



**Technische Universität München**  
Fakultät für Medizin

Fakultät für Medizin, 2. Med. Klinik und Poliklinik für Innere  
Medizin am Klinikum Rechts der Isar

# **Kappen-assistierte- Endoskopie zur Untersuchung der Papilla duodeni major**

**Eine randomisierte, verblindete und  
kontrollierte Tandem Studie**

# **Dissertation**

Eingereicht von: Kilian Strobel

Technische Universität München

Fakultät für Medizin

2. Medizinische Klinik und Poliklinik

Kappen-assistierte-Endoskopie zur Untersuchung der Papilla duodeni major -  
Eine randomisierte, verblindete und kontrollierte Tandem Studie

Kilian Robin Strobel

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

Vorsitzender:

Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Disstertation:

1. apl. Prof. Dr. Stefan J. von Delius
2. apl. Prof. Dr. Christian Lersch

Die Dissertation wurde am 02.10.2019 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.02.2020 angenommen.

## Inhalt:

Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Einführung: .....	6
1.1 Anatomie und endoskopische Untersuchung der Papilla duodeni major .....	6
1.2 Erkrankungen und anatomische Variationen im Bereich der PDM .....	9
1.2.1 Adenome und Überwachungsprogramme .....	10
1.2.2 Periampulläre Divertikel .....	14
1.2.3 Pankreatitis .....	16
1.2.4 Cholangitis und Choledocholithiasis .....	17
1.2.5 Blutungen an der Papilla duodeni major .....	17
1.2.6 Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien .....	18
1.2.7 Neuroendokrine Tumore .....	18
1.3 Ökonomische Aspekte .....	19
1.4 Entwicklung der Kappen-assistierten-Endoskopie .....	20
1.5 Zusammenfassung und Studienziele .....	22
2 Patienten, Material und Methoden .....	23
2.1 Studiendesign .....	23
2.2 Patientenpopulation .....	23
2.3 Randomisierung .....	24
2.4 Untersucher .....	24
2.5 Geräte .....	25
2.6 Untersuchung .....	25
2.6.1 Reihenfolge der Untersuchungen .....	25
2.6.2 Sedierung .....	25
2.6.3 Endoskopisches Vorgehen .....	26
2.7 Messwerte und Dokumentation .....	27
2.8 Auswertung der Papillendiagnostik und Verblindungsmethodik .....	28
2.9 Nachsorge .....	29
2.10 Ergebnisauswertung .....	29
2.11 Stichprobengröße und Statistik .....	29
3 Ergebnisse .....	31
3.1 Patientenpopulation .....	31
3.1.1 Aufgenommene Patienten .....	31

3.1.2	Demographie .....	32
3.2	Primärer Endpunkt .....	32
3.3	Sekundäre Endpunkte .....	34
3.3.1	Lokalisation.....	34
3.3.2	Dauer der Untersuchung .....	34
3.3.3	Zusatzbefunde .....	36
4	Diskussion.....	37
4.1	Interpretation der Ergebnisse .....	37
4.1.1	Primärer Endpunkt der Studie: Vollständige Untersuchung der PDM.....	37
4.1.2	Sekundäre Endpunkte der Studie.....	37
4.2	Methodik der Kappa Studie.....	39
4.2.1	Studienstruktur und Untersucherunabhängigkeit .....	39
4.2.2	Zeitlicher Aufwand bei der Lokalisierung der PDM.....	40
4.2.3	Direkter Vergleich von CAE versus S-ÖGD durch Tandemuntersuchungen.....	40
4.2.4	Notwendigkeit der Randomisierung der Untersuchungsreihenfolge .....	41
4.2.5	Verblindungsmethodik .....	42
4.2.6	Einschränkung des Sichtfeldes durch die Kappe .....	43
4.3	Bedienungsvorteile durch CAE .....	44
4.4	Ähnliche technische Konzepte .....	46
4.5	Entwicklung der Screeningprogramme .....	47
4.5.1	Beginn des Screenings und Intervalldauer .....	47
4.5.2	Ziele und Möglichkeiten der Screeningprogramme.....	48
4.5.3	Vorteile für die Screeningprogramme durch die Entwicklung der CAE .....	49
4.6	Kombinationsmöglichkeiten von CAE mit anderen Technologien .....	51
4.6.1	Image enhanced Endoscopy.....	51
4.6.2	Kappen-assistierte Interventionen.....	57
4.7	Zukünftige Möglichkeiten für CAE.....	59
5	Zusammenfassung.....	61
6	Anhang.....	63
6.1	Dokumentationsbogen.....	63
6.2	Abbildungsverzeichnis:.....	64
6.3	Tabellenverzeichnis .....	65
7	Literaturverzeichnis.....	66

## Abkürzungsverzeichnis

ADR: Adenoma detection rate (Adenomdetektionsquote)

AMR: Adenoma miss rate (Quote der übersehenen Adenome)

APC-Gen: Adenomatous-polyposis-coli-Gen

APC-Protein: Adenomatous-polyposis-coli-Protein

ASA: American Society of Anaesthesiology

ASGE: American Society of Gastrointestinal Endoscopy

CAC: Cap-assisted-Colonoscopy; Kappen-assistierte-Koloskopie

CAE: Cap-assisted-Endoscopy; Kappen-assistierte-Endoskopie

CONSORT: CONSolidated Standards of Reporting Trials; Leitlinie zur korrekten Präsentation wissenschaftlicher Ergebnisse

DGVS: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

EMR: Endoskopische Mukosaresektion

ERCP: Endoskopische, retrograde Cholangiopankreatikographie

ES: Endoskopische Sphinkterotomie

EUS: Endoskopischer Ultraschall, Endosonografie

FAP: Familiäre adenomatöse Polyposis

GI-Trakt: Gastrointestinaltrakt

GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase

HD: High Definition

HMS: Heterotope Magenschleimhaut

HNPCC: Hereditäres, nicht-Polyposis-assoziiertes, kolorektales Karzinom

IEE: Image-Enhanced-Endoscopy

IER: Interdisziplinäre Endoskopie des Rechts der Isar

IPMN: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie

JNET: Japan NBI Expert Team

MRCP: Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie

NBI: Narrow-Band-Imaging

NET: Neuroendokriner Tumor

ÖGD: Ösophagogastroduodenoskopie

PAD: Periapullärer Divertikel

PDM: Papilla duodeni major

S-ÖGD: Standard-Ösophagogastroduodenoskopie

## 1 Einführung:

Die Standarduntersuchung für Diagnostik und Intervention im oberen Gastrointestinaltrakt ist die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) mit einem Endoskop mit Geradeausoptik (Abdelhafez et al. 2017). Leider gibt es Bereiche, die mit dieser Untersuchungstechnik, selbst von geübten Endoskopikern, nicht immer vollständig dargestellt werden können (Hew et al. 2011, Choi et al. 2013). Zu diesen gehört die Papilla duodeni major (PDM), die Mündung von Gallen- und Pankreasgang im Duodenum. Genau an dieser Struktur häufen sich jedoch dysplastische Veränderungen und andere pathologische Prozesse (Kim et al. 2001). Deshalb gilt bisher ein Seitblickendoskop (Duodenoskop) als Standardinstrument zur Untersuchung der PDM (Schmiegel et al. 2017). Patienten mit Indikation zur genauen Untersuchung des Duodenums und der PDM müssen deshalb an Zentren behandelt werden, die über Duodenoskope verfügen. In dieser Arbeit wird eine prospektive endoskopische Studie präsentiert, die eine Alternativmethode, die Kappen-assistierte-Endoskopie (CAE), mit der Standard-Ösophagogastroduodenoskopie in Bezug auf die Darstellbarkeit der PDM vergleicht.

### 1.1 Anatomie und endoskopische Untersuchung der Papilla duodeni major

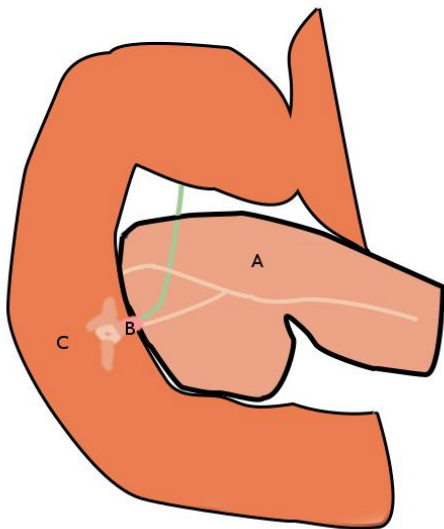
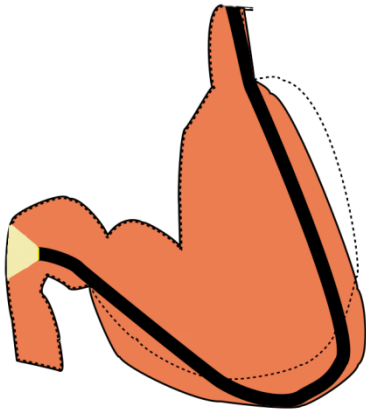


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Lage der Papilla duodeni major. A: Pankreas, B: Ampulla Vateri, C: Duodenum descendens. Darstellung angelehnt an (Haycock et al. 2013)

Aus endoskopischer Sicht von luminal ist die PDM als eine ovale oder runde Erhebung, die i.d.R. nicht weiter als 1 cm ins Lumen hineinragt, zu erkennen. Normalerweise befindet sie sich etwa 8cm distal des Pylorusrings an der dorsolateralen Wand des Duodenum descendens (Lindner, Pena, and Ruggeri 1976). Proximal wird die Papille oft durch eine horizontale Falte (englisch: Hooding Fold) begrenzt, welche

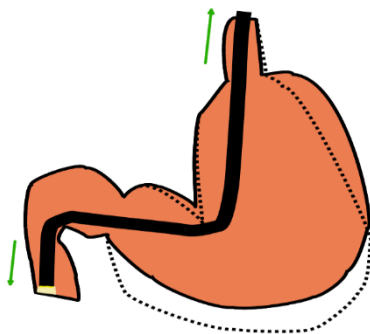
häufig die Papille bedeckt hält. Sowohl proximal als auch distal des Ostiums können sich

diagonal verlaufende Schleimhaut-ausläufer befinden. Die Informationen über Anatomie und Lage entspringen großteils der Lektüre des Papers der Arbeitsgruppe Horiguchi (Horiguchi and Kamisawa 2010).



**Abbildung 2: Durch Vorschub des Endoskops schiebt sich dieses im Magen auf und dehnt ihn. Darstellung angelehnt an (Haycock et al. 2013)**

Die anatomische Lage sowie der Aufbau bringen einige Schwierigkeiten bei der endoskopischen Untersuchung mit sich (Hew et al. 2011). Das Erreichen des Duodenum descendens allein erfordert endoskopische Expertise, denn es kann nicht immer durch simples Vorwärtsschieben erreicht werden, da sich das Endoskop im Magen aufschieben kann (Abbildung Nr. 2) (Haycock et al. 2013). In diesen Fällen ist ein Begradigungsmanöver notwendig. Dazu wird das Endoskop an der oberen Kurvatur des Duodenums positioniert, die Spitze nach oben rechts gerichtet, und der Schaft um 90° nach rechts gedreht. Somit hakt sich die Spitze des Endoskops in der Krümmung ein. Durch anschließendes Zurückziehen des Endoskops begradigt sich die Schlinge im Magen, wodurch Vorschub entsteht (Siehe Abbildung Nr. 3). Die Gerätespitze kommt nun im Duodenum descendens zum liegen (Haycock et al. 2013). Hew et al. haben die Realisierbarkeit der PDM-Untersuchung mittels S-ÖGD untersucht und berichten, dass eine vollständige Untersuchung der PDM durch



**Abbildung 3: Durch Rückzug des Endoskops begradigt sich die Schlaufe im Magen und das Endoskop schiebt sich vorwärts. Darstellung angelehnt an (Haycock et al. 2013)**

die Anwendung dieses Manövers häufiger möglich ist als ohne. Sie beschreiben allerdings auch, dass die Untersuchung von der Erfahrung des Endoskopikers abhängt (Hew et al. 2011). Es lässt sich also zusammenfassen, dass das Erreichen des Duodenum descendens nicht einfach ist und Geschicklichkeit und Erfahrung erfordert.

Ein weiteres Hindernis kann die Horizontalfalte proximal der PDM sein; sie kann die Sicht des Endoskops versperren. Allein in diesen physiologischen Situationen ist die Untersuchung der PDM mit dem normalen Endoskop schwierig. Es wird verbreitet dazu geraten die Untersuchung der PDM mit Duodenoskop durchzuführen (Hirota et al. 2006, Schmiegel et al. 2017). Bei diesem



Endoskop blickt die Optik nicht gerade nach vorne, sondern zur Seite. Das macht es möglich bei tangentialer Position zur PDM diese im Sichtfeld zu halten.

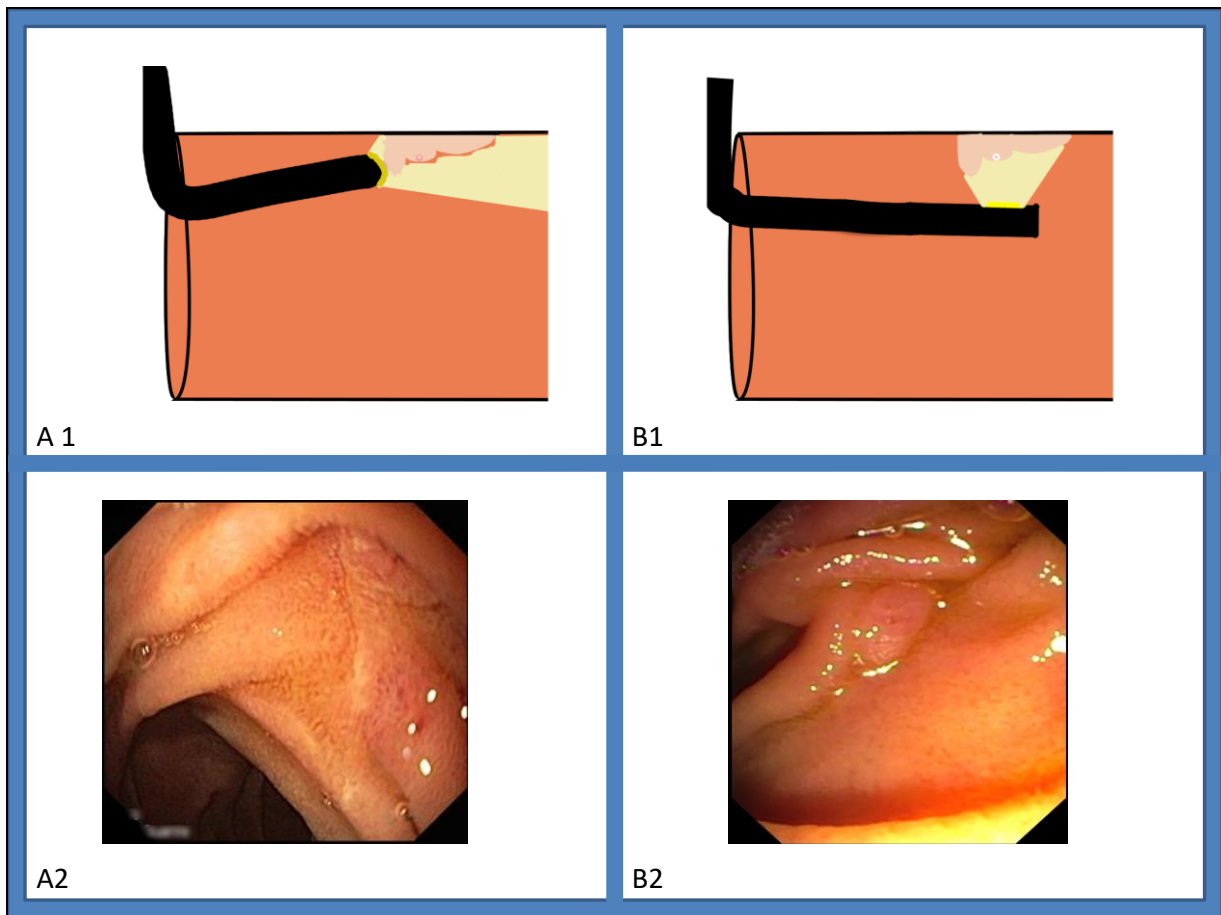


Abbildung 4: Die Verwendung eines Duodenoskops macht es möglich die PDM bei tangentialer Position im Sichtfeld zu halten. A1,A2: Vorwärts gerichtetes Gastroskop; die Sicht auf die PDM wird durch eine horizontale Falte eingeschränkt. B1,B2: Freie Sicht auf die PDM. Darstellung teilweise angelehnt an (Haycock et al. 2013). Fotografien: IER.

Unweit der Papilla duodeni major liegt die *Minorpapille*. Diese ist das Ende des Duktus Pakreatikus accessorius. Er drainiert embrional die dorsale Knospe der Pankreasanlage und kann unterschiedlich stark ausgeprägt bzw. sogar obliteriert sein. Es ist beschrieben, dass die *Minorpapille* in 85% der Fälle anteriosuperior der *Majorpapille* liegt, mit einem Abstand von etwa 1,3 bis 4,3 cm (Prasanna et al. 2015). Verwechslungen der *Major-* mit der *Minorpapille* können für die ERCP kritisch sein, da die Kannülierung beider unterschiedliche Indikationen haben (Cohen et al. 1995, Kamisawa 2004, Prasanna et al. 2015).

## 1.2 Erkrankungen und anatomische Variationen im Bereich der PDM

Es gibt verschiedene Läsionen und klinische Indikationen zur Untersuchung der PDM. Die Papille befindet sich in direkter Nachbarschaft zu dem Ort des Zusammenflusses aus Duktus pankreatikus und Duktus choledochus, der Ampulle. Sie ist am duodenalen Ende von Schließmuskel umgeben, dem sog. Sphinkter Oddi, und zieht durch die Wand des Duodenum, wo sie in einer kleinen Erhebung endet, der Papille (Horiguchi and Kamisawa 2010). Aufgrund der Nähe der Papille zu Pankreas- und Gallenwegen finden sich bei Läsionen an der Papille gelegentlich Symptome die auf Leber- oder Pankreasbeteiligung hindeuten. So kann zum Beispiel ein Papillenadenom den Abfluss des Duktus choledochus behindern und Ikterussymptomatik auslösen. Umgekehrt kann eine Entzündung oder Reizung der PDM durch die Passage von Gallensteinen im Rahmen einer Choledocholithiasis auftreten. Hauptsymptome eines Krankheitsprozesses im Bereich der PDM sind Bauchschmerzen, Fieber, Ikterus und Pruritus. Auch Symptome einer Pankreatitis können vorkommen (Venu and Geenen 1986).

Viele Krankheitsprozesse verlaufen jedoch lange symptomlos und werden im Rahmen einer Routine ÖGD diagnostiziert.

Tabelle 1: Indikationen zur Untersuchung der Papilla duodeni major

<b>Hochrisikopatienten (Screening und Überwachung)</b>
<b>Familiäre Polyposis Syndrome</b>
<b>Patienten mit Z.n. Tumorsektion im Duodenum</b>
<b>Rezidivierende akute Pankreatitis</b>
<b>Periampulläre Divertikel</b>
<b>Blutung (Besonders bei Z.n. endoskopischer Sphinkterotomie)</b>
<b>Dilatierter Gallen oder Pankreasgang unklarer Ursache</b>
<b>Verdacht auf Steineinklemmung in der PDM</b>
<b>Fish-Mouth-Appearance bei IPMN</b>
<b>Benigne ampulläre Tumoren (Lipom, Leiomyom)</b>
<b>Ampullärer neuroendokriner Tumor</b>
<b>Während Routineuntersuchung zufällig entdeckte, peripapilläre, verdächtige Läsion</b>

### 1.2.1 Adenome und Überwachungsprogramme

**Papillenadenome** sind glanduläre dysplastische Veränderungen im Bereich der PDM, die zu invasiven Karzinomen entarten können. Klinische Symptome können denen der Gallen- und Pankreasgangobstruktion entsprechen, sind jedoch insgesamt eher selten (Sobol and Cooperman 1978, Chini and Draganov 2011). Autopsieberichten zufolge wird die Prävalenz von Papillenadenomen auf 0,04% bis 0,12% geschätzt (Baker and Caldwell 1947, Chini and Draganov 2011, Sato et al. 1999). Die Dysplasien folgen einer Adenom-Karzinom-Sequenz und müssen deshalb auf Malignität untersucht werden. Endoskopische Kriterien für Benignität sind weiche Konsistenz und scharfe Begrenzung (Chini and Draganov 2011). Für Malignität

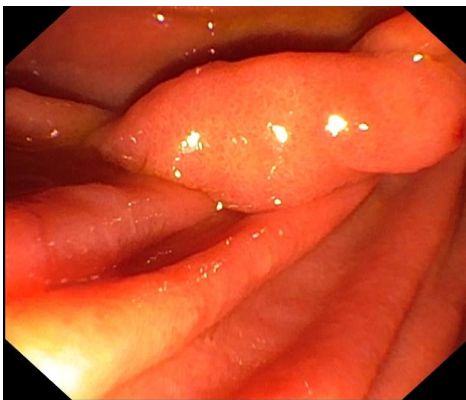


Abbildung 5: Duodenales Adenom. Fotografie: IER

sprechen spontane Blutungen und Ulzerationen (Baron 2008). Für die vollständige optische Untersuchung soll nach aktueller Evidenzlage ein *Seitblickendoskop* verwendet werden. Es wird außerdem empfohlen, die Läsionen zu biopsieren, da sonst Karzinome, die in tieferen Schichten liegen, leicht übersehen werden können (Chini and Draganov 2011, Baron 2008). Die histologischen Ergebnisse sind abhängig von der Qualität der Biopsie und der Erfahrung des Pathologen.

Falsch negative Ergebnisse bei Patienten mit Karzinomen wurden in 16%-60% der Fälle beobachtet (Committee et al. 2015). Außerdem berichtet eine Studie von nur 64% Übereinstimmung von Biopsieergebnissen und dem Ergebnis von Resektionsmaterial (Bellizzi, Kahaleh, and Stelow 2009). Es wird deshalb empfohlen bei einer Biopsie mindestens 6 Proben zu entnehmen und die Biopsien zu wiederholen (Committee et al. 2015). Lee et al. berichten von einer höheren Spezifität der Biopsie unter Verwendung eines Duodenoskops (Lee et al. 2015). Papillenadenome sind damit sehr seltene Erkrankungen, deren optische und histologische Diagnostik eine Herausforderung für die Endoskopie darstellt.

