in die jeweiligen Gruppen der Anastomosenstenosen, Nicht-Anastomosenstenosen und biliodigestiven Anastomosenstenosen. Der mediane Zeitraum zwischen der Lebertransplantation und dem Auftreten der Gallengangsstenose lag bei 3,1 (Range 0,1-75) Monaten in der Gruppe der Anastomosenstenosen, 3,5 (Range 0,3-32) Monaten in der Gruppe der Nicht-Anastomosenstenosen und 16 (Range 0,8-92) Monaten in der biliodigestiven Anastomosenstenosegruppe. Das zeitliche Intervall zwischen der Patientengruppe mit Anastomosenstenosen und Nicht-Anastomosenstenosen im Hinblick auf das initiale Auftreten der Gallengangsstenose war nicht signifikant. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Gruppe der biliodigestiven Anastomosenstenosen wurde keine statistische Auswertung vorgenommen.

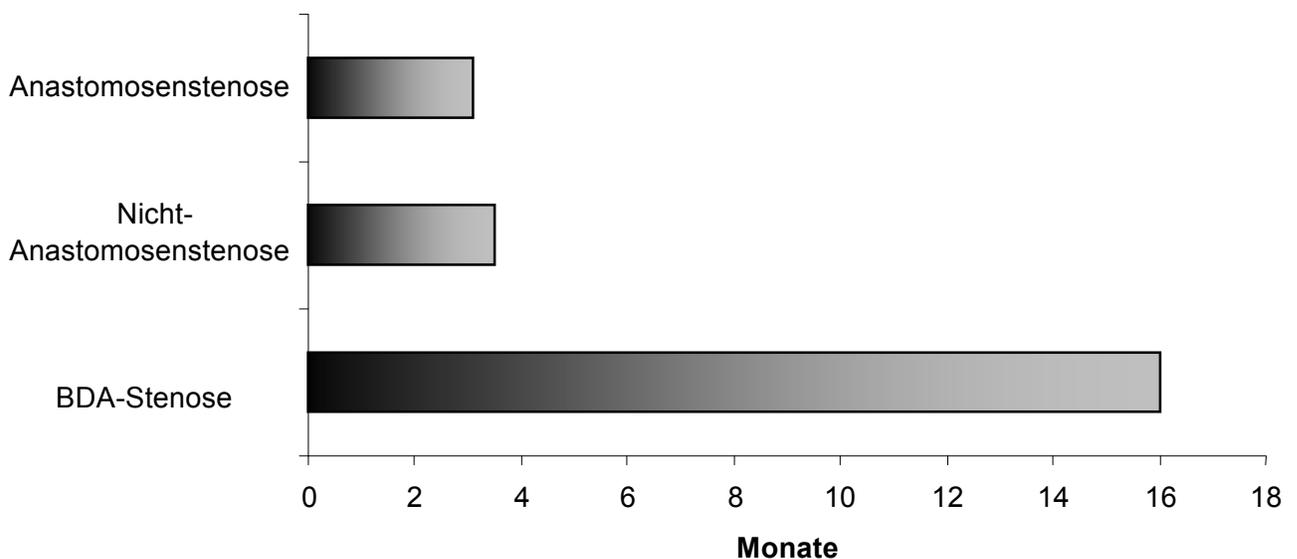


Abbildung 5. Dauer von der Lebertransplantation bis zur initialen Stenttherapie

Tabelle 7 verdeutlicht, dass die Zeitspanne zwischen der Lebertransplantation und dem initialen Auftreten der Gallengangsobstruktion, den Therapieerfolg in den jeweiligen Gruppen nicht beeinflusst.

Tabelle 7. Intervall zwischen der Lebertransplantation und der initialen Stenose in Bezug auf den therapeutischen Erfolg

	n	Zeitspanne zwischen LTx und initialer Stenose	Therapeutischer Erfolg
Anastomosenstenose	29	3,1 (0,1 – 75)	23
Therapiedauer (Monate)			9 (1 – 83)
Follow-up (Monate)			55 (2 – 142)
Nicht-Anastomosenstenose	14	3,5 (0,3 – 32)	12
Therapiedauer (Monate)			11 (1 – 89)
Follow-up (Monate)			81 (10 – 189)
Biliodigestive Anastomosentense	4	16 (0,8 – 92)	3
Therapiedauer (Monate)			10 (4 – 14)
Follow-up (Monate)			69 (4 – 173)

4.4 Behandlungsalgorithmus

Vom gesamten Patientenkollektiv (n=47) wurden initial 36 Patienten mittels transpapillärer Endoprothese via ERC behandelt. Die restlichen 11 Patienten wurden initial mit einer perkutan transhepatischen Gallengangsdrainage via PTC versorgt. Bei 2 Patienten aus dieser Gruppe musste im Anschluss eine Rendezvous-Technik angewendet werden, um das Einbringen der Gallengangsdrainage zu ermöglichen. Danach wurde der größtmögliche Polyethylenstent eingebracht, um die Gallengangsstenose zu überbrücken. Bei allen Patienten, bei denen primär nur die Platzierung eines 7F Stents möglich war, wurde die Stenose in einer weiteren ERC dilatiert. War die Stenose transpapillär nicht erreichbar wurde eine perkutan transhepatische Therapie angestrebt (n=7). Bei Patienten mit Roux-Y-Hepaticojejunostomie (n=4) wurde die PTCD-Therapie als Methode der ersten Wahl durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 580 endoskopische bzw. perkutan transhepatische Interventionen zur Diagnostik und/oder Therapie der Strikturen der

Gallenwege erfasst. Bei 36 der 47 Patienten wurde initial oder im Laufe der Stenttherapie eine Dilatation und/oder eine Bougierung durchgeführt, um die Strikturen des Gallengangs aufzudehnen und um erfolgreich eine Endoprothese implantieren zu können. Des Weiteren musste bei 33 Patienten, die mittels endoskopisch retrograder Cholangiodrainage behandelt wurden, eine endoskopisch papilläre Sphinkterotomie vorgenommen werden. Mit diesem Vorgehen konnte bei allen Patienten eine Therapie bzw. das Erreichen der Gallengangsstenose und das Einbringen einer Gallengangsdrainage erfolgreich gewährleistet werden. Somit lag die technische Erfolgsquote bei 100%. In Abbildung 6 wird die Aufteilung der Patienten in den jeweiligen Behandlungsalgorithmus in Abhängigkeit der gewählten Therapieform dargestellt.

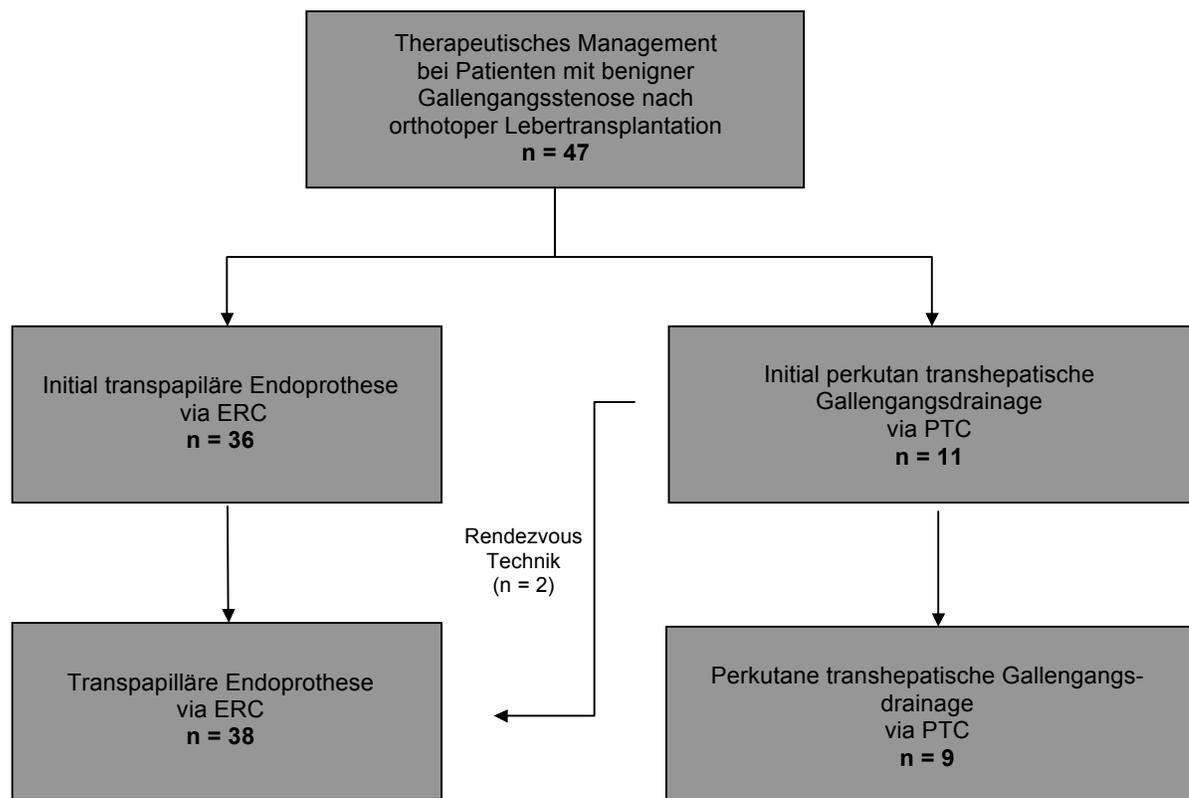


Abbildung 6. Behandlungsalgorithmus

4.5 Therapieerfolg in Abhängigkeit der Gallengangsrekonstruktion

Um nicht nur die Langzeitergebnisse der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie evaluieren zu können, sondern auch eine Aussage über die Abhängigkeit der Stenoseart bzw. der Lokalisation der Stenose treffen zu können, wurden die Patienten je nach Art der Gallengangsstenose sowie dessen Lokalisation in 3 Hauptgruppen aufgeteilt. Unterschieden wurden Stenosen, die sich direkt an der operativ angelegten Gallengangsanastomose entwickelten sowie Stenosen, die in keinerlei Verhältnis zur angelegten Gallengangsanastomose standen. Des Weiteren wurden alle Patienten, die bei der Lebertransplantation primär mit einer Choledochojejunostomie (BDA) versorgt wurden, in eine separate Gruppe eingeteilt. Mithilfe dieser Gruppeneinteilung konnte ein Therapieerfolg auch in Abhängigkeit der Lokalisation der Stenose untersucht und auf Signifikanz geprüft werden. Abbildung 7 verdeutlicht den Studienalgorithmus mit Berücksichtigung der Lokalisation der Gallengangsstenose und der noch in Behandlung befindlichen Patienten zum Zeitpunkt der Datenerfassung. In dieser Abbildung wird keine Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Erfolg gemacht, sondern fasst allgemein die Patientenzahl zum Ende der Datenerfassung in den jeweiligen Stenosegruppen sowie deren Behandlungserfolg zusammen.

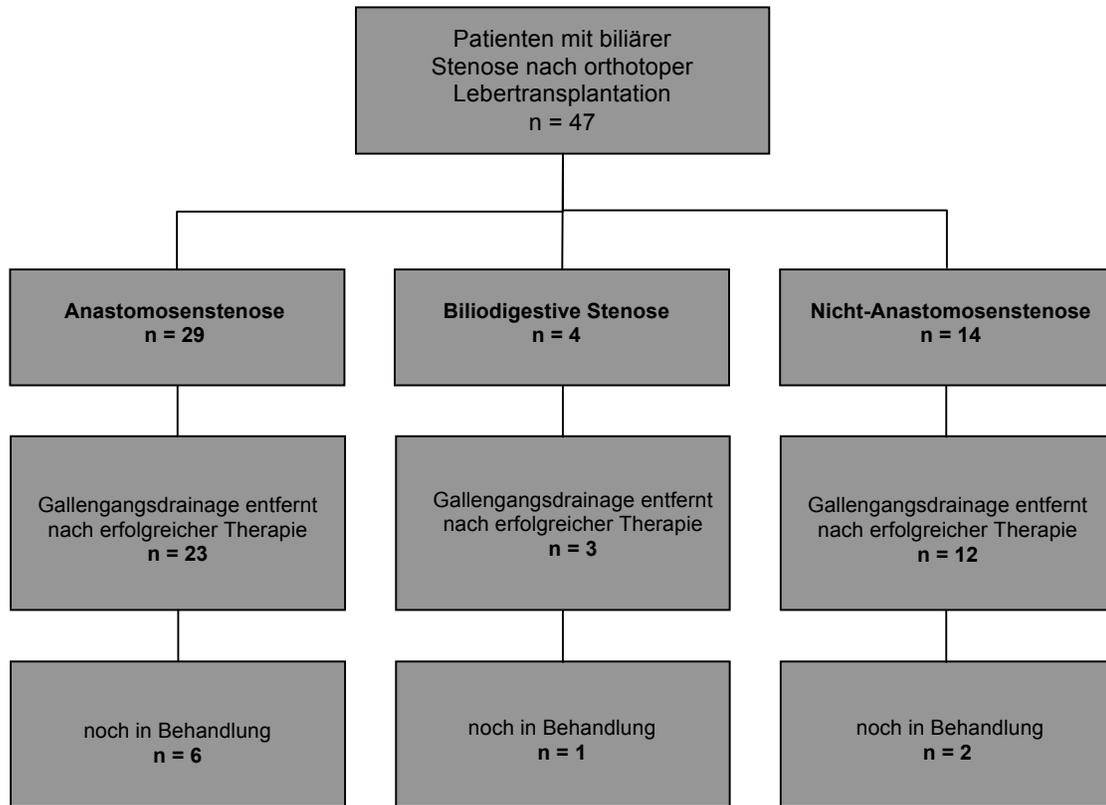


Abbildung 7. Stenoselokalisierung

Von 43 Patienten mit primär angelegter Choledochocholedochostomie wurde bei 12 Patienten eine End-zu-End-, bei 7 Patienten eine End-zu-Seit- und bei 24 Patienten eine Seit-zu-Seit-Rekonstruktion durchgeführt. Die restlichen 4 Patienten wurden bei der Gallengangsrekonstruktion bei der Lebertransplantation primär mit einer biliodigestiven Anastomose versorgt (Abb.8).

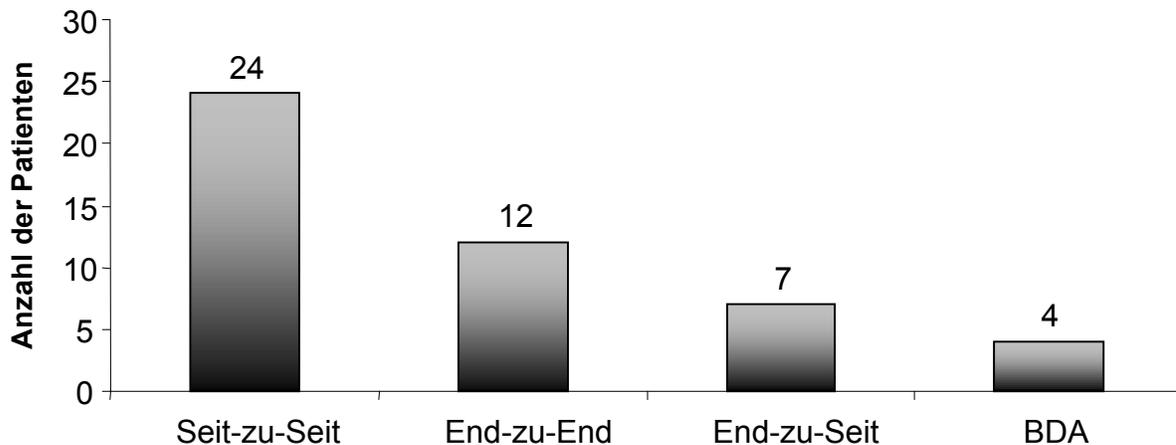


Abbildung 8. Art der choledochocholedochalen Gallengangsrekonstruktion

Durch weitere Untergliederung dieser Hauptgruppen konnte eine Aussage über primären oder sekundären Therapieerfolg im Langzeitverlauf gemacht werden. Patienten, die sich während der Datenerhebung noch in Therapie befanden, wurden eingeteilt in eine Gruppe mit einer Therapiedauer länger 12 Monate sowie eine Therapiedauer kürzer 12 Monate zum Zeitpunkt der Datenerhebung (Tabelle 8). Diese Einteilung erschien nach Auswertung der Daten des Langzeitverlaufes sinnvoll, da viele Patienten, die zum primären Erfolg gezählt wurden, eine lange Stenttherapie benötigten und somit über Patienten, die bei der Datenerfassung noch in Behandlung waren keine klare Aussage über primären oder sekundären Erfolg der Therapie gemacht werden konnte.

Mit primärem Erfolg wurden 29 Patienten behandelt. Bei 9 Patienten musste die Therapie nach einem oder mehreren Auslassversuchen fortgeführt werden. Diese Patienten wurden in die Gruppe des sekundären Erfolgs eingegliedert. Am Ende der Datenerfassung befanden sich 9 Patienten in endsokopischer und/oder perkutan transhepatischer Therapie. Davon befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerfassung 8 Patienten seit mehr als 12 Monaten und 1 Patient seit weniger als 12 Monaten in Therapie.

In der Gruppe der Anastomosenstenosen wurden 18 Patienten mit primärem Erfolg und 5 Patienten mit sekundärem Erfolg behandelt. Eine Therapiedauer von weniger als 12 Monaten zum Zeitpunkt der Datenerhebung wies 1 Patient auf. Die restlichen 5 Patienten waren länger als 12 Monate bei Erhebung in Behandlung (Abb. 9).

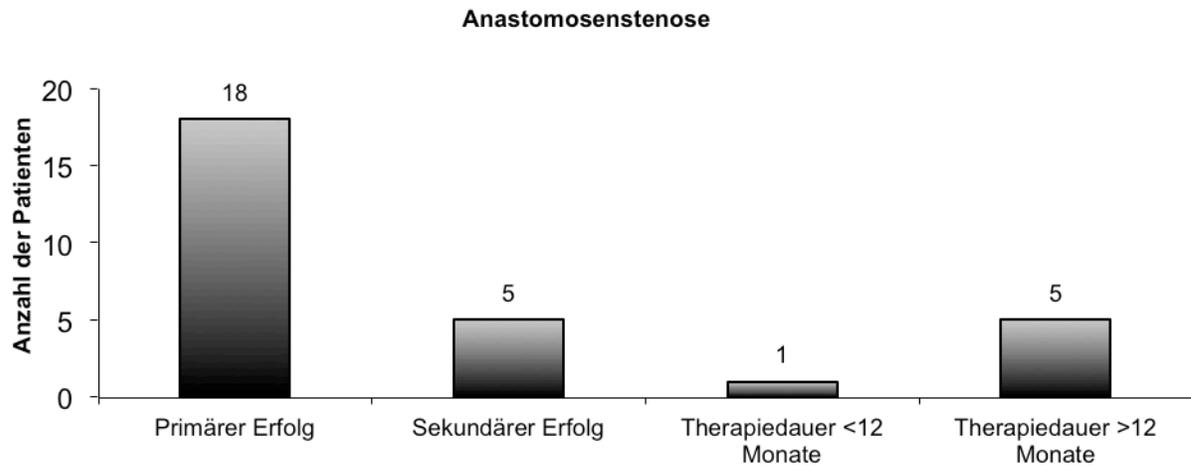


Abbildung 9. Therapieerfolg der Anastomosenstenosen

In der Gruppe der Nicht-Anastomosenstenosen schlossen 8 Patienten die Therapie mit primärem Erfolg und 4 Patienten mit sekundärem Erfolg ab. Die restlichen 2 Patienten waren bei Datenerfassung länger als 12 Monate in Behandlung (Abb. 10).