Die meisten Papillenadenome werden inzidentell oder im Rahmen eines Screeningprogramms diagnostiziert. Wichtig ist dabei zu unterscheiden ob ein Adenom sporadisch oder im Rahmen einer genetischen Vorbelastung auftritt (Committee et al. 2015). Patienten, die unter **Familiärer adenomatöser Polyposis** (FAP) leiden, entwickeln mit einer hohen Wahrscheinlichkeit Papillenadenome. Bei FAP handelt es sich um eine autosomal dominant

vererbte Erkrankung, unter welcher die Patienten bis zu tausende kolorektale Polypen entwickeln können. Die meisten Patienten würden unbehandelt Karzinome entwickeln. Die Prävalenz dieser Erkrankung wird mit 1/7000 angegeben (Arnold et al. 2005). Als Ursache wurde eine Mutation im APC-Gen (Adenomatous-polyposis-coli-Gen; Chromosom 5q11) identifiziert (Grodin et al. 1991, Kinzler et al. 1991). Das APC-Protein ist ein Tumorsuppressorprotein, welches normalerweise in Interaktion mit  $\beta$ -Catenin steht. Bei mutationsbedingtem Funktionsverlust des APC-Proteins steigt der  $\beta$ -Cateninspiegel wodurch eine über weitere Signalmoleküle transkribierte Zellproliferation begünstigt wird. Durch diesen Verlust der physiologischen Regulation durch APC kommt es konsekutiv zu einer gesteigerten Zellproliferation und damit zu einem erhöhten Entartungsrisiko. Etwa 30% der Patienten, die unter FAP leiden, weisen keine Mutation im APC-Gen auf. In diesen Fällen konnte eine Mutation der Allele des MYH Gens identifiziert werden (Sieber et al. 2003).

Die Dysregulation betrifft nicht nur die Mukosa des Colons. Neben dem hohen Risiko für die Entstehung kolorektaler Tumore ist die Manifestation in anderen Organen wie dem oberen GI-Trakt von Bedeutung. Spigelman et. al untersuchten bereits 1989 das Auftreten duodenaler Adenome im Rahmen von FAP (Spigelman et al. 1989). Bei dieser prospektiven Studie hatten 88 von 102 FAP Patienten duodenale Adenome (entspricht 86%). Die Leitlinie zur Überwachung prämaligener Läsionen im oberen GI-Trakt der Amerikanischen Gesellschaft für Gastroenterologie (American Society of Gastrointestinal Endoscopy; ASGE) von 2006 berichtet von einer Prävalenz duodenaler Adenome bei erwachsenen FAP Patienten von bis zu 90%. Der Hauptanteil der Adenome befindet sich in der ampullären und periampullären Region (Hirota et al. 2006, Spigelman et al. 1989). Die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen Dysplasie und dem Einfluss von Gallen- und Pankreassekret auf die Intestinalschleimhaut wird diskutiert (Spigelman et al. 1989).

Das Duodenum, wird als der häufigste extrakolische Manifestationsort der FAP beschrieben (Burke et al. 1999). *Adenokarzinome*, die sich aus periampullären und ampullären *Adenomen* entwickeln, werden als einer der Hauptgründe für das FAP-assoziierte Versterben von kolektomierten Patienten gesehen (Burke et al. 1999, Hirota et al. 2006, Spigelman et al. 1989). Kim et al. erklären peripapilläre Karzinome sogar als die führende Todesursache bei kolektomierten Patienten (Kim et al. 2001, Belchetz et al. 1996). Die endoskopische Überwachung des oberen GI-Trakts von FAP Patienten wurde lange kontrovers diskutiert

(Burke et al. 1999, Spigelman et al. 1989). Die Effizienz der Überwachungsprogramme mittels ÖGD war laut der ASGE Leitlinie von 2006 bis zu diesem Zeitpunkt nur auf prospektive Kohortenstudien und Expertenmeinungen gestützt. Eine Adenom-Karzinom-Sequenz galt zwar bereits als gesichert, jedoch schien diese Sequenz zeitlich variabel zu sein, was die Wahl des richtigen Screening Intervalls schwierig gestaltete (Sato et al. 1999, Sellner 1990, Hirota et al. 2006). Die ASGE Leitlinie zur endoskopischen Überwachung prämaligener Läsionen von 2015 befasste sich leider nur mit dem Magen und die gesonderte Leitlinie für Ampulläre Läsionen befasste sich nicht mit der Überwachung von FAP Patienten (Committee et al. 2015, Evans et al. 2015). Mehrere Studien empfahlen jedoch bereits die Überwachung mittels ÖGD und Duodenoskopie (Baron 2008, Bülow et al. 2012, Burke et al. 1999, Kim et al. 2001, Sawada and Muto 1995, Spigelman et al. 1989, Vasen et al. 2008).

Die Analyse der Überwachung von 304 Patienten über einen mittleren Zeitraum von 14 Jahren ergab, dass eine regelmäßige Screening Untersuchung in einer signifikant besseren Prognose resultieren kann (Bülow et al. 2012). Das Ausmaß der duodenalen Adenomatose gilt außerdem als wichtig für das individuelle Risiko und wird für die Wahl des Überwachungsintervall herangezogen (Bülow et al. 2004). Zur Unterteilung in Risikogruppen wird der Spigelman Score verwendet. Diese Klassifikation teilt die Patienten anhand von Polypenanzahl, -größe, Histologie und Grad der Dysplasie in fünf Klassen ein (Siehe Tabelle Nr. 2&3) (Spigelman et al. 1989, Campos et al. 2015).

**Tabelle 2: Spigelman Klassifikation: Punktesystem (Campos et al. 2015, Spigelman et al. 1989)**

	Punktzahl		
	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Polypenanzahl	1-4	5-20	>20
Polypengröße (mm)	1-4	5-10	>10
Histologie	Tubulös	Tubulovillös	Villös
Dysplasie	Gering	Moderat	Schwer

Dabei wird das Gesamtrisiko für die Entwicklung duodenaler Karzinome bei FAP Patienten mit 5% angegeben. In Hochrisikogruppen kann es aber bis zu 100-fach höher sein als in der Normalbevölkerung (Chini and Draganov 2011)

Tabelle 3: Spigelman Klassifikation: Klassen (Spigelman et al. 1989)

Punktzahl	Spigelman - Klasse
0	0
1-4	I
5-6	II
7-8	III
9-12	IV

Bülow et al. haben von 1990 bis 2001 insgesamt 368 Patienten in einem regelmäßigen Intervall von zwei Jahren untersucht und mit der Spigelman Klassifikation in Gruppen eingeteilt. Sie empfehlen eine Untersuchung alle 5 Jahre für Klasse 0-I, alle 3 Jahre für Klasse II, alle 1-2 Jahre für Klasse III und bei Klasse IV zusätzlich eine endoskopische Ultraschalluntersuchung (Bülow et al. 2004, Campos et al. 2015).

Die AWMF Leitlinie von 2017 zum Kolorektalen Karzinom empfiehlt ab dem 25. Bis 30. Lebensjahr eine ÖGD und Duodenoskopie mit Seitblickoptik mit genauer Inspektion der Papillenregion. Das Intervall von 3 Jahren bei unauffälligem Befund soll nach dem Schweregrad der Polyposis (Spigelman Klassifikation) verkürzt werden (Schmiegel et al. 2017).

Die zweite wichtige genetische Neigung zur Karzinomentstehung im Gastrointestinaltrakt ist das hereditäre nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektale Karzinom (**HNPCC**). Trotz unklarer Datenlage zur Effizienz und Sinnhaftigkeit der Überwachungsprogramme ist es empfohlen auch diese Patienten zu screenen. Es wird vorgeschlagen die Patienten ab dem 30. Lebensjahr mittels ÖGD zu überwachen (Hirota et al. 2006, ten Kate et al. 2007, Schulmann et al. 2008).

Bei high-grade-Dysplasien wird (unabhängig, ob genetisch vorbelasteter Patient oder nicht) eine endoskopische oder chirurgische Resektion empfohlen, um ein Fortschreiten zu Karzinomen oder ein falsch negatives histologisches Ergebnis auszuschließen. Durch die steigende Expertise ist die endoskopische Behandlung von Adenomen mittlerweile in den Vordergrund getreten. Die Erfolgsquoten der endoskopischen Resektion werden mit 46% bis 92% angegeben, wobei eine retrospektive Analyse der Arbeitsgruppe von Irani et al. mit 102 Patienten eine 84%-ige Erfolgsquote publizierte (Irani et al. 2009, Chini and Draganov 2011, Han and Kim 2006). Man kann vereinfachend sagen, dass je höhergradiger die Dysplasie und je größer die Läsion ist, desto eher ist die chirurgische Therapie der endoskopischen vorzuziehen, wobei endoskopische Vorgehen auch in palliativen und inoperablen Fällen von Nutzen sein können (Chini and Draganov 2011).

Nach endoskopischer Therapie wird eine regelmäßige Nachkontrolle des Resektionsareals empfohlen, da neoplastische Rezidive im Bereich der Resektionsareale keine Seltenheit sind (Chini and Draganov 2011, Committee et al. 2015).

Fazit: Papillenadenome sind seltene Erkrankungen die im Rahmen von FAP und HNPCC gehäuft vorkommen können. Frühes erkennen ist aufgrund des Entartungsrisikos wichtig. Deshalb ist ein Screeningprogramm, welches sich am Ausmaß der duodenalen Adenomatose orientiert, empfohlen. Die Läsionen müssen je nach Stadium behandelt werden. Für die endoskopische Untersuchung wird, wie immer im Bereich der PDM, ein Seitblickendoskop empfohlen.

### 1.2.2 Periapilläre Divertikel

Ausstülpungen der duodenalen Mucosa und Muscularis mucosae nach extraluminal, die in Nachbarschaft zur PDM auftreten, werden als periampulläre (PAD) oder peripapilläre Divertikel bezeichnet. Die Bruchsäcke beinhalten meistens die Papille oder deren umliegende Strukturen (Ackermann 1943, Lobo et al. 1999, Li et al. 2012). Beinhalten sie die Papille nicht, können sie auch als juxtapapilläre Divertikel bezeichnet werden (Lobo et al. 1999). Normalerweise werden diese Divertikel im mittleren Lebensabschnitt erworben, ähnlich den Pulsionsdivertikeln in anderen GI-Trakt Abschnitten. Ein kongenitaler Faktor wird diskutiert. Lobo et al. werteten die ätiologischen Daten mehrerer Studien aus und kamen zu dem Ergebnis, dass die Prävalenz ab 50 stark ansteigt. Suda et al. zeigten, bei 14 von 18 Fällen, das Durchtreten des Bruchsacks an der Fusionslinie der embryonalen Pankreasanlagen (Suda, Mizuguchi, and Matsumoto 1983). Das Schwächerwerden der intestinalen glatten Muskulatur, der im Alter ansteigende intraabdominelle Druck sowie die abnehmende Darmmotilität begünstigen die Entstehung von Divertikeln an diesen Prädilektionsstellen (Lobo et al. 1999, Ackermann 1943).

**Tabelle 4: Prävalenz von PADs in verschiedenen Altersgruppen (Lobo et al. 1999)**

<b>Altersgruppe (Jahre)</b>	<b>Prävalenz von PADs (%)</b>
<b>&lt;50</b>	6,2
<b>50-59</b>	14,8
<b>60-69</b>	22,2
<b>70-79</b>	30,7
<b>&gt;80</b>	30,9
<b>Gesamt</b>	17,2

Bereits seit den 1980er Jahren wird diskutiert, ob PADs mit einem gehäuftem Auftreten von Gallen- und Pankreasgangerkrankungen assoziiert sind, was durch die Möglichkeit der mechanischen Obstruktion durch das Divertikel logisch erscheint (Leinkram, Roberts-Thomson, and Kune 1980, Kennedy and Thompson 1988, Lobo et al. 1999). Die Assoziation galt lange als nicht gesichert. Vollständig geklärt ist diese Diskussion zwar bisher nicht, allerdings favorisieren aktuelle Studien den Zusammenhang zwischen PADs und Choledoch- bzw Cholecystolithiasis (Christoforidis et al. 2002, Wu et al. 2007, Li et al. 2012, Tham and Kelly 2004).

Sun et al. spezifiziert das wiederholte Auftreten weiter auf Divertikel bestimmter Größenklassen welche die Papille beinhalten (Sun et al. 2016). Außerdem gibt diese Arbeit Hinweise darauf, dass auch akute Pankreatitis im Rahmen großer PADs häufiger beobachtet wird. Die genaue Hypothese lautet, dass der Pankreasgang durch die Distorsion die aus der intradivertikulären Lage resultiert komprimiert werden kann und dies die Entstehung einer Pankreatitis begünstigt (Lobo et al. 1999).

Von endoskopischer Relevanz sind PADs außerdem, weil sie die Inspektion und die Kanülierung der PDM erschweren können (Altonbary and Bahgat 2016). Mit einem vorwärts gerichteten Gastroskop ist die Untersuchung einer intradivertikulären Papille äußerst schwierig, deshalb wird auch in diesen Fällen oft ein Duodenoskop benötigt. Grund dafür ist das Verschwinden der Papille im Bruchsack, wodurch diese übersehen werden kann. Auch nach Auffinden kann die verwinkelte Anatomie im Divertikel die Kanülierung behindern.

Periampulläre Divertikel sind also für gewöhnlich ungefährliche Aussackungen der Schleimhaut. Ihre Prävalenz steigt im Alter an. Aufgrund ihrer möglichen Assoziation mit pankreatikobiliären Erkrankungen und der Erschwerten Kanülierung während ERCP-Untersuchungen stellen sie eine Herausforderung für die Endoskopie dar.



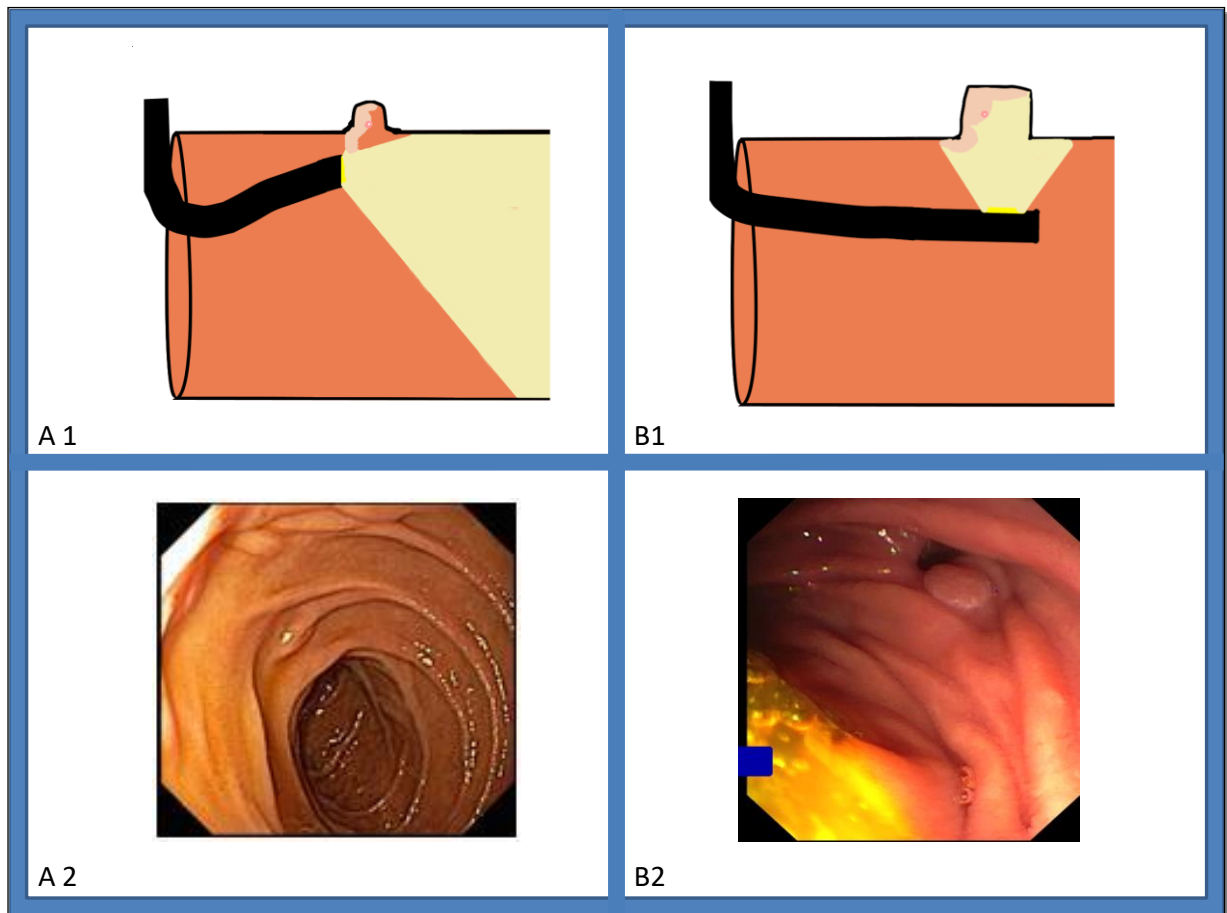


Abbildung 6: Eine Papille mit intradivertikulärer Lage ist oft nur mit dem Duodenoskop zu befunden. A1,A2: Vorwärts gerichtetes Gastroskop; die PDM ist nicht zu sehen. B1,B2: Freie Sicht auf die PDM in intradivertikulärer Position mit Seitblickendoskop. Darstellung teilweise angelehnt an (Haycock et al. 2013), Fotografien: IER.

### 1.2.3 Pankreatitis

Die meisten Fälle von akuter Pankreatitis können mittels Anamnese, klinischer Untersuchung, Labor und abdominaler Bildgebung ausreichend diagnostiziert werden (Wilcox, Varadarajulu, and Eloubeidi 2006). Die hauptsächlich durchgeführten endoskopischen Untersuchungen in diesem Setting sind Endosonografie und endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) (Anderloni and Repici 2015).

In Fällen von rezidivierender idiopathischer Pankreatitis kann der Patient von einer endoskopischen Untersuchung der Papille profitieren, um Differenzialdiagnosen wie Steineinklemmungen und periampulläre Divertikel auszuschließen.

#### *1.2.4 Cholangitis und Choledocholithiasis*

Choledocholithiasis kann seit der Entwicklung der ERCP gut endoskopisch behandelt werden. Erste Hinweise geben normalerweise klinisches Erscheinungsbild (rechtsseitige cholikartige Oberbauchschmerzen), erhöhte Cholestaseparameter (Alkalische Phosphatase, GPT/GOT, Bilirubin etc.) und ein abdomineller Ultraschall. Den größten prädiktiven Wert für das tatsächliche Vorliegen einer Choledocholithiasis hat der sonografische Nachweis eines Steins im Ductus hepaticus Communis und Ductus Choledochus. Zur genaueren Diagnostik werden Scoringssysteme verwendet, die die Ergebnisse der genannten Untersuchungen sowie Risikofaktoren (z.B. Alter, Geschlecht) mit einbeziehen (Abboud et al. 1996, Barkun et al. 1994). Je nach Risiko für das tatsächliche Vorliegen eines Steins im Gallengangssystem wird dann weiter verfahren. Die Hauptrolle der Endoskopie gehört in diesen Fällen der ERCP, da man mithilfe dieser Technik eingeklemmte Steine bergen kann. Die ÖGD spielt hier eine untergeordnete Rolle, z.B. zur prä-ERCP bzw. prä-EUS Diagnostik des oberen GI-Traktes.

#### *1.2.5 Blutungen an der Papilla duodeni major*

Eine endoskopische Sphinkterotomie ist ein Eingriff bei dem der Sphinkter Oddi mithilfe eines Papillotoms eingeschnitten wird. Diese Inzision ermöglicht die tiefe Kanülierung des Gallen- und Pankreasgangsystems und kann im Rahmen einer ERCP nötig sein, beispielsweise um Steine zu bergen, Stents zu legen oder tief liegende Gallengangsareale zu biopsieren (Freeman and Guda 2005). Eine wichtige Komplikation der Sphinkterotomie ist die Möglichkeit der **Blutung** mit einem Risiko von 2% bis zu 12% (Liu, Wang, and Li 2015). Diese können mit einer Verzögerung von bis zu zwei Wochen auftreten. Bei der Behandlung der Blutungen kommen z.B. Injektionen mit verdünntem Epinephrin und Bipolare- oder Hitzeokoagulation zum Einsatz. Die Erfolgsrate der submukosalen Epinephrinjektion ist zwar hoch, jedoch wird die Nachblutungsrate mit 11-28% angegeben (Wilcox et al. 2004), außerdem ist bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und kardialem Risiko Vorsicht geboten. Elektrokoagulation kann Nekrosen und Perforationen als Komplikation haben und das Reblutungsrisiko kann bis zu 25% betragen (Liu, Wang, and Li 2015). Der Einsatz konventioneller endoskopischer Hämoclips zur Blutstillung an der PDM ist möglich, der Gebrauch in einem Duodenoskop ist jedoch schwierig (Lin et al. 2004). Bestünde die Möglichkeit die PDM mittels vorwärtsgerichteten Endoskops besser darstellen zu können als bisher, wäre eine Erweiterung des endoskopischen Hämöstase-Armamentariums möglich.

### *1.2.6 Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien*

**IPMN** sind Neoplasien im Pankreasgangsystem. Duktale Dilatation, Sekretion von zähem Schleim und intraduktales, papilläres Wachstum sind charakteristisch für diese Raumforderungen. Die ersten Berichte über diese Erkrankung sind zwar schon in den 1980er veröffentlicht worden (Itai et al. 1986), jedoch wurde der Begriff „IPMN“ erst in den 1990ern geprägt (Sessa et al. 1994). Diese Läsionen werden häufig per Zufall diagnostiziert. Ihre Inzidenz wird mit 2,04 pro 100.000 Patienten angegeben und scheint anzusteigen (Khan, Sclabas, and Reid-Lombardo 2010). Der Grund, warum diese Veränderungen für die ÖGD relevant sind ist das sogenannte Fischmaul Zeichen (Fish-Mouth Sign), dass ein wichtiger Hinweis für die Hauptgang-IPMN ist (Beintaris et al. 2013). Dabei ist die Papilla duodeni major sehr stark erweitert und sieht einem Fischmaul ähnlich. Bei erkennen dieses Zeichens (z.B. im Rahmen einer Routine ÖGD) ist eine genaue endoskopische Untersuchung der PDM sowie die weitere Charakterisierung der IPMN mittels CT, Endosonografie, MRCP und ERCP indiziert (Machado, al Qadhi, and al Wahibi 2015).

### *1.2.7 Neuroendokrine Tumore*

NETs der PDM sind verschiedene neoplastische Raumforderungen, sowohl benigne als auch maligne, die aus Zellen des neuroendokrinen Systems entstehen und unter diesem Begriff zusammenfasst werden (Hartel et al. 2005). Albores-Saavedra et al. analysierten die Demographie der Erkrankung und verwendeten dazu Daten aus der SEER-Datenbank. Diese Datenbank (Surveillance, Epidemiology, and End Results) ist eine der größten für Tumorepidemiologie. Seit 1973 wurden nur 139 Fälle von Neuroendokrinen Tumoren an der PDM dokumentiert (Albores-Saavedra et al. 2010). Diese Erkrankung ist also extrem selten. Die Diagnose wird häufig zufällig im Rahmen von Computertomografie, Magnetresonanztomografie, ERCP oder ÖGD gestellt. Die Inzidenz scheint anzusteigen, vermutlich aufgrund häufigerer Untersuchungen (Lee et al. 2016). Klinische Symptome können Zeichen der biliären Obstruktion (z.B. Ikterus), Magenentleerungsstörung und unspezifische Tumorzeichen sein (Carter et al. 2009). Sie treten in etwa 2/3 der Fälle auf. Symptome und laborchemische Zeichen des Karzinoidsyndroms werden nur sehr selten beobachtet (Hartel et al. 2005).

Endoskopisch ist eine Raumforderung im Bereich der Papille zu sehen. Die Unterscheidung von anderen Tumorentitäten erfolgt immunhistochemisch. Ziel der endoskopischen Untersuchung bei NET der Papille ist nicht nur das Erkennen und biopsieren, sondern auch die richtige Abschätzung der Ausbreitung des Tumorwachstums (Hartel et al. 2005). Dadurch ist die Wahl des optimalen weiteren Vorgehens (konservativ, endoskopische Resektion, chirurgischer Eingriff) möglich.

### *1.3 Ökonomische Aspekte*

Es gibt zahlreiche Indikationen zur Darstellung der PDM. Dazu wird nach aktueller Leitlinie ein Duodenoskop empfohlen (Committee et al. 2015). Das bedeutet, dass sich der diagnostischen Routine ÖGD eine Duodenoskopie anschließt. Daraus resultiert eine klare Vergrößerung des zeitlichen Aufwandes. Nicht nur müssen zwei Untersuchungen durchgeführt werden, auch der Aufwand der Vorbereitung (z.B. Installation, Überprüfung und Aufbereitung der Geräte) steigt. Gerade die Aufbereitungszeit und die zusätzliche Belegung einer Reinigungsmaschine können im Alltag kritisch sein. Die Aufbereitung eines Duodenoskops (etwa 17 Minuten Arbeitszeit zusätzlich zur Maschinenwäsche) ist sogar aufwändiger als die eines Gastroskops (etwa 15 Minuten) (Zeitangabe bezogen auf Reinigungsdauer in der Interdisziplinären Endoskopie des Rechts der Isar; Stand: Dezember 2016) (Choi and Cho 2015).

Der Artikel *„Different perceptions of the burden of upper GI endoscopy: an empirical study in three patient groups“* berichtet über die Ergebnisse einer prospektiven Studie mit 476 ÖGD Patienten die zu Schmerzen, psychischem Stress und Unwohlsein im Rahmen der Untersuchung befragt wurden (Essink-Bot et al. 2007). Einer der Faktoren, den Essink-Bot et al. als belastend für den Patienten angeben, ist die Größe des verwendeten Endoskops. Der Außendurchmesser des distalen Endes des aktuellen Duodenoskops von Olympus (TJF-Q180V) beträgt sogar 13,7mm. Wir vermuten deshalb eine Erleichterung der Belastung für den Patienten durch Einsatz von CAE, nicht nur weil ihm eine zweite Untersuchung erspart wird, sondern möglicherweise auch durch das schmalere Gerät (GIF-1TH190 hat nach Angaben des Herstellers einen Durchmesser von 10mm). Außerdem kann durch eine kürzere Gesamtdauer der Untersuchung die nötige Propofoldosis gesenkt werden, was wiederum eine Entlastung für den Kreislauf des Patienten mit sich bringen kann.

Im Klinikalltag wird für die Duodenoskopie ein Untersucher mit ERCP Erfahrung benötigt, der die Darstellung der PDM zuverlässig erfüllen kann. Dies ist aufgrund von Zeit und Personalmangel sehr umständlich und nicht immer möglich. Nicht nur kann es im Alltag an verfügbaren Endoskopikern mit ERCP Erfahrung mangeln, es gibt auch Situationen, beispielsweise im niedergelassenen ärztlichen Bereich, in denen eine Duodenoskopie mangels Gerätsverfügbarkeit nicht möglich ist (Bülow et al. 2004). Es wird also nötig, Patienten wegen jeder Diagnostik, welche die Untersuchung der PDM einschließt, in ein Zentrum mit ERCP Möglichkeit zu überweisen. Dies mag in Fällen von FAP mit möglichem Interventionsbedarf sinnvoll erscheinen, die Inzidenz der meisten Läsionen ist jedoch so niedrig, dass eine Intervention unwahrscheinlich ist. Diese Betrachtung macht anschaulich, dass durch die Notwendigkeit der zweiten Untersuchung eine zeitliche, wirtschaftliche, personaltechnische und strukturelle Belastung entsteht.

Eine Methode zur Darstellung der PDM, die keine ERCP-Erfahrung erfordert, von durchschnittlichen Gastroenterologen durchführbar ist und die Verwendung eines Duodenoskops unnötig macht, wäre außerordentlich wirtschaftlich. Eine solche Methode kann die Kappen-assistierte-Endoskopie sein.

#### *1.4 Entwicklung der Kappen-assistierten-Endoskopie*

Die Kappen-assistierte-Endoskopie ist zum ersten Mal 1990 von Inoue et. al zur Verbesserung der Zugangsmöglichkeiten von vorwärtsgerichteten Endoskopen vorgestellt worden (Inoue et

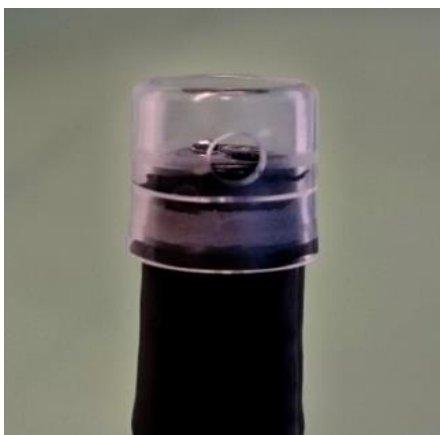


Abbildung 7: Kappe auf der Spitze eines Gastroskops. Fotografie: IER.

al. 1992). Dabei hat man eine Methode entwickelt, bei der eine durchsichtige Plastikkappe auf die Spitze des Endoskops gesteckt wird, mit deren Hilfe die Mukosa eingesaugt und resiziert werden kann. Diese Kappe ist weich, stumpf und ragt etwa 4mm über die Spitze des Endoskops hinaus. Seit den ersten Berichten über CAE wurden viele weitere Anwendungsbereiche dafür beschrieben. Mit klarer Evidenz konnte für die Koloskopie gezeigt werden, dass Kappen-assistierte-Koloskopie (CAC)

für die Diagnostik eine höhere adenoma detection rate , sowie eine niedrigere adenoma miss rate (AMR) aufweist (Horiuchi and Nakayama 2008, Kondo et al. 2007, Hewett and Rex 2010).

ADR und AMR sind Qualitätsmerkmale der Koloskopie. Die ADR beschreibt, wie viele Adenome bei einer Koloskopie *gesehen* wurden, die AMR wie viele Adenome *übersehen* wurden. Dazu werden die Befunde jeweils mit einer Kontrollkoloskopie verglichen. Eine hohe ADR bzw. eine niedrige AMR bedeuten eine genauere Vorsorgeuntersuchung und damit eine größere

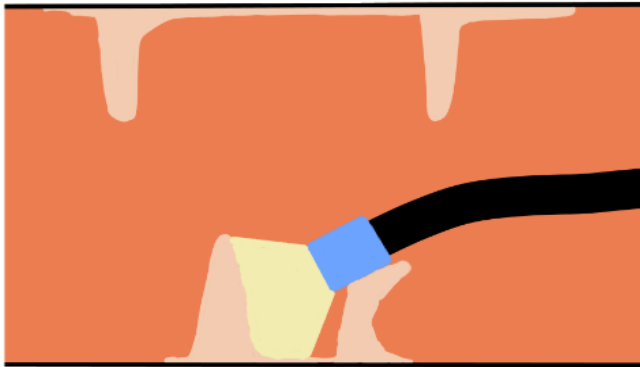


Abbildung 8: Verdrängen einer Schleimhautfalte mit der Kappe. Darstellung angelehnt an (Haycock et al. 2013)

Sicherheit für den Patienten. Als technischer Grund für das bessere Ergebnis mit CAC ist die Möglichkeit beschrieben, mithilfe der durchsichtigen Kappe Mukosafalten auszustreichen und somit im Rückzug der Koloskopie die oralen, hinter den Falten gelegenen Bereiche der Schleimhaut besser sehen

zu können (Hewett and Rex 2010). Bei der retrograden Ballonendoskopie wird mithilfe eines Ballons, der zur Fixierung der Position des Endoskops im Kolon dient, das Terminale Ileum untersucht. Eine Studie hat gezeigt, dass bei dieser Untersuchung eine Kappe die Intubation des terminalen Ileums erleichtern kann und dadurch den Gesamterfolg der Untersuchung erhöht (Dufault and Brock 2016). Zusatzbefunde dieser Studien lassen eine kürzere Untersuchungsdauer und ein geringeres Maß an Unbehagen vermuten.

Bei der Endoskopie des oberen GI-Trakts zeigten Yap et al., dass die Verwendung einer Kappe



Abbildung 9: Detailaufnahme des Kappenaufsatzes. Fotografie: IER.

es ermöglicht, tangentielle Läsionen durch Manipulation in eine direktere Position zu verschieben. Außerdem haben sie beschrieben, dass das direkte Positionieren des Endoskops auf einer Läsion mit Hilfe der Kappe für Stabilität sorgen kann, und dass der Abstand zwischen Linse des Endoskops und Läsion optimal für manipulierende Eingriffe ist (Yap and Ng 2001). Zhang et. al haben über eine kürzere Eingriffsdauer bei der Entfernung verschluckter Fremdkörper im Ösophagus mit CAE

berichtet (Zhang et al. 2013). Als Grund dafür haben sie eine klarere Sicht im Bereich der Fremdkörper vermutet. Ein weiterer neuer Anwendungsbereich von CAE ist die Blutungsstillung im Rahmen von Sphinkterotomie-induzierten Blutungen. Liu et. al berichten

über 90% erfolgreiche Fälle von Kappen-assistierter-Haemoclip-Applikation bei nicht kontrollierbaren Blutungen (9 von 10 Patienten) (Liu, Wang, and Li 2015). Sogar im Bereich der ERCP gibt es Einsatzmöglichkeiten für die Kappenaufsätze. Bei Patienten mit periampullären Divertikeln kann die Kanülierung der Papille durch eine Kappe erleichtert werden (Altonbary and Bahgat 2016, Myung et al. 2014). Ebenso kann Kappen-assistierte-ERCP bei Patienten mit veränderter oberer GI-Trakt Anatomie verwendet werden (Ki et al. 2015).

Zusammengefasst wurde gezeigt, dass Kappen-assistierte Endoskopie folgende Vorteile hat:

1. Einhalten eines Abstandes der für die Befundung und Manipulation optimal ist
2. Manipulation (schieben, ziehen, streichen) an der Schleimhaut
3. Verbessertes Einhaken des Endoskops für Begradigungsmanöver
4. Vereinfachte Intubation in Engstellen

Wie bereits beschrieben, befindet sich die Papilla duodeni major in einer tangentialen Position im Duodenum, hinter einer Horizontalfalte. Damit befindet sie sich in einer kombiniert schwierigen Lage zur Darstellung mit normalem Endoskop mit Geradeausoptik. Aus dem bisherigen Wissen kann bereits gesagt werden, dass CAE in Bezug auf die Darstellbarkeit der PDM besser geeignet ist als die S-ÖGD.

### *1.5 Zusammenfassung und Studienziele*

Die Ausgangssituation ist also folgende:

Es gibt verschiedenste Läsionen, die eine gründliche Untersuchung, regelmäßige Überwachung oder Intervention der Papilla duodeni major erfordern.

Leider ist die S-ÖGD eine mangelhafte Untersuchungsmethode für diese Region. Die Kappen-assistierte-Endoskopie hat sich im Lauf der letzten Jahre zu einer immer populärerer Hilfsmethode entwickelt und die bisherige Datenlage macht es wahrscheinlich, dass die Anwendungsvorteile dieser Technik die Untersuchung der PDM mit dem normalen Endoskop optimieren könnten. Dies wäre erfreulich, da die Verwendung eines Duodenoskops zur Untersuchung der PDM einen zeitlichen, wirtschaftlichen und personaltechnischen Aufwand verursacht. Aus diesem Grund führten wir eine proof-of-Concept-Studie durch, mit dem Ziel CAE und S-ÖGD bei der Untersuchung der PDM zu vergleichen.

## 2 Patienten, Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Die Kappa Studie ist eine prospektive, randomisierte, verblindete, Crossover Studie, an einem Krankenhaus der Supramaximalversorgung (Klinikum Rechts der Isar). Es wurde die vollständige Darstellbarkeit der Papilla duodeni Major mit CAE und S-ÖGD verglichen. Die örtliche Ethikkommission genehmigte die Durchführung der Studie nach ordnungsgemäßer Prüfung am 12.01.2016.

### 2.2 Patientenpopulation

Untersucht wurden 101 Patienten, die zwischen Februar und Mai 2016 in der Interdisziplinären Endoskopie des Klinikums Rechts der Isar vorstellig wurden. Einschlusskriterien waren die Indikation zur elektiven ÖGD, Alter von über 18 Jahren und die Einwilligung nach erfolgter Aufklärung. Alle Patienten wurden über mögliche Risiken (die der normalen ÖGD) und Vorteile (evtl. bessere Darstellbarkeit der Pappilla Duodeni Major) aufgeklärt.

Ausschlusskriterien waren eine operativ veränderte Anatomie des oberen Gastrointestinaltraktes und Stenosen, zudem Notfallindikationen wie vermutete oder diagnostisch gesicherte Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes. Patienten mit Gallengangsstent oder jene, bei denen Endoskopische Interventionen geplant waren wurden ebenfalls ausgeschlossen. Außerdem wurden Patienten mit American Society of Anaesthesiologists Klasse III oder höher, sowie Patienten mit Kontraindikationen gegen die Sedierung mit Propofol ausgeschlossen.

Von allen Patienten wurde zur demographischen Analyse Alter und Gewicht, sowie Body Mass Index aufgezeichnet. Die Datenerfassung erfolgte durch einen Doktoranden.



## 2.3 Randomisierung

Die Randomisierung der Patienten erfolgte unmittelbar vor der Untersuchung durch Öffnung eines versiegelten Briefumschlages, welcher die

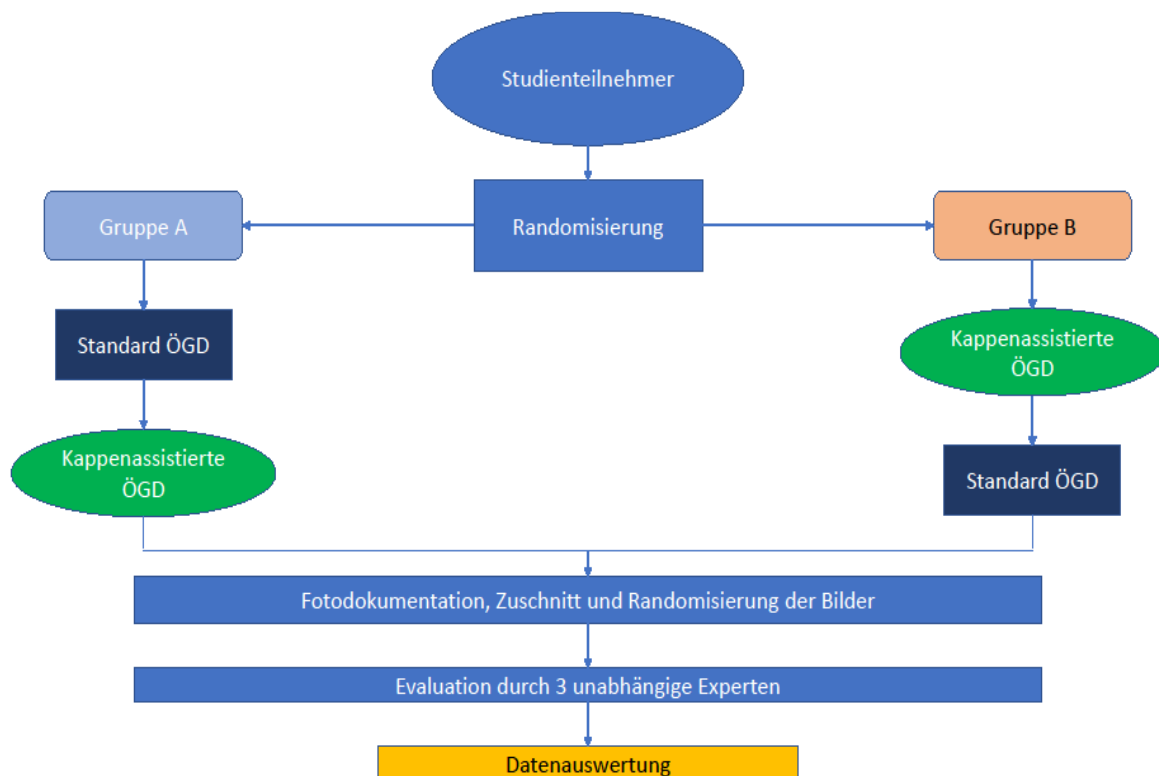


Abbildung 10: Flussdiagramm zur Grafischen Darstellung von Randomisierung und Studiendurchführung

Gruppenzuteilung enthielt. Anschließend wurden die Patienten gemäß dem Schema einer Crossover-Studie, in Gruppe A zuerst mit S-ÖGD und anschließend mit CAE, die Patienten in Gruppe B zuerst mit CAE und anschließend mit S-ÖGD untersucht. Die Randomisierung erfolgte computergeneriert durch einen Statistiker. Das Endoskopie Team beteiligte sich **nicht** an der Zuweisung der Patienten.

## 2.4 Untersucher

Jeder der fünf teilnehmenden Untersucher hatte zu Beginn der Studie bereits mindestens 500 S-ÖGDs durchgeführt. Zwei der Untersucher hatten außerdem ERCP Erfahrung. Vor Beginn der Studie musste jeder Untersucher ein Minimum von 10 CAEs als Training absolvieren um das Handling der Kappe kennenzulernen. Der Autor dieser Arbeit war an der Organisation, Auswertung, Datenverarbeitung und an der wissenschaftlichen Publikation beteiligt. Nicht jedoch an den endoskopischen Untersuchungen.

## 2.5 Geräte

Es wurden Olympus Video Endoskope der Serie GIF-H180 und GIFQ-180 verwendet mit

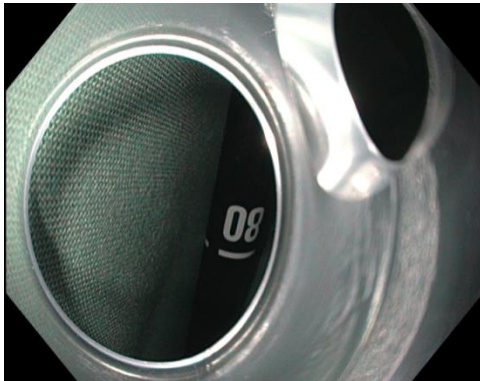


Abbildung 11: Sichteinschränkung durch Verwendung einer zu kleinen Kappe.  
Fotografie: IER.

Olympus Video Prozessoren der Serie Evis Exera II, sowie HD Monitore der Serie OEV 191H (Olympus Deutschland Inc.). Zur CAE wurde als Aufsatz die jeweils passende, weiche, durchsichtige Plastikkappe (Model D-201-10704 oder D-201-11804; Olympus Deutschland Inc.) auf die Spitze des Endoskops gesteckt. Die Vorderkante der Kappe ragt etwa 4mm über die Spitze des Endoskops hinaus. Die Kappen unterscheiden sich nur in ihrem Durchmesser (12,4mm

bzw. 11,35 mm). Dabei ist das Endoskop der Serie GIF-H180 mit dem 12,4mm Aufsatz, das GIFQ-180 mit dem 11,35 mm Aufsatz kompatibel. Auf Kompatibilität der Geräte wurde besonders geachtet, da bei falscher Verwendung eine starke Einschränkung des Sichtfeldes (zu kleine Kappe) bzw. eine unsichere Befestigung der Kappe (zu große Kappe) mit dem Risiko des Verlustes während der Untersuchung resultieren kann.

## 2.6 Untersuchung

### 2.6.1 Reihenfolge der Untersuchungen

Angepasst an die Anforderungen der Randomisierung erhielten die Patienten zwei aufeinanderfolgende Untersuchungen. Die Reihenfolge unterlag den Vorgaben der Randomisierung. Beide Untersuchungen wurden jeweils vom gleichen Untersucher durchgeführt.

### 2.6.2 Sedierung

Jedem Patienten wurde per intermittierender Bolusgabe Propofol über einen Intravenösen Zugang verabreicht. Für die Dauer der Sedierung bekamen die Patienten nasalen Sauerstoff und wurden mit Pulsoximeter, nicht-invasiver Blutdruckmessung sowie regelmäßiger Inspektion durch Pflegepersonal und Untersucher überwacht (Dumonceau et al. 2015).