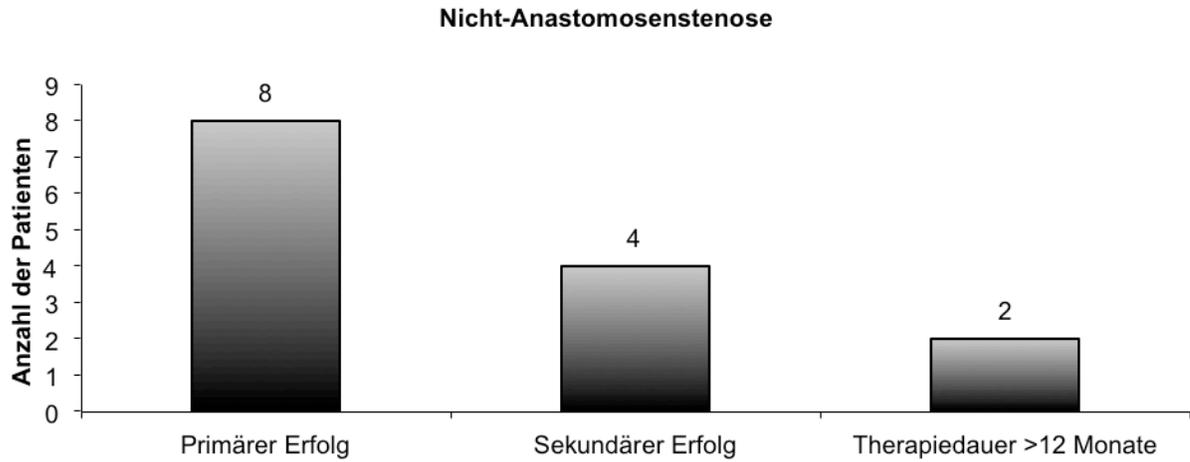


Abbildung 10. Therapieerfolg der Nicht-Anastomosenstenosen

Die restlichen 3 der 4 Patienten, die primär mit einer biliodigestiven Anastomose versorgt wurden, konnten mit primärem Erfolg behandelt werden. Ein Patient befand sich seit mehr als 12 Monaten in Behandlung zum Zeitpunkt der Datenerfassung (Abb. 11).

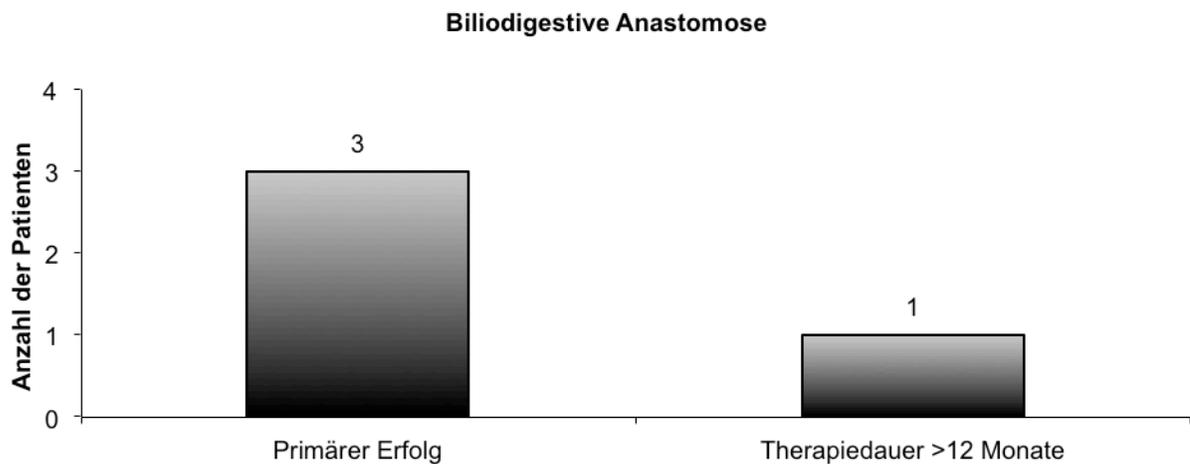
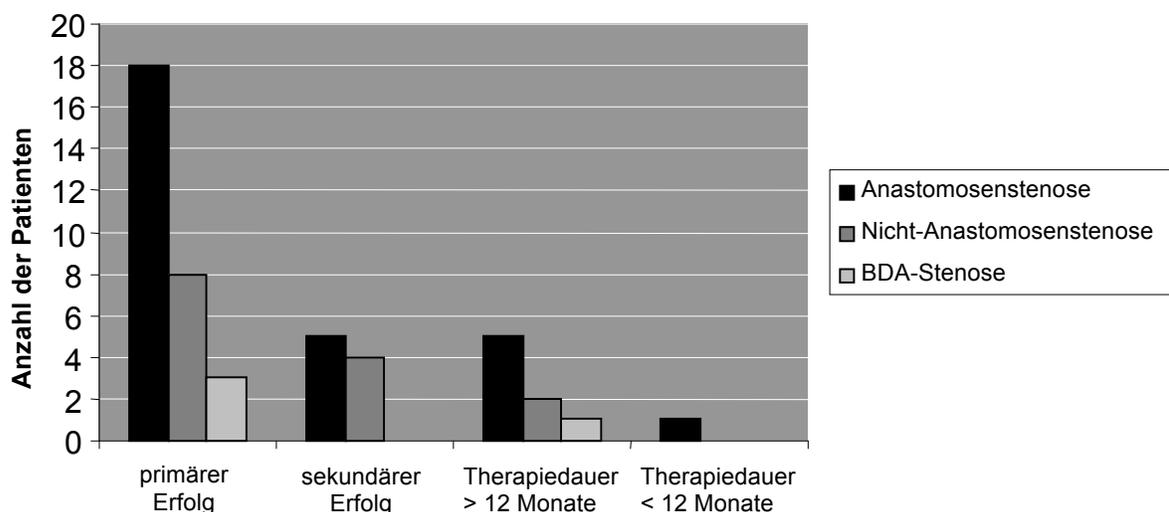


Abbildung 11. Therapieerfolg der biliodigestiven Anastomosen

Tabelle 8 verdeutlicht zusammenfassend die Anzahl der Patienten in Abhängigkeit der jeweiligen Anastomosenart und des jeweiligen Therapieerfolges.

Tabelle 8. Anzahl der Patienten in Abhängigkeit der Anastomosenart und des Therapieerfolges



4.6 Komplikationen der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie

Während der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie konnten bei 18 der 47 behandelten Patienten leichte bis mittelgradige Komplikationen erfasst werden. Dabei handelte es sich in 5 Fällen um leichte Blutungen nach der endoskopischen Papillotomie, die sich im Verlauf der Untersuchung selbst limitierten. Ein leichter Fieberanstieg nach der endoskopischen Intervention zeigte sich bei 3 Patienten und konnte durch konventionelle Antibiotikatherapie behandelt werden. Eine Dislokation oder Okklusion der Gallengangsdrainage ereignete sich bei weiteren 4 Patienten, die kurz nach der endoskopischen Stentimplantation steigende Laborparameter zeigten. Diese Patienten konnten durch zeitnahes Auswechseln der Drainage erfolgreich therapiert werden. Eine Patientin erlitt nach endoskopischer

Therapie eine leichte Pankreatitis, die konservativ erfolgreich kuriert werden konnte. Bei 9 Patienten wurden im Laufe der Therapie Leberabszesse und/oder Biliome diagnostiziert. Diese konnten jedoch erfolgreich während der laufenden Stenostherapie drainiert und zur Ausheilung bzw. im Falle der Biliome zur Rückbildung gebracht werden. Eine Sludge oder Steinentfernung aus den Gallenwegen wurde im gesamten Therapiealgorithmus bei 11 Patienten nötig. Insgesamt ereigneten sich keine schwerwiegenden, den Patienten vital bedrohenden, Komplikationen.

4.7 Dauer der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie

Die Dauer der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie belief sich jeweils im Median auf 9, 11 und 10 Monate bei Patienten mit Anastomosenstenose, Nicht-Anastomosenstenose und biliodigestiver Anastomosenstenose (Abb. 12).

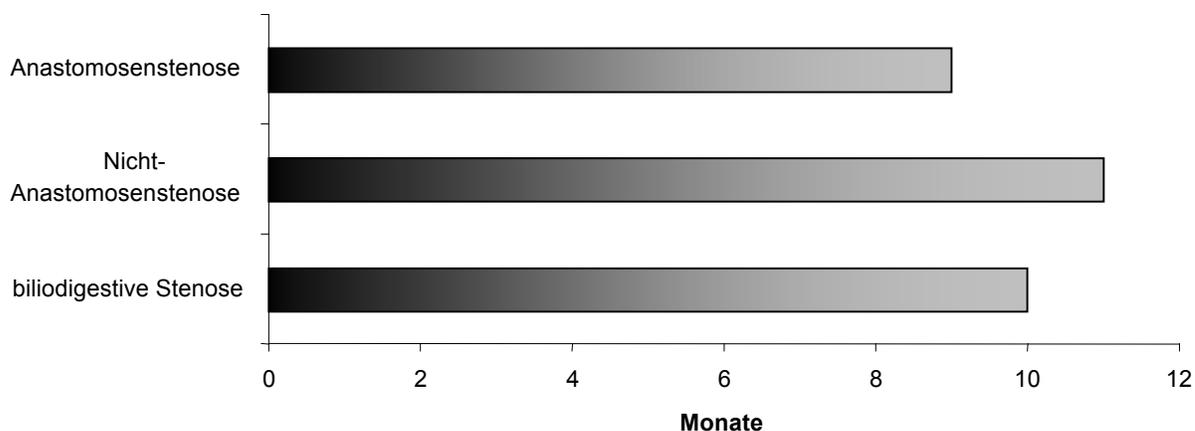


Abbildung 12. Mediane Therapiedauer in Abhängigkeit der Stenosenlokalisation

Insgesamt 9 der 47 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch in endoskopischer und/oder perkutan transhepatischer Therapie. Abbildung 13 zeigt den Verlauf von jeweils 24 und 12 erfolgreich therapierten Patienten mit Anastomosenstenose und Patienten mit Nicht-Anastomosenstenose anhand einer Kaplan-Meier Kurve. Die mediane Therapiedauer zeigte keinen signifikanten

Unterschied zwischen Patienten mit Anastomosenstenose und Nicht-Anastomosenstenose ($p = 0,165$). Wegen der geringen Zahl der Patienten ($n = 4$) in der Gruppe mit biliodigestiver Anastomosenstenose wurde keine statistische Analyse durchgeführt. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass die mediane Therapiedauer der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie einer Gallengangsstenose nach orthotoper Lebertransplantation unabhängig von der Stenoseart ist.

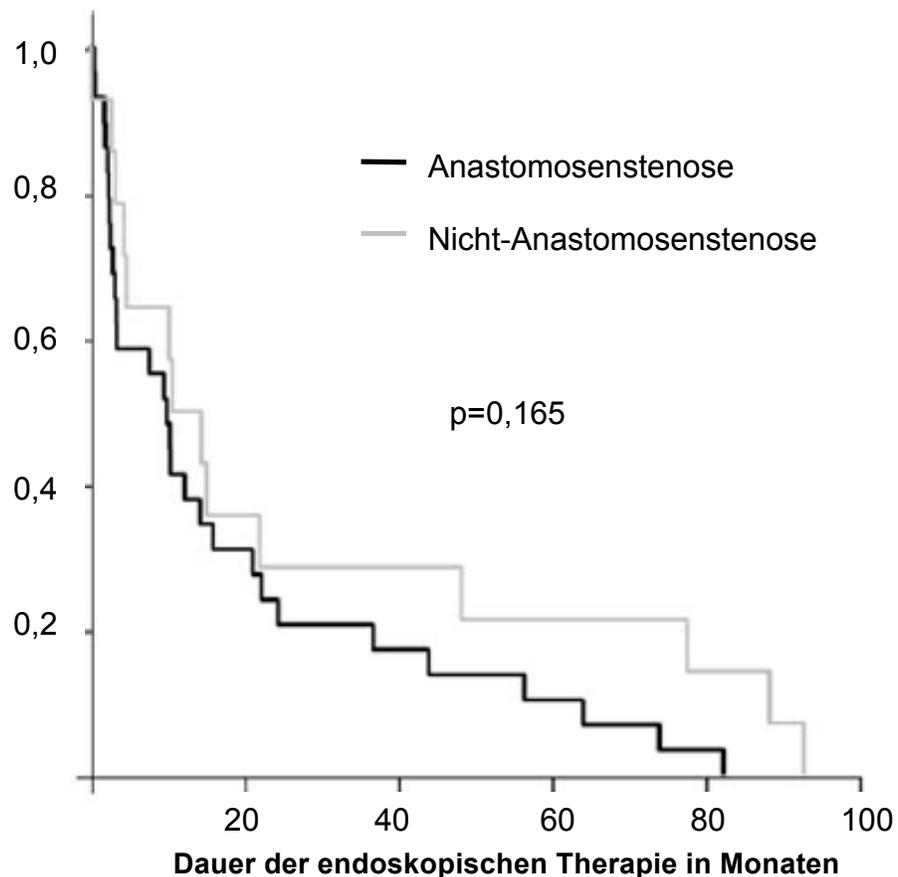


Abbildung 13. Kaplan-Meier Kurve der endoskopischen Therapiedauer

Patienten mit primärem Erfolg ($n=26$) in der Anastomosengruppe und der Nicht-Anastomosengruppe wiesen mit einer Therapiedauer im Median von jeweils 3,6 und 4,8 Monaten eine wesentlich geringere Therapiedauer auf als Patienten mit sekundärem Erfolg, bei welchen sich die Therapiedauer der Anastomosengruppe und Nicht-

Anastomosengruppe im Median auf jeweils 17,5 und 63,3 Monate belief (Abb. 14). Die nachfolgende Abbildung 14 verdeutlicht die unterschiedlich lange mediane Therapiedauer der einzelnen Gruppen.

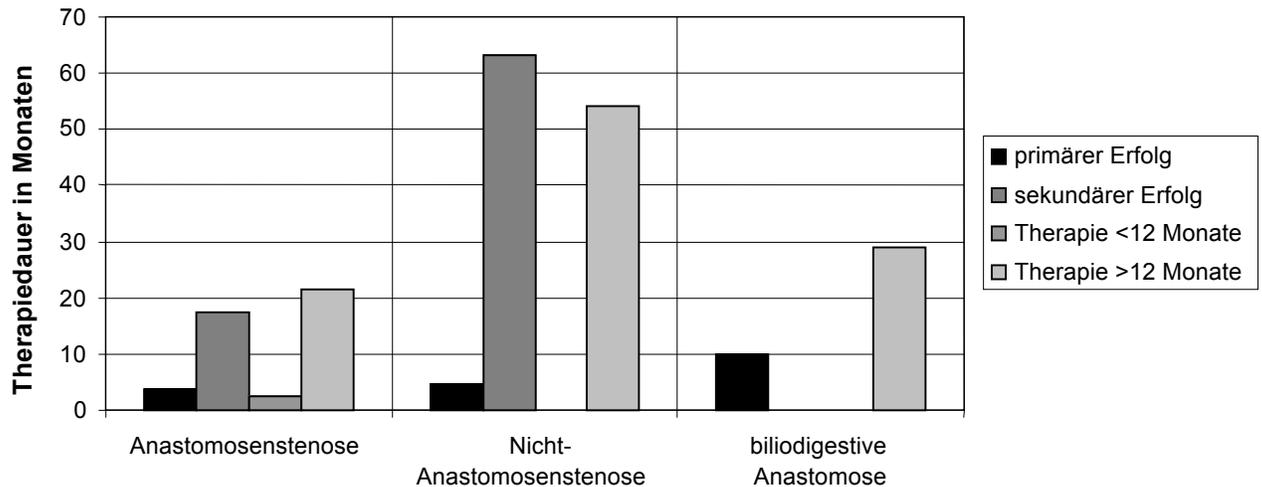


Abbildung 14. Mediane Therapiedauer in Abhängigkeit zum Stenostyp und Therapieerfolg

Um eine Beziehung der Zeitspanne zwischen der Lebertransplantation und dem initialen Auftreten der Gallengangsstriktur mit der nachfolgenden Therapiedauer herzustellen, wurden alle Patienten hinsichtlich dieses Zusammenhanges ausgewertet. Dabei zeigte sich bei allen Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung die endoskopische und/oder perkutan transhepatische Therapie erfolgreich beendet hatten, kein signifikanter Zusammenhang zwischen Auftreten der Stenose nach der Lebertransplantation und der nachfolgenden Therapiedauer.

4.8 Langzeitergebnisse

Insgesamt 23 der 29 Patienten in der Anastomosengruppe, 12 der 14 Patienten in der Nicht-Anastomosengruppe und 3 der 4 Patienten in der biliodigestiven Gruppe hatten die endoskopische und/oder perkutan transhepatische Therapie erfolgreich zum

Zeitpunkt der Datenaquisition beendet. Daraus ergibt sich eine Gesamterfolgsrate von 80, 86 und 75 Prozent innerhalb der jeweiligen Gruppe.

Während der medianen Nachbeobachtung von jeweils 53, 81 und 69 Monaten in der Anastomosengruppe, Nicht-Anastomosengruppe sowie der biliodigestiven Gruppe nach Entfernung der Gallengangsdrainage ergab sich klinisch, laborchemisch und sonographisch kein Hinweis auf eine Restenose.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung befanden sich noch 9 der 47 Patienten in Therapie. Davon 1 Patient mit einer Therapiedauer von weniger als 12 Monaten und 8 Patienten mit einer Therapiedauer von mehr als 12 Monaten. Die mediane Therapiedauer dieser 9 Patienten belief sich jeweils auf 21, 54 und 29 Monate in der Gruppe der Anastomosenstenose, der Gruppe der Nicht-Anastomosenstenose und der biliodigestiven Stenosegruppe.

Einen Überblick der Langzeitergebnisse sowie der Therapiedauer der Gallengangsdrainage bei Patienten mit Gallengangsstenose nach einer Lebertransplantation, die mit endoskopischer und/oder perkutaner transhepatischer Therapie behandelt wurden, zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9. Langzeitergebnisse in Abhängigkeit der Stenosenlokalisierung und der Erfolgsgruppe

	Primärer Erfolg	Sekundärer Erfolg	in Behandlung <12 Monate	in Behandlung >12 Monate
Anastomosenstenose	18	5	1	5
Therapiedauer (Monaten)	4 (0,8– 64)	18 (10 – 83)	2,6	21 (15 – 44)
Follow-up (Monaten)	59 (18 – 144)	25 (2 – 115)	-	-
Nicht-Anastomosenstenose	8	4	-	2
Therapiedauer (Monaten)	4,8 (0,4 – 15)	63 (22 – 89)	-	54,0 (15 – 93)
Follow-up (Monaten)	108 (14-189)	32 (10 – 69)	-	-
Biliodigestive Anastomosenstenose	3	-	-	1
Therapiedauer (Monaten)	10 (4 – 14)	-	-	29
Follow-up (Monaten)	69 (4 – 173)	-	-	-

Abbildung 15 zeigt Cholangiogramme einer 23-jährigen Patienten vor (A) und nach (C) erfolgreicher Therapie mittels endoskopisch retrograder Gallengangsdrainage einer Anastomosenstenose. Die Patientin wurde mithilfe einer Ballondilatation und nachfolgender Einlage einer Gallengangsendoprothese (B) über einen Zeitraum von 8 Monaten versorgt. Bild C demonstriert eine signifikante Besserung der Gallengangsstenose nach der endoskopischen Therapie. Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes zeigten sich keine Anzeichen einer Restenose.