### 2.6.3 Endoskopisches Vorgehen

Bis zur Passage des Pylorus entspricht der Untersuchungsvorgang dem der Standard ÖGD. Dazu wird unabhängig von der Indikation ein *Routinevorgang* befolgt um die Darstellung aller wichtigen Strukturen zu garantieren. Die Beschreibung des Vorgangs entspricht den Informationen aus „*Cotton and Williams' Practical Gastrointestinal Endoscopy*“ (Haycock et al. 2013). Das Endoskop wird unter Sicht durch einen Bisschutz in den Mund des Patienten eingeführt. Nach Passieren des Pharynx wird der obere Ösophagusphinkter erreicht. Der Beginn der Gesamtzeit der Untersuchung (sekundärer Endpunkt der Studie) war das Überwinden dieses oberen Ösophagusphinkters. Die Sicht auf die Schleimhäute ist häufig während des Rückzuges optimal, jedoch kann auch bei der Insertion schon die Beschreibung von auffälligen Läsionen erfolgen, da durch den Kontakt zwischen Endoskop und Schleimhaut Irritationen entstehen können, welche im Rückzug fälschlicherweise als Läsion interpretiert werden könnten. Der Übergang von ösophagealer zu gastraler Schleimhaut (gastroösophagealer Übergang) ist aufgrund des Farb- und Strukturwechsels der Schleimhäute von rosarotem (endoskopisch eher weißem) Plattenepithel auf rötliches Zylinderepithel in der Regel leicht zu erkennen und befindet sich etwa 38-40cm hinter der Zahnreihe. Der Hiatus Ösophagi des Zwerchfells liegt gewöhnlich nicht weiter als 2cm aboral der Z-Linie und bildet sich als Verengung des Ösophagus ab. Physiologischerweise beginnen die Plicae gastricae aboral des Hiatus. Der Magen wird durch Passieren des unteren Ösophagusphinkters erreicht. Nach erfolgreicher Passage der Cardia wird das Endoskop so rotiert, dass die kleine Krümmung im Bild rechts, die Große im Bild links zu sehen ist. Selbst geringe Mengen von verbliebenem Magensaft werden abgesaugt um die Wahrscheinlichkeit einer Aspiration zu senken. Durch Verschieben des Endoskops (unter Luftinsufflation) entlang der großen Krümmung und gleichzeitiger Rotation im Uhrzeigersinn kommt die Angulusfalte im Antrum des Magens zur Darstellung. Die Passage des Pylorus kann schwierig sein, was seiner Rolle als Schließmuskel geschuldet ist. Der Erfolg wird sowohl gefühlt (Resistenzverlust) als auch gesehen (helle intestinale Schleimhautzotten). Es kann vorkommen, dass sich das Endoskop direkt nach der Überwindung des Pylorus durch die Eigenspannung des Gerätes in die gegenüberliegende Wand des Bulbus Duodeni schiebt (Haycock et al. 2013). Durch minimalen Rückzug wird nun die obere Krümmung des Duodenum sichtbar. Im Duodenum descendens wurde versucht die PDM so schnell wie möglich vollständig darzustellen. Die PDM

wird proximal durch eine als „hooding-Fold“ beschriebene, horizontal verlaufende Mukosafalte begrenzt, welche die Sicht auf die Papille verlegen kann (Horiguchi and Kamisawa 2010). Periampulläre und juxtaampulläre Divertikel sind weitere Hindernisse welche die Sicht auf die Papille einschränken können. Weil die Kappe 4mm über das Endoskop hinaussteht ist es damit möglich diese anatomischen Hindernisse zu überwinden und die gesuchte Region im Fokus zu behalten.

Während des Rückzugs wurden in Gruppe A und B alle Läsionen dokumentiert, die bei der jeweils vorausgegangenen Untersuchung im Studienarm nicht bereits aufgefallen waren. Viele Bereiche des oberen GI-Trakts können ausgezeichnet im Rückzug eingesehen werden, weshalb ein Großteil der Diagnostik oft erst dann erfolgt. Nach Rückzug in den Magen wird

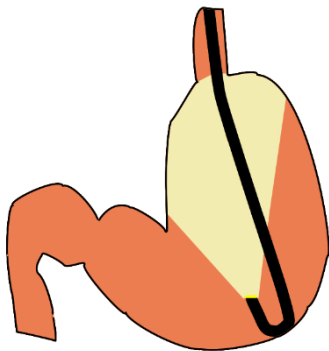


Abbildung 12: Inversion im Magen.  
Darstellung angelehnt an (Haycock et al. 2013)

dieser sowohl mit Blick nach vorne, als auch in Inversion befundet. Dazu wird das Endoskop maximal abgewinkelt, wodurch es die Form eines Krückstocks annimmt. Dadurch geht der Fokus der Kamera nach oben Richtung Fundus und Kardie (Haycock et al. 2013). Diese Einstellung eignet sich u.a. zur Diagnostik von Hernien, Fundusvarizen und Cardialer Raumforderungen. Beim Rückzug durch die Speiseröhre erfolgt die Diagnostik an der Z-Linie, sowie im tubulären Ösophagus.

## 2.7 Messwerte und Dokumentation

Die Vollständigkeit der Untersuchung wurde mittels Fotografie dokumentiert. Zu Studienzwecken musste das vordere Ende, die Öffnung, sowie das hintere Ende der Papille eingesehen und fotografiert werden. Die Zeit von Beginn (Insertion) bis Ende (Extubation) der Untersuchung und die Zeit zwischen Passage des Pylorus, bis zur Darstellung der PDM wurden gemessen. Konnte die Papille innerhalb von 2 Minuten nach Passage des Pylorus nicht gefunden werden, wurde sie als „nicht dargestellt“ dokumentiert. Die Zeitmessungen berücksichtigen damit die Handhabung der Kappe für die gesamte ÖGD (Gesamtdauer der Untersuchung) und den zeitlichen Unterschied den die Verwendung der Kappe beim Auffinden und Befunden der PDM machen kann (Passage des Pylorus bis Darstellung der PDM). An die erfolgte fotografische Dokumentation, bzw. den Ablauf der 2 Minuten schließt

sich die Untersuchung im Rückzug an. Die Untersuchung endete mit der Extubation des Endoskops. Blutungen, Mukosaeinrisse, Perforationen, Verlust der Kappe oder andere Komplikationen wurden dokumentiert. Ein Muster des Bogens zur Datenerhebung befindet sich im Anhang.

## 2.8 Auswertung der Papillendiagnostik und Verblindungsmethodik

Von jedem Patienten, wurden die Fotos beider Untersuchungen gesammelt und mit einer Bearbeitungssoftware (Adobe Photoshop<sup>®</sup>, Version 12.1) so zugeschnitten, dass der Bereich in dem sich die Kappe befindet nicht mehr zu sehen war, was Verblindung entsprach. Dadurch war für den unabhängigen Befunder nicht mehr zu erkennen um welche Art der Untersuchung es sich handelte. Die Bilder wurden randomisiert und von drei externen Endoskopieexperten ausgewertet.

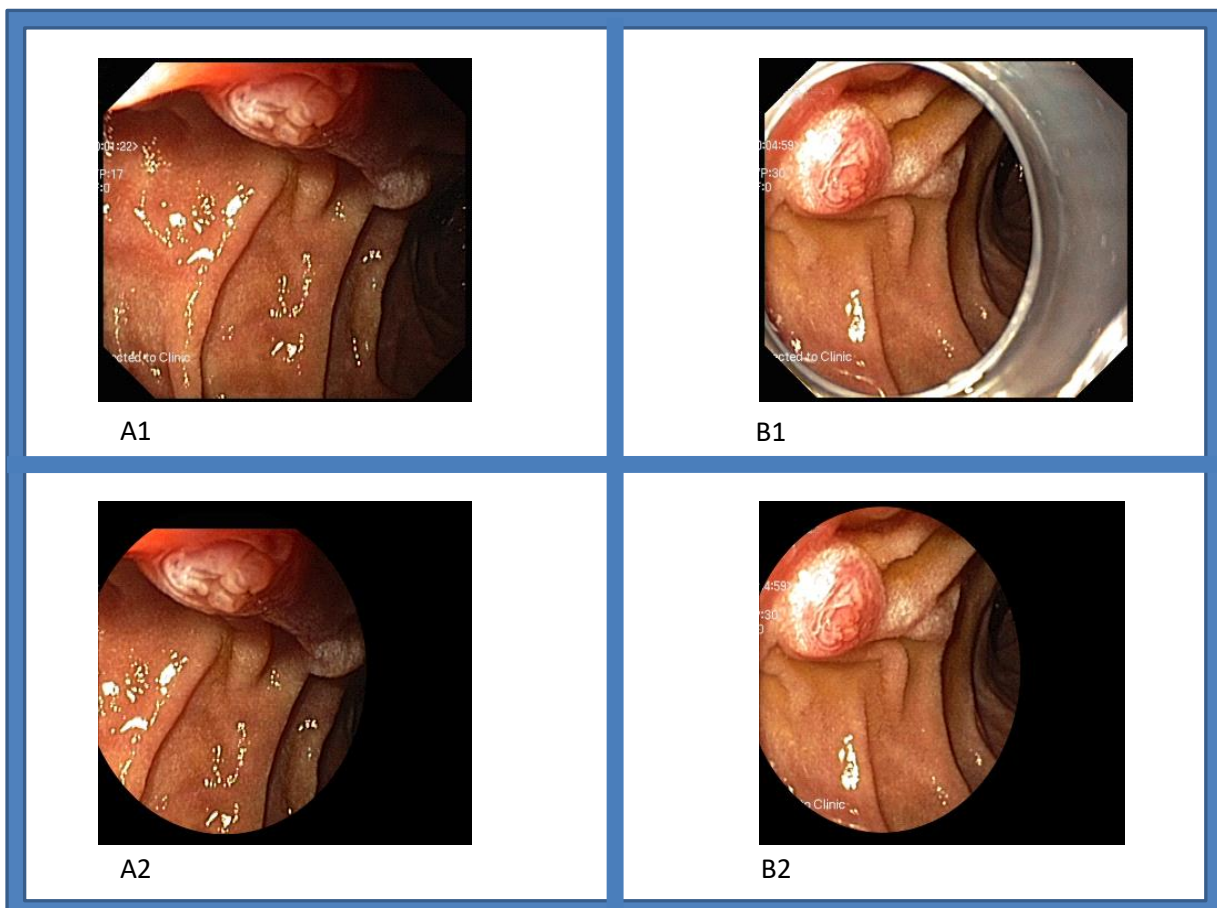


Abbildung 13: Die Bilder sind so zugeschnitten, dass nicht zu erkennen ist um welche Untersuchungsmethode es sich handelt. A1&2: S-ÖGD vor und nach Verblindung. B1&2: CAE vor und nach Verblindung. Fotografien aus IER.

Die drei Experten hatten 2000, 2500 und 8000 ERCPs bis dahin durchgeführt. Sie waren also äußerst qualifiziert für die Befundung der PDM. Die Qualität der Untersuchung wurde mit einem Score von 0-3 bewertet (Tabelle Nr.5). Nur eine Untersuchung mit einem Score von 3 wurde als vollständig gewertet. 1 und 2 Punkte wurden als unvollständig gewertet. Ergebnisse mit einem Score von 1, 2 und 3 galten als erfolgreiches Auffinden der Papille.

Tabelle 5: Score zur Befundung der Papille

Score	Bildbefund
3	Proximales <i>und</i> distales Ende, sowie die Öffnung der Papille sichtbar
2	<i>Entweder</i> das proximale <i>oder</i> das distale Ende <b><i>und</i></b> die Öffnung sichtbar
1	<i>Entweder</i> das proximale <i>oder</i> das distale Ende <b><i>ohne</i></b> die Öffnung sichtbar
0	Papille nicht lokalisierbar

## 2.9 Nachsorge

Alle Patienten wurden bezüglich ihres Befindens in der Woche nach der Untersuchung befragt. Jegliche untersuchungsassoziierten Komplikationen wurden gemeldet und aufgezeichnet.

## 2.10 Ergebnisauswertung

Primäres Ziel der Studie war der Vergleich der vollständigen Untersuchung der PDM bei CAE und S-ÖGD. Dieses galt dann als erreicht, wenn die unabhängigen Endoskopieexperten die Papillen auf den verblindeten Fotos mit einem Score von 3 bewerteten. Weitere Endpunkte waren der Vergleich der Dauer der Untersuchung und des Auffindens der Papille im Duodenum, sowie die gesamten diagnostischen Möglichkeiten von S-ÖGD und CAE.

## 2.11 Stichprobengröße und Statistik

Das Statistikprogramm nQuery Advisor 7.0® wurde zur Berechnung der Fallzahl verwendet. Die Analyse ergab, dass eine Fallzahl von 101 Patienten nötig sein würde um eine Power von mindestens 80% zu erreichen. Dies errechnet sich wie folgt:

Aus Vorerfahrungen bei der Untersuchung der Papille mit CAE und S-ÖGD konnte geschätzt werden, dass es einen Unterschied in der Untersuchungsqualität (in Bezug auf Vollständigkeit

der Untersuchung) von mindestens 15% geben würde (95% für CAE gegenüber 80% für S-ÖGD). Analysemethode der Wahl war ein klassischer zum Vergleich von diskordanten Paaren mit einem beidseitigen Signifikanzniveau von 5% (Choi et al. 2013). Ausgehend von Meßwertpaaren eines stetigen Merkmals überprüft dieser Test die Nullhypothese, dass das Ergebnis der einen Untersuchung mit gleicher Wahrscheinlichkeit größer oder kleiner ist als das Ergebnis der anderen Untersuchung. Dadurch betrachtet der Test nur das Vorzeichen der Differenz der beiden Messungen. Dieser Test analysiert also ob es einen Unterschied zwischen den beiden Messungen gibt. Zur Bestimmung der Testgröße nahmen wir eine relative Häufigkeit ungleicher Paare von 25% an. Daraus errechnete sich eine Fallzahl von 92. Da wir einen Ausfall von 10% der Patienten zur Sicherheit einkalkulierten, ergab sich eine Anzahl von 101 Patienten (Lienert and Bortz 1998). Die Datenauswertung erfolgte mit SPSS®, Version 23. Die kategorischen Variablen wurden unter Verwendung von absoluter und relativer Häufigkeit zusammengefasst. Normalverteilte, quantitative Variablen wurden durch Mittelwert und Standardabweichung beschrieben, andere durch Median und Spannweite. Um Unterschiede in den Gruppen (A&B) zu untersuchen, wurden unabhängiger T-Test, Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test verwendet. Zum Vergleich der beiden Untersuchungsmethoden wurde McNemar's Test für verbundene Stichproben genutzt. Die Interobservervariabilität zwischen den drei Gutachtern wurde mittels Cohens-Kappa ausgewertet. Das Signifikanzniveau aller Tests beträgt 5%. Über die Ergebnisse wurde gemäß der CONSORT Leitlinie berichtet (Schulz, Altman, and Moher 2010).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenpopulation

##### 3.1.1 Aufgenommene Patienten

Insgesamt nahmen 101 Patienten an der Studie teil und erhielten die vorgesehene Diagnostik (Abbildung Nr. 14). Es mussten keine Patienten nachträglich ausgeschlossen werden. 51 Patienten waren in Gruppe A und erhielten deshalb zuerst eine S-ÖGD, 50 befanden sich in Gruppe B und erhielten zuerst eine CAE. Jeder Patient erhielt danach die entsprechend andere Untersuchung.

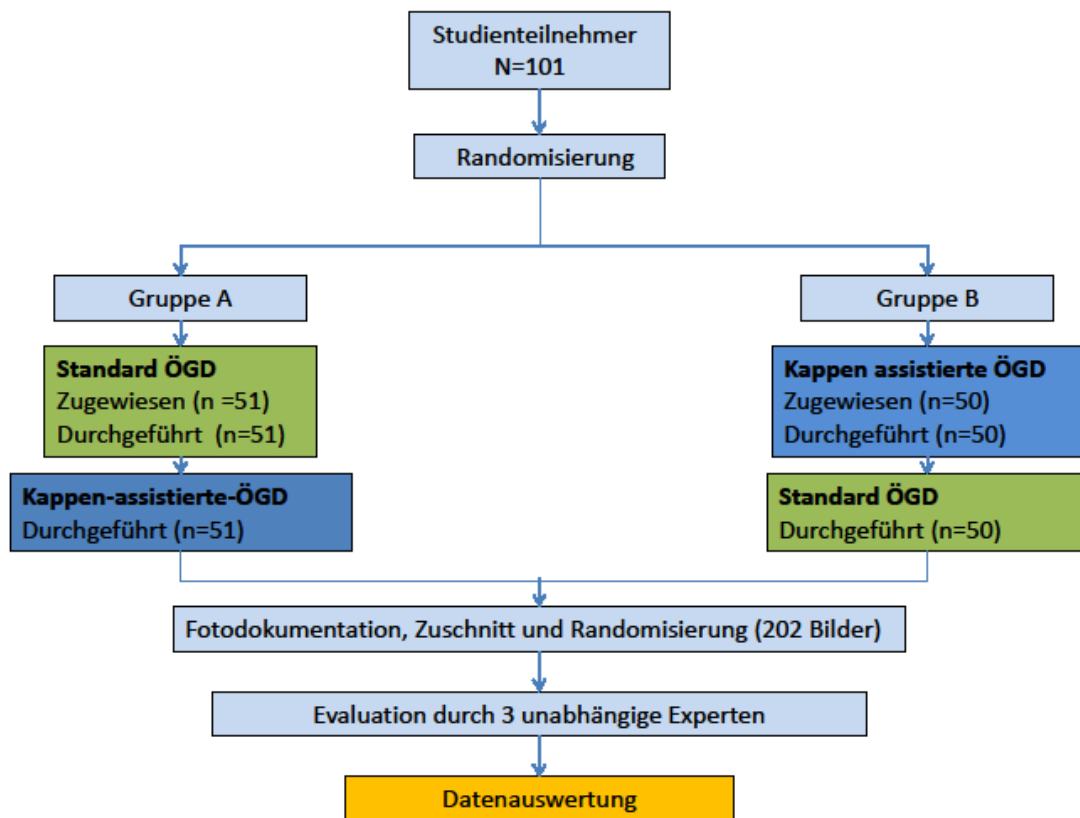


Abbildung 14: Flussdiagramm zur Fallzahl, Randomisierung, Untersuchungsdurchführung und Datenauswertung

Voraussetzung für das Auffinden der PDM ist das Vorspiegeln bis ins absteigende Duodenum. Es konnte in allen Fällen erreicht werden. Es gab in keiner der beiden Gruppen Früh- oder Spät komplikationen.



### 3.1.2 Demographie

Das Durchschnittsalter der Patienten war 58 Jahre (Standardabweichung 15 Jahre). 48 Patienten (48%) waren männlich. Der durchschnittliche BMI war 26,5 kg/m<sup>2</sup> (Standardabweichung 6,2).

### 3.2 Primärer Endpunkt

Die vollständige Darstellung der PDM (Score von 3) konnte mit CAE bei 98 von 101 Patienten erreicht werden; mit S-ÖGD nur bei 24 von 101. Dies entspricht einem Ergebnis von 97% (CAE) versus 24% S-ÖGD ( $p < 0,001$ )

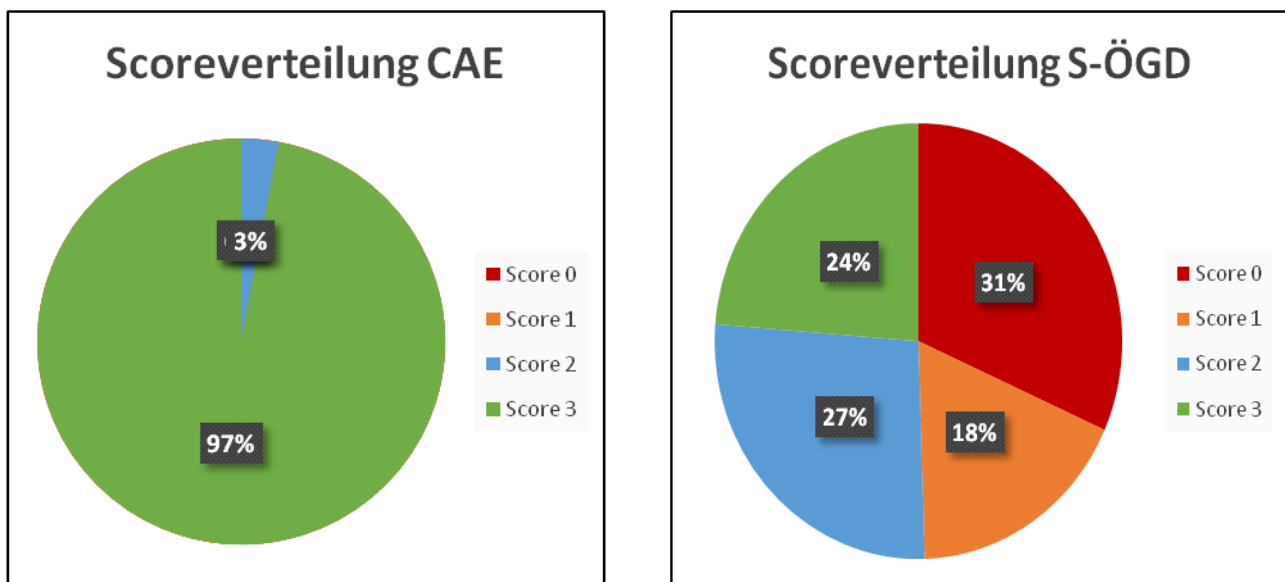


Abbildung 15: Grafische Darstellung der Score-Verteilung durch Kreisdiagramme.

Die Reihenfolge der Untersuchung hatte keinen relevanten Einfluss auf die Darstellbarkeit der Papille. Die S-ÖGD war in 14 Fällen erfolgreich, in denen sie die initiale Untersuchung war (Gruppe A) und in 10 in denen sie die Zweite war (Gruppe B) (14% versus 10%,  $p = 0,48$ ). Die CAE war in beiden Gruppen in 49 Fällen erfolgreich (49% versus 49%,  $p = 1,00$ ).

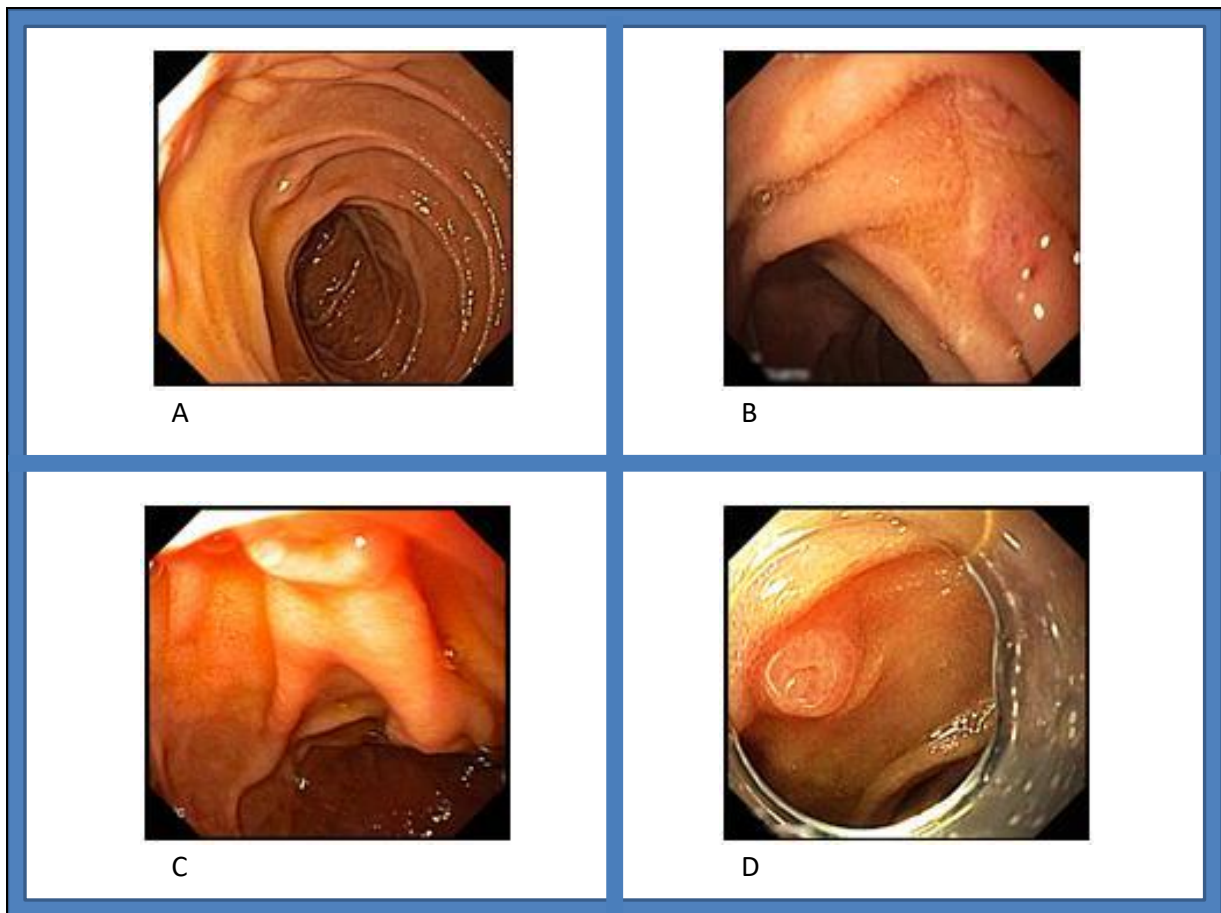


Abbildung 16: Beispiele für die Bewertung der Untersuchung: A: 0 Punkte, Papille nicht lokalisiert. B: 1 Punkt, nur das proximale Ende sichtbar. C: 2 Punkte, distales Ende und Öffnung sichtbar. D: proximales und distales Ende, sowie Orificium sichtbar. Fotografien: IER.

Tabelle 6: Scoring Ergebnisse

		CAE (n=101)				
		Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	
Standard ÖGD (n=101)	Score 0	0	0	1	31	32 (32%)
	Score 1	0	0	1	17	18 (18%)
	Score 2	0	0	0	27	27 (27%)
	Score 3	0	0	1	23	24 (24%)
		0 (0%)	0 (0%)	3 (3%)	98 (97%)	

Erläuterung zu Tabelle Nr. 6: Scoring-Ergebnisse der Unabhängigen Untersucher. 3: Proximales *und* distales Ende, sowie die Öffnung der Papille sichtbar. 2: *Entweder* das proximale *oder* das distale Ende *mit* der Öffnung sichtbar. 1: *Entweder* das proximale *oder* das distale Ende *ohne* die Öffnung sichtbar. 0: Papille nicht lokalisierbar

### 3.3 Sekundäre Endpunkte

#### 3.3.1 Lokalisation

Das Auffinden der Papille gelang in 100% (101/101) der Kappen-assistierten-Endoskopien und in 69% (69/101) der Standard-Endoskopien (100% im Vergleich zu 68%,  $p < 0,001$ ) (vgl.: Abbildung 21).

#### 3.3.2 Dauer der Untersuchung

Die mittlere Dauer nach Überwinden des Pylorus bis zum Auffinden der Papille war während Kappen-assistierter-ÖGD signifikant kürzer als während Standard-ÖGD (Median: 46 Sekunden (Spannweite 8-120) im Gegensatz zu 96 Sekunden (Spannweite 9-120),  $p < 0,001$ ).

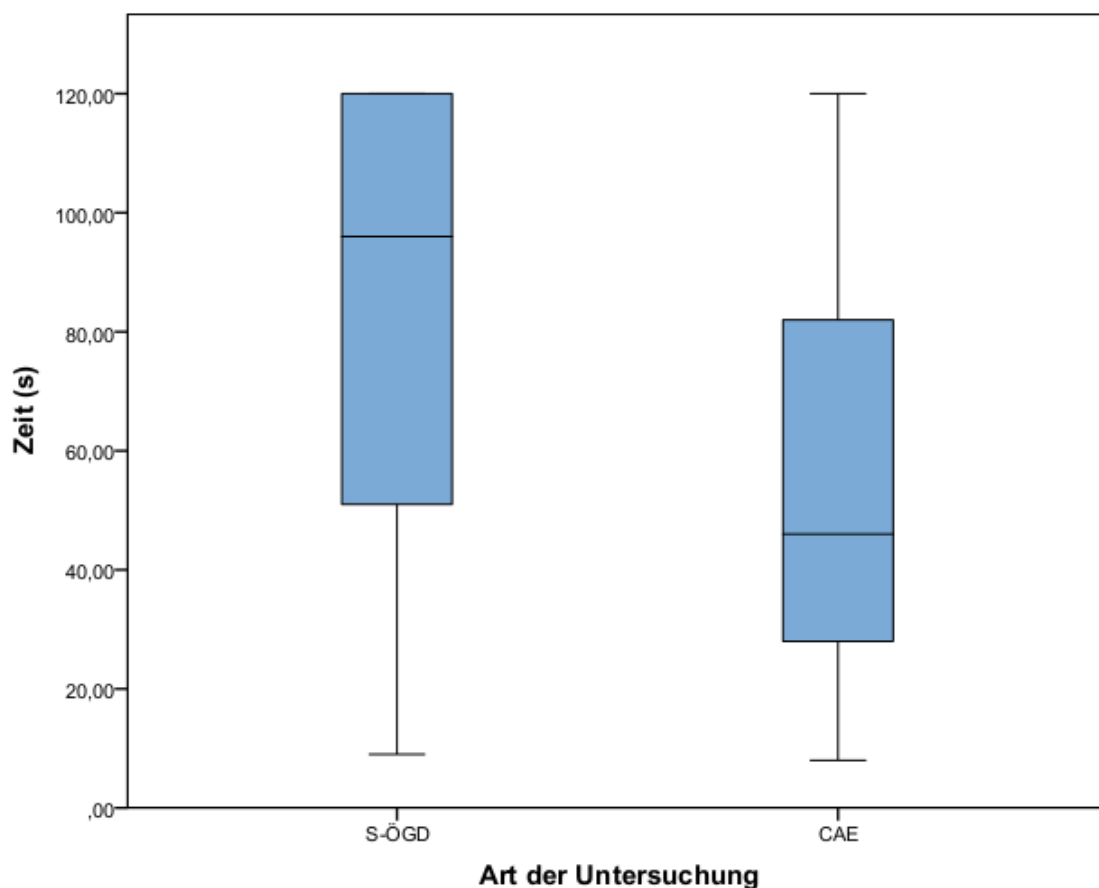


Abbildung 17 Grafische Darstellung des Unterschiedlichen Zeitaufwandes beim Auffinden der Papille mittels Boxplot. Die Zeit wurde gemessen von Pylorus bis zum Auffinden der PDM.

Die Gesamtdauer der Untersuchung war bei CAE signifikant länger als bei Standard-ÖGD (Median: 360 Sekunden (Spannweite 180-680) im Vergleich zu 265 Sekunden (Spannweite 165-610),  $p < 0.001$ )

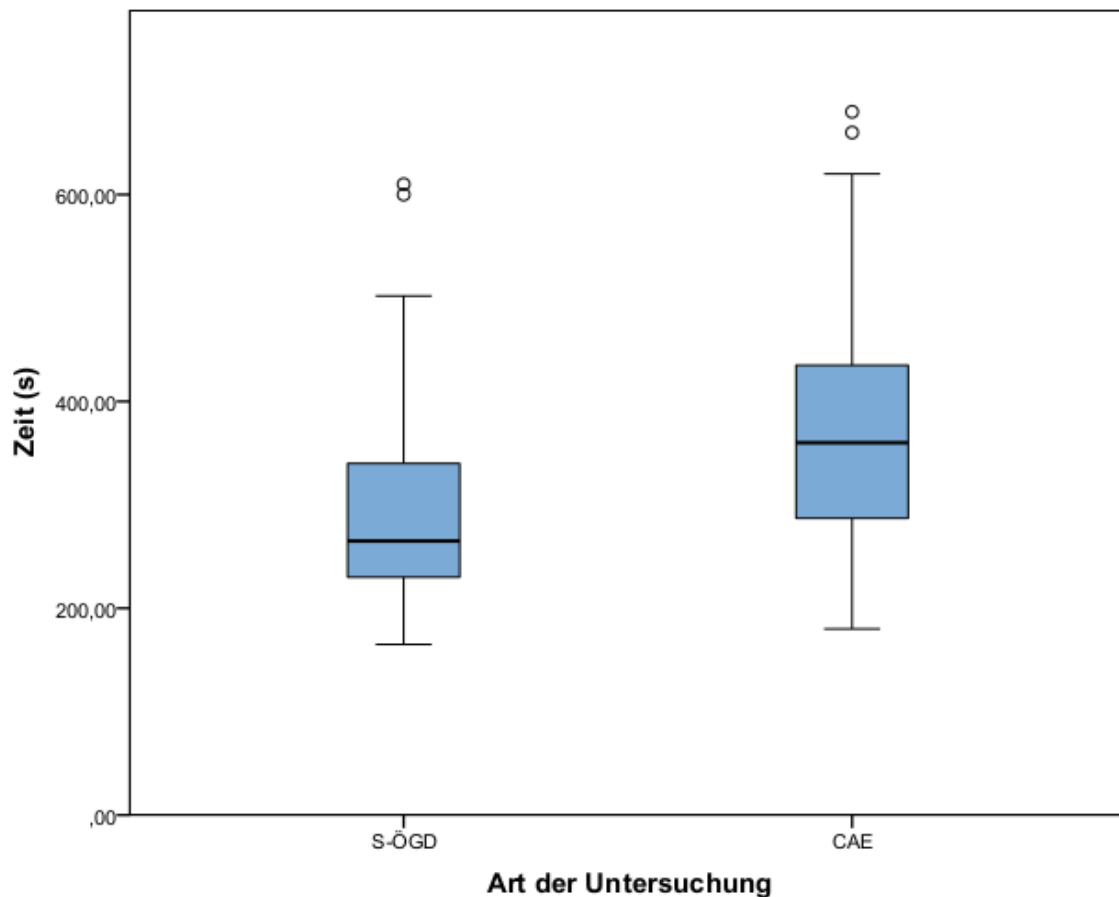


Abbildung 18: Grafische Darstellung des Unterschiedlichen Zeitaufwands gesamten Untersuchung mittels Boxplot.

Tabelle 7: Zeitliche Ergebnisse der Studie

	Standard- ÖGD (n=101)	Kappen- assistierte- ÖGD (n=101)	Intra-individuelle Differenz in Sekunden (Spannweite)	P-Wert
Mittlere Dauer bis zur Darstellung der PDM in Sekunden (Spannweite)	96 (9-120)	46 (8-120)	20 (216)	<0.001
Mittlere Gesamtdauer der Untersuchung in Sekunden (Spannweite)	265 (165-610)	360 (180-680)	83 (680)	<0.001

### 3.3.3 Zusatzbefunde

Während der zweiten Untersuchungen in Gruppe A (CAE) fand man in 11/51 Fällen zusätzliche Läsionen (z.B. Refluxzeichen, duodenale Erosionen), die während der vorausgegangenen Untersuchung mit S-ÖGD nicht erkannt wurden. Außerdem fanden sich in 12/51 Fällen

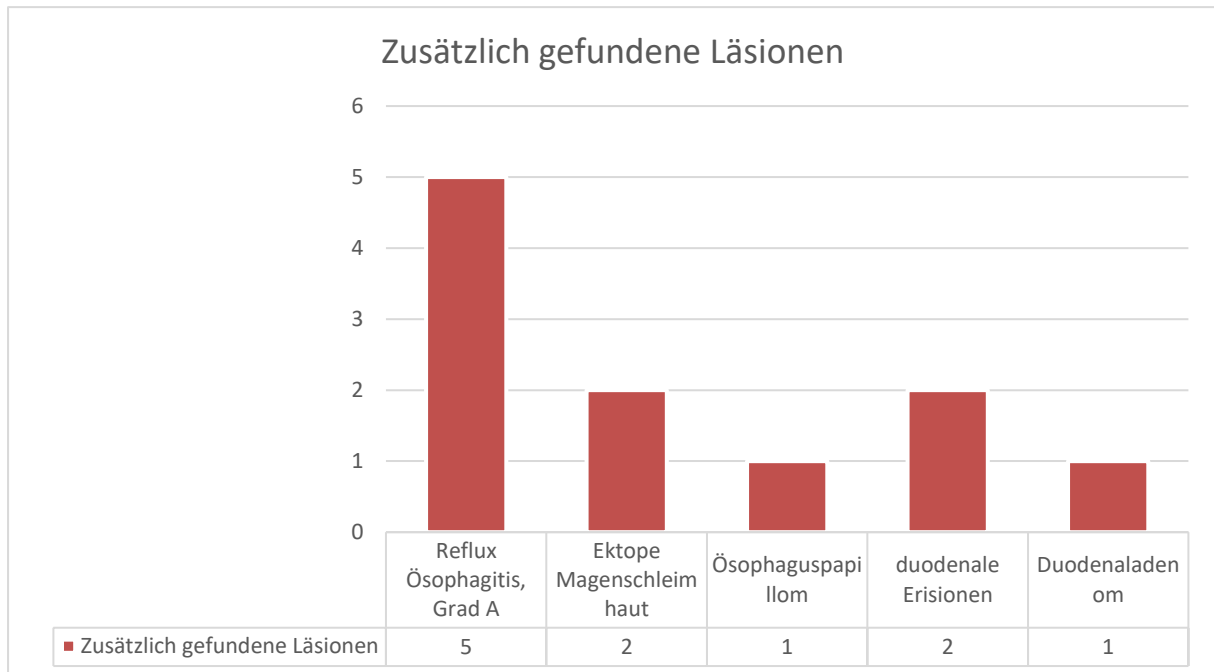


Abbildung 19: Darstellung der Verteilung und Häufigkeit zusätzlich gefundener Läsionen mittels Balkendiagramm

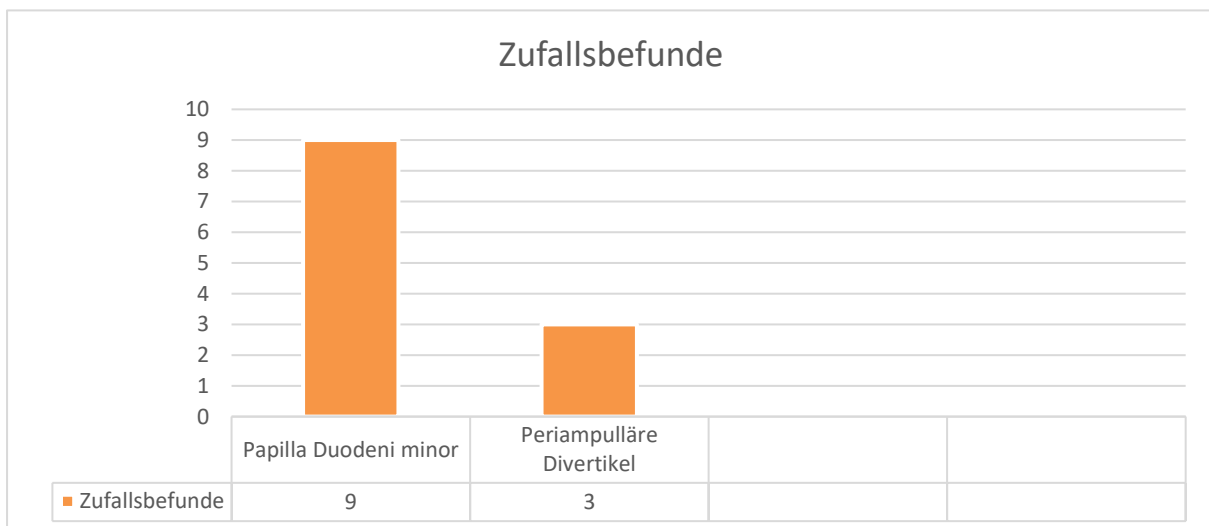


Abbildung 20: Darstellung der Verteilung und Häufigkeit der gefundenen Zufallsbefunde mittels Balkendiagramm

Zufallsbefunde (z.B. Papilla duodeni Minor, periampullärer Divertikel). In der Gruppe B (zuerst CAE, dann S-ÖGD) wurden in der zweiten Untersuchung keine zusätzlichen Befunde auffällig (Gruppenvergleich: 22% gegenüber 0%,  $p < 0.001$  und 24% gegenüber 0%,  $p < 0.001$ )

## 4 Diskussion

### 4.1 Interpretation der Ergebnisse

#### 4.1.1 Primärer Endpunkt der Studie: Vollständige Untersuchung der PDM

Der Vergleich von CAE und S-ÖGD liefert in Bezug auf die *vollständige* Befundung der Papille ein eindeutiges Ergebnis. In 97% der Fälle war die Papille mittels CAE vollständig darstellbar und in nur 24% der S-ÖGD Untersuchungen (97% versus 24%  $p < 0,001$ ) (Abbildung 15). Dieses Ergebnis kann als klare Überlegenheit der CAE gegenüber der S-ÖGD interpretiert werden. Die Vollständigkeit der Untersuchung ist wichtig, wenn ein Krankheitsprozess an der PDM vermutet wird, da auch kleine Läsionen nicht übersehen werden dürfen (Hew et al. 2011). Raumforderungen an der PDM müssen speziell auf Symmetrie und Oberflächenarchitektur untersucht werden um Malignitätskriterien zu beurteilen. Außerdem kann die PDM mit der Minorpapille oder einem Adenom verwechselt werden. (Kallenberg, Bastiaansen, and Dekker 2016)

#### 4.1.2 Sekundäre Endpunkte der Studie

##### 4.1.2.1 Lokalisation der Papille

Die PDM konnte in 101/101 der CAE Untersuchungen lokalisiert werden. Im Vergleich dazu nur in 69/101 der Standard Untersuchungen. Somit hat die CAE in dieser Studie ein 31% besseres Ergebnis beim Auffinden der PDM erreicht als die S-ÖGD ( $p < 0,001$ ).

##### 4.1.2.2 Untersuchungsdauer

Die Dauer einer Untersuchung hat für die Praktikabilität im zeitlich eng getakteten klinischen Alltag große Bedeutung. Mit CAE konnte die PDM deutlich schneller gefunden werden als mit SÖGD (mittlere Dauer 46s (CAE) im Vergleich zu 96s (SÖGD)). Allerdings dauerte die gesamte Untersuchung mit CAE deutlich länger als mit S-ÖGD (360 Sekunden (Spannweite 180-680) im Vergleich zu 265 Sekunden (Spannweite 165-610),  $p < 0,001$ ) (Abbildung 17 & Abbildung 18). Wir nehmen an, dass die schnellere Darstellung der Papille den technischen Vorteilen der Kappe, welche sich im Duodenum besonders auswirken, zuzurechnen sind. Die längere Dauer der gesamten Untersuchung kann zum einen dem „Ausprobieren“ der Kappe an Stellen mit vermutetem technischem Vorteil (z.B. Bulbus duodeni, Pylorus, Ösophago-gastraler-Übergang), zum anderen dem genauen Observieren und Befunden von Läsionen geschuldet

sein. Da die Gesamtausleuchtung durch die Verwendung der Kappe etwas eingeschränkt wird werden insgesamt mehr Manöver benötigt um die Untersuchung vollständig zu halten (Kallenberg, Bastiaansen, and Dekker 2016). Dieser zeitliche Nachteil könnte durch den genaueren Blick wettgemacht werden. Zur Evaluation dieser Thematik wird aktuell eine groß angelegte Studie durchgeführt. Es ist anzunehmen, dass sich mit wachsender Erfahrung und damit gezielter Anwendung der Kappe die Dauer der Untersuchung relativiert. Zur Praktikabilität lässt sich allerdings sagen, dass die Untersuchung gegebenenfalls eine zusätzliche Untersuchung mit Duodenoskop ersetzen und dadurch eine Verringerung des Gesamtaufwandes bewirken kann (Choi et al. 2013, Kallenberg, Bastiaansen, and Dekker 2016).