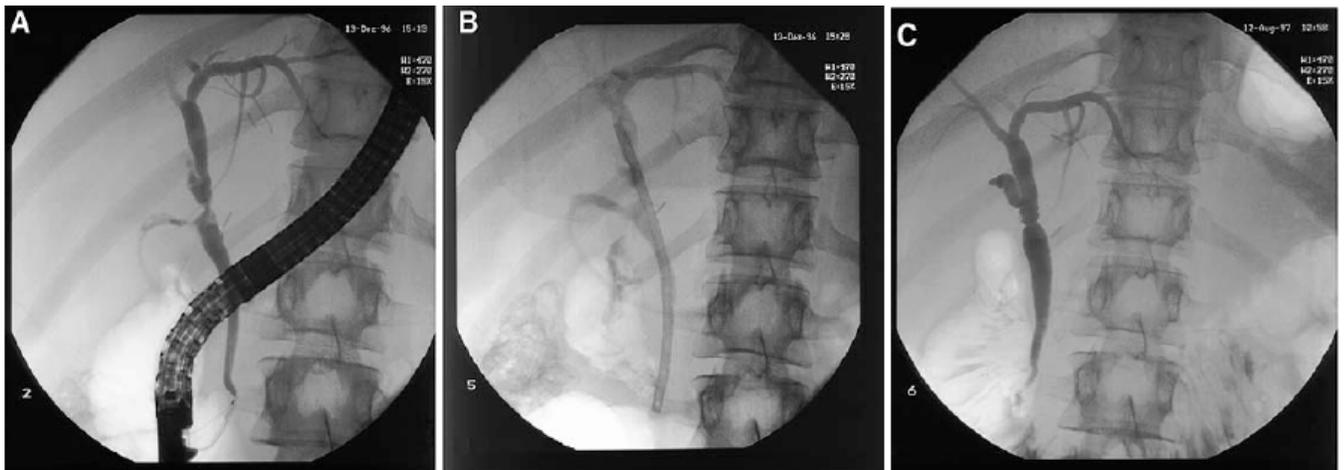


Abbildung 15. Cholangiogramme

Abbildung 16 stellt zusammenfassend in einer Übersicht die Studienergebnisse aufgegliedert in Lokalisation der Stenose, Therapiedauer, Langzeitbeobachtung und noch in Behandlung befindlicher Patienten dar.

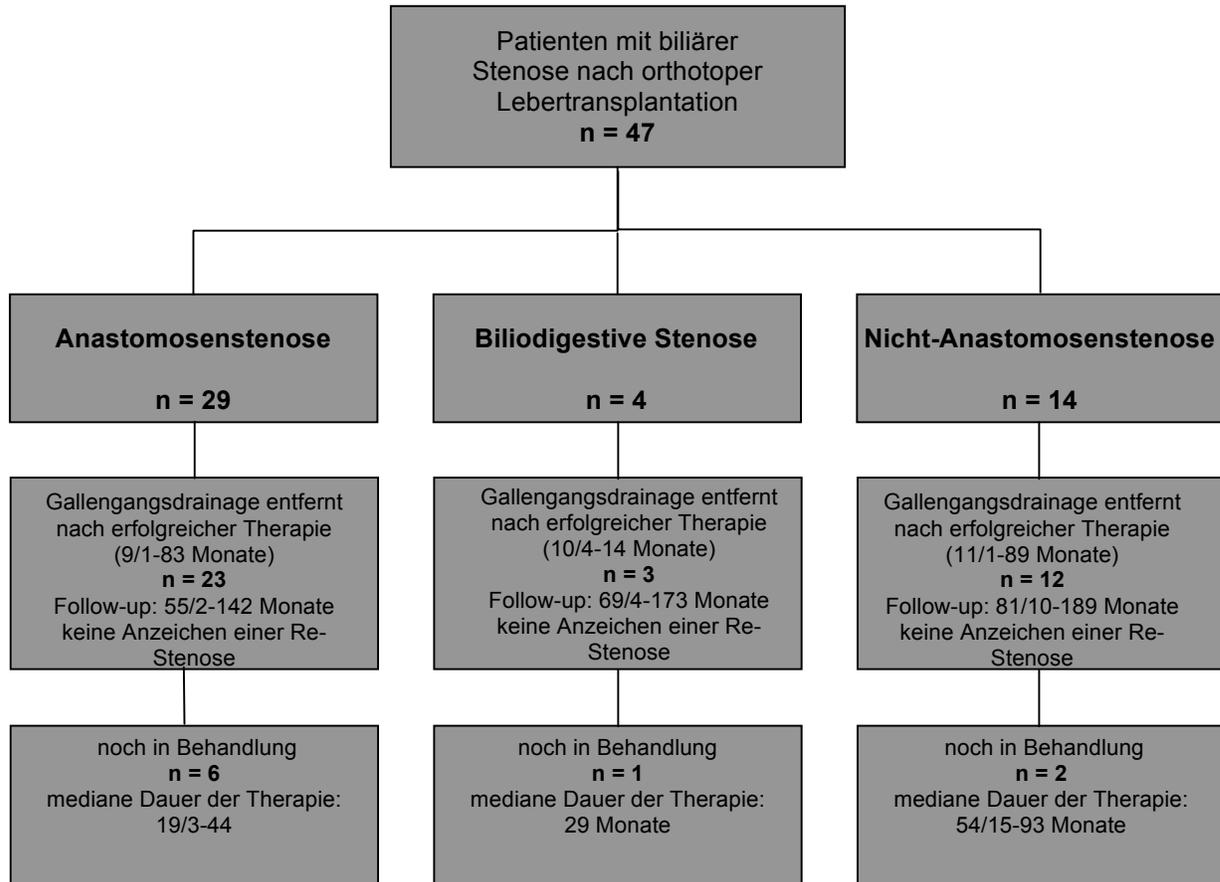


Abbildung 16. Studienergebnisse im Überblick

5 Diskussion

Die Behandlungsverfahren der endoskopisch retrograden sowie der perkutan transhepatischen Cholangiodrainage haben sich im therapeutischen Management bei postoperativen Gallengangsstenosen etabliert [92, 160]. In der Literatur finden sich viele Veröffentlichungen, die eine endoskopische und/oder perkutan transhepatische Therapie bei Patienten mit benigner Gallengangsstenose als eine effektive und sichere Behandlungsmethode deklarieren [11, 49, 96-97, 138, 168, 203]. Dennoch ist die Interpretation der vorliegenden Studien, die sich mit dem Management der biliären Komplikationen nach einer Lebertransplantation beschäftigen schwierig, da viele dieser Studien entweder ein sehr kleines Patientenkollektiv betrachten oder sich auf eine bestimmte Therapiemodalität beschränken [30, 109, 124, 154, 174, 214]. Somit variieren die Erfolgsraten der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie bei der Versorgung von Gallengangsstenosen und deren Drainage mittels Stentapplikation weit [96, 131, 156, 169, 187].

Schwerpunkt dieser Arbeit war es demgegenüber einen kompletten und umfangreichen Überblick der endoskopischen und perkutan transhepatischen Gallengangsdrainage bei Strikturen der Gallenwege nach orthotoper Lebertransplantation zu geben.

Gallengangsstenosen, die sich nach einer Lebertransplantation entwickeln, sind eine häufige Komplikation [7, 43, 45, 50, 54, 63, 116, 170, 178]. Nach Schrem et al. [167] führen Gallengangskomplikationen nach primärer Lebertransplantation in 0,5% der Fälle zum Tod des Patienten und in 4,1% der Fälle zum Verlust des Transplantates im gesamten Untersuchungszeitraum von 23 Jahren. Weitere große Studien bestätigen dabei das Ergebnis der führenden Ursache des Transplantatverlustes durch biliäre Komplikationen [27, 82, 135]. Dabei ereignen sich die meisten biliären Komplikationen in den ersten 12 Monaten nach primär erfolgreich durchgeführter orthotoper Lebertransplantation [130] und sind mit einer Mortalität von 0-19% und einer Retransplantationsrate von 6-12,5% assoziiert [85, 145]. Über den Behandlungsalgorithmus und die definitive Therapie dieser Komplikation wird in der Literatur

mannigfaltig diskutiert. Dies gründet einerseits darauf, dass eine Strikturen des Gallengangssystems nach iatrogenen Verletzungen zu den häufigsten postoperativen Komplikationen gehört [34, 61, 137], andererseits weil eine angemessene und erfolgversprechende Therapie weniger exakt festgelegt und in ihrem Langzeitverlauf in den meisten Studien nicht erfasst ist.

Das endoskopische und/oder perkutan transhepatische Management biliärer Strikturen nach orthotoper Lebertransplantation zeigt in der vorliegenden Arbeit einen guten therapeutischen Erfolg. Dies wurde nicht nur durch die fehlende therapeutische Mortalität und die geringe therapeutische Morbidität durch die beschriebenen endoskopischen und perkutan transhepatischen Verfahren bestätigt, sondern zeigte sich auch im Langzeitverlauf. Diese Nachbeobachtungszeitspanne belief sich bezogen auf alle erfassten Patienten dieser Arbeit im Durchschnitt auf insgesamt 4,7 Jahre und belegt damit nicht nur einen kurzfristigen Erfolg der dargestellten Therapieformen, sondern auch eine auf lange Sicht gesehene erfolgreiche Durchsetzung der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Verfahren bei Stenosen der Gallengänge nach orthotoper Lebertransplantation. Durch das homogene Patientenkollektiv, den langen Langzeitbeobachtungszeitraum, der exakten Erfassung von Ein- und Ausschlusskriterien, der im Vergleich zu anderen Studien relativ hohen Patientenzahl und der Differenzierung der Lokalisation sowie der Art der Gallengangsstenose konnte in dieser Arbeit ein umfassender Überblick der endoskopischen und perkutan transhepatischen Therapie bei Gallengangsstenosen nach orthotoper Lebertransplantation erstellt werden. Dabei schlossen alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerfassung die Therapie beendet hatten (n=38), die endoskopische und/oder perkutan transhepatische Drainagetherapie erfolgreich ab. In der Langzeitbeobachtung von durchschnittlich 5,8 Jahren in dieser Erfolgsgruppe zeigten sich keine Hinweise auf eine Restenose.

Die operative Revision stellt bei Strikturen der Gallenwege prinzipiell eine Therapieoption dar. Einst wurde die operative Versorgung bei benignen Gallengangsstenosen nach orthotoper Lebertransplantation bevorzugt [68, 100]. In den meisten Fällen wurden Stenosen im Bereich der operativ angelegten

Gallenganganastomose mittels Choledochojejunostomie mit Roux-Y-Rekonstruktion versorgt [100, 103, 183, 205]. Vallera et al. [197] zeigten in ihrer Übersichtsarbeit, dass nur die Hälfte aller Transplantationszentren in den USA Gallengangsstrikturen nach orthotoper Lebertransplantation mit endoskopischen Therapiealgorithmen behandeln. Assoziiert mit einer chirurgischen Intervention nach einer Lebertransplantation wird in verschiedenen Studien eine Morbidität von 11% bis 32% berichtet und Infektionen, pulmonale Komplikationen, Blutungen oder Fistelbildungen als Hauptursachen aufgeführt [61, 102, 119, 133, 136, 159, 168]. Die Mortalität durch eine operative Revision wird in weiteren Studien mit 2%-13% angegeben und erhöht sich bei Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose und portaler Hypertension auf bis zu 30% [61, 168, 191, 208-209]. Neben der Möglichkeit des chirurgischen Revisionsverfahrens werden deshalb immer häufiger interventionelle Verfahren, entweder über einen perkutan transhepatischen oder einen endoskopischen Zugang gewählt [91]. Diese Ergebnisse rechtfertigen die endoskopische und/oder perkutan transhepatische Therapie zur Behandlung von Gallengangskomplikationen nach einer Lebertransplantation und die Reservierung einer operativen Intervention im Falle eines Versagens der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie. In einer Studie von Kashyap et al. [91], in welcher die Ursachen der postoperativen Mortalität nach einer Lebertransplantation untersucht wurden, gibt es keinen allgemeingültigen Therapiealgorithmus zur definitiven Behandlung benigner Gallengangsstenosen nach einer erfolgreich durchgeführten Lebertransplantation. Die endoskopischen Verfahren galten in dieser Zeit als Ausnahme und wurden nur als eine alternative Therapieform im Gegensatz zur bevorzugten operativen Versorgung angesehen [139]. Kuo et al. [100] beschreiben eine signifikant bessere Prognose durch operative Verfahren zur Beseitigung einer Stenose des Gallengangssystems als durch interventionelle Verfahren der ERCP bzw. der PTCD. Dabei ist zu beachten, dass die Patienten dieser Studie nicht randomisiert wurden und eine operative Intervention bei allen früh aufgetretenen Gallengangsstenosen primär durchgeführt wurde. Die operative Versorgung, gleich welcher Art von Gallengangsstenosen, geht dabei aber -wie erwähnt- mit einer erheblichen Morbiditäts- und Mortalitätsrate einher [39]. Ein weiteres Problem der operativen Versorgung ist die hohe Rate an Restenosierungen von 10% - 40% nach operativer Intervention im Langzeitverlauf [17, 61, 133, 136, 141, 148, 166].

Desweiteren ist eine endoskopische Intervention nach operativer Revision in eine Choledochojejunostomie mit Roux-Y-Konfiguration technisch höchst anspruchsvoll oder gar unmöglich [3, 66]. Aufgrund der hohen Komplikationsrate der operativen Interventionen und dem meist multimorbiden Patientenkollektiv wurde das Interesse an der Entwicklung alternativer Verfahren geweckt [111]. Heutzutage sind endoskopische Verfahren (ERC[P]) und perkutan transhepatische Verfahren (PTCD) Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Abflussstörungen des Gallengangssystems [37, 75, 124, 155]. Eine operative Intervention wird immer seltener durchgeführt und meistens bei einer Transplantatabstoßung oder dem Misserfolg endoskopischer Verfahren angewendet [39, 100]. Gomez et al. [65] evaluierten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 70% bei notwendiger operativer Revision mittels choledochojejunaler Rekonstruktion und zeigten damit, dass die operative Intervention eine alternative Methode unter oben genannten Kriterien darstellt. Somit ist eine chirurgische Intervention bei Versagen der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie zu jeder Zeit und von der primär durchgeführten endoskopischen Therapie unabhängig durchführbar [37, 67]. Davids et al. [37] beschreiben gleiche Langzeiterfolgswahrscheinlichkeiten der operativen Intervention im Vergleich zu den endoskopischen Verfahren, heben aber hervor, dass eine endoskopische Therapie Mittel der ersten Wahl zur Versorgung postoperativer Gallengangsstenosen sein sollte. Ausnahmen beschreiben Pitt et al. [136] in einer 1989 publizierten Studie, in welcher ein Vergleich zwischen operativer Intervention und alleiniger Dilatation der Gallenwegsstenose analysiert wurde. Hierbei wird die operative Versorgung mittels Choledochojejunostomie mit Roux-Y-Rekonstruktion bei Stenosepersistenz oder vergeblicher Versuche die Strikturen der Gallenwege endoskopisch zu erreichen mit einer Erfolgsrate von 80-90% nach 1 Jahr bevorzugt. In dieser Studie wird ausschließlich die alleinige Dilatation ohne Stentimplantation mit einer Erfolgsrate von 55% angegeben und damit der Schluss gezogen, dass eine operative Intervention in den genannten Fällen zu bevorzugen ist. Durch die modernen endoskopischen Verfahren und Techniken ist es heute möglich fast jede Strikturen der Gallenwege erfolgreich mit einer Gallengangsdrainage zu versorgen, sodass Situationen, in welchen eine Stenose entweder nicht erreicht werden kann oder mittels Stentimplantation nicht versorgt werden konnte, selten geworden sind. Bei diesen endoskopischen Verfahren wird in der Regel eine oder mehrere Polyethylen-

endoprothesen über die Stenose des Gallengangs gelegt und diese in einem Intervall von ca. 3 Monaten routinemäßig ausgetauscht, um einer Okklusion und den damit einhergehenden Komplikationen zuvorzukommen [12, 49, 79]. Darüber hinaus kommen bei den endoskopischen Verfahren weitere Prozeduren wie Ballondilatation, eine Bougierung, die Platzierung einer nasobiliären Sonde sowie Verfahren zur Entfernung von Sludge oder Gallensteinen in Frage [77, 124, 214]. Ein weiterer entscheidender Vorteil der primären Anwendung endoskopischer Verfahren ist, dass eine nachfolgende operative Revision in jedem Falle möglich ist und die endoskopischen sowie perkutan transhepatischen Therapieverfahren keinen negativen Einfluss auf den Erfolg einer später durchgeführten operativen Versorgung haben [39].

Die Kombination dieser Verfahren im Rahmen der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie ermöglicht einen zuverlässigen und erfolgreichen Weg Strikturen des Gallengangssystems sicher zu diagnostizieren und mittels Implantation einer Gallengangsdrainage erfolgreich zu therapieren.

Viele Quellen in der Literatur beschäftigen sich mit dem Thema der alleinigen Dilatation einer Gallengangsstenose als Alternative zur Implantation einer Gallengangsdrainage. In einer Studie von Schwartz et al. [169] wurden bei der Implantation einer Gallengangsdrainage Erfolgsraten von 74% im Vergleich zu 41% bei alleiniger Dilatation beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wurde bei allen Patienten, bei welchen eine Stentimplantation primär nicht möglich war oder nur Stents mit geringem Durchmesser (7 French) initial eingesetzt werden konnten, mehrmalig dilatiert und/oder bougiert, um einen möglichst großlumigen Stent zu implantieren. Dieser Therapiealgorithmus wurde in vielen weiteren Studien gewählt und erreichte Erfolgsraten von 74% - 91% [60, 131, 156]. Zoepf et al. [226] vergleichen in einer Studie eine alleinige Dilatation mit einer Kombination einer Dilatation mit nachfolgender Implantation eines Gallengangsstents. Die initiale Erfolgsrate belief sich in der Gruppe der alleinigen Dilatation auf 89% und in der Gruppe der Kombination aus Dilatation und Stentimplantation auf 87%. Diese Ergebnisse zeigen, dass initial kein großer Unterschied des Therapieerfolges zu verzeichnen ist. Jedoch zeigt sich in der Langzeitbeobachtung eine rezidivierende Stenose in 62% der Fälle bei der alleinigen Dilatation und nur von 31% bei der

Kombinationstherapie. In der vorliegenden Studie wurde ein Algorithmus aus Dilatation der Strikturen und nachfolgender Implantation einer Gallengangsdrainage bevorzugt, da eine Dilatation ohne Stentimplantation, wie aus oben genannten Studien hervorgeht, nur einen kurzzeitigen Erfolg zeigte [169, 226]. Von 38 Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerfassung die endoskopische Therapie mit Erfolg abgeschlossen hatten, wurden 29 mit primärem Erfolg und 9 Patienten mit sekundärem Erfolg behandelt. Damit spiegeln die Ergebnisse von Zoepf et al. [226] in Bezug auf das Auftreten einer rekurrenten Stenose in der Gruppe der Kombinationstherapie in etwa das Ergebnis dieser Arbeit wieder, da in der vorliegenden Arbeit 23,7% der erfolgreich therapierten Patienten im Intervall des Auslassversuches eine rekurrente Stenose entwickelten. Alazmi et al. [2] evaluierten eine Rate an rekurrenten Stenosen nach zunächst erfolgreich durchgeführter endoskopischer Gallengangsdrainage von 18% beim Patientengesamtkollektiv. In dieser Studie sowie in der vorliegenden Arbeit wurden keine signifikanten Risikofaktoren für das Auftreten rekurrenter Gallengangsstenosen nach erfolgreicher endoskopischer oder perkutan transhepatischer Therapie mittels Dilatation und Stentimplantation gefunden.