#### 4.1.2.3 Zusatzbefunde

In unserer Studie haben wir mit CAE in 11 Fällen zusätzliche *Läsionen* gefunden, die mit der vorangegangenen SÖGD Untersuchung nicht aufgefallen waren. Außerdem haben wir in 12 CAE

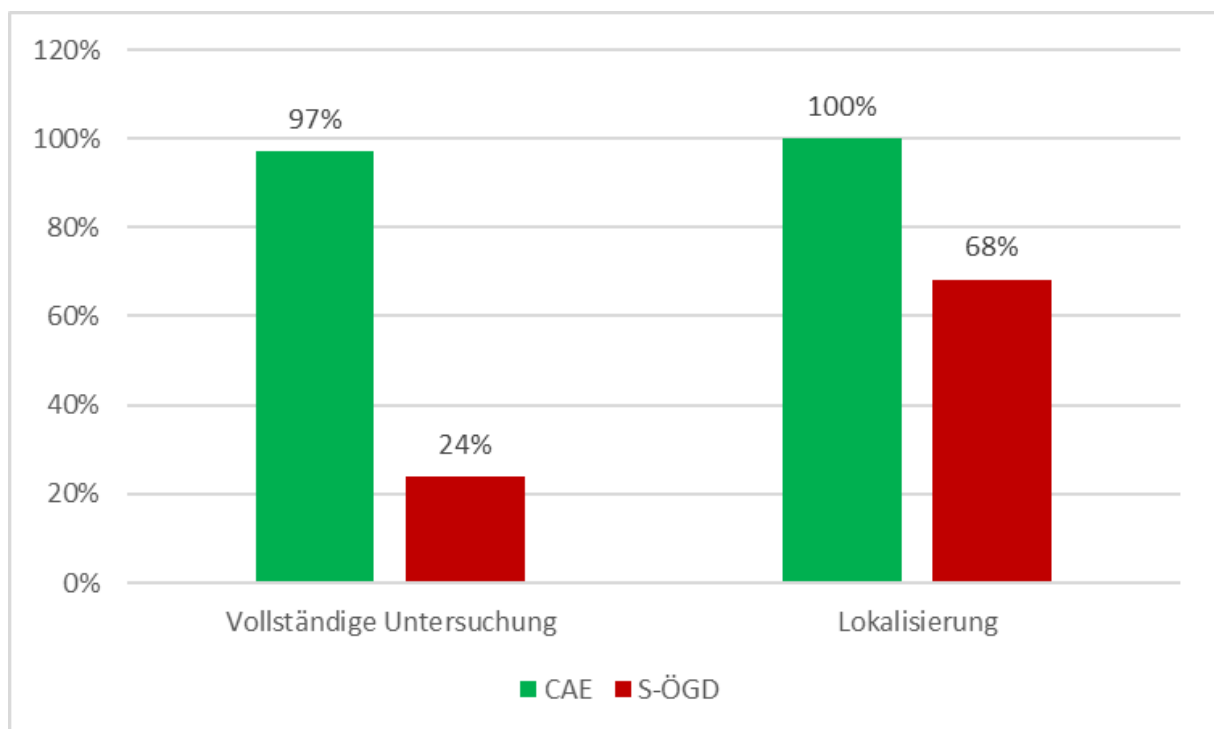


Abbildung 21: Ergebnisse von Vollständiger Untersuchung und Lokalisierung bei CAE und S-ÖGD als Balkendiagramm

Untersuchungen *anatomische Variationen* gefunden, die ebenfalls in der vorangegangenen Untersuchung nicht zu sehen waren. Im Gegensatz dazu sind mit S-ÖGD als zweiter Untersuchung keine zusätzlichen oder Zufallsbefunde gefunden worden, die mit CAE nicht bereits gesehen worden waren. Zusammengefasst sind also zusätzliche Befunde nur mit CAE

aufgefallen. Das Studiendesign erlaubt es leider nicht aufgrund dieser Befunde eine Aussage zu treffen, die Verbesserung der diagnostischen Ausbeute der ÖGD durch Kappen-assistierte-Endoskopie werden allerdings Thema zukünftiger endoskopischer Forschung sein.

## *4.2 Methodik der Kappa Studie*

### *4.2.1 Studienstruktur und Untersucherunabhängigkeit*

Die Durchführung der Kappa Studie ist an einem Zentrum der tertiären Versorgung erfolgt. Die technische Ausstattung und Struktur in diesem Zentrum können die Vergleichbarkeit mit anderen Versorgungszentren abschwächen. Jedoch sind für die Teilnahme als Endoskopiker an der Studie nur 10 Voruntersuchungen mit CAE nötig gewesen und nur ein Teil der Untersucher hatte ERCP-Erfahrung.

Hew et al. untersuchten die Praktikabilität der S-ÖGD (ohne Kappe) zur Darstellung der PDM. Die Lokalisierung ist darin in 89,3% der Fälle erfolgreich gelungen, bei uns hingegen in nur 68% (Hew et al. 2011). Mögliche Gründe für die Differenz von 21,3% können das unterschiedliche Untersucherkollektiv und das Zeitlimit von 2 Minuten sein, dass wir für das Auffinden der PDM nach Überwinden des Pylorus gesetzt haben.

Im Szenario der Vergleichsstudie ist der Untersucher ein Experte mit ERCP-Erfahrung gewesen. Hew et al. haben die Praktikabilität der S-ÖGD bei der Untersuchung der PDM evaluiert und haben dabei unterschieden, ob das bereits erwähnte Rückzugsmanöver angewandt worden ist oder nicht. Ohne Verwendung dieses Manövers konnte die PDM in nur 57,4% der Fälle lokalisiert werden. Außerdem geben Hew et al. an, dass ein Versuch mit einem Untersucher ohne ERCP-Erfahrung in ansonsten gleichbleibendem Setting eine Erfolgsquote von nur 58,1% hat. Es liegt also nahe, dass bei Hew et al. die Erfahrung des Untersuchers eine wichtige Rolle für den Erfolg der Lokalisierung der PDM mit S-ÖGD gespielt hat.

Wir haben bei „Kappa“ ausdrücklich darauf geachtet auch mit Untersuchern zu arbeiten die keine ERCP-Erfahrung haben, weshalb nur zwei unserer fünf Untersucher diese vorweisen können. Man kann das Ergebnis von „Kappa“ deshalb als repräsentativ für Endoskopiker mit und ohne ERCP-Erfahrung betrachten.



#### *4.2.2 Zeitlicher Aufwand bei der Lokalisierung der PDM*

Ein weiterer Faktor der den Erfolg der Darstellung beeinflussen kann ist der individuell unternommene Aufwand. Dieser ist schwer quantifizierbar. Wir haben für eine näherungsweise Quantifizierung der Untersuchung ein Zeitlimit von 2 Minuten ab der Passage des Pylorus gesetzt. Es ist möglich, dass unter größerem zeitlichem Aufwand ein Lokalisieren bzw. eine vollständige Untersuchung in mehr Fällen möglich gewesen wäre und das Zeitlimit eine Verzerrung zugunsten der Kappe bewirkt. Der zeitliche Rahmen von 2 Minuten scheint allerdings für den klinischen Alltag repräsentativ, wenn man für die durchschnittliche Untersuchung 6-8 Minuten annimmt und davon 2 Minuten für die PDM einplant. Vollständige Objektivität in Bezug auf die unternommene Anstrengung bei der Untersuchung ist leider trotzdem nicht zu garantieren.

Der zeitliche Aufwand von 2 Minuten erlaubt auch einen Rückschluss auf die Praktikabilität der CAE-Untersuchung für den klinischen Alltag. Wie bereits erwähnt ist die zweite Untersuchung mit Duodenoskop eine finanzielle und zeitliche Belastung. Die Verwendung der Kappe und der relativ geringe finanzielle und zeitliche Aufwand könnten von Vorteil sein.

#### *4.2.3 Direkter Vergleich von CAE versus S-ÖGD durch Tandemuntersuchungen*

Choi et al. haben 2013 Ergebnisse der ersten prospektiven Studie zur Effizienz der CAE bei der Befundung der PDM veröffentlicht (Choi et al. 2013). In dieser Arbeit ist erstmals eine Verwendung von Kappen zur Darstellung der PDM untersucht worden und es konnte gezeigt werden, dass sich die Methode, in Fällen bei denen S-ÖGD scheitert, bewähren kann. CAE ist allerdings nur dann verwendet worden, wenn S-ÖGD nicht erfolgreich war. Genauer gesagt ist bei 23 von insgesamt 120 S-ÖGD-Patienten die Papille nicht oder unvollständig dargestellt worden. Nur in diesen Fällen hat man überhaupt eine CAE durchgeführt. Ein direkter Vergleich von CAE und S-ÖGD ist also nur in 23 Fällen möglich. Im Gegensatz dazu verfügt die Kappa-Studie über einen Datensatz von 101 Untersuchungspaaren, welche die Methoden direkt Untereinander vergleicht. Des Weiteren ist auch die Studie von Choi et al. nur von einem Endoskopiker, der außerdem über ERCP-Erfahrung verfügt hat, durchgeführt worden. Die Auswertung erfolgte ebenfalls direkt durch diesen Untersucher. Es kann also keine Aussage zur Unabhängigkeit von der ERCP-Erfahrung des Untersuchers getroffen werden.

„Cap-assisted forward-viewing endoscopy to visualize the ampulla of Vater and the duodenum in patients with familial adenomatous polyposis“ ist eine kürzlich veröffentlichte Studie von Kallenberg et. al zur Verwendung von CAE bei der Überwachung von FAP-Patienten (Kallenberg, Bastiaansen, and Dekker 2016). In dieser Studie sind 40 Patienten mit CAE gescreent worden. Die Untersuchung der PDM war in 38 Fällen erfolgreich, was 95% entspricht und mit unserem Ergebnis (98%) vergleichbar ist. Sehr erfreulich an dieser Studie ist, dass diese Patientengruppe auch tatsächlich (in 31,6% der Fälle) Adenome im Duodenum gehabt hat und damit nicht nur die Untersuchung der PDM an sich evaluiert werden konnte, sondern auch die Praktikabilität der Kappen-assistierten Endoskopie bei der Befundung von Adenomen im Duodenum.

Leider ist auch in dieser Studie lediglich eine Untersuchung primär mit CAE und nur bei Versagen dieser Methode mit Duodenoskop erfolgt. Es ist deshalb kein Vergleich von direkt erhobenen Daten zur S-ÖGD oder Duodenoskopie möglich. Diese Form von Studien, mit nur einer Untersuchungsmethode ist in der endoskopischen Forschung zwar recht häufig, die statistische Schwäche aufgrund des Mangels an direktem Vergleich ist jedoch nicht von der Hand zu weisen.

Die Durchführung von Tandem Untersuchungen, wie sie bereits zur Evaluation der Kappen-assistierten-Koloskopie verwendet worden sind, sind statistisch aussagekräftiger, jedoch zeitlich aufwändiger (Hewett and Rex 2010).

In unserer Studie wurden deshalb bei jedem Patienten zwei Untersuchungen vom jeweils gleichen Endoskopiker durchgeführt. Der Vorteil dieser Methodik ist die Möglichkeit des direkten Vergleichs. Da der Erfolg und die Dauer der Untersuchung der Papille mit Nichten nur von der verwendeten Technologie (CAE, S-ÖGD) abhängt, sondern auch von der Untersuchererfahrung und der individuellen Anatomie des Patienten, eignet sich diese Methode exzellent um die Effekte dieser möglichen Verzerrungen zu minimieren. Derselbe Untersucher führt beide Untersuchungen durch; somit bleibt die Anatomie gleich.

#### *4.2.4 Notwendigkeit der Randomisierung der Untersuchungsreihenfolge*

Es ist denkbar, dass durch die Tandem Methode eine Verzerrung entstehen kann, da die Lage der PDM bei der zweiten Untersuchung bereits bekannt ist, und deshalb leichter

wiedergefunden werden kann. Aus diesem Grund wurde in unserer Studie eine Randomisierung durchgeführt. Es trat kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Reihenfolge von CAE und S-ÖGD auf. Die Papille konnte in 14 Fällen, bei denen S-ÖGD die erste Untersuchung war und in 10, bei denen es die zweite Untersuchung war dargestellt werden. Demgegenüber konnte die Papille in je 49 Fällen dargestellt werden, in denen CAE als erstes oder zweites durchgeführt wurde. Die Reihenfolge, in der die Untersuchungen stattfanden, hatte somit keinen Einfluss auf das Auffinden bzw. die Qualität der Untersuchung. Daraus folgern wir, dass die Kenntnis der Lokalisation der PDM keinen Vorteil für die zweite Untersuchung verschaffte.

Die Verwendung des klassischen Vorzeichentests zur Auswertung der Ergebnisse hat außerdem den Vorteil, dass damit der Unterschied der beiden Untersuchungen gemessen wird. Es wird jedes Untersuchungspaar einzeln betrachtet und die Anzahl der unterschiedlichen Paare addiert. Bei diesem Test fallen also nur diejenigen Paare ins Gewicht bei denen die Untersuchungen kein gleiches Ergebnis haben. Dieser Test eignet sich besonders um zu überprüfen ob ein statistischer Unterschied zwischen zwei Verfahren (hier: CAE vs. S-ÖGD) besteht.

#### *4.2.5 Verblindungsmethodik*

Leider haben wir CAE nicht mit dem Gold-Standard, der Duodenoskopie, verglichen. Deshalb ist es uns nicht möglich zu sagen ob die CAE die Untersuchung mit einem Duodenoskop ersetzt. Die Untersucher konnten außerdem nicht in Bezug auf die Methode der Untersuchung verblindet werden, da sie diese durchführen mussten. Die Anstrengung die der Untersucher aufwendet, um die PDM zu befunden, konnte ebenfalls lediglich durch ein Zeitlimit kontrolliert werden. Allerdings, und im Gegensatz zu den meisten Endoskopiestudien, haben wir eine Strategie entwickelt mit der eine Verblindung bei der *Auswertung* der Ergebnisse möglich war. Mithilfe von Photoshop® wurden die Bilder so zugeschnitten, dass es nicht mehr möglich gewesen war, zu unterscheiden, um welche Untersuchungstechnik es sich im Bild gehandelt hat. Anschließend sind die Bilder von externen Endoskopie-Experten ausgewertet worden. Somit ist es durch Bildbearbeitung möglich gewesen, die Auswertung der Bilder unabhängig vom eigentlichen Untersucher zu machen.

#### 4.2.6 *Einschränkung des Sichtfeldes durch die Kappe*

Die Kappe selbst kann in manchen Situationen den Blick des Endoskops einengen. Einerseits auf dem Bildschirm, andererseits durch zusätzliches Einschränken des Lichtkegels. Während der Studie ist Kritik an der Verwendung der Kappe geäußert worden, da diese die Ausleuchtung im Magen limitiere und dadurch die Untersuchung behindere. Auch Kallenberg et al. haben solche Probleme beobachtet und deshalb durch rotierende Bewegungen beim Rückzug des Endoskops versucht einen möglichst großen Bereich abzudecken (Kallenberg, Bastiaansen, and Dekker 2016). Dies ist der vermutlich größte Kritikpunkt an der Kappe und sollte definitiv Thema zukünftiger Studien werden, da sich anhand bisheriger Ergebnisse darüber keine Aussage treffen lässt.

Eine von Patienten häufig gestellte Frage ist die nach dem Verlust der Kappe während der Untersuchung. Während unserer Studie ist dies nicht vorgefallen. Die Kappen werden von Olympus® in passenden Größen für die jeweiligen Endoskope produziert. Bei Verwendung der korrekten Kappe sollte kein Verlust vorkommen.

Zum Abschluss muss klargestellt werden, dass sich zwar aus der von uns beobachteten hohen Erfolgsquote bei der Untersuchung der PDM eine hohe Chance auf Auffinden von Läsionen an der PDM vermuten lässt, letztere allerdings in unserer Studie nicht bewiesen werden kann, da keiner der Patienten eine Pathologie an der Papille hatte.

Zusammengefasst erlauben die Studienergebnisse zu CAE folgende Rückschlüsse:

- a. CAE kann die Darstellung der PDM in Fällen in denen SÖGD versagt ermöglichen (Choi et al. 2013).
- b. CAE ist als Methode für Adenomdiagnostik im Bereich der PDM geeignet (Kallenberg, Bastiaansen, and Dekker 2016).
- c. CAE ist der konventionellen ÖGD bei der Darstellung der PDM klar überlegen (Abdelhafez et al. 2017)

Somit kann CAE bei vielen Indikationen angewendet werden, und die Verwendung eines Duodenoskops ist nur noch bei Versagen von CAE nötig (voraussichtlich in 3-5% der Fälle) (Abdelhafez et al. 2017, Kallenberg, Bastiaansen, and Dekker 2016).

### 4.3 Bedienungsvorteile durch CAE

Während der Untersuchungen konnte die Handhabung der CAE ausgiebig erprobt werden und es sind einige Vorteile in der Bedienung aufgefallen. Mit der Kappe lassen sich Schleimhautfalten verschieben um dahinter liegende Strukturen zu befunden (Hewett and Rex 2010).

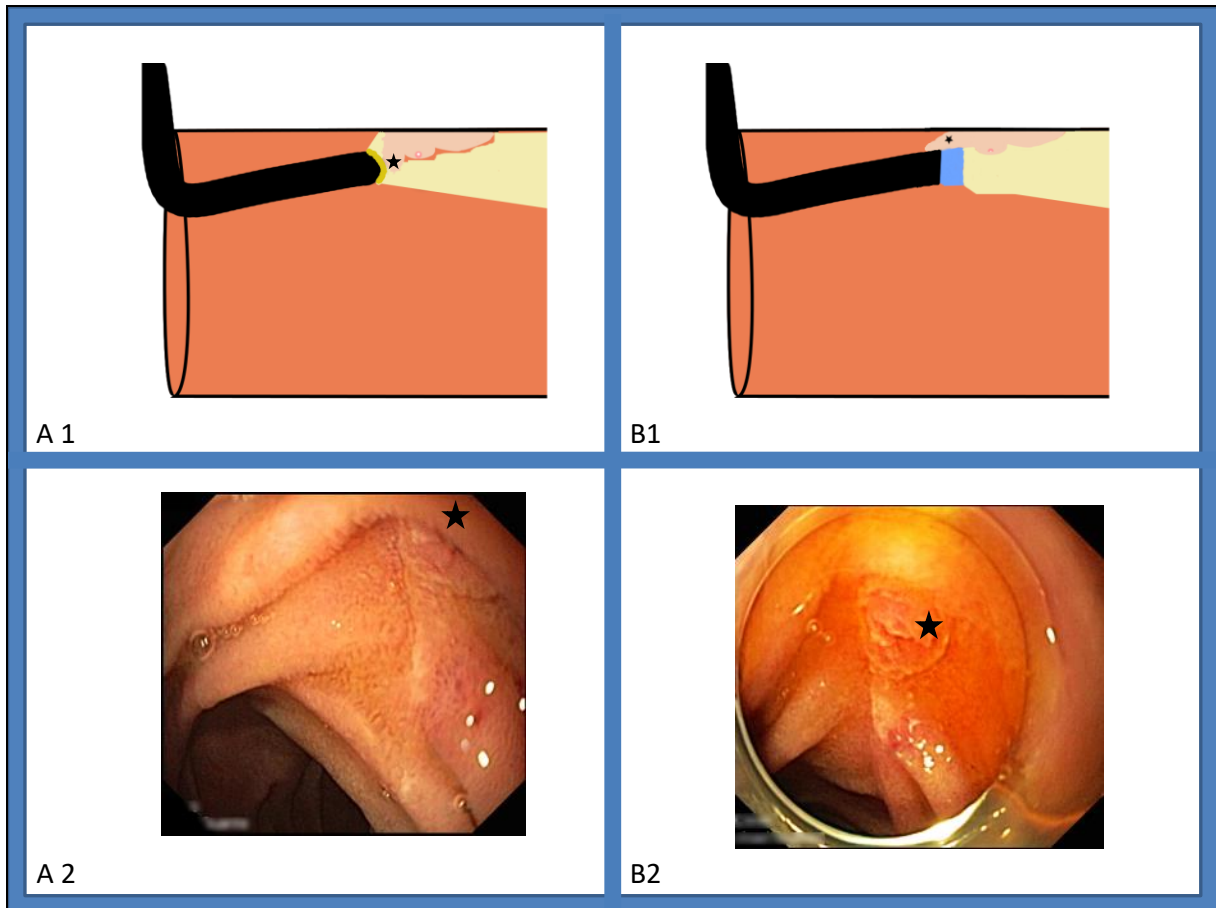


Abbildung 22: Mit der Kappe lässt sich die Haubenfalte (\*) überwinden. A1: Position des Endoskops während einer S-ÖGD Untersuchung. A2: Endoskopische Sicht auf die PDM. B1: Position des Endoskops bei CAE. B2: Endoskopische Sicht auf die PDM. Darstellung teilweise angelehnt an (Haycock et al. 2013), Fotografien: IER.

Dies hat sich, wie antizipiert, als vorteilhaft bei der Untersuchung der PDM erwiesen, da sich die horizontalen und die diagonal verlaufenden Schleimhautausläufer damit überwinden lassen.

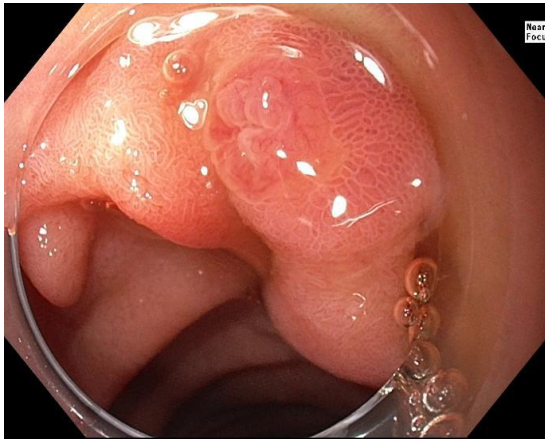


Abbildung 23: Positionierung des Endoskops direkt im Fokus erlaubt eine optimale Befundung der Mukosa der PDM. Fotografie: IER.

Der Abstand, der durch die Kappe gehalten wird, erlaubt eine detaillierte Inspektion der Mukosa an der PDM. Unter Verwendung von CAE konnte außerdem in einem Fall bei dem die PDM durch intradivertikuläre Lage nicht mit S-ÖGD auffindbar gewesen ist gefunden werden. Dies entspricht den Erfahrungen über die auch Choi et al. berichten (Choi et al. 2013). Mit CAE ist es möglich die Schleimhaut um ein Divertikel auszustreichen, wodurch das Lumen sichtbar wird. Dieses kann dann intubiert werden und macht die Befundung der PDM möglich (Choi et al. 2013).

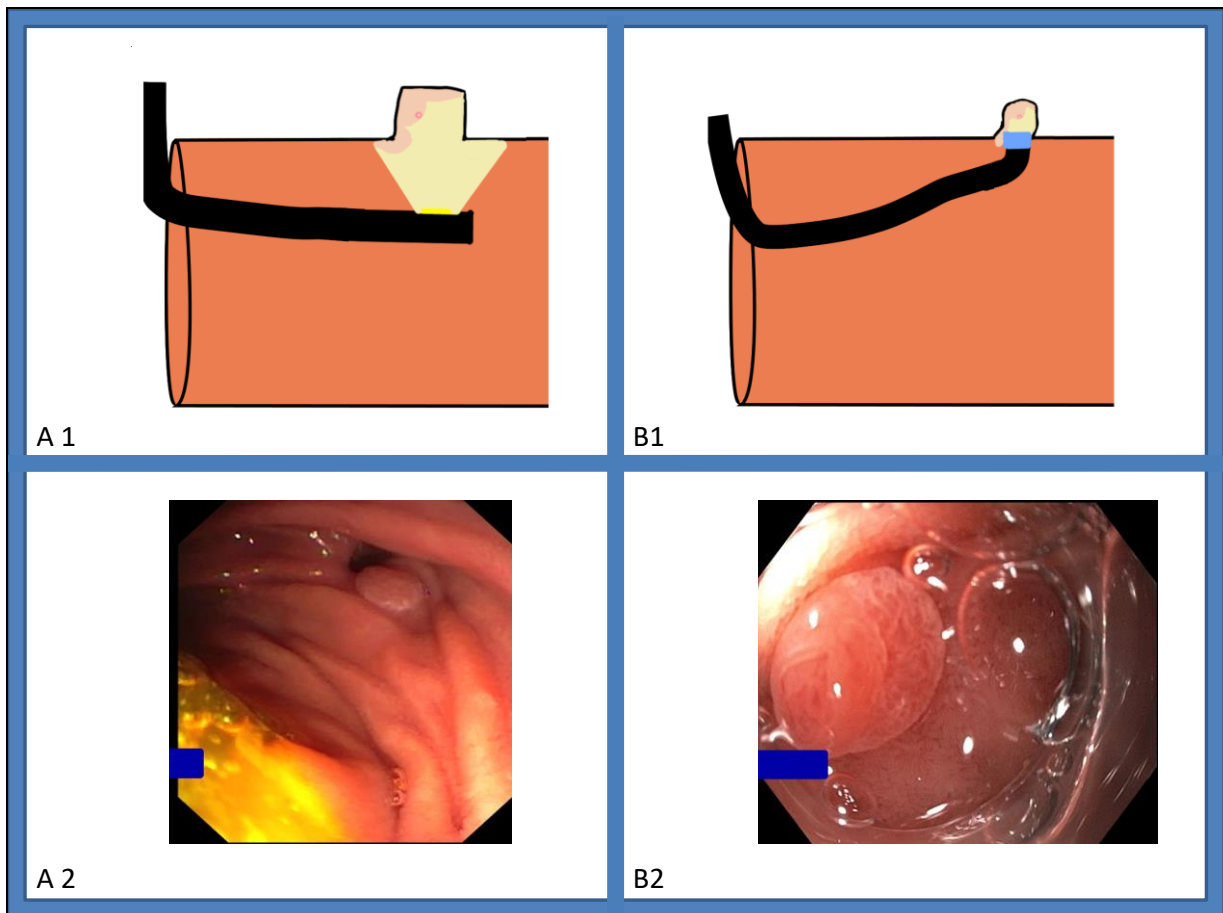


Abbildung 24: Untersuchung einer intradivertikulären PDM. Hier werden Duodenoskopie und CAE dargestellt, weil die Untersuchung mit S-ÖGD während unserer Studie nicht gelungen ist.. A1&2: Untersuchung mit Duodenoskop B1&2: Untersuchung mit CAE. Darstellung teilweise angelehnt an (Haycock et al. 2013), Fotografien: IER.

#### 4.4 Ähnliche technische Konzepte

Neben der Kappen-assistierten Endoskopie etabliert sich noch eine weitere Technologie in der Endoskopie, die ebenfalls zu den sogenannten „distalen Befestigungen“ (engl. distal attachments) gehört. Endocuffs (Endocoff Vision®) sind flexible Plastikmanschetten mit einer Reihe kleiner, flexibler Flügel, welche sich bei Rückzug des Endoskops ausklappen und dabei helfen können die Mukosa flach zu drücken (Floer and Meister 2016). Da sie nur im Rückzug



Abbildung 25: Endocuff. Plastikmanschette mit einer Reihe flexibler Flügel, welche sich bei Rückzug des Endoskops ausklappen (Bild aus Ngu et al. 2019).

ausgeklappt sind, behindern sie die Untersuchung im Vorschub nicht. Lenze et al. lieferten 2014 vielversprechende Ergebnisse zur Anwendung dieser Technik bei der Koloskopie in Bezug auf Intubation der Bauhin-Klappe, Untersuchungsdauer und ADR (Adenomdetektionsrate) (Lenze et al. 2014, Ngu et al. 2019). Die Schweizer Arbeitsgruppe Sawatzki et al. veröffentlichte kürzlich ebenfalls

positive Ergebnisse zu Endocuffs. Sie beschreiben eine höhere ADR besonders im rechten Kolon (Sawatzki et al. 2015). Biecker et al. berichten in einer Studie mit 498 Patienten über eine 63% höhere ADR pro Patient besonders im Colon sigmoideum (Biecker et al. 2015). Getrübt werden diese überaus positiven Ergebnisse von denen der Arbeitsgruppe van Doorn et al., die in einer Studie mit 1063 Patienten keine signifikante Erhöhung der ADR bei Verwendung von Endocuffs nachweisen konnten. Möglicherweise liegt das negative Ergebnis allerdings an der sowieso sehr hohen ADR von 52% im Kontrollarm der Studie. Die Ergebnisse beziehen sich bisher alle auf Anwendungen bei der Koloskopie (van Doorn et al. 2017).

Endocuffs und Kappen unterscheiden sich darin, dass die Kappen das Endoskop im Prinzip nur etwas verlängern, und durch ihre Transparenz die Sicht freihalten. Endocuffs dagegen vergrößern den Durchmesser im Rückzug stark und fungieren wie eine Art zirkulärer „Rechen“, der die Mukosa flach drückt und dadurch die Sicht hinter Falten ermöglicht.

Bisher ist kein direkter Vergleich dieser beiden vielversprechenden Techniken möglich, da noch keine Studie dazu durchgeführt wurde. Außerdem sind noch keine Anwendungsmöglichkeiten für Endocuffs im oberen GI-Trakt bekannt. Es lässt sich spekulieren, dass diese Technik im oberen GI-Trakt ebenfalls bei der Darstellung der PDM bzw. der allgemeinen Untersuchung des Duodenums eine Rolle spielen könnte, da das Ausstreichen von Schleimhautfalten dort ebenfalls Relevanz hat.

## *4.5 Entwicklung der Screeningprogramme*

### *4.5.1 Beginn des Screenings und Intervalldauer*

Die meisten Adenome des oberen Gastrointestinaltrakts von FAP Patienten befinden sich im Duodenum, genauer gesagt periampullär und distal der PDM (Kim et al. 2001, Sawada and Muto 1995, Spigelman et al. 1989, Hirota et al. 2006, Church et al. 1992).

Das Intervall zwischen den Untersuchungen richtet sich dabei nach der Spigelman Klassifikation zur Bewertung der duodenalen Adenomatose. Campos et al. haben in einem Review die wichtigsten Ergebnisse zur Überwachung von FAP Patienten zusammengefasst und Empfehlungen für die jeweiligen Spigelman Klassen ausgesprochen (Campos et al. 2015). Das Überwachungsintervall intensiviert sich mit zunehmender Stufe. Es wird empfohlen die Läsionen genauestens zu biopsieren und auch beim Fehlen von Polypen Biopsien aus der Mukosa zu entnehmen. Die Behandlung der jeweiligen Stadien beinhaltet endoskopische Mukosaresektion (EMR) ab Stadium II zum Eindämmen der Adenomatose (Groves et al. 2002). Außerdem wird bei Patienten ab Klasse IV zusätzlich EUS Screening empfohlen (Committee et al. , Chini and Draganov 2011). Das Karzinomrisiko in dieser Gruppe wird mit bis zu 35% angegeben (Bülow et al. 2012)

Die DGVS empfiehlt ab dem 25. Bis 30. Lebensjahr eine ÖGD und Duodenoskopie mit Seitblickoptik mit genauer Inspektion der Papillenregion. Das Intervall von 3 Jahren bei unauffälligem Befund soll nach dem Schweregrad der Polyposis (Spigelman Klassifikation) verkürzt werden (Schmiegel et al. 2017).



Tabelle 8: Empfehlung zur Überwachung (Campos et al. 2015)

Spigelman Stadium	Screening (Jahre)	Intervall	Therapie
0	4 (-5)		Keine
I	3 (-5)		Keine
II	2 (-3)		EMR
III	0,5 – 1 (1-2)		EMR (operative Therapie)
IV	0,5-1 (1-2)		EMR,EUS,operative Therapie

#### 4.5.2 Ziele und Möglichkeiten der Screeningprogramme

Die Spigelman Klassifikation bezieht sich auf die gesamte *duodenale* Adenomatose, nicht jedoch speziell auf die periampulläre Region. Patienten mit **periampullären** und **ampullären** Adenomen sollen deshalb gesondert behandelt werden, da sich die Spigelman-Klassifikation nicht zum Abschätzen des Risikos für die Entstehung ampullärer Karzinome eignet (Latchford et al. 2009, Campos et al. 2015). Das Intervall, in dem diese Screeninguntersuchungen durchgeführt werden sollen, soll nicht länger als 12 Monate sein.

Die aktuelle Leitlinie der DGVS betont, dass die Endoskopische Untersuchung der Entdeckung relevanter Läsionen dient. Polypenfreiheit und Sanierung wird als nicht sinnvoll betrachtet. Polypen >1cm sollen sofern möglich entfernt werden. Es gibt Hinweise dass Karzinome gehäuft aus Polypen dieser Größe entstehen (Latchford et al. 2009). Die operative Duodenotomie und Polypektomie unterliegt bei FAP Patienten einer hohen Rezidivrate und wird deshalb nicht empfohlen (Schmiegel et al. 2017, de Vos tot Nederveen Cappel et al. 2003).

In Bezug auf die Therapie von Papillenadenomen gibt es bisher keinen klaren Konsens ob die Papillektomie bei allen, oder nur bei großen Adenomen empfohlen werden soll (Schmiegel et al. 2017).

Nach endoskopischer Therapie wird weiter eine Nachkontrolle des Resektionsareals empfohlen, da neoplastische Rezidive im Bereich der Narben keine Seltenheit sind

(Committee et al. 2015, Cheng et al. 2004). In der Regel wird die erste Nachuntersuchung 1 bis 6 Monate nach der Resektion durchgeführt. Für die nächsten 2 Jahre werden Intervalle von 3 bis 12 Monaten gewählt, die anschließenden Intervalle können weiter gewählt werden. Es besteht kein klarer Konsens im Bezug auf das optimale Überwachungsintervall (Chini and Draganov 2011).

#### *4.5.3 Vorteile für die Screeningprogramme durch die Entwicklung der CAE*

Der Review von Campos et al. sowie die aktuelle AWMF Leitlinie empfehlen für die Screeninguntersuchung eine Duodenoskopie mit Seitblickoptik (Schmiegel et al. 2017, Campos et al. 2015).

Choi et al., Kallenberg et al. und die Ergebnisse unserer Studie haben gezeigt, dass kappenassistede Endoskopie eine klare Verbesserung für die endoskopische Diagnostik im Duodenum ist (Choi et al. 2013, Kallenberg, Bastiaansen, and Dekker 2016). Zwar ist die Gründlichkeit die hinter der Empfehlung einer Duodenoskopie steht prinzipiell richtig, jedoch ist dies im klinischen Alltag schwer praktikierbar. Bülow et al. haben eine große multizentrische Studie über Überwachung von FAP Patienten durchgeführt und darin die Verwendung von Duodenoskopen als unrealistisch bezeichnet (Bülow et al. 2004). Die Wichtigkeit und der Vorteil, der für die Patienten durch die Überwachung entsteht muss gegen die Belastung des Patienten abgewogen werden. Die Bürde der doppelten Untersuchung wiegt allerdings schwer sowohl für Patienten als auch für das Gesundheitssystem.

Normalerweise werden Duodenoskopien nur an sedierten Patienten durchgeführt. Die Untersuchung kann aufgrund des Blicks zur Seite unangenehm für den Patienten sein, da das Gerät quasi blind eingeführt wird. Vorwärtsgerichtete Endoskopien können auch an unsedierten Patienten durchgeführt werden. Dies wird im ambulanten Bereich praktiziert, stellt aber eher eine Ausnahme dar. Gründe hierfür können Kontraindikation oder Angst des Patienten vor der Narkose sein (Aljebreen 2010). Der Zeitaufwand für den Patienten ist durch Wegfallen der Aufwachzeit geringer (Aljebreen 2010). Es wäre folglich sogar denkbar, dass sich CAE im ambulanten Bereich als Methode zur Untersuchung der PDM etablieren ließe, da meist kein Duodenoskop nötig ist und sich der Aufwand sowohl für den Untersucher als auch für den Patienten minimieren lässt.

Um Infektionen und Bakterienübertragungen zu verhindern ist die Wiederaufbereitung des Endoskops äußerst wichtig und muss gewissenhaft durchgeführt werden (Lee and Park 2013).

Die Aufbereitung des zusätzlichen Gerätes benötigt etwa 17 Minuten manuelle Arbeitszeit und ist aufgrund der Komplexität der Duodenoskope sogar aufwändiger als die eines Gastroskops (15 Minuten). Die Zeitangabe bezieht sich auf die Aufbereitung in der Interdisziplinären Endoskopie des Rechts der Isar, Stand 2016. Die Mechanik des distalen Endes dieser Geräte ist so fein, dass sie speziell gereinigt werden muss um Erregerübertragung zwischen Patienten auszuschließen (Choi and Cho 2015, Ha and Son 2015). Es ist deshalb anzunehmen, dass die Zeitersparnis und Praktikabilität von CAE die finanzielle Belastung, die durch den Preis des Einmalprodukts entsteht, überwiegt.

Der entscheidende Vorteil liegt jedoch in der Ersparnis des zusätzlichen Risikos für den Patienten, welches durch die zusätzliche Duodenoskopie entsteht. Die Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Zwischenfälle wird mit 1 von 200 bis 1 von 11000 angegeben (Sieg, Hachmoeller-Eisenbach, and Eisenbach 2001, Wolfsen et al. 2004). Dabei sind bis zu 60% mit der Sedierung assoziiert (Ben-Menachem et al. 2012). Wie bereits in erwähnt, ist es möglich die vorwärtsgerichtete ÖGD im unsedierten Zustand durchzuführen, um dem Patienten die Risiken der Narkose zu ersparen. Umso relevanter wird dieser Aspekt wenn man bedenkt, dass eine Duodenoskopie normalerweise nicht unsediert durchgeführt werden kann, da das blinde Einführen des Endoskops schwierig ist.

Endoskopieassoziierte Risiken der diagnostischen Gastroduodenoskopie sind vor allem Infektionen und Perforationen. Dies ist besonders vor dem Hintergrund des erhöhten Übertragungsrisikos durch die komplexe Mechanik von Duodenoskopen interessant (Choi and Cho 2015, Ha and Son 2015).

Perforationsraten bei der vorwärtsgerichteten ÖGD werden mit 1 von 2000 bis 1 von 110000 angegeben (Quine et al. 1995, Sieg, Hachmoeller-Eisenbach, and Eisenbach 2001). Wir nehmen an, dass das Perforationsrisiko bei der diagnostischen Seitblickendoskopie höher ist, da das Vorwärtsschieben ohne Blick nach vorn erfolgt, was selbst für in der ERCP erfahrene Experten Hindernisse mit sich bringen kann. Man sollte deshalb besondere Vorsicht walten lassen. Schwierigkeiten können bei der Insertion und der Pyloruspassage entstehen.

Etabliert sich die CAE als Methode der Wahl bei der Untersuchung der PDM, vermindert sich also möglicherweise zeitgleich die Komplikationsrate bei diesen Untersuchungen. Sowohl anästhesiologisch, aufgrund der kürzeren Sedierungszeiten, also auch gastroenterologisch, aufgrund der einfacheren Handhabung.

Die Arbeit von Kallenberg et al. ergab, dass die sachgemäße Überwachung mit CAE möglich ist. Unsere Ergebnisse lassen die Annahme zu, dass bis zu 98% der Patienten suffizient mittels CAE untersucht werden können und die Duodenoskopie nur noch als Reservemethode verwendet werden muss.

Wir können uns der Meinung von Kallenberg et al. anschließen und die Durchführung von CAE zur Überwachung von FAP Patienten empfehlen.

#### *4.6 Kombinationsmöglichkeiten von CAE mit anderen Technologien*

Die Screeninguntersuchung soll der endoskopischen Überwachung, im Sinne einer Einteilung in die Spigelman Klassifikation dienen (Schmiegel et al. 2017). Dazu sind sowohl die optische als auch die bioptische Differenzierung von Bedeutung. Es gibt bisher keine Ergebnisse zur gezielten Biopsie an der PDM unter Verwendung von CAE. Es wird vermutet, dass durch die Verwendung der Kappe eine Stabilisierung an der Schleimhaut möglich ist (Yap and Ng 2001). Außerdem könnte durch die chromoendoskopische Methode „Narrow-Band-Imaging“ (NBI) eine bessere endoskopische Differenzierung der dysplastischen Areale und damit eine gezieltere Biopsie möglich werden (Uchiyama et al. 2006).

##### *4.6.1 Image enhanced Endoscopy*

Image Enhanced Endoscopy (IEE) ist ein Begriff, der Methoden zusammenfasst, mit denen die optischen Möglichkeiten der Endoskopie erweitert werden. Dazu gehören die Verwendung von hochauflösenden Geräten (Kamera sowie Bildschirme), Vergrößerung der Bilder (optischer und digitaler Zoom) und Methoden zur farblichen Bildoptimierung (Kaltenbach et al. 2008). Traditionell werden bei letzterem Färbemethoden verwendet, die beispielsweise neoplastische Areale anders anfärben als die gesunde Schleimhaut. Durch Verbesserung von Kontrast, Auflösung und Vergrößerung der Schleimhaut kann die Diagnostik somit optimiert werden. HD (High-Definition) erlaubt dem Untersucher einen besser aufgelösten Blick auf die Schleimhaut. Dadurch ist das Erkennen von Details möglich, die ohne diese Technologie schwieriger zu sehen sind. Die detailliertere Auflösung ist besonders bei der Untersuchung von Schleimhautläsionen wichtig, da die Schleimhautarchitektur Rückschlüsse auf die Krankheitsentität erlaubt. Außerdem ermöglicht eine hohe Auflösung die Verwendung von

digitalem Zoom. Dieser vergrößert einen Ausschnitt des Bildes auf dem Schirm zusätzlich, der aber nur dann scharf bleibt, wenn das Bild an sich eine ausreichend hohe Pixelanzahl hat. Die Amerikanische Gesellschaft für Gastroenterologie hat die Entwicklung und Verwendung der HD Endoskopie als sehr wichtig für die Beurteilung der Mukosa bewertet (Bhat et al. 2014).

Chromoendoskopie nutzt Färbemethoden, die einen Kontrast zwischen Läsionen und gesundem Gewebe herstellen, und die Läsionen somit „markieren“ können (Kaltenbach et al. 2008, Dawsey et al. 1998). Dafür kann zum Beispiel Lugol-Lösung verwendet werden, welche verdächtige Areale im Ösophagus von der normalen Schleimhaut abgrenzbar macht und dadurch einen Verdacht erhärten kann.

Sogenannte „pit patterns“ (etwa Grübchenmuster) werden in der Chromokoloskopie zur Differenzierung adenomatöser Strukturen verwendet. Kudo et al. haben dafür eine Klassifikation entwickelt, mit der es möglich ist, anhand der endoskopisch sichtbaren Oberflächenstruktur von gefärbten Läsionen, unter Einbezug starker Vergrößerung, mit hoher Sensitivität und Spezifität die Dignität zu bestimmen (Kudo et al. 1994). Dabei korreliert die durch Färbung sichtbare Schleimhautstruktur (Grübchen) mit der histologischen Struktur der Krypten und der Schleimhautarchitektur. Die Läsionen werden in folglich in 5 Klassen eingeteilt, von denen Klasse I und II als inflammatorisch gelten und ab Klasse III Neoplasieverdacht besteht. Unter Verwendung dieser Klassifikation ist eine hohe Übereinstimmung mit dem histologischen Ergebnis zu erzielen (Li et al. 2014)

Tabelle 9: Kudo Klassifikation (Kudo et al. 1994)

Klasse	Schleimhautstruktur
I	Runde Grübchen
II	Sternförmige oder papilläre Grübchen
IIIL	Große tubuläre oder runde Grübchen
IIIS	Kleine tubuläre oder runde Grübchen
IV	Verzweigte oder Gyrus-Artige Grübchen
V	Unstrukturierte Grübchen

Neuere Methoden verwenden spezielle Lichtquellen um die Erkennung von Läsionen zu erleichtern (Kaltenbach et al. 2008). Narrow Band Imaging (auch Narrow Band Illumination, NBI) ist eine dieser Technologien, mit der die Gefäßstruktur der Mukosa sichtbar gemacht werden kann. NBI wurde in gemeinsamer Arbeit vom *Japanese National Cancer Center Hospital East* und *Olympus (Tokyo, Japan)* entwickelt. Das System macht sich die Gesetze der Lichtreflexion und Absorption zu nutze. Eine normale endoskopische Xenonlampe deckt die komplette Breite der für Menschen sichtbaren Wellenlängen (ca. 400 bis 800nm) ab. NBI verwendet ein optisches Filtersystem, das nur drei Wellenlängen nutzt (415 nm, 445 nm und 500 nm). 415 nm ist die Wellenlänge, die von Hämoglobin absorbiert wird, dadurch werden die Blutgefäße auf der Schleimhaut kontrastiert (Muto et al. 2011). Diese Möglichkeit hat große Relevanz für Neoplasien im GI-Trakt, da diese oft eine veränderte Gefäßarchitektur zeigen. Yoshida et al. haben bewiesen, dass der Kontrast zwischen intrapapillärem Kapillarnetz und der Schleimhaut dadurch tatsächlich verbessert wird (Yoshida et al. 2004). Seit dieser Entwicklung sind zahlreiche Anwendungsgebiete gefunden worden in denen NBI die Diagnostik erleichtert. Färbungen benötigen Vorbereitungszeit, Anwendungszeit, Material und verursachen dadurch laufende Kosten. Der Vorteil von NBI ist: Es funktioniert per Knopfdruck. Der Anschaffungspreis eines NBI-fähigen Gerätes liegt zwar über dem eines normalen Gerätes und muss sich deshalb erst einmal amortisieren, die sofortige Verfügbarkeit der Technologie erweist sich im klinischen Alltag jedoch als äußerst praktisch.