Ein weiterer, viel diskutierter Punkt der endoskopischen Intervention bei Gallengangstrikturen nach orthotoper Lebertransplantation ist die Frage nach der Größe und der Anzahl der zu implantierenden Gallengangsendoprothesen. Nach den Ergebnissen von Thethy et al. [188] steigert die Implantation multipler Stents die Therapieerfolgsrate nicht. In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten mit dem größtmöglichen Stent versorgt sowie die multiple Einlage mehrerer Stents bevorzugt. Der durchschnittliche Durchmesser des initial platzierten Stents in Bezug auf alle Patienten betrug $9,3 \pm 1,7$ French. Der durchschnittliche Durchmesser der größten Stents, die nach weiterer Dilatation eingebracht wurden, betrug $10,4 \pm 1,1$ French [10F (n=21), 11,5F (n=13), 7F (n=2)]. Bei allen Patienten, bei denen primär nur die Platzierung eines 7 French Stents möglich war, wurde die Stenose wiederholt in den darauf folgenden Tagen dilatiert. Dabei wurden bei 27 Patienten multiple Stents implantiert, bei den restlichen 20 Patienten konnte durch einen einzelnen Stent ein gutes Ergebnis erzielt werden. Die exzellenten Ergebnisse der Gallengangsdrainage unterstützen dieses Vorgehen der Implantation des größtmöglichen Stents und dem Versuch multiple Stents zur

Überbrückung der Stenose zu implantieren. Dieses Vorgehen und die Langzeitergebnisse dieser Arbeit im Hinblick auf die Frage der Stentgröße bzw. Stentanzahl korreliert sehr gut mit einer Studie von Costamagna et al. [36]. In dieser Studie wurden 42 Patienten mit postoperativen Gallengangsstenosen behandelt und dabei so viele Stents wie möglich implantiert. Alle 42 Patienten konnten die endoskopische Gallengangsdrainagetherapie mit Erfolg beenden und im medianen Langzeitverlauf von 29 Monaten wurden keine rekkurrenten Stenosen festgestellt. Pasha et al. [131] bevorzugten auch die Implantation multipler Stents sowie eine aggressive Dilatation der Stenose. Mit diesem Vorgehen konnten vergleichbar gute Erfolgsraten wie in der vorliegenden Arbeit erreicht werden. Weitere Studien, die mit diesem Therapiealgorithmus allgemein postoperative Gallengangsstenosen behandelten, bestätigen mit Erfolgsraten von 75% bis 90% die erfolgreiche Kombination von Dilatation der Stenose und nachfolgende Implantation eines oder multipler Stents mit steigendem Durchmesser [11, 16, 36, 40, 48, 165]. In Zusammenschau mit dieser Arbeit lässt sich der Schluss ziehen, dass eine durch multiple Stentimplantation maximal erreichte Dilatation der Stenose eine sehr gute Offenheitsrate der behandelten Gallenwegsstenose sowie ein erfolgreicher Langzeitverlauf erreicht werden kann.

Dumonceau et al. [49] beschreiben eine technisch erfolgreiche Stentimplantation nach postoperativer Gallengangsstenose bei 47 von 48 Patienten (98%). Eine technische Erfolgsrate von 96,6% und 97,7% wurde jeweils von Alazmi et al. [2] und Solmi et al. [177] beschrieben. Etwas schlechtere Erfolgsraten bzw. Ergebnisse wurden von Bergman et al. [11] beschrieben. So zeigte sich eine technische Realisierbarkeit der endoskopischen Implantation einer Gallengangsdrainage von 80% und wird begründet mit einer vollständigen Obstruktion des Gallenganges, welche das erfolgreiche Einbringen des Führungsdrahtes bzw. eines Dilatationsballons unmöglich machte. Im Falle einer nicht vollständigen Obstruktion des Gallenganges wurde bei Bergman et al. [11] eine vergleichbare technische Erfolgsrate von 94% erreicht. In der vorliegenden Arbeit konnte durch Verfahren der endoskopischen retrograden Cholangiodrainage, der perkutan transhepatischen Cholangiodrainage und der Rendezvous-Technik eine Implantation der Gallengangsdrainage bei allen 47 Patienten (100%) erfolgreich durchgeführt werden. Diese hohe Erfolgsrate wurde wahrscheinlich durch den Einsatz

mehrerer beschriebener Techniken bzw. durch deren Kombination ermöglicht. Die generelle PTCD-Technik wurde von Ring et al. und weiteren Autoren ausführlich beschrieben [121, 153]. Bei alleinigem Einsatz der perkutan transhepatischen Gallengangsdrainage beschreiben Schumacher et al. [168] eine erfolgreiche Stentimplantation von 91,2% und Kim et al. [96] sogar eine initiale technische Erfolgsrate von 100%. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass technisch die Implantation einer Gallengangsendoprothese in den meisten Fällen möglich ist und die Fortschritte der endoskopischen und perkutan transhepatischen Verfahren zu einer weiteren Verbesserung dieser Erfolgsraten beigetragen haben. Diese Schlussfolgerungen im Hinblick auf eine technisch erfolgreiche Implantation einer Gallengangsdrainage konnten durch die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt werden.

Im Zeitraum der Stenttherapie, die sich im Median jeweils auf 9, 11 und 10 Monate bei Patienten mit Anastomosenstenose, Nicht-Anastomosenstenose und biliodigestiver Anastomosenstenose belief, wurden nur leichte Komplikationen festgestellt. In mehreren Studien wurde die Inzidenz der Komplikationen nach einer Rekonstruktion des Gallengangs untersucht und zwischen den Rekonstruktionsverfahren der choledochojejunalen Rekonstruktion und der choledochocholedochalen Rekonstruktion unterschieden. Bei der Behandlung von Gallengangsstenosen mittels endoskopischer und/oder perkutan transhepatischer Verfahren sind moderate Morbiditätsraten sowie vernachlässigbare Mortalitätsraten beschrieben [78, 117, 190]. Stratta et al. [183] stellten im Gegensatz zu Greif et al. [68] eine gleiche Inzidenz von Komplikationen bei beiden Rekonstruktionsverfahren fest. Greif et al. [68] beschrieben eine höhere Inzidenz von Gallengangsstenosen bei der Choledochojejunostomie mit Roux-Y-Rekonstruktion. Bergman et al. [11] gaben eine Häufigkeit der Komplikationen während der Gallengangsdrainagetherapie von 40% an. Als häufigste Komplikation wird Fieber nach der endoskopischen Therapie genannt. Bergman et al. [11] heben außerdem hervor, dass die meisten Komplikationen nach der endoskopischen Implantation einer Gallengangsdrainage auf eine Dysfunktion bzw. Okklusion der Stentprothese zurückgeführt werden konnte. Dieser Sachverhalt kann in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden, da die wenigen leichten Komplikationen in Bezug auf eine Okklusion der Gallengangsdrainage, die sich bei Patienten dieser Arbeit ereignet haben, in allen

Fällen durch einen Austausch der Gallengangsdrainage behoben wurden. Solmi et al. [177] beschreiben eine ERCP-Erfolgsrate von 97,7 % ohne signifikante Komplikationen während der endoskopischen Therapie. Bilbao et al. [13] beziehen in einer 1976 publizierten Studie die ERCP-Erfolgsrate sowie die Komplikationsrate durch die endoskopische Therapie auf die Erfahrung des jeweiligen Endoskopikers. Salminen et al. [161] bestätigen diese Einschätzung durch den Vergleich großer mit kleiner Endoskopiezentren und die daraus resultierenden Erfahrungen des Endoskopikers in Zusammenschau mit der Komplikationsrate und der Erfolgsrate der endoskopischen Verfahren. Die Studie von Morelli et al. [117] zeigt keinerlei therapieassoziierte Mortalität und eine minimale Morbidität in Bezug auf die endoskopische Implantation einer Gallengangsdrainage. Bei Dumonceau et al. [49] wurden sechs Komplikationen (12,5%) in Zusammenhang mit der endoskopischen Therapie gebracht, die sich ausschließlich während der ersten endoskopischen Therapie ereigneten. Nachfolgende endoskopische Interventionen konnten ohne Komplikationen durchgeführt werden. Im Hinblick auf eine alleinige perkutan transhepatische Gallengangsdrainage, im speziellen Fall von Anastomosenstenosen bei biliodigestiven Anastomosen, beschrieben Schumacher et al. [168] eine Morbidität von 23,5% und eine Mortalität von 0%. In der vorliegenden Arbeit konnte bei zwei Patienten, die primär operativ mit einer Hepatikojejunostomie mit Roux-Y-Rekonstruktion versorgt wurden und im Anschluss eine perkutan transhepatische Gallengangsdrainage benötigten, eine Cholestase durch Okklusion der perkutanen Drainage festgestellt werden. Diese konnten jedoch durch mehrmaliges Spülen der Drainage mit Kochsalzlösung behoben werden. Jedoch zeigt sich in den vorliegenden Studien insgesamt eine höhere Komplikationsrate bei Patienten mit perkutan transhepatischer Gallengangsdrainage. In Zusammenschau der Komplikationsrate dieser Arbeit und den meisten vergleichbaren Studien sind die endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Verfahren sicher und mit einer moderaten Rate an Komplikationen behaftet.

In der vorliegenden Arbeit betrug der mediane Zeitraum zwischen durchgeführter Lebertransplantation und der initialen Diagnose der Gallengangsstenose 3 Monate in der Anastomosen- und Nicht-Anastomosengruppe sowie 16 Monate in der Gruppe der biliodigestiven Anastomosenstenosen. Diese Resultate entsprechen anderen zu diesem

Thema publizierten Studien [2, 134]. Weitere Studien jedoch zeigen eine breite Varianz der Zeitspanne von der Lebertransplantation zum initialen Auftreten einer Gallengangsstenose. Elmi et al. [51] beschreiben mit durchschnittlich einem Monat eine kürzere Dauer des beschwerdefreien postoperativen Intervalls. Mehrere Studien hingegen zeigten ein längeres postoperatives Intervall bis zum initialen Auftreten einer Gallengangsstenose [67, 71, 188, 226]. Dumonceau et al. [49] unterscheiden die Art bzw. die Lokalisation der Stenose nicht und kommen auf ein durchschnittliches Zeitintervall zwischen der Lebertransplantation und dem initialen Auftreten der Gallengangsstenose von $4,5 \pm 7,1$ Monaten. Graziadei et al. [67] unterscheiden, wie in der vorliegenden Arbeit, Anastomosen- und Nicht-Anastomosenstenosen nach einer Lebertransplantation. In dieser Studie zeigte sich eine mediane Zeitspanne von jeweils 5,4 und 3,3 Monaten in der Gruppe der Anastomosenstenosen bzw. der Gruppe der Nicht-Anastomosenstenosen. Der Unterschied der beiden Gruppen im Hinblick auf die Dauer zwischen der durchgeführten Lebertransplantation und der initialen Gallengangsdrainagetherapie war, wie in der vorliegenden Arbeit, statistisch nicht signifikant.

Verdonk et al. [201] stellen in ihrer Studie fest, dass ein Auftreten der Anastomosenstenosen später als 6 Monate nach der Lebertransplantation zu einer längeren endoskopischen Therapiedauer und einer häufigeren Implantation multipler Gallengangsdrainagen führt. Alle Patienten der vorliegenden Arbeit, die eine Stenose des Gallenganges innerhalb von 6 Monaten nach der Lebertransplantation entwickelten, waren im Median 295 Tage in Behandlung. Diese Patienten entwickelten die primäre Stenose im Median 91 Tage nach der Lebertransplantation. Demgegenüber zeigte sich bei Patienten, die nach einem Zeitintervall von 6 Monaten nach der Lebertransplantation eine Stenose der Gallenwege entwickelten, eine mediane Therapiedauer von 375 Tagen und ein medianes Intervall zwischen der Lebertransplantation und der initialen Gallengangsdrainage von 497 Tagen. Diese Auswertung bezieht sich auf alle Patienten und Stenosegruppen, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung die endoskopische und/oder perkutan transhepatische Gallengangsdrainagetherapie erfolgreich beendet hatten. Pasha et al. [131] bestätigen diesen Zusammenhang zwischen initialem Auftreten der Gallengangsstenose und der

nachfolgenden endoskopischen Therapiedauer und halten zur Begründung die Tatsache fest, dass später auftretende Stenosen einen mehr fibrotischen Charakter besitzen und sich dementsprechend schwieriger therapieren lassen. Weitere Studien, die ihre Daten diesbezüglich auswerteten, konnten diesen Zusammenhang aber nicht bestätigen [94, 112, 160].

Die allgemeine Erfolgsrate der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie bei Patienten nach orthotoper Lebertransplantation in dieser Arbeit belief sich jeweils auf 80%, 86% und 75% in den Gruppen der Anastomosenstenosen, Nicht-Anastomosenstenosen und biliodigestiven Anastomosenstenosen. Die mediane Dauer der Gallengangsdrainagetherapie belief sich in den jeweiligen Gruppen auf 9, 11 und 10 Monaten. In der Literatur bestätigen viele Studien eine erfolgreiche endoskopische und/oder perkutan transhepatische Therapie bei Patienten mit biliärer Stenose nach einer Lebertransplantation [2, 51, 67, 78, 168, 226]. In Bezug auf Anastomosenstenosen am biliodigestiven Übergang zeigen die Daten von Schumacher et al. [168] eine erfolgreiche perkutan transhepatische Therapie in 74,2% der Fälle bei einer durchschnittlichen Therapiedauer von 7 Monaten und einem Langzeitnachsichtungsintervall von durchschnittlich 24 Monaten ohne Anzeichen einer rekurrenten Stenose. Diese Ergebnisse werden durch Kim et al. [96] bestätigt, die eine Erfolgsrate von 87% bei repetitiver perkutan transhepatischer Intervention evaluierten. Holt et al. [78] analysierten in einer prospektiven Studie 791 Patienten, von welchen 53 nach durchgeführter Lebertransplantation eine biliäre Anastomosenstenose entwickelten. In dieser Studie wurde eine Erfolgsrate der endoskopischen Therapie von 69% der Patienten beschrieben und ein Langzeitnachsichtungsintervall von 18 Monaten, in denen keine rekurrente Stenose diagnostiziert wurde. Die Autoren beschreiben damit die endoskopischen Verfahren in Bezug auf die Behandlung von Gallengangsstenosen nach Lebertransplantation als sicheres und erfolgreiches Verfahren. Graziadei et al. [67] bestätigten dieses Ergebnis und differenzierten in ihrer Studie auch zwischen Anastomosenstenosen und Nicht-Anastomosenstenosen. In dieser Studie konnte ein therapeutischer Langzeiterfolg von 77% und 63% jeweils in der Gruppe der Anastomosenstenosen und Nicht-Anastomosenstenosen erfasst werden. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit mussten aber sechs Patienten (7,4%) einer operativen

Intervention durchgeführt werden. Eine erfolgreiche endoskopische Therapie der Anastomosenstenosen von 50% und von 80% im Falle einer Nicht-Anastomosenstenose in einer Studie von Pfau et al. [134] bestätigt eine erfolgreiche Therapie auch bei Nicht-Anastomosenstenosen. Dabei zeigte sich, wie auch in der vorliegenden Arbeit, kein signifikanter Unterschied der Erfolgsraten in den Gruppen der Anastomosenstenosen und Nicht-Anastomosenstenosen, wenngleich die Erfolgsraten der endoskopischen Therapie einer Nicht-Anastomosenstenose in vielen weiteren Studien als gering beschrieben werden und häufig eine operative Intervention oder sogar eine Retransplantation notwendig machen [63, 71, 206]. Erwähnenswert ist jedoch in Bezug auf die vorliegende Arbeit, dass Patienten mit sehr langer Stenttherapiedauer, die einer operativen Intervention durchgeführt werden sollten, diese ablehnten und weiter endoskopisch behandelt werden wollten.

Thethy et al. [188] vergleichen früh auftretende und spät auftretende Anastomosenstenosen und beschreiben einen therapeutischen Erfolg von jeweils 42% und 8%. Eine operative Intervention benötigten dabei 38% der früh aufgetretenen Anastomosenstenosen, verglichen mit 86% der spät aufgetretenen Anastomosenstenosen. Aufgrund dieser Ergebnisse beschreiben die Autoren, dass eine endoskopische Therapie bei Patienten mit spät aufgetretener Anastomosenstenose keine effektive Therapieform darstellt. Die Resultate und Ergebnisse der vorliegenden Arbeit widersprechen der Schlussfolgerung der Ineffektivität der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Gallengangsdrainagetherapie bei spät aufgetretenen Anastomosenstenosen. Thuluvath et al. [190] kommen zu dem Schluss, dass sich Anastomosenstenosen effizient und erfolgreich mittels Ballondilatation und Implantation einer Gallengangsprothese in einem routinemäßigen Wechsel von 2-3 Monaten nach ein oder zwei endoskopischen Interventionen gut therapieren lassen. Anastomosenstenosen, welche sich innerhalb eines Jahres nach Lebertransplantation manifestieren, zeigen dabei ein besonders gutes Ansprechen auf eine kurzfristige Gallengangsdrainagetherapie. Zeigte sich im Langzeitverlauf, nach erfolgreicher endoskopischer Therapie, eine rezidivierende Stenose, so musste in diesen Fällen länger endoskopisch therapiert werden, um einen sekundären Erfolg zu erreichen. Dabei zeigte sich auch, dass Anastomosenstenosen, die sich erst spät nach der Operation

manifestierten zwar auf denselben Therapiealgorithmus gut ansprechen, aber die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Restenose höher liegt als bei Anastomosenstenosen, die sich früh postoperativ entwickelten. Diese Ergebnisse konnten durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden. Im Falle der Nicht-Anastomosenstenosen jedoch beschreiben Thuluvath et al. [190] eine geringere Ansprech- und Erfolgsrate der endoskopischen Therapieverfahren. In der vorliegenden Arbeit konnte demgegenüber kein signifikanter Unterschied der Erfolgsrate in den Gruppen der Anastomosen- und Nicht-Anastomosenstenosen festgestellt werden. In der Gruppe der Anastomosenstenosen wurden 18 Patienten mit primärem Erfolg und 5 (22%) Patienten mit sekundärem Erfolg behandelt. Ein primärer Behandlungserfolg konnte bei 8 Patienten in der Gruppe der Nicht-Anastomosenstenosen erfasst werden und bei 4 (33%) Patienten ein sekundärer Erfolg. Diese Verteilung der Patienten zeigt, dass im Falle einer Nicht-Anastomosenstenose zwar ein höherer Anteil der Patienten eine rekurrente Stenose entwickelt und eine deutlich längerer Therapiedauer im Falle einer rekurrenten Stenose aufweist, dennoch konnten alle Patienten dieser Arbeit in der Gruppe der Nicht-Anastomosenstenose erfolgreich therapiert werden. Die Therapiedauer der Gruppe der Anastomosenstenosen, die mit sekundärem Erfolg behandelt wurden, belief sich dabei im Median auf 17,5 Monate (Range 10,2-82,7 Monate) und 63,3 Monate (Range 22,3-88,7 Monate) in der Gruppe der Nicht-Anastomosenstenosen mit sekundärem Erfolg. Mit einer Therapiedauer von 3,6 Monaten und 4,8 Monaten jeweils in der Gruppe der Anastomosenstenosen und Nicht-Anastomosenstenosen, die mit primärem Erfolg behandelt wurden, zeigte sich dieser Unterschied der Therapiedauer im Vergleich nicht.

In den meisten Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigen, wurde aber im Vergleich zur vorliegenden Arbeit keinerlei Unterscheidung zwischen Patienten mit primärem Erfolg und Patienten mit sekundärem Erfolg gemacht. Diese Unterscheidung ermöglicht eine Aussage über die Häufigkeit der Restenosierungen der therapierten Gallengangsstenosen zu treffen und einen Vergleich der Therapiedauer in den verschiedenen Erfolgsgruppen zu analysieren. Des Weiteren ermöglicht diese Differenzierung eine Aussage darüber zu treffen, ob rekurrente Stenosen ausdauernd und konsequent mittels endoskopischer und/oder perkutan transhepatischer Verfahren zu behandeln sind oder ob diese Stenosen als therapeutischer Misserfolg zu werten

sind und nach einer bestimmten endoskopischen Behandlungszeit mittels implantierter Gallengangsdrainage zu einer operativen Intervention gewechselt werden sollte. Bergman et al. [11] weisen in ihrer Studie darauf hin, dass rezidivierende Stenosen, die sich kurz nach der Explantation der Gallengangsdrainage ereignet haben, eher auf einen therapeutischen Misserfolg als eine echte Restenose zurückzuführen sind. Dieses Problem konnte in der vorliegenden Arbeit durch eine Differenzierung bzw. Definition des therapeutischen Erfolges gelöst werden. Durch die Differenzierung des therapeutischen Erfolges in die Gruppen des primären Erfolges, bei dem nach dem ersten Auslassversuch keine Restenose aufgetreten ist und die Gruppe des sekundären Erfolges, bei welchen mehrere Auslassversuche aufgrund des Auftretens einer Restenose unternommen werden mussten, zeigt, dass selbst Patienten, bei denen kurz nach Stentexplantation eine Restenose aufgetreten ist, durch insistente und nochmalige Stentimplantation schlussendlich die Gallengangsdrainagetherapie mit Erfolg abschließen konnten. Dabei wurde in der medianen Zeitspanne von 25,2 Monaten in der Gruppe der Anastomosenstenosen und von 32,1 Monaten in der Gruppe der Nicht-Anastomosenstenosen, die mit sekundärem Therapieerfolg behandelt wurden keine Restenose festgestellt. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass selbst bei Patienten, die mehrere Auslassversuche benötigten, um einen therapeutischen Erfolg zu erreichen, zwar im Median eine längere Therapiedauer aufwiesen, schlussendlich aber keine Restenose in der Langzeitbeobachtung entwickelten. Somit sind diese Patienten zum therapeutischen Erfolg zu zählen. Dabei betrug die mediane Therapiedauer in der Gruppe der Anastomosenstenosen mit primärem Erfolg 3,6 Monate (n=18) und 4,8 Monate (n=8) in der Gruppe der Nicht-Anastomosenstenosen mit primärem Erfolg im Vergleich mit der Gruppe der Anastomosenstenosen (n=6) und Nicht-Anastomosenstenosen (n=4) mit sekundärem Therapieerfolg jeweils 17,5 und 63,3 Monate. Ergänzend sollte erwähnt werden, dass in der Gruppe der biliodigestiven Anastomosen (n=4) alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerfassung die endoskopische und/oder perkutan transhepatische Therapie mit Erfolg abgeschlossen hatten (n=3), mit primärem Erfolg behandelt wurden und eine mediane Therapiedauer von 9,9 Monaten aufwiesen.

Patienten (n=9), die mehrere Auslassversuche benötigten und die endoskopische Therapie somit mit sekundärem Erfolg abschließen konnten, benötigten im Durchschnitt drei Auslassversuche. Im Median belief sich die reine Dauer der Auslassversuche, also die Zeitspanne, in der Patienten während der Gallengangsdrainagetherapie keine Beschwerden durch eine rezidivierende Stenose hatten, auf 4,2 Monate (Range 0,2 - 56,6 Monate). Dies bedeutet zusammenfassend, dass alle Patienten (n=9), die mit sekundärem Erfolg behandelt wurden und somit eine Restenose aufwiesen, im Median 4,2 Monate zwischen einem oder mehreren Auslassversuchen und erneuter Therapie beschwerdefrei waren. Bergman et al. [11] evaluierten in ihrer Studie ebenfalls 9 Patienten (20%), die alle innerhalb der nachfolgenden zwei Jahre nach erfolgreich abgeschlossener endoskopischer Therapie einer Stenose des Gallengangssystems eine rezidivierende Stenose entwickelten. Dieses Ergebnis einer rezidivierenden Stenose deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, jedoch entwickelten 3 Patienten im Langzeitverlauf eine rezidivierende Stenose außerhalb der von Bergman et al. [11] beschriebenen 2-jährigen Zeitspanne. Dumonceau et al. [49] therapierten 36 Patienten mit vergleichbarem endoskopischen Therapiealgorithmus. Davon entwickelten 7 Patienten (19%) eine rezidivierende Stenose. Eine mediane Zeitspanne zwischen der erfolgreichen primären Gallengangsdrainagetherapie und dem Auftreten einer Restenose von 3,3 Monaten (Range 2,2-7 Monate) zeigte sich in einer Studie von Pasha et al. [131]. Eine mediane Zeitspanne von 7,8 Monaten (Range 1-27 Monate) zwischen abgeschlossener Therapie und Restenose wurde in einer Studie von Kim et al. [95] beschrieben, in welcher 13% der endoskopisch behandelten Patienten eine Restenose ausbildeten. Alle Restenosen konnten durch eine fortgesetzte endoskopische Therapie mit Erfolg innerhalb des medianen Nachbeobachtungszeitraumes von 6 Monaten (Range 1-26 Monate) behandelt werden. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass rezidivierende Stenosen in einem Zeitraum von 6 Monaten bis zu 1 Jahr am häufigsten auftreten. Diese Tatsache impliziert die genaue Nachbeobachtung erfolgreich therapierter Patienten in diesem Zeitraum, um eine Restenose frühzeitig zu diagnostizieren und gegebenenfalls die endoskopische Therapie fortzusetzen. Diese Ergebnisse und Schlussfolgerungen werden von der Untersuchung von Dumonceau et al. [49] bestätigt. Vergleichbar zur Studie von Bergman et al. [11] wurden die Daten der vorliegenden Arbeit in uni- und multivariaten

Analysen auf Risikofaktoren für die Entwicklung einer rekurrenten Stenose nach erfolgreich durchgeführter Gallengangsdrainagetherapie analysiert. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Auftreten einer Restenose im Intervall der Langzeitbeobachtung und dem Alter, dem Geschlecht, der Lokalisation der Gallengangsstenose, der Anzahl der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Interventionen und dem Zeitraum zwischen der Lebertransplantation und dem initialen Auftreten der Stenose.

Der Nachbeobachtungszeitraum dieser Arbeit belief sich unter Einschluss aller Patienten auf 5,8 Jahre. In der Gruppe des therapeutischen Erfolges mit Anastomosenstenosen konnte im Median innerhalb von 55 Monaten (Range 2-142) keine rekurrente Stenose nachgewiesen werden. In der Gruppe der Nicht-Anastomosenstenosen, die erfolgreich zum Zeitpunkt der Datenerfassung behandelt wurden, konnte innerhalb von 81 Monaten (Range 10-189) keine Restenose festgestellt werden. Patienten, die primär mit einer biliodigestiven Anastomose bei der Lebertransplantation versorgt worden sind, zeigten im Langzeitverlauf von 69 Monaten (Range 4-173) keine Anzeichen einer Restenose. Schumacher et al. [168] kommen auf ein erfolgreiches transhepatisches Management bei biliodigestiven Anastomosenstenosen von 74,2% bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten, in welcher keine Anzeichen für eine rekurrente Stenose festgestellt werden konnten. Bei einem medianen Langzeitbeobachtungsintervall von 68,5 Monaten (Range 3,7-173,2) konnte in der vorliegenden Arbeit eine Erfolgsrate von 75% bei Patienten mit biliodigestiver Anastomosenstenose, die mittels perkutan transhepatischem Management versorgt wurden, festgestellt werden. Kim et al. [96], die ganz spezifisch nur die perkutan transhepatische Cholangiodrainage bei biliodigestiven Anastomosenstenosen untersuchten, evaluierten eine rekurrente Stenose im medianen Intervall von 17,1 Monaten nach erfolgreicher Therapie in 38,1% der Fälle. Die Autoren bestätigten, dass mittels wiederholter perkutan transhepatischer Therapie eine Langzeiterfolgsrate von 81% inklusive der Patienten mit rekurrenter Stenose erreicht wurde, heben aber den kurzen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 33 Monaten hervor. Dieser Nachbeobachtungszeitraum von Patienten mit biliodigestiver Anastomosenstenose, die mittels perkutan transhepatischer Gallengangsdrainage

versorgt wurden, konnte in dieser Arbeit mit 69 Monaten verlängert werden und eine effektive Therapie (Erfolgsrate von 75%) auch in einem längeren Nachbeobachtungsintervall beweisen. Dumonceau et al. [49] differenzierten nicht zwischen Art oder Lokalisation der Stenose und zeigten einen durchschnittlichen Langzeitverlauf von 44 ± 34 Monaten. In diesem Zeitraum wurden 7 Patienten mit rekurrenter Stenose erfasst. Rossi et al. [157] analysierten 15 Patienten mit einer Anastomosenstenose und eine Langzeitverlaufsbeobachtung nach erfolgreicher initialer Gallengangsdrainagetherapie via ERCP von einem Jahr, in welcher zwei Patienten eine rekurrente Stenose entwickelten. Aufgrund dieser Ergebnisse beschreiben die Autoren die endoskopischen Verfahren in ihrem Langzeitverlauf als effektive und sichere Therapie der ersten Wahl. Dabei wird jedoch hervorgehoben, dass eine operative Intervention bei Versagen der endoskopischen Verfahren eine erfolgsversprechende Therapie darstellt.

Damit bestätigt die vorliegende Arbeit die Ergebnisse der oben genannten Studien, verlängert aber den erfolgreichen Nachbeobachtungszeitraum und beweist im Gegensatz zu den kürzeren Langzeitbeobachtungsintervallen dieser Studien eine erfolgreiche endoskopische und/oder perkutan transhepatische Therapie auch bei längerer Nachbeobachtung. Des Weiteren wurden alle Stenostypen bzw. deren Lokalisation erfasst und nicht wie in schon erwähnten Studien auf eine Art bzw. Lokalisation der Stenose beschränkt. Durch diese explizite Trennung der Anastomosenart sowie der unterschiedlichen therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung einer Stenose des Gallengangssystems nach einer Lebertransplantation, konnte in einem langen Nachbeobachtungszeitraum gezeigt werden, dass mit den endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Verfahren eine sichere und effektive Therapie möglich ist und dies auch im Langzeitverlauf zu hohen therapeutischen Erfolgsraten führt.

Da eine erfolgreiche Rekanalisation einer Anastomosenstenose und im Speziellen einer Nicht-Anastomosenstenose bei vielen Patienten technisch anspruchsvoll ist und in der Literatur kein allgemein gültiger Therapiealgorithmus zu finden ist, wird in dieser Arbeit zusammenfassend der folgende Therapiealgorithmus vorgeschlagen:

Bei Patienten mit einer Choledochocholedochostomie erscheint eine endoskopisch retrograde Therapie einschließlich Dilatation und/oder Bougierung der Stenose und nachfolgender Implantation einer oder mehrerer Endoprothesen mit steigendem Durchmesser als Mittel der ersten Wahl. Um eine Okklusion der Gallengangsdrainage möglichst zu verhindern, sollte immer der größtmögliche Stent implantiert werden. Ist eine transpapilläre Gallengangsdrainage via ERC(P) nicht möglich, sollte eine perkutan transhepatische Gallengangsdrainage oder eine Rendezvous-Technik angewendet werden. Bei Patienten, die primär bei der Lebertransplantation mit einer Hepatikojejunostomie mit Roux-Y-Rekonstruktion versorgt werden, ist eine ERCP häufig nicht möglich [3, 66]. Eine perkutan transhepatische Gallengangsdrainage und eine operative Intervention sind mögliche Verfahren, um dieses Problem zu umgehen und stellen eine therapeutische und diagnostische Alternative dar. Eine weitere beschriebene Alternative ist die Doppelballonendoskopie, die bei Patienten mit Hepaticojejunostomie oder Choledochojejunostomie zum therapeutischen Erfolg führen kann [72, 179]. Haruta et al. [72] analysierten einen Fall, bei welchem erfolgreich eine endoskopische Dilatation mittels Ballon bei einer spät aufgetretenen Anastomosenstenose durchgeführt wurde. Festzustellen ist, dass eine Doppelballonendoskopie technisch schwierig und sehr zeitaufwendig ist. Aus diesem Grund ist dieses Verfahren in der klinischen Routine nicht bei allen Patienten durchführbar.

Mithilfe dieses Therapiealgorithmus konnte bei allen analysierten Patienten erfolgreich eine Therapie der Gallengangsstenose durchgeführt werden. Somit konnte eine Retransplantation aufgrund biliärer Stenosen bei allen Patienten verhindert werden. Festzuhalten ist auch, dass für Patienten, die eine operative Revision ablehnen, eine lang andauernde Stenttherapie eine alternative Therapieoption darstellt.

Zusammenfassend verdeutlichen die Daten dieser Arbeit, dass ein endoskopisches sowie ein perkutan transhepatisches Management entweder in Kombination oder als Monotherapie eine effektive und erfolgreiche Methode in der primären Behandlung von benignen Anastomosenstenosen, Nicht-Anastomosenstenosen und biliodigestiven Stenosen bei Patienten nach einer Lebertransplantation ist.

6 Zusammenfassung

Postoperative Gallengangsstenosen nach orthotoper Lebertransplantation stellen eine häufige und schwerwiegende Komplikation dar. Diese Stenosen, die einen Galleaufstau bedingen und ohne adäquate Therapie bis zum Transplantatverlust führen können oder zu einer erhöhten postoperativen Mortalität und Morbidität beitragen, müssen möglichst zeitnah adäquat versorgt werden. Endoskopische und/oder perkutan transhepatische Verfahren haben sich im kurzfristigen Verlauf als eine effektive Möglichkeit bewährt diesem Problem zu begegnen. Jedoch finden sich in der Literatur keine konsistenten Daten zum Langzeiterfolg. Daher wurden in der vorliegenden Arbeit die Langzeitergebnisse der endoskopischen und/oder perkutan transhepatischen Therapie der Gallengangsstenose nach orthotoper Lebertransplantation evaluiert.

Insgesamt konnten 47 Patienten, die eine benigne Gallengangsstenose nach orthotoper Lebertransplantation entwickelten und den zuvor festgelegten Kriterien entsprachen, in diese Studie aufgenommen werden. Abhängig von der Lokalisation der Gallenganganastomose wurde das Gesamtkollektiv in 29 Patienten mit einer Anastomosenstenose, 14 Patienten mit einer Nicht-Anastomosenstenose und 4 Patienten, bei welchen operativ primär eine choledochojejunale Anastomose (BDA) angelegt wurde, unterteilt. Initial wurden 38 der 47 Patienten mittels endoskopischer Verfahren (ERCP) und 9 der 47 Patienten mittels perkutan transhepatischer Verfahren (PTCD) versorgt. Bei 2 der 47 Patienten wurde eine Rendezvous-Technik angewendet.

Die mediane Zeitspanne zwischen der Lebertransplantation und dem Auftreten der Gallengangsstenose lag bei 3 (Range 0,1-75) Monaten in der Anastomosenstenosegruppe, 3 (Range 0,3-32) Monaten in der Nicht-Anastomosenstenosengruppe und 16 (Range 0,8-92) Monaten in der Gruppe mit biliodigestiven Anastomosenstenose.

Insgesamt hatten 38 Patienten zum Zeitpunkt der Datenaquisition die Stenttherapie erfolgreich abgeschlossen. Die restlichen 9 Patienten befanden sich zu diesem

Zeitpunkt noch in endoskopischer und/oder perkutan transhepatischer Therapie. Die mediane Zeitspanne, der zum Zeitpunkt der Datenerfassung erfolgreich therapierten Patienten ($n = 38$), belief sich jeweils auf 9 (Range 1-83), 11 (Range 1-89) und 10 (Range 4-14) Monate bei Patienten mit Anastomosenstenose, Nicht-Anastomosenstenose und biliodigestiver Anastomosenstenose. Die mediane Therapiedauer der Patienten ($n = 9$), die noch in Therapie befindlich waren, betrug 19 Monate in der Anastomosengruppe, 54 Monate in der Nicht-Anastomosengruppe und 29 Monate in der Gruppe der biliodigestiven Anastomosen. Die mediane Therapiedauer zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit Anastomosenstenose und Patienten mit einer Nicht-Anastomosenstenose ($p = 0,165$). Aufgrund der geringen Zahl der Patienten ($n = 4$) in der Gruppe mit biliodigestiver Anastomosenstenose wurde keine statistische Analyse durchgeführt.

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum belief sich auf 55, 81 und 69 Monate jeweils in der Gruppe der Anastomosenstenosen, der Nicht-Anastomosenstenosen und der biliodigestiven Anastomosenstenosen. Innerhalb dieser Zeitspanne ergaben sich klinisch, laborchemisch und sonographisch keine Hinweise auf eine Restenose.

Insgesamt konnten 23 der 29 (80%) Patienten in der Gruppe der Anastomosenstenosen, 12 der 14 (86%) Patienten in der Gruppe der Nicht-Anastomosenstenosen und 3 der 4 (75%) Patienten in der Gruppe der biliodigestiven Anastomosenstenosen erfolgreich therapiert werden.

Zusammenfassend lässt sich somit festhalten, dass die endoskopische und/oder perkutan transhepatische Therapie einer Gallengangsstenose nach orthotoper Lebertransplantation mittels Implantation einer Gallengangsendoprothese oder einer perkutan transhepatischen Gallengangsdrainage nicht nur ein Verfahren des kurzfristigen therapeutischen Erfolges ist, sondern auch im Langzeitverlauf eine adäquate und erfolgversprechende Therapie darstellt.

Quellenangaben der im Text zitierten Literaturstellen

1. Adam, R., McMaster, P., O'Grady, J.G., Castaing, D., Klempnauer, J.L., Jamieson, N., Neuhaus, P., Lerut, J., Salizzoni, M., Pollard, S., Muhlbacher, F., Rogiers, X., Garcia Valdecasas, J.C., Berenguer, J., Jaeck, D. and Moreno Gonzalez, E. *Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry*. Liver Transpl. 9 (2003) 1231-43
2. Alazmi, W.M., Fogel, E.L., Watkins, J.L., McHenry, L., Tector, J.A., Fridell, J., Mosler, P., Sherman, S. and Lehman, G.A. *Recurrence rate of anastomotic biliary strictures in patients who have had previous successful endoscopic therapy for anastomotic narrowing after orthotopic liver transplantation*. Endoscopy. 38 (2006) 571-4
3. Alberti-Flor, J.J., Hernandez, M.E. and Ferrer, J.P. *Endoscopic examination of the common hepatic duct and cholangiography in a patient with previous Roux-en-Y hepaticojejunostomy and Billroth I operation*. Gastrointest Endosc. 38 (1992) 636-8
4. Amelsberg, A. and Folsch, U.R. *[Complications in endoscopic papillotomy]*. Z Gastroenterol. 35 (1997) 1111-4
5. Arata, S., Takada, T., Hirata, K., Yoshida, M., Mayumi, T., Hirota, M., Yokoe, M., Kiriya, S., Sekimoto, M., Amano, H., Wada, K., Kimura, Y., Gabata, T., Takeda, K., Kataoka, K., Ito, T. and Tanaka, M. *Post-ERCP pancreatitis*. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2009)
6. Aytikin, C., Boyvat, F., Yimaz, U., Harman, A. and Haberal, M. *Use of the rendezvous technique in the treatment of biliary anastomotic disruption in a liver transplant recipient*. Liver Transpl. 12 (2006) 1423-6
7. Azoulay, D., Marin-Hargreaves, G., Castaing, D., ReneAdam and Bismuth, H. *Duct-to-duct biliary anastomosis in living related liver transplantation: the Paul Brousse technique*. Arch Surg. 136 (2001) 1197-200
8. Bailey, A.A., Bourke, M.J., Kaffes, A.J., Byth, K., Lee, E.Y. and Williams, S.J. *Needle-knife sphincterotomy: factors predicting its use and the relationship with post-ERCP pancreatitis (with video)*. Gastrointest Endosc. 2009)
9. Barthet, M., Lesavre, N., Desjeux, A., Gasmi, M., Berthezene, P., Berdah, S., Viviani, X. and Grimaud, J.C. *Complications of endoscopic sphincterotomy: results from a single tertiary referral center*. Endoscopy. 34 (2002) 991-7
10. Beltran, M.M., Marugan, R.B., Oton, E., Blesa, C. and Nuno, J. *Accuracy of magnetic resonance cholangiography in the evaluation of late biliary complications after orthotopic liver transplantation*. Transplant Proc. 37 (2005) 3924-5

11. Bergman, J.J., Burgemeister, L., Bruno, M.J., Rauws, E.A., Gouma, D.J., Tytgat, G.N. and Huibregtse, K. *Long-term follow-up after biliary stent placement for postoperative bile duct stenosis*. *Gastrointest Endosc.* 54 (2001) 154-61
12. Berkelhammer, C., Kortan, P. and Haber, G.B. *Endoscopic biliary prostheses as treatment for benign postoperative bile duct strictures*. *Gastrointest Endosc.* 35 (1989) 95-101
13. Bilbao, M.K., Dotter, C.T., Lee, T.G. and Katon, R.M. *Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). A study of 10,000 cases*. *Gastroenterology.* 70 (1976) 314-20
14. Bonnel, D., Liguory, C., Lefebvre, J.F. and Cornud, F. *[Percutaneous treatment of malignant stenoses of the hilum]*. *Gastroenterol Clin Biol.* 19 (1995) 564-71
15. Boraschi, P., Braccini, G., Gigoni, R., Sartoni, G., Neri, E., Filipponi, F., Mosca, F. and Bartolozzi, C. *Detection of biliary complications after orthotopic liver transplantation with MR cholangiography*. *Magn Reson Imaging.* 19 (2001) 1097-105
16. Born, P., Rosch, T., Bruhl, K., Sandschin, W., Allescher, H.D., Frimberger, E. and Classen, M. *Long-term results of endoscopic and percutaneous transhepatic treatment of benign biliary strictures*. *Endoscopy.* 31 (1999) 725-31
17. Bottger, T. and Junginger, T. *Long-term results after surgical treatment of iatrogenic injury of the bile ducts*. *Eur J Surg.* 157 (1991) 477-80
18. Bourgeois, N., Deviere, J., Yeaton, P., Bourgeois, F., Adler, M., Van De Stadt, J., Gelin, M. and Cremer, M. *Diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiography after liver transplantation*. *Gastrointest Endosc.* 42 (1995) 527-34
19. Braun, L. *[Early and late outcome of biliodigestive anastomosis and transduodenal papillotomy in benign diseases of the bile ducts]*. *Zentralbl Chir.* 123 Suppl 2 (1998) 92-5
20. Bresson-Hadni, S., Guertzider, P., Miguet, J.P., Becker, M.C., Christophe, J.L., Paintaud, G., Manton, G., Landecy, G. and Gillet, M. *[Complications in 52 liver transplantations excluding graft rejection]*. *Gastroenterol Clin Biol.* 14 (1990) 474-82
21. Broelsch, C.E., Malago, M., Frilling, A., Nadalin, S., Malamutmann, E., Klein, C. and Gerken, G. *[Living donor liver transplantation]*. *Chirurg.* 79 (2008) 135-43
22. Broelsch, C. and Dippe, B. *[The technic of orthotopic liver transplantation]*. *Chirurg.* 59 (1988) 509-18
23. Broelsch, C., Emond, J. and Dippe, B. *[Size reduction of the donor liver before orthotopic transplantation. Surgical technic and results]*. *Chirurg.* 59 (1988) 558-64
24. Buchler, M.W. *[Liver transplantation. From innovation to routine]*. *Chirurg.* 79 (2008) 110-1

25. Buis, C.I., Verdonk, R.C., Van der Jagt, E.J., van der Hilst, C.S., Slooff, M.J., Haagsma, E.B. and Porte, R.J. *Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: Radiological features and risk factors for early vs. late presentation*. Liver Transpl. 13 (2007) 708-18
26. Burmeister, W., Koppen, M.O. and Wurbs, D. *Treatment of a biliocutaneous fistula by endoscopic insertion of a nasobiliary tube*. Gastrointest Endosc. 31 (1985) 279-81
27. Busuttil, R.W., Farmer, D.G., Yersiz, H., Hiatt, J.R., McDiarmid, S.V., Goldstein, L.I., Saab, S., Han, S., Durazo, F., Weaver, M., Cao, C., Chen, T., Lipshutz, G.S., Holt, C., Gordon, S., Gornbein, J., Amersi, F. and Ghobrial, R.M. *Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience*. Ann Surg. 241 (2005) 905-16; discussion 916-8
28. Calne, R.Y. and Williams, R. [*Current status of liver transplantation. Evolution of experience from 50 own transplantations. Improvement of early postoperative survival time through the introduction of a new technic in biliary tract drainage*]. Internist (Berl). 17 (1976) 597-603
29. Carrillo, E.H., Spain, D.A., Wohltmann, C.D., Schmiege, R.E., Boaz, P.W., Miller, F.B. and Richardson, J.D. *Interventional techniques are useful adjuncts in nonoperative management of hepatic injuries*. J Trauma. 46 (1999) 619-22; discussion 622-4
30. Catalano, M.F., Van Dam, J. and Sivak, M.V., Jr. *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the orthotopic liver transplant patient*. Endoscopy. 27 (1995) 584-8
31. Child, C.G. and Turcotte, J.G. *Surgery and portal hypertension*. Major Probl Clin Surg. 1 (1964) 1-85
32. Chuang, J.H., Chen, W.J., Lee, S.Y. and Chang, N.K. *Prompt colonization of the hepaticojejunostomy and translocation of bacteria to liver after bile duct reconstruction*. J Pediatr Surg. 33 (1998) 1215-8
33. Clavien, P.A., Camargo, C.A., Jr., Baillie, J. and Fitz, J.G. *Sphincter of Oddi dysfunction after liver transplantation*. Dig Dis Sci. 40 (1995) 73-4
34. Collins, P.G. and Gorey, T.F. *Iatrogenic biliary stricture: presentation and management*. Br J Surg. 71 (1984) 980-2
35. Colonna, J.O., 2nd, Shaked, A., Gomes, A.S., Colquhoun, S.D., Jurim, O., McDiarmid, S.V., Millis, J.M., Goldstein, L.I. and Busuttil, R.W. *Biliary strictures complicating liver transplantation. Incidence, pathogenesis, management, and outcome*. Ann Surg. 216 (1992) 344-50; discussion 350-2
36. Costamagna, G., Pandolfi, M., Mutignani, M., Spada, C. and Perri, V. *Long-term results of endoscopic management of postoperative bile duct strictures with increasing numbers of stents*. Gastrointest Endosc. 54 (2001) 162-8

37. Davids, P.H., Tanka, A.K., Rauws, E.A., van Gulik, T.M., van Leeuwen, D.J., de Wit, L.T., Verbeek, P.C., Huibregtse, K., van der Heyde, M.N. and Tytgat, G.N. *Benign biliary strictures. Surgery or endoscopy?* Ann Surg. 217 (1993) 237-43
38. Davidson, B.R., Rai, R., Kurzawinski, T.R., Selves, L., Farouk, M., Dooley, J.S., Burroughs, A.K. and Rolles, K. *Prospective randomized trial of end-to-end versus side-to-side biliary reconstruction after orthotopic liver transplantation.* Br J Surg. 86 (1999) 447-52
39. Davidson, B.R., Rai, R., Nandy, A., Doctor, N., Burroughs, A. and Rolles, K. *Results of choledochojejunostomy in the treatment of biliary complications after liver transplantation in the era of nonsurgical therapies.* Liver Transpl. 6 (2000) 201-6
40. De Palma, G.D., Galloro, G., Romano, G., Sottile, R., Puzziello, A., Persico, F., Masone, S., Labianca, O. and Persico, G. *Long-term follow-up after endoscopic biliary stent placement for bile duct strictures from laparoscopic cholecystectomy.* Hepatogastroenterology. 50 (2003) 1229-31
41. de Rougemont, O., Dutkowski, P., Weber, M. and Clavien, P.A. *Abdominal drains in liver transplantation: useful tool or useless dogma? A matched case-control study.* Liver Transpl. 15 (2009) 96-101
42. Decurtins, M., Lachat, M. and Largiader, F. *[Bile duct reconstruction in liver transplantation].* Helv Chir Acta. 57 (1990) 83-6
43. Delgado, M., de Dios, J.F., Mino, G., de la Mata, M. and Varo, E. *Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in liver transplantation.* Rev Esp Enferm Dig. 84 (1993) 319-25
44. Demling, L. *"Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie : ERCP ; mit 28 Tabellen"* Schattauer, Stuttgart {[u.a.], 1979
45. Denys, A., Chevallier, P., Doenz, F., Qanadli, S.D., Sommacale, D., Gillet, M., Schnyder, P. and Bessoud, B. *Interventional radiology in the management of complications after liver transplantation.* Eur Radiol. 14 (2004) 431-9
46. Donovan, J. *Nonsurgical management of biliary tract disease after liver transplantation.* Gastroenterol Clin North Am. 22 (1993) 317-36
47. Douzjian, V., Abecassis, M.M. and Johlin, F.C. *Sphincter of Oddi dysfunction following liver transplantation. Screening by bedside manometry and definitive manometric evaluation.* Dig Dis Sci. 39 (1994) 253-6
48. Draganov, P., Hoffman, B., Marsh, W., Cotton, P. and Cunningham, J. *Long-term outcome in patients with benign biliary strictures treated endoscopically with multiple stents.* Gastrointest Endosc. 55 (2002) 680-6

49. Dumonceau, J.M., Deviere, J., Delhay, M., Baize, M. and Cremer, M. *Plastic and metal stents for postoperative benign bile duct strictures: the best and the worst.* Gastrointest Endosc. 47 (1998) 8-17
50. Egawa, H., Inomata, Y., Uemoto, S., Asonuma, K., Kiuchi, T., Fujita, S., Hayashi, M., Matamoros, M.A., Itou, K. and Tanaka, K. *Biliary anastomotic complications in 400 living related liver transplantations.* World J Surg. 25 (2001) 1300-7
51. Elmi, F. and Silverman, W.B. *Outcome of ERCP in the management of duct-to-duct anastomotic strictures in orthotopic liver transplant.* Dig Dis Sci. 52 (2007) 2346-50
52. Escourrou, J., Cordova, J.A., Lazorthes, F., Frexinos, J. and Ribet, A. *Early and late complications after endoscopic sphincterotomy for biliary lithiasis with and without the gall bladder 'in situ'.* Gut. 25 (1984) 598-602
53. Evans, R.A., Raby, N.D., O'Grady, J.G., Karani, J.B., Nunnerley, H.B., Calne, R.Y. and Williams, R. *Biliary complications following orthotopic liver transplantation.* Clin Radiol. 41 (1990) 190-4
54. Fan, S.T., Lo, C.M., Liu, C.L., Tso, W.K. and Wong, J. *Biliary reconstruction and complications of right lobe live donor liver transplantation.* Ann Surg. 236 (2002) 676-83
55. Feller, R.B., Waugh, R.C., Selby, W.S., Dolan, P.M., Sheil, A.G. and McCaughan, G.W. *Biliary strictures after liver transplantation: clinical picture, correlates and outcomes.* J Gastroenterol Hepatol. 11 (1996) 21-5
56. Ferrari, F.S., Fantozzi, F., Tasciotti, L., Vigni, F., Scotto, F. and Frasci, P. *US, MRCP, CCT and ERCP: a comparative study in 131 patients with suspected biliary obstruction.* Med Sci Monit. 11 (2005) MT8-18
57. Frattaroli, F.M., Reggio, D., Guadalaxara, A., Illomei, G. and Pappalardo, G. *Benign biliary strictures: a review of 21 years of experience.* J Am Coll Surg. 183 (1996) 506-13
58. Freeman, M.L., DiSario, J.A., Nelson, D.B., Fennerty, M.B., Lee, J.G., Bjorkman, D.J., Overby, C.S., Aas, J., Ryan, M.E., Bochna, G.S., Shaw, M.J., Snady, H.W., Erickson, R.V., Moore, J.P. and Roel, J.P. *Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study.* Gastrointest Endosc. 54 (2001) 425-34
59. Friedland, S., Soetikno, R.M., Vandervoort, J., Montes, H., Tham, T. and Carr-Locke, D.L. *Bedside scoring system to predict the risk of developing pancreatitis following ERCP.* Endoscopy. 34 (2002) 483-8
60. Geenen, D.J., Geenen, J.E., Hogan, W.J., Schenck, J., Venu, R.P., Johnson, G.K. and Jackson, A., Jr. *Endoscopic therapy for benign bile duct strictures.* Gastrointest Endosc. 35 (1989) 367-71
61. Genest, J.F., Nanos, E., Grundfest-Broniatowski, S., Vogt, D. and Hermann, R.E. *Benign biliary strictures: an analytic review (1970 to 1984).* Surgery. 99 (1986) 409-13

62. Gholson, C.F., Grier, J.F., Ibach, M.B., Gonzalez, E., McMillan, R.W. and McDonald, J.C. *Late hepatic allograft failure associated with diffuse biliary sclerosis and ductal proliferation*. *Transplant Proc.* 27 (1995) 1868-70
63. Gholson, C.F., Zibari, G. and McDonald, J.C. *Endoscopic diagnosis and management of biliary complications following orthotopic liver transplantation*. *Dig Dis Sci.* 41 (1996) 1045-53
64. Girometti, R., Cereser, L., Como, G., Zuiani, C. and Bazzocchi, M. *Biliary complications after orthotopic liver transplantation: MRCP findings*. *Abdom Imaging.* 33 (2008) 542-54
65. Gomez, R., Moreno, E., Castellon, C., Gonzalez-Pinto, I., Loinaz, C. and Garcia, I. *Choledochocholedochostomy conversion to hepaticojejunostomy due to biliary obstruction in liver transplantation*. *World J Surg.* 25 (2001) 1308-12
66. Gostout, C.J. and Bender, C.E. *Cholangiopancreatography, sphincterotomy, and common duct stone removal via Roux-en-Y limb enteroscopy*. *Gastroenterology.* 95 (1988) 156-63
67. Graziadei, I.W., Schwaighofer, H., Koch, R., Nachbaur, K., Koenigsrainer, A., Margreiter, R. and Vogel, W. *Long-term outcome of endoscopic treatment of biliary strictures after liver transplantation*. *Liver Transpl.* 12 (2006) 718-25
68. Greif, F., Bronsther, O.L., Van Thiel, D.H., Casavilla, A., Iwatsuki, S., Tzakis, A., Todo, S., Fung, J.J. and Starzl, T.E. *The incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation*. *Ann Surg.* 219 (1994) 40-5
69. Gu, Y.K., Fan, W.J., Wei, H.W., Huang, J.H., Zhang, L. and Gao, F. *[Interventional management of severe complications after percutaneous transhepatic cholangic drainage and percutaneous implantation of biliary stents]*. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 88 (2008) 2916-9
70. Gugenheim, J., Samuel, D., Reynes, M. and Bismuth, H. *Liver transplantation across ABO blood group barriers*. *Lancet.* 336 (1990) 519-23
71. Guichelaar, M.M., Benson, J.T., Malinchoc, M., Krom, R.A., Wiesner, R.H. and Charlton, M.R. *Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation*. *Am J Transplant.* 3 (2003) 885-90
72. Haruta, H., Yamamoto, H., Mizuta, K., Kita, Y., Uno, T., Egami, S., Hishikawa, S., Sugano, K. and Kawarasaki, H. *A case of successful enteroscopic balloon dilation for late anastomotic stricture of choledochojejunostomy after living donor liver transplantation*. *Liver Transpl.* 11 (2005) 1608-10
73. Herold, G. *"Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung ; mit ICD-10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis"* Herold, Köln, 2008

74. Hiatt, J.R., Quinones-Baldrich, W.J., Ramming, K.P., Brems, J. and Busuttil, R.W. *Operations upon the biliary tract during transplantation of the liver.* Surg Gynecol Obstet. 165 (1987) 89-93
75. Hintze, R.E., Adler, A., Veltzke, W., Abou-Rebyeh, H., Felix, R. and Neuhaus, P. *Endoscopic management of biliary complications after orthotopic liver transplantation.* Hepatogastroenterology. 44 (1997) 258-62
76. Hisatsune, H., Yazumi, S., Egawa, H., Asada, M., Hasegawa, K., Kodama, Y., Okazaki, K., Itoh, K., Takakuwa, H., Tanaka, K. and Chiba, T. *Endoscopic management of biliary strictures after duct-to-duct biliary reconstruction in right-lobe living-donor liver transplantation.* Transplantation. 76 (2003) 810-5
77. Holland, P., Morris, E. and Buckels, J. *Cholangiography in liver transplantation: a comparison of two types of biliary reconstruction.* Br J Radiol. 64 (1991) 983-9
78. Holt, A.P., Thorburn, D., Mirza, D., Gunson, B., Wong, T. and Haydon, G. *A prospective study of standardized nonsurgical therapy in the management of biliary anastomotic strictures complicating liver transplantation.* Transplantation. 84 (2007) 857-63
79. Huibregtse, K., Katon, R.M. and Tytgat, G.N. *Endoscopic treatment of postoperative biliary strictures.* Endoscopy. 18 (1986) 133-7
80. Hussein, F.M., Alsumait, B., Aman, S., Sinan, T., Alkandari, K., da Hniya, M.H. and Alsaeed, O. *Diagnosis of choledocholithiasis and bile duct stenosis by magnetic resonance cholangiogram.* Australas Radiol. 46 (2002) 41-6
81. Jagannath, S. and Kalloo, A.N. *Biliary Complications After Liver Transplantation.* Curr Treat Options Gastroenterol. 5 (2002) 101-112
82. Jain, A., Reyes, J., Kashyap, R., Dodson, S.F., Demetris, A.J., Ruppert, K., Abu-Elmagd, K., Marsh, W., Madariaga, J., Mazariegos, G., Geller, D., Bonham, C.A., Gayowski, T., Cacciarelli, T., Fontes, P., Starzl, T.E. and Fung, J.J. *Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center.* Ann Surg. 232 (2000) 490-500
83. Jain, A., Reyes, J., Kashyap, R., Rohal, S., Cacclarelli, T., McMichael, J., Rakela, J., Starzl, T.E. and Fung, J.J. *Liver transplantation under tacrolimus in infants, children, adults, and seniors: long-term results, survival, and adverse events in 1000 consecutive patients.* Transplant Proc. 30 (1998) 1403-4
84. Jan, Y.Y., Chen, H.M., Wang, C.S. and Chen, M.F. *Biliary complications during and after laparoscopic cholecystectomy.* Hepatogastroenterology. 44 (1997) 370-5
85. Jeffrey, G.P., Brind, A.M., Ormonde, D.G., Frazer, C.K., Ferguson, J., Bell, R., Kierath, A., Reed, W.D. and House, A.K. *Management of biliary tract complications following liver transplantation.* Aust N Z J Surg. 69 (1999) 717-22

86. Kadayifci, A. *Risk factors for post-ERCP pancreatitis*. Endoscopy. 40 (2008) 81; author reply 81
87. Kaltenthaler, E.C., Walters, S.J., Chilcott, J., Blakeborough, A., Vergel, Y.B. and Thomas, S. *MRCP compared to diagnostic ERCP for diagnosis when biliary obstruction is suspected: a systematic review*. BMC Med Imaging. 6 (2006) 9
88. Kamath, P.S., Wiesner, R.H., Malinchoc, M., Kremers, W., Therneau, T.M., Kosberg, C.L., D'Amico, G., Dickson, E.R. and Kim, W.R. *A model to predict survival in patients with end-stage liver disease*. Hepatology. 33 (2001) 464-70
89. Karani, J.B., Yu, D.F. and Kane, P.A. *Interventional radiology in liver transplantation*. Cardiovasc Intervent Radiol. 28 (2005) 271-83
90. Kasahara, M., Egawa, H., Takada, Y., Oike, F., Sakamoto, S., Kiuchi, T., Yazumi, S., Shibata, T. and Tanaka, K. *Biliary reconstruction in right lobe living-donor liver transplantation: Comparison of different techniques in 321 recipients*. Ann Surg. 243 (2006) 559-66
91. Kashyap, R., Jain, A., Reyes, J., Demetris, A.J., Elmagd, K.A., Dodson, S.F., Marsh, W., Madariaga, V., Mazariegos, G., Geller, D., Bonham, C.A., Cacciarelli, T., Fontes, P., Starzl, T.E. and Fung, J.J. *Causes of death after liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 year follow-up*. Transplant Proc. 33 (2001) 1482-3
92. Kassab, C., Prat, F., Liguory, C., Meduri, B., Ducot, B., Fritsch, J., Choury, A.D. and Pelletier, G. *Endoscopic management of post-laparoscopic cholecystectomy biliary strictures. Long-term outcome in a multicenter study*. Gastroenterol Clin Biol. 30 (2006) 124-9
93. Kawachi, S., Shimazu, M., Wakabayashi, G., Hoshino, K., Tanabe, M., Yoshida, M., Morikawa, Y. and Kitajima, M. *Biliary complications in adult living donor liver transplantation with duct-to-duct hepaticocholedochostomy or Roux-en-Y hepaticojejunostomy biliary reconstruction*. Surgery. 132 (2002) 48-56
94. Kim, E.S., Lee, B., Won, J.Y., Choi, J.Y. and Lee, D. *Percutaneous transhepatic biliary drainage may serve as a successful rescue procedure in failed cases of endoscopic therapy for a post-living donor liver transplantation biliary stricture*. Gastrointest Endosc. 2008)
95. Kim, E.S., Lee, B.J., Won, J.Y., Choi, J.Y. and Lee, D.K. *Percutaneous transhepatic biliary drainage may serve as a successful rescue procedure in failed cases of endoscopic therapy for a post-living donor liver transplantation biliary stricture*. Gastrointest Endosc. 69 (2009) 38-46
96. Kim, J.H., Lee, S.K., Kim, M.H., Song, M.H., Park, D.H., Kim, S.Y., Lee, S.S., Seo, D.W., Bae, J.S., Kim, H.J., Han, J., Sung, K.B. and Min, Y.I. *Percutaneous transhepatic cholangioscopic treatment of patients with benign bilio-enteric anastomotic strictures*. Gastrointest Endosc. 58 (2003) 733-8

97. Klein, A.S., Savader, S., Burdick, J.F., Fair, J., Mitchell, M., Colombani, P., Perler, B., Osterman, F. and Williams, G.M. *Reduction of morbidity and mortality from biliary complications after liver transplantation*. Hepatology. 14 (1991) 818-23
98. Klempnauer, J. and Manns, M.P. [*Hepatitis and liver transplantation*]. Chirurg. 71 (2000) 404-9
99. Klempnauer, J., Schrem, H., Becker, T., Nashan, B. and Luck, R. *Liver transplantation today*. Transplant Proc. 33 (2001) 3433-5
100. Kuo, P.C., Lewis, W.D., Stokes, K., Pleskow, D., Simpson, M.A. and Jenkins, R.L. *A comparison of operation, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and percutaneous transhepatic cholangiography in biliary complications after hepatic transplantation*. J Am Coll Surg. 179 (1994) 177-81
101. Laghi, A., Pavone, P., Panebianco, V., Catalano, C., Messina, A., Lobina, L. and Passariello, R. [*Biliary complications of liver transplant. Role of cholangiography with magnetic resonance*]. Radiol Med. 95 (1998) 66-71
102. Lebeau, G., Yanaga, K., Marsh, J.W., Tzakis, A.G., Makowka, L., Gordon, R.D., Todo, S., Stieber, A.C., Iwatsuki, S. and Starzl, T.E. *Analysis of surgical complications after 397 hepatic transplantations*. Surg Gynecol Obstet. 170 (1990) 317-22
103. Lerut, J., Gordon, R.D., Iwatsuki, S., Esquivel, C.O., Todo, S., Tzakis, A. and Starzl, T.E. *Biliary tract complications in human orthotopic liver transplantation*. Transplantation. 43 (1987) 47-51
104. Li, S., Stratta, R.J., Langnas, A.N., Wood, R.P., Marujo, W. and Shaw, B.W., Jr. *Diffuse biliary tract injury after orthotopic liver transplantation*. Am J Surg. 164 (1992) 536-40
105. Lillemoe, K.D., Melton, G.B., Cameron, J.L., Pitt, H.A., Campbell, K.A., Talamini, M.A., Sauter, P.A., Coleman, J. and Yeo, C.J. *Postoperative bile duct strictures: management and outcome in the 1990s*. Ann Surg. 232 (2000) 430-41
106. Liu, C.L., Fan, S.T., Lo, C.M., Wei, W.I., Chan, S.C., Yong, B.H. and Wong, J. *Operative outcomes of adult-to-adult right lobe live donor liver transplantation: a comparative study with cadaveric whole-graft liver transplantation in a single center*. Ann Surg. 243 (2006) 404-10
107. Liu, Y.D., Wang, Z.Q., Wang, X.D., Yang, Y.S., Linghu, E.Q., Wang, W.F., Li, W. and Cai, F.C. *Stent implantation through rendezvous technique of PTBD and ERCP: the treatment of obstructive jaundice*. J Dig Dis. 8 (2007) 198-202
108. Lopez, P.M. and Martin, P. *Update on liver transplantation: indications, organ allocation, and long-term care*. Mt Sinai J Med. 73 (2006) 1056-66

109. Lopez, R.R., Benner, K.G., Ivancev, K., Keeffe, E.B., Deveney, C.W. and Pinson, C.W. *Management of biliary complications after liver transplantation*. Am J Surg. 163 (1992) 519-24
110. Loss, M., Obed, A. and Schlitt, H.J. [*Split-liver transplantation*]. Chirurg. 79 (2008) 144-8
111. Macfarlane, B., Davidson, B., Dooley, J.S., Dawson, K., Osborne, M.J., Rolles, K. and Burroughs, A.K. *Endoscopic retrograde cholangiography in the diagnosis and endoscopic management of biliary complications after liver transplantation*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 8 (1996) 1003-6
112. Mahajani, R.V., Cotler, S.J. and Uzer, M.F. *Efficacy of endoscopic management of anastomotic biliary strictures after hepatic transplantation*. Endoscopy. 32 (2000) 943-9
113. Manez, R., Bronshter, O., Kusne, S., Llull, R., Aguado, J.M. and Starzl, T.E. *Vanishing bile duct syndrome after liver transplantation: alloreactivity or viral reactivity?* Transplant Proc. 27 (1995) 2280
114. Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., Andreola, S., Pulvirenti, A., Bozzetti, F., Montalto, F., Ammatuna, M., Morabito, A. and Gennari, L. *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis*. N Engl J Med. 334 (1996) 693-9
115. Meyenberger, C. and Fantin, A.C. [*Biliary stents*]. Ther Umsch. 60 (2003) 225-32
116. Miller, C.M., Gondolesi, G.E., Florman, S., Matsumoto, C., Munoz, L., Yoshizumi, T., Artis, T., Fishbein, T.M., Sheiner, P.A., Kim-Schluger, L., Schiano, T., Shneider, B.L., Emre, S. and Schwartz, M.E. *One hundred nine living donor liver transplants in adults and children: a single-center experience*. Ann Surg. 234 (2001) 301-11; discussion 311-2
117. Morelli, J., Mulcahy, H.E., Willner, I.R., Cunningham, J.T. and Draganov, P. *Long-term outcomes for patients with post-liver transplant anastomotic biliary strictures treated by endoscopic stent placement*. Gastrointest Endosc. 58 (2003) 374-9
118. Moreno, R. and Berenguer, M. [*Liver transplantation in patients with chronic viral hepatitis*]. Rev Gastroenterol Mex. 70 (2005) 180-91
119. Myburgh, J.A. *The Hepp-Couinaud approach to strictures of the bile ducts. I. Injuries, choledochal cysts, and pancreatitis*. Ann Surg. 218 (1993) 615-20
120. Nessi, R., Gattoni, F., Boioli, F., Tagliaferri, B., Baldini, U. and Uslenghi, C. *Cholangiographically-enhanced CT of the pancreas and biliary tree*. Int Surg. 73 (1988) 38-41
121. Neuhaus, H. [*Peroral and percutaneous transhepatic cholangioscopy*]. Bildgebung. 60 (1993) 190-4

122. Neuhaus, P., Blumhardt, G., Bechstein, W.O., Steffen, R., Platz, K.P. and Keck, H. *Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants.* Ann Surg. 219 (1994) 426-34
123. Neuhaus P, P.R. *Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation.* Science. 2005)
124. O'Connor, H.J., Vickers, C.R., Buckels, J.A., McMaster, P., Neuberger, J.M., West, R.J. and Elias, E. *Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography after orthotopic liver transplantation.* Gut. 32 (1991) 419-23
125. O'Loughlin, E.V., Stormon, M.O., Shun, A., Verran, D., Jermyn, V., Wong, C. and Lord, D. *Biliary strictures and hepatic artery flow abnormalities in split liver transplants.* Pediatr Transplant. 14 (2010) 121-5
126. Oberholzer, K., Pitton, M.B., Mildenerger, P., Lechner, C., Duber, C. and Thelen, M. *[The current value of percutaneous transhepatic biliary drainage].* Rofo. 174 (2002) 1081-8
127. Osorio, R.W., Freise, C.E., Stock, P.G., Lake, J.R., Laberge, J.M., Gordon, R.L., Ring, E.J., Ascher, N.L. and Roberts, J.P. *Nonoperative management of biliary leaks after orthotopic liver transplantation.* Transplantation. 55 (1993) 1074-7
128. Ostroff, J.W., Roberts, J.P., Gordon, R.L., Ring, E.J. and Ascher, N.L. *The management of T tube leaks in orthotopic liver transplant recipients with endoscopically placed nasobiliary catheters.* Transplantation. 49 (1990) 922-4
129. Park, J.S., Kim, M.H., Lee, S.K., Seo, D.W., Lee, S.S., Han, J., Min, Y.I., Hwang, S., Park, K.M., Lee, Y.J., Lee, S.G. and Sung, K.B. *Efficacy of endoscopic and percutaneous treatments for biliary complications after cadaveric and living donor liver transplantation.* Gastrointest Endosc. 57 (2003) 78-85
130. Pascher, A. and Neuhaus, P. *Bile duct complications after liver transplantation.* Transpl Int. 18 (2005) 627-42
131. Pasha, S.F., Harrison, M.E., Das, A., Nguyen, C.C., Vargas, H.E., Balan, V., Byrne, T.J., Douglas, D.D. and Mulligan, D.C. *Endoscopic treatment of anastomotic biliary strictures after deceased donor liver transplantation: outcomes after maximal stent therapy.* Gastrointest Endosc. 66 (2007) 44-51
132. Pawa, S. and Al-Kawas, F.H. *ERCP in the management of biliary complications after cholecystectomy.* Curr Gastroenterol Rep. 11 (2009) 160-6
133. Pellegrini, C.A., Thomas, M.J. and Way, L.W. *Recurrent biliary stricture. Patterns of recurrence and outcome of surgical therapy.* Am J Surg. 147 (1984) 175-80

134. Pfau, P.R., Kochman, M.L., Lewis, J.D., Long, W.B., Lucey, M.R., Olthoff, K., Shaked, A. and Ginsberg, G.G. *Endoscopic management of postoperative biliary complications in orthotopic liver transplantation*. *Gastrointest Endosc.* 52 (2000) 55-63
135. Pfitzmann, R., Nussler, N.C., Hippler-Benscheidt, M., Neuhaus, R. and Neuhaus, P. *Long-term results after liver transplantation*. *Transpl Int.* 21 (2008) 234-46
136. Pitt, H.A., Kaufman, S.L., Coleman, J., White, R.I. and Cameron, J.L. *Benign postoperative biliary strictures. Operate or dilate?* *Ann Surg.* 210 (1989) 417-25; discussion 426-7
137. Pitt, H.A., Miyamoto, T., Parapatis, S.K., Tompkins, R.K. and Longmire, W.P., Jr. *Factors influencing outcome in patients with postoperative biliary strictures*. *Am J Surg.* 144 (1982) 14-21
138. Polese, L., Cillo, U., Brolese, A., Boccagni, P., Neri, D., Bassi, D., Erroi, F., Zanusi, G., D'Amico, D.F. and Norberto, L. *Endoscopic treatment of bile duct complications after orthotopic liver transplantation*. *Transplant Proc.* 39 (2007) 1942-4
139. Potashov, L.V., Sedov, V.M., Nurmakov, A. and Sidorov, A.I. [*Repeated operations on the extrahepatic bile ducts*]. *Khirurgiia (Mosk).* 1989) 42-5
140. Prat, F., Malak, N.A., Pelletier, G., Buffet, C., Fritsch, J., Choury, A.D., Altman, C., Liguory, C. and Etienne, J.P. *Biliary symptoms and complications more than 8 years after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis*. *Gastroenterology.* 110 (1996) 894-9
141. Prat, F., Pelletier, G., Ponchon, T., Fritsch, J., Meduri, B., Boyer, J., Person, B. and Bretagne, J.F. *What role can endoscopy play in the management of biliary complications after laparoscopic cholecystectomy?* *Endoscopy.* 29 (1997) 341-8
142. Pruthi, J., Medkiff, K.A., Esrason, K.T., Donovan, J.A., Yoshida, E.M., Erb, S.R., Steinbrecher, U.P. and Fong, T.L. *Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years*. *Liver Transpl.* 7 (2001) 811-5
143. Pugh, R.N., Murray-Lyon, I.M., Dawson, J.L., Pietroni, M.C. and Williams, R. *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. *Br J Surg.* 60 (1973) 646-9
144. Rabenstein, T. and Hahn, E.G. *Post-ERCP pancreatitis: is the endoscopist's experience the major risk factor?* *JOP.* 3 (2002) 177-87
145. Rabkin, J.M., Orloff, S.L., Reed, M.H., Wheeler, L.J., Corless, C.L., Benner, K.G., Flora, K.D., Rosen, H.R. and Olyaei, A.J. *Biliary tract complications of side-to-side without T tube versus end-to-end with or without T tube choledochocholedochostomy in liver transplant recipients*. *Transplantation.* 65 (1998) 193-9

146. Randall, H.B., Wachs, M.E., Somberg, K.A., Lake, J.R., Emond, J.C., Ascher, N.L. and Roberts, J.P. *The use of the T tube after orthotopic liver transplantation*. Transplantation. 61 (1996) 258-61
147. Rask-Madsen, C., Svendsen, L.B., Bondesen, S., Hjortrup, A. and Kirkegaard, P. *Diagnostic and therapeutic ERCP after liver transplantation*. Transplant Proc. 26 (1994) 1796
148. Raute, M., Podlech, P., Jaschke, W., Manegold, B.C., Trede, M. and Chir, B. *Management of bile duct injuries and strictures following cholecystectomy*. World J Surg. 17 (1993) 553-62
149. Reiman, T.H., Balfe, D.M. and Weyman, P.J. *Suprapancreatic biliary obstruction: CT evaluation*. Radiology. 163 (1987) 49-56
150. Rerknimitr, R., Sherman, S., Fogel, E.L., Kalayci, C., Lumeng, L., Chalasani, N., Kwo, P. and Lehman, G.A. *Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation with choledochocholedochostomy anastomosis: endoscopic findings and results of therapy*. Gastrointest Endosc. 55 (2002) 224-31
151. Richards, R.D., Yeaton, P., Shaffer, H.A., Jr., Pambianco, D.J., Pruett, T.L., Stevenson, W.C., Mittal, R.K. and McCallum, R.W. *Human sphincter of Oddi motility and cholecystokinin response following liver transplantation*. Dig Dis Sci. 38 (1993) 462-8
152. Riemann, J.F., Maier, M. and Kohler, B. *[Postoperative bile duct obstruction: operation, dilatation or stent?]*. Bildgebung. 62 Suppl 1 (1995) 8-10
153. Ring, E.J., Oleaga, J.A., Freiman, D.B., Husted, J.W. and Lunderquist, A. *Therapeutic applications of catheter cholangiography*. Radiology. 128 (1978) 333-8
154. Rizk, R.S., McVicar, J.P., Emond, M.J., Rohrmann, C.A., Jr., Kowdley, K.V., Perkins, J., Carithers, R.L., Jr. and Kimmey, M.B. *Endoscopic management of biliary strictures in liver transplant recipients: effect on patient and graft survival*. Gastrointest Endosc. 47 (1998) 128-35
155. Rossi, A., Grosso, C., Zanasi, G., Gambitta, P., Bini, M., de Carlis, L. and Arcidiacono, R. *Endoscopic treatment of anastomotic biliary stenosis in patients with orthotopic liver transplantation*. Diagn Ther Endosc. 2 (1995) 93-7
156. Rossi, A.F., Grosso, C., Zanasi, G., Gambitta, P., Bini, M., De Carlis, L., Rondinara, G. and Arcidiacono, R. *Long-term efficacy of endoscopic stenting in patients with stricture of the biliary anastomosis after orthotopic liver transplantation*. Endoscopy. 30 (1998) 360-6
157. Rossi, G., Lucianetti, A., Gridelli, B., Colledan, M., Caccamo, L., Albani, A.P., Galmarini, M., Fassati, L.R. and Galmarini, D. *Biliary tract complications in 224 orthotopic liver transplantations*. Transplant Proc. 26 (1994) 3626-8

158. Rossi, P., Salvatori, F.M., Maccioni, F., Santoro, P., Gandini, R., Maradei, A. and Martinucci, A. [*Percutaneous treatment of benign biliary stenosis: bilioplasty and stenting*]. Radiol Med. 78 (1989) 505-13
159. Rothlin, M.A., Lopfe, M., Schlumpf, R. and Largiader, F. *Long-term results of hepaticojejunostomy for benign lesions of the bile ducts*. Am J Surg. 175 (1998) 22-6
160. Roumilhac, D., Poyet, G., Sergent, G., Declerck, N., Karoui, M., Mathurin, P., Ernst, O., Paris, J.C., Gambiez, L. and Pruvot, F.R. *Long-term results of percutaneous management for anastomotic biliary stricture after orthotopic liver transplantation*. Liver Transpl. 9 (2003) 394-400
161. Salminen, P., Laine, S. and Gullichsen, R. *Severe and fatal complications after ERCP: analysis of 2555 procedures in a single experienced center*. Surg Endosc. 22 (2008) 1965-70
162. Sanchez-Urdazpal, L., Batts, K.P., Gores, G.J., Moore, S.B., Sterioff, S., Wiesner, R.H. and Krom, R.A. *Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier*. Ann Surg. 218 (1993) 152-8
163. Sanchez-Urdazpal, L., Gores, G.J., Ward, E.M., Maus, T.P., Wahlstrom, H.E., Moore, S.B., Wiesner, R.H. and Krom, R.A. *Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation*. Hepatology. 16 (1992) 49-53
164. Scatton, O., Meunier, B., Cherqui, D., Boillot, O., Sauvanet, A., Boudjema, K., Launois, B., Fagniez, P.L., Belghiti, J., Wolff, P., Houssin, D. and Soubrane, O. *Randomized trial of choledochocholedochostomy with or without a T tube in orthotopic liver transplantation*. Ann Surg. 233 (2001) 432-7
165. Schilling, D., Zopf, T., Adamek, H.E. and Riemann, J.F. [*Possibilities and limits of invasive endoscopy in treatment of endoscopic surgical complications after operations of the biliary tract*]. Zentralbl Chir. 123 Suppl 2 (1998) 84-8
166. Schneider, J.A., Schmidt, G. and Bauer, H. [*Longterm results of operative treatment of benign strictures of the extrahepatic biliary tracts (author's transl)*]. MMW Munch Med Wochenschr. 122 (1980) 1011-3
167. Schrem, H., Till, N., Becker, T., Bektas, H., Manns, M.P., Strassburg, C.P. and Klempnauer, J. [*Long-term results after liver transplantation*]. Chirurg. 79 (2008) 121-9
168. Schumacher, B., Othman, T., Jansen, M., Preiss, C. and Neuhaus, H. *Long-term follow-up of percutaneous transhepatic therapy (PTT) in patients with definite benign anastomotic strictures after hepaticojejunostomy*. Endoscopy. 33 (2001) 409-15
169. Schwartz, D.A., Petersen, B.T., Poterucha, J.J. and Gostout, C.J. *Endoscopic therapy of anastomotic bile duct strictures occurring after liver transplantation*. Gastrointest Endosc. 51 (2000) 169-74

170. Schwarzenberg, S.J., Sharp, H.L., Payne, W.D., Hunter, D.W., Bjarnason, H., Humar, A., Weisdorf-Schindele, S.A. and Gruessner, R.W. *Biliary stricture in living-related donor liver transplantation: management with balloon dilation*. *Pediatr Transplant*. 6 (2002) 132-5
171. Seiler, A., Renner, E.L., Schilling, M., Rieder, H., Reichen, J., Bischoff, P. and Buchler, M.W. [*Liver transplantation in a small center: feasibility, efficacy and prospects*]. *Chirurg*. 68 (1997) 1004-8; discussion 1009-10
172. Sheng, R., Sammon, J.K., Zajko, A.B. and Campbell, W.L. *Bile leak after hepatic transplantation: cholangiographic features, prevalence, and clinical outcome*. *Radiology*. 192 (1994) 413-6
173. Sheng, R., Zajko, A.B., Campbell, W.L. and Abu-Elmagd, K. *Biliary strictures in hepatic transplants: prevalence and types in patients with primary sclerosing cholangitis vs those with other liver diseases*. *AJR Am J Roentgenol*. 161 (1993) 297-300
174. Sherman, S., Jamidar, P., Shaked, A., Kendall, B.J., Goldstein, L.I. and Busuttil, R.W. *Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. Endoscopic approach to diagnosis and therapy*. *Transplantation*. 60 (1995) 467-70
175. Siegel, E.G., Schmidt, W.E. and Folsch, U.R. *Severe ischemic-type biliary strictures due to hepatic artery occlusion seven years after liver transplantation--a rare cause of late cholestatic graft failure*. *Z Gastroenterol*. 36 (1998) 509-13
176. Smith, M.T., Sherman, S. and Lehman, G.A. *Endoscopic management of benign strictures of the biliary tree*. *Endoscopy*. 27 (1995) 253-66
177. Solmi, L., Cariani, G., Leo, P., Miracolo, A., Nigro, G. and Roda, E. *Results of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the treatment of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation: our experience*. *Hepato-gastroenterology*. 54 (2007) 1004-8
178. Sossenheimer, M., Slivka, A. and Carr-Locke, D. *Management of extrahepatic biliary disease after orthotopic liver transplantation: review of the literature and results of a multicenter survey*. *Endoscopy*. 28 (1996) 565-71
179. Spahn, T.W., Grosse-Thie, W., Spies, P. and Mueller, M.K. *Treatment of choledocholithiasis following Roux-en-Y hepaticojejunostomy using double-balloon endoscopy*. *Digestion*. 75 (2007) 20-1
180. Starzl, T.E. *New approaches in the use of cyclosporine: with particular reference to the liver*. *Transplant Proc*. 20 (1988) 356-60
181. Starzl, T.E., Iwatsuki, S., Esquivel, C.O., Todo, S., Kam, I., Lynch, S., Gordon, R.D. and Shaw, B.W., Jr. *Refinements in the surgical technique of liver transplantation*. *Semin Liver Dis*. 5 (1985) 349-56

182. Starzl, T.E., Iwatsuki, S., Van Thiel, D.H., Gartner, J.C., Zitelli, B.J., Malatack, J.J., Schade, R.R., Shaw, B.W., Jr., Hakala, T.R., Rosenthal, J.T. and Porter, K.A. *Evolution of liver transplantation*. Hepatology. 2 (1982) 614-36
183. Stratta, R.J., Wood, R.P., Langnas, A.N., Hollins, R.R., Bruder, K.J., Donovan, J.P., Burnett, D.A., Lieberman, R.P., Lund, G.B., Pillen, T.J. and et al. *Diagnosis and treatment of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation*. Surgery. 106 (1989) 675-83; discussion 683-4
184. Tarnasky, P., Cunningham, J., Cotton, P., Hoffman, B., Palesch, Y., Freeman, J., Curry, N. and Hawes, R. *Pancreatic sphincter hypertension increases the risk of post-ERCP pancreatitis*. Endoscopy. 29 (1997) 252-7
185. Taylor, A.C., Little, A.F., Hennessy, O.F., Banting, S.W., Smith, P.J. and Desmond, P.V. *Prospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography for noninvasive imaging of the biliary tree*. Gastrointest Endosc. 55 (2002) 17-22
186. Testa, G., Malago, M. and Broelseh, C.E. *Complications of biliary tract in liver transplantation*. World J Surg. 25 (2001) 1296-9
187. Theilmann, L., Kuppers, B., Kadmon, M., Roeren, T., Notheisen, H., Stiehl, A. and Otto, G. *Biliary tract strictures after orthotopic liver transplantation: diagnosis and management*. Endoscopy. 26 (1994) 517-22
188. Thethy, S., Thomson, B., Pleass, H., Wigmore, S.J., Madhavan, K., Akyol, M., Forsythe, J.L. and James Garden, O. *Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation*. Clin Transplant. 18 (2004) 647-53
189. Thuluvath, P.J., Atassi, T. and Lee, J. *An endoscopic approach to biliary complications following orthotopic liver transplantation*. Liver Int. 23 (2003) 156-62
190. Thuluvath, P.J., Pfau, P.R., Kimmey, M.B. and Ginsberg, G.G. *Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy*. Endoscopy. 37 (2005) 857-63
191. Tocchi, A., Costa, G., Lepre, L., Liotta, G., Mazzoni, G. and Sita, A. *The long-term outcome of hepaticojejunostomy in the treatment of benign bile duct strictures*. Ann Surg. 224 (1996) 162-7
192. Trap, R., Adamsen, S., Hart-Hansen, O. and Henriksen, M. *Severe and fatal complications after diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective series of claims to insurance covering public hospitals*. Endoscopy. 31 (1999) 125-30
193. Triller, J., Coray, T., Kappeler, M. and Scheurer, U. *[CT and ERCP for the combined study of biliary tract diseases]*. Rofo. 142 (1985) 138-45

194. Tsujino, T., Isayama, H., Sugawara, Y., Sasaki, T., Kogure, H., Nakai, Y., Yamamoto, N., Sasahira, N., Yamashiki, N., Tada, M., Yoshida, H., Kokudo, N., Kawabe, T., Makuuchi, M. and Omata, M. *Endoscopic management of biliary complications after adult living donor liver transplantation*. Am J Gastroenterol. 101 (2006) 2230-6
195. Tsukui, D., Yano, T., Nakazawa, K., Osawa, H., Kawano, Y., Mizuta, K., Kawarasaki, H. and Yamamoto, H. *Rendezvous technique combining double-balloon endoscopy with percutaneous cholangioscopy is useful for the treatment of biliary anastomotic obstruction after liver transplantation (with video)*. Gastrointest Endosc. 68 (2008) 1013-5
196. Valera-Sanchez, Z., Flores-Cortes, M., Romero-Vargas, M.E., Gomez-Bravo, M.A., Pareja-Ciuro, F., Lopez-Bernal, F., Barrera-Pulido, A., Bermejo-Navas, J., Garcia-Gonzalez, I. and Bernardos-Rodriguez, A. *Biliodigestive anastomosis in liver transplantation: review of 13 years*. Transplant Proc. 38 (2006) 2471-2
197. Vallera, R.A., Cotton, P.B. and Clavien, P.A. *Biliary reconstruction for liver transplantation and management of biliary complications: overview and survey of current practices in the United States*. Liver Transpl Surg. 1 (1995) 143-52
198. Vandervoort, J., Soetikno, R.M., Tham, T.C., Wong, R.C., Ferrari, A.P., Jr., Montes, H., Roston, A.D., Slivka, A., Lichtenstein, D.R., Ruymann, F.W., Van Dam, J., Hughes, M. and Carr-Locke, D.L. *Risk factors for complications after performance of ERCP*. Gastrointest Endosc. 56 (2002) 652-6
199. Vavrecka, A., Jancula, L., Novotny, I. and Minarik, P. *[Endoscopic therapy of biliary tract diseases]*. Bratisl Lek Listy. 95 (1994) 421-4
200. Venu, M., Brown, R.D., Lepe, R., Berkes, J., Cotler, S.J., Benedetti, E., Testa, G. and Venu, R.P. *Laboratory diagnosis and nonoperative management of biliary complications in living donor liver transplant patients*. J Clin Gastroenterol. 41 (2007) 501-6
201. Verdonk, R.C., Buis, C.I., Porte, R.J., van der Jagt, E.J., Limburg, A.J., van den Berg, A.P., Slooff, M.J., Peeters, P.M., de Jong, K.P., Kleibeuker, J.H. and Haagsma, E.B. *Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences*. Liver Transpl. 12 (2006) 726-35
202. Verdonk, R.C., Buis, C.I., van der Jagt, E.J., Gouw, A.S., Limburg, A.J., Slooff, M.J., Kleibeuker, J.H., Porte, R.J. and Haagsma, E.B. *Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 2: Management, outcome, and risk factors for disease progression*. Liver Transpl. 13 (2007) 725-32
203. Vos, P.M., van Beek, E.J., Smits, N.J., Rauws, E.A., Gouma, D.J. and Reeders, J.W. *Percutaneous balloon dilatation for benign hepaticojejunostomy strictures*. Abdom Imaging. 25 (2000) 134-8

204. Wallace, M. and Middlebrook, M. *Percutaneous biliary reconstruction: a report of two cases utilizing "blunt" recanalization and "rendezvous" techniques.* Cardiovasc Intervent Radiol. 24 (2001) 339-42
205. Wang, K.L. and Chen, C.L. *Biliary complications following orthotopic liver transplantation.* Transplant Proc. 24 (1992) 1481-2
206. Ward, E.M., Kiely, M.J., Maus, T.P., Wiesner, R.H. and Krom, R.A. *Hilar biliary strictures after liver transplantation: cholangiography and percutaneous treatment.* Radiology. 177 (1990) 259-63
207. Ward, J., Sheridan, M.B., Guthrie, J.A., Davies, M.H., Millson, C.E., Lodge, J.P., Pollard, S.G., Prasad, K.R., Toogood, G.J. and Robinson, P.J. *Bile duct strictures after hepatobiliary surgery: assessment with MR cholangiography.* Radiology. 231 (2004) 101-8
208. Warren, K.W. and Jefferson, M.F. *Prevention and repair of strictures of the extrahepatic bile ducts.* Surg Clin North Am. 53 (1973) 1169-90
209. Way, L.W., Bernhoft, R.A. and Thomas, M.J. *Biliary stricture.* Surg Clin North Am. 61 (1981) 963-72
210. Wiesner, R., Edwards, E., Freeman, R., Harper, A., Kim, R., Kamath, P., Kremers, W., Lake, J., Howard, T., Merion, R.M., Wolfe, R.A. and Krom, R. *Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers.* Gastroenterology. 124 (2003) 91-6
211. Wojcicki, M., Lubikowski, J., Klek, R., Post, M., Jarosz, K., Bialek, A., Wunch, M. and Czuprynska, M. *Reduction of biliary complication rate using continuous suture and no biliary drainage for duct-to-duct anastomosis in whole-organ liver transplantation.* Transplant Proc. 41 (2009) 3126-30
212. Wojcicki, M., Lubikowski, J., Zeair, S., Gasinska, M., Butkiewicz, J., Czuprynska, M., Jarosz, K. and Zasada-Cedro, K. *Biliary complications following adult liver transplantation with routine use of external biliary drainage.* Ann Transplant. 10 (2005) 21-5
213. Wolff, M., Kalff, J.C., Schwarz, N.T., Lauschke, H., Minor, T., Tolba, R.H. and Hirner, A. *[Liver transplantation in Germany].* Zentralbl Chir. 128 (2003) 831-41
214. Wolfsen, H.C., Porayko, M.K., Hughes, R.H., Gostout, C.J., Krom, R.A. and Wiesner, R.H. *Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography after orthotopic liver transplantation.* Am J Gastroenterol. 87 (1992) 955-60
215. Wozney, P., Zajko, A.B., Bron, K.M., Point, S. and Starzl, T.E. *Vascular complications after liver transplantation: a 5-year experience.* AJR Am J Roentgenol. 147 (1986) 657-63
216. www.dso.de. *Deutsche Stiftung Organtransplantation.* 2009.

217. www.gbe-bund.de *Transplantationen und Dialysen [OECD Health Data]*. 2008
218. Xia, S.S. and Wu, Z.D. [*The technic for anastomosing the suprahepatic vena cava inferior in orthotopic liver transplantation*]. Acta Acad Med Wuhan. 2 (1982) 87-90
219. Yamauchi, Y., Wettergren, A., Yamashita, Y., Mikami, K., Hyodo, M., Larsen, P.N., Rasmussen, A., Shirakusa, T. and Kirkegaard, P. *Retransplantation of the liver in adults: long-term outcome and prognostic modeling*. Hepatogastroenterology. 54 (2007) 1181-6
220. Zajko, A.B., Campbell, W.L., Bron, K.M., Lecky, J.W., Iwatsuki, S., Shaw, B.W., Jr. and Starzl, T.E. *Cholangiography and interventional biliary radiology in adult liver transplantation*. AJR Am J Roentgenol. 144 (1985) 127-33
221. Zajko, A.B., Campbell, W.L., Logsdon, G.A., Bron, K.M., Tzakis, A., Esquivel, C.O. and Starzl, T.E. *Cholangiographic findings in hepatic artery occlusion after liver transplantation*. AJR Am J Roentgenol. 149 (1987) 485-9
222. Zajko, A.B., Sheng, R., Zetti, G.M., Madariaga, J.R. and Bron, K.M. *Transhepatic balloon dilation of biliary strictures in liver transplant patients: a 10-year experience*. J Vasc Interv Radiol. 6 (1995) 79-83
223. Zheng, S.S., Xu, X., Liang, T.B., Chen, H.Y., Wang, W.L. and Wu, J. [*Biliary complications following early hepatic arterial insufficiency in liver transplantation*]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 85 (2005) 1665-9
224. Zidi, S.H., Prat, F., Le Guen, O., Rondeau, Y., Rocher, L., Fritsch, J., Choury, A.D. and Pelletier, G. *Use of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of choledocholithiasis: prospective comparison with a reference imaging method*. Gut. 44 (1999) 118-22
225. Zinsser, E., Hoffmann, A., Will, U., Koppe, P. and Bosseckert, H. [*Success and complication rates of diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography--a prospective study*]. Z Gastroenterol. 37 (1999) 707-13
226. Zoepf, T., Maldonado-Lopez, E.J., Hilgard, P., Malago, M., Broelsch, C.E., Treichel, U. and Gerken, G. *Balloon dilatation vs. balloon dilatation plus bile duct endoprotheses for treatment of anastomotic biliary strictures after liver transplantation*. Liver Transpl. 12 (2006) 88-94

Lebenslauf

Persönliches

Name: Carlos Maximilian Gerngroß

Email: carlos.gerngross@lrz.tu-muenchen.de

Geburtsdatum: 01.05.1982

Geburtsort: Ulm

Beruflicher Werdegang

seit 07/2010 Assistenzarzt der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik
am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Studium

10/2003 - 10/2005 Medizinstudium (Vorklinik) an der Ludwig - Maximilians -
Universität, München

10/2005 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung / Physikum

10/2005 - 10/2008 Medizinstudium (Klinik) an der Technischen Universität München

10/2008 - 07/2009 Praktisches Jahr

10/2009 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

08 - 12/2008	Diagnostische Radiologie, Institut für Röntgendiagnostik Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
12 - 03/2009	Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie Klinikum Schwabing, München
04 - 07/2009	Klinik für Nieren-, Hochdruck- und Rheumakrankheiten Klinikum Schwabing, München

Famulaturen

03/2006	Allgemeinmedizin Facharztpraxis für Allgemeinmedizin Dr. Uwe Franke, Ulm
08/2006	Klinik für Anästhesiologie Universitätsklinikum Ulm
03/2007	Innere Medizin, II. Medizinische Klinik und Poliklinik Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
03/2008	Augenheilkunde Augenarztpraxis Dr. Herma Rösch, Ulm

Schulbildung

1988 - 1990	Adalbert-Stifter-Grundschule, Ulm
1990 - 1992	Internatsgrundschule der Regensburger Domspatzen, Pielenhofen
1993 - 2002	Kepler-Gymnasium, Ulm
06/2002	Abitur
2002 - 2003	Zivildienst Klinik für Herzchirurgie, Universitätsklinikum Ulm

Veröffentlichungen

Journal of Gastroenterology
Volume 44, Number 12 / Dezember 2009

‘Long-term outcome of endoscopic and/or percutaneous transhepatic therapy in patients with biliary stricture after orthotopic liver transplantation’

Andreas Weber, Christian Prinz, Carlos Gerngroß, Leopold Ludwig, Wolfgang Huber, Bruno Neu, Matthias P. Ebert, Alexander Meining, Hans Weidenbach, Roland M. Schmid, Ewert Schulte-Frohlinde

Danksagungen

Größter Dank gebührt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Andreas Weber, für die Bereitstellung des Themas, für die vielen anregenden Diskussionen sowie die freundschaftliche und engagierte Unterstützung und Betreuung.

Des Weiteren danke ich ganz herzlichst meiner Frau, die es immer wieder geschafft hat mich zu motivieren und mir jederzeit helfend zur Seite stand.

Ganz herzlichen Dank an meine Mutter, die nicht nur während der Verfassung der Doktorarbeit ein immer wichtiger Stützpfeiler war, sondern auch dafür, dass sie mich jederzeit im Studium und allen weiteren Lebensfragen unterstützt hat.

Meiner Schwester danke ich für ihre Inspiration, nicht nur im Rahmen der Doktorarbeit, sondern auch für all die schönen Momente im Kreise der Familie.

In stillem Gedenken an meinen Vater.