Auch mit NBI ist es möglich „pit patterns“ zu analysieren. Tanaka et. al haben dies anhand von 90 Läsionen untersucht. Dabei sind sie zu dem Ergebnis gekommen, dass NBI-Aufnahmen gut mit den Ergebnissen Stereoskopischer Strukturanalyse übereinstimmen. Allerdings haben sich in den oberen Klassen der Kudo-Klassifikation Abweichungen gezeigt (Tanaka et al. 2006). Auch andere Studien, die ebenfalls NBI und konventionelle Chromoendoskopie verglichen haben, sind zu kontroversen Ergebnissen gekommen (East, Suzuki, and Saunders 2007, Katagiri et al. 2008). Der Unterschied zwischen NBI und Färbung ist, dass NBI die pit patterns nur indirekt über die Kapillarnäuel sichtbar macht. Das *Japan NBI Expert Team (JNET)*, hat deshalb eine modifizierte Klassifikation (JNET-Klassifikation) entwickelt, die sowohl die Oberflächenstruktur als auch die Gefäßstruktur berücksichtigt (Sano et al. 2016).

Tabelle 10: JNET Klassifikation (Sano et al. 2016)

	Typ 1	Typ 2a	Typ 2b	Typ 3
Gefäßmuster	Nicht zu sehen	Reguläre Größe und Verteilung	Variable Größe und Variable Verteilung	Lose Verteilung Unterbrochene Dicke Gefäße
Oberflächenmuster	Reguläre dunkle oder weiße Flecken ähnlich der Umgebungsmukosa	Regulär: tubular, verzweigt, papillär	Irregulär Obskur	Amorphe Bereiche
Wahrscheinlichste Histologie	Hyperplastischer Polyp	Low grade intramuköse Neoplasie	High grade intramuköse Neoplasie/submucöses invasives Karzinom	Tiefes, submucöses invasives Karzinom

Im oberen GI-Trakt haben Muto et al. 2005 in einer Studie an 39 Läsionen NBI (in Kombination mit Vergrößerung) mit gewöhnlicher Lichttechnik verglichen. Das Ergebnis war, dass die



Abbildung 26: Adenom im Duodenum, CAE Untersuchung. Fotografie: IER.

Kombination aus NBI und Zoom der konventionellen Untersuchung sowohl beim Beschreiben von Läsionen als auch beim Abgrenzen von malignen Läsionen überlegen ist (Muto et al. 2005). Hamamoto et al. haben berichtet, dass NBI das Erkennen von Zylinderepithel, Netzartigen Gefäßbetten und Barrettmetaplasien im Ösophagus erleichtert (Hamamoto et al. 2004). Bei der

Untersuchung des Magens können mit NBI abnorme Gefäßstrukturen von Magenkarzinomen leichter erkannt werden (Nakayoshi et al. 2004). IEE wird also mittlerweile in vielen Bereichen verwendet um mit Hilfe von HD Endoskopen, Zoomfunktionen und Chromoendoskopie (NBI und Färbung) die Dignität von Läsionen im gesamten GI-Trakt zu beurteilen.

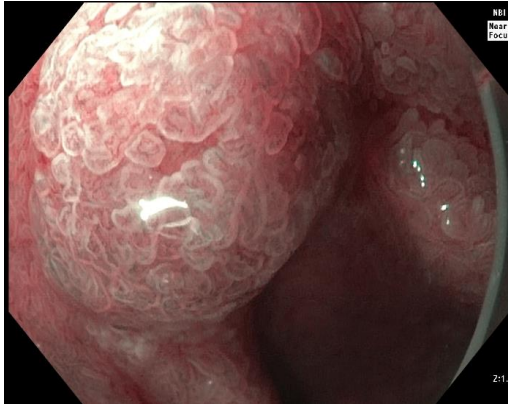


Abbildung 27: Adenom im Duodenum, CAE Untersuchung, Verwendung von NBI. Die Schleimhaut ist Dysplastisch verändert. Fotografie: IER.

Bei der Untersuchung des Duodenums kann die Färbung der Schleimhaut mit Indigokarmin verschiedene Läsionen, insbesondere gastrale Metaplasien, kontrastieren (Kiesslich et al. 2003). Die Arbeitsgruppe Uchiyama et al. hat die Verwendung von NBI bei der Untersuchung ampullärer Veränderungen anhand von 14 Patienten evaluiert. Dabei wurde auf die Oberflächenstruktur und die Gefäßstruktur geachtet. Bei sechs dieser Patienten wurde die Diagnose „entzündliche

Veränderung“ gestellt, und histologisch bestätigt. Fünf Patienten hatten Adenome, und drei Adenokarzinome. Die Adenome und Adenokarzinome zeigten alle eine veränderte Oberflächenstruktur, die Karzinome hatten außerdem alle eine veränderte Gefäßarchitektur. Uchiyama et al. erklären deshalb, dass die Kombination aus Oberflächenstruktur und Gefäßarchitektur mit NBI hilft abzuschätzen welchen Ursprungs eine Raumforderung in der Region der Papille ist und man mit NBI so die histologischen Kriterien abschätzen kann (Uchiyama et al. 2006).

Die Bedeutung der endoskopischen und bioptischen Differenzierung von Adenomen an der Papille und im Duodenum wurden bereits im vorangegangenen Abschnitt betont (Siehe 4.5.2.) Dafür sollen die Läsionen immer biopsiert werden. Auch histologische Ergebnisse können in bis zu 16-60% falsch negativ sein, und Karzinome deshalb fälschlicherweise ausschließen

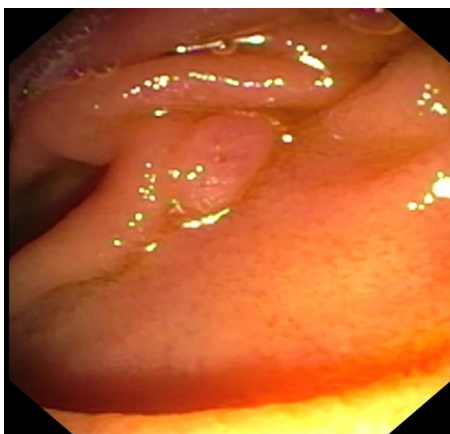


Abbildung 28: Vergleich Duodenoskopie und CAE: links: Sicht auf die PDM mit einem Duodenoskop. Rechts: Sicht auf die PDM mit einem hochauflösenden Gastroskop während CAE. Die Auflösung konventioneller Duodenoskope ist oft nicht so gut wie die vorwärtsgerichteter Gastroskope. Fotografien: IER.



(Committee et al. 2015). Uchiyama et al. haben eine Übereinstimmung zwischen den genauen endoskopisch auffälligen Arealen, in denen abnorme Gefäßarchitektur gesehen wurde und hochgradig dysplastischen Karzinomarealen im Biopsiematerial gefunden. Diese Ergebnisse lassen darauf hoffen, dass sich die Diagnostik von Papillenadenomen durch die Verwendung von NBI, HD und Zoomfunktion verbessern lässt. Die Untersuchung der PDM mittels vorwärtsgerichtetem Endoskop ist auch in der Kappa-Studie unter Verwendung einer durchsichtigen Kappe erfolgt. Sie ist dafür verwendet worden die Papille im richtigen Abstand zu halten und diese in stabiler Position zu untersuchen.

Bisher gibt es nur ein Duodenoskop, welches über NBI verfügt (Olympus TJF-Q180V), dieses verfügt jedoch über eine schlechtere Auflösung als das aktuellste vorwärtsgerichtete Gastroskop von Olympus (GIF-1TH190). Insgesamt ist NBI und HD zum aktuellen Zeitpunkt bei mehr Gastroskopen als Duodenoskopen verfügbar. Die Untersuchung der PDM mit HD, Zoom



Abbildung 29: Sicht auf die PDM mit CAE unter Verwendung von NBI. Man erkennt eindrücklich die Schleimhautunterschiede zwischen PDM und normaler intestinaler Mukosa. Fotografie: IER.

und NBI ist deshalb nur mit S-ÖGD, bzw. CAE möglich. Die Verwendung der Kappe, macht es hier also nicht nur möglich die Papille zu untersuchen, sondern eröffnet auch alle Möglichkeiten für die Verwendung modernster Technologien wie IEE. Die Entwicklung bildverbessernder Technologien hat in der Gastroenterologie die diagnostischen Möglichkeiten weit vorangebracht, wie am Beispiel der JNET-

Klassifikation erklärt wurde. Die Kombination aus diesen Techniken mit CAE könnte die PDM-Diagnostik ebenfalls verbessern. Nützlich dafür wäre die Ausarbeitung eines Bewertungssystems für Mukosaveränderungen. Außerdem ist die Kombination von CAE und IEE auch in anderen Teilen des oberen GI-Trakts von Vorteil sein, beispielsweise bei der Diagnostik von Barrett-Metaplasien.

## 4.6.2 *Kappen-assistierte Interventionen*

### 4.6.2.1 *PADs und CAERCP*

Wie eingangs erwähnt, bringen periampulläre Divertikel anatomische Probleme für die diagnostische und interventionelle Endoskopie mit sich. In einer alternden Gesellschaft ist anzunehmen, dass auch die Inzidenz von PADs steigen wird, weshalb es wichtig wird, sich mit den endoskopischen Schwierigkeiten, die durch diese Normvarianten entstehen, auseinanderzusetzen und Lösungen zu finden (Lobo et al. 1999, Ackermann 1943). Intradivertikuläre Papillen sind mit einem normalen vorwärtsgerichteten Gastroskop leicht zu übersehen (Choi et al. 2013). Eine vollständige Untersuchung ist somit häufig unmöglich. In unserer Studie haben wir zwei solche Fälle dokumentiert. Die Papille ist ohne Kappe nicht aufgefunden worden. Bei der Untersuchung mit CAE ist ein Divertikel aufgefallen. Kappen-assistierte Endoskopie war in diesem Fall eine Methode mit der man eine intradivertikuläre PDM untersuchen konnte. Die Probleme für die interventionelle Endoskopie sind ähnlicher Natur. Bei der ERCP können intradivertikuläre Papillen die Kannülierung erschweren. Die Erfolgsquoten werden mit 61-95,4% angegeben. Die Spanne dieser Quoten ist niedriger als bei Patienten ohne PAD. Um dem Problem der erschwerten Kannülierung zu begegnen wurden verschiedene Techniken untersucht (Altonbary and Bahgat 2016). Eine dieser Techniken ist die Kappen-assistierte ERCP (CAERCP) unter Verwendung eines normalen, vorwärtsgerichteten Gastroskops. Die Kappe kann bei der Insertion in das tangential gelegene Divertikel helfen und hält das Lumen des Bruchsacks offen, wodurch die Papille zentral im Bild eingestellt werden kann. Myung et al. haben 12 Kappen-assistierte vorwärts gerichtete ERCPs, an Patienten bei denen die Standard Methode gescheitert ist, durchgeführt. Die Erfolgsquote betrug 100% (Myung et al. 2014).

*CAERCP* kann auch in anderen Situationen mit erschwerter Kannülierung weiterhelfen. Studienergebnisse zur *CAERCP* bei Patienten mit Billroth-II Anatomie berichten über eine erfolgreiche Kannülierung in 100% der Fälle (Park et al. 2007). Die Erfolgsquoten unter Verwendung der Standardmethode werden mit 60-92% angegeben. (Forbes and Cotton 1984, Bagci et al. 2005, Osnes, Rosseland, and Aabakken 1986). Technische Vorteile liefert die Kappe in diesen Fällen durch einfacheres Überwinden der spitzwinkligen anatomischen Verhältnisse und Hilfe bei der Begradigung von Schlaufen. Dadurch kann auch das Perforationsrisiko

gesenkt werden, da blinde Rotationsmanöver und übertriebene Schlaufenbildung vermieden werden können (Park et al. 2007).

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass CAE sich klar zur Untersuchung der PDM eignet. Der Vergleich mit anderen Studienergebnissen legt nahe, dass das Potenzial von CAE mit reiner Diagnostik noch nicht ausgeschöpft ist, sondern sich in den Bereich komplexer interventioneller Methoden erstreckt.

#### 4.6.2.2 *Kappen-assistiertes-Hämoclipping:*

Schwere Blutungen nach therapeutischer ERCP wurden bei 0,2% bis 2% der Patienten dokumentiert (Salminen, Laine, and Gullichsen 2008, Loperfido et al. 1998, Freeman et al. 1996). Versagen die in der Einleitung genannten konventionellen Methoden der Blutstillung, ist in solchen Fällen normalerweise angiografische Embolisierung oder operative Blutstillung indiziert.

Angiografische Methoden haben ein hohes Risiko für embolische Komplikationen (Liu, Wang, and Li 2015). Chirurgische Eingriffe mit dieser Indikation haben Studien zufolge ein Mortalitätsrisiko von bis zu 9%, Grund dafür ist der meist schlechte Zustand des Patienten. Lokale Ödeme können außerdem die Läsionen vergrößern und beim Auftreten retroperitonealer Hämatome kann es schwierig werden, die zu nähernden Gefäße aufzufinden (So et al. 2012).

Die Entwicklung endoskopischer Methoden, die den Patienten die Operation bzw. die angiografische Embolisierung ersparen können, wäre von großer Bedeutung. Diese Reservemethoden könnten eingesetzt werden, wenn die konventionellen Methoden Versagen. Eine solche Methode ist das Platzieren eines selbst-expandierenden Gallengangsstents (Valats et al. 2013). Leider ist diese Methode sehr kostspielig (Liu, Wang, and Li 2015). Normale Hämoclips werden in der Gastroenterologie seit Ihrer Erstbeschreibung durch Hayashi et al. 1975 sehr verbreitet eingesetzt (Hayashi et al. 1975). Im Rahmen einer Blutung nach ES ist deren Bedeutung bisher jedoch eher gering. Ein Grund dafür ist, dass die Clips sich im Instrumentenkanal des Duodenoskops verbiegen können. Nicht so jedoch im normalen vorwärtsgerichteten Endoskop. Liu et al. hat 2015 Ergebnisse einer Studie publiziert, bei der 9 von 10 Patienten mit schweren Blutungen nach ES, mithilfe von kappenassistiertem Hämoclipping erfolgreich therapiert werden konnten. Keiner der Patienten, die erfolgreich

behandelt worden sind hat Komplikationen durch den Eingriff erlitten. Lediglich der Patient, bei dem der Eingriff fehlgeschlagen ist, ist an einer milden Pankreatitis erkrankt. Die Blutung dieses Patienten musste angiografisch gestoppt werden (Liu, Wang, and Li 2015).

Die *vorwärtsgerichtete-kappenassistierte-ERCP* und das *kappenassistierte-Hämoclipping* sind Beispiele für die Verwendung der Kappenaufsätze im Bereich der PDM, über den Einsatzbereich der Diagnostik hinaus. Die erwähnten Studien haben zwar nur eine kleine Fallzahl, doch die Ergebnisse sind vielversprechend. Man darf auf zukünftige Ergebnisse aus dem Bereich der kappenassistenten, interventionellen Endoskopie gespannt sein.

#### *4.7 Zukünftige Möglichkeiten für CAE*

In unserer Studie haben wir im Rahmen der gesamten Untersuchung bei 11 Patienten zusätzliche Läsionen, also solche, die bei der vorangegangenen S-ÖGD nicht aufgefallen sind, gefunden. Fünf dieser Läsionen waren Refluxzeichen am gastroesophagealen Übergang. Den Patienten wurden aufgrund dieser Befunde Grad A Refluxösophagitiden diagnostiziert. Es ist denkbar, dass die CAE an dieser Stelle den Vorteil bringt, dass die Kappe den Ösophagus offenhalten kann, bzw. man die Schleimhaut in diesem Bereich austreichen kann, wodurch solche kleinen Läsionen nicht übersehen werden. Es ist auch denkbar, dass sich Barrett-Metaplasien mit CAE besser beurteilen lassen. Eine Kombination mit NBI wäre hier von großem Interesse, besonders weil gezeigt werden konnte, dass sich Barrett-Metaplasien mit NBI und Vergrößerung sehr genau untersuchen lassen (Muto et al. 2009). Wir haben des Weiteren zwei heterotope Magenschleimhautinseln (HMS) im Ösophagus gefunden. Heterotope Magenschleimhaut im oberen Bereich des Ösophagus ist ein Befund, dessen klinische Relevanz nicht ausreichend geklärt ist. Diese Inseln können eventuell Dysphagie und Reflux verursachen, die meisten verursachen jedoch keine Beschwerden und verlaufen asymptomatisch (Chong and Jalihal 2010). Es werden, je nach Studiendesign, Inzidenzen zwischen 0,1% und 10% und angegeben (Borhan-Manesh and Farnum 1991, Chong and Jalihal 2010, Hamilton, Thune, and Morrissey 1986, Jabbari et al. 1985). Auch die Entstehung von HMS ist nicht vollständig geklärt. Die meist akzeptierte Meinung ist, dass sie kongenitalen Ursprungs sind. Entwicklungsgeschichtlich ist der Ösophagus zu Beginn noch mit Zylinderepithel bekleidet; in der 24. Woche ersetzt Plattenepithel das Zylinderepithel von der Mitte des Ösophagus an. Der proximale Teil des Ösophagus ist dabei der letzte und dies ist

auch der Teil in dem die meisten HMS-Inseln gefunden werden (Jabbari et al. 1985, Shah, DeRidder, and Shah 1986). Die zweite Theorie beinhaltet eine metaplastische Entartung ähnlich der Barrett-Metaplasie (Avidan et al. 2001, Carrie 1950). Die letzte Theorie geht davon aus, dass die Inseln aus rupturierten Retentionszysten entstehen (Meining and Bajbouj 2010). Zusammengefasst lässt sich sagen, dass HMS ein relativ ungeklärtes Thema ist. Die Untersuchung mittels CAE könnte weitere Klärung dieser Befunde bringen, und bei der Unterscheidung von HMS Inseln im distalen Ösophagus und Barrett-Metaplasien helfen.

Im Duodenum wurden zwei zusätzliche Erosionen und ein Adenom gefunden. Außerdem sind dort 12 Zufallsbefunde dokumentiert, die in der vorausgegangenen S-ÖGD nicht gefunden worden waren. Es lässt sich vermuten, dass der Grund dafür die Vorteile der CAE im Duodenum sind. Die Papilla duodeni minor wurde neunmal mit CAE gefunden. Es kann bei der ERCP von Vorteil sein, wenn man die Minorpapille bereits identifiziert hat, um bei der Kanülierung nicht versehentlich diese zu wählen.

Es muss erwähnt werden, dass es sich bei den oben genannten Ausblicken auf mögliche Anwendungs- und Forschungsbereiche um Spekulationen handelt, die aus den zwar vielversprechenden, jedoch nicht statistisch signifikanten Zusatzbefunden und Beobachtungen gemacht worden sind.

## 5 Zusammenfassung

**Ziel:** An der Papilla duodeni major im Duodenum descendens treten gehäuft neoplastische und andere Läsionen des oberen GI-Trakts auf. Für die Untersuchung der PDM ist die S-ÖGD eine Methode mit begrenzten Möglichkeiten. Leitlinien empfehlen deshalb bisher die Untersuchung mit einem Seitblick Endoskop zu ergänzen. Diese zweite Untersuchung ist eine Bürde für Patient und Gesundheitssystem. Kappen-assistierte-Endoskopie ist eine Technik, bei der eine durchsichtige Plastikkappe auf die Spitze des Endoskops gesteckt wird, wodurch sich Bedienungsmöglichkeiten ergeben, die die Untersuchung der PDM mittels vorwärtsgerichtetem Endoskop ermöglichen könnte. Das Ziel der Kappa-Studie war es CAE und S-ÖGD in Bezug auf vollständige Untersuchung der PDM zu vergleichen.

**Studienaufbau:** Die Studie ist eine prospektive, randomisierte, verblindete, Tandem-Studie. Aufgenommen worden sind Patienten mit Indikation zur elektiven ÖGD. Es wurde randomisiert zuerst eine S-ÖGD (Gruppe A) oder CAE (Gruppe B) durchgeführt und anschließend die jeweils andere Untersuchung. Drei externe Endoskopieexperten werteten die hierbei erhaltenen, verblindeten Fotos der PDM aus. Das Maß für den Vergleich der Untersuchungen war primär die vollständige Untersuchung der PDM. Sekundäre Endpunkte waren der Vergleich von Untersuchungsdauer und weiteren diagnostischen Möglichkeiten von CAE.

**Ergebnisse:** An der Studie haben insgesamt 101 Patienten teilgenommen. Eine vollständige Untersuchung konnte in 98 Fällen mit CAE, in 24 Fällen mit S-ÖGD erreicht werden (97% gegenüber 24%,  $p < 0,001$ ). Die mittlere Dauer von der Intubation des Ösophagus bis zum Auffinden der PDM war mit CAE kürzer als mit S-ÖGD (46s gegenüber 96s,  $p < 0,001$ ). In Gruppe A (zuerst S-ÖGD, dann CAE) sind während der zweiten Untersuchung 11 zusätzliche Läsionen und 12 Zufallsbefunde gefunden worden. In Gruppe B (zuerst CAE, dann S-ÖGD) sind keine zusätzlichen Läsionen oder Zufallsbefunde aufgefallen (22% gegenüber 0%, und 24% gegenüber 0%; in beiden Fällen  $p < 0,001$ )

**Zusammenfassung:** CAE hat die Untersuchung der PDM in 98% der Fälle möglich gemacht. Im Vergleich dazu hat die S-ÖGD in nur wenigen Fällen eine vollständige Untersuchung ermöglicht. Außerdem war das Lokalisieren der PDM mit CAE signifikant schneller möglich als mit S-ÖGD. Mit CAE konnten Läsionen entdeckt werden, welche während der Untersuchung

mit S-ÖGD nicht aufgefallen sind. Die Kappe hat dabei geholfen Schleimhautfalten zu überwinden, einen optimalen Abstand zur Schleimhaut der PDM zu halten und periampulläre Divertikel zu intubieren. Das Ergebnis hat Bedeutung für Screeninguntersuchungen die die Darstellung der PDM erfordern, diagnostische Techniken in Kombination mit Image-enhanced-Endoscopy und interventionelle Möglichkeiten wie ERCP und Hämoclipping.

## 6 Anhang

### 6.1 Dokumentationsbogen

#### Datenerhebungsblatt κ-Studie

Patientendaten		
Name: .....		
Geburtsdatum: ____ . ____ . 19__		Telefonnummer: .....
Z.n. Cholezystektomie: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein    Gewicht: ____ kg    Größe: ____ cm		
Untersuchungsdatum: ____ . ____ . 2016		Untersucher: .....
Random. Gruppe:		
<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B		Studien-ID <input type="text"/>
Erste Untersuchung		
<input type="checkbox"/> ÖGD <input type="checkbox"/> CAE		
Komplette Untersuchungsdauer (ÖGD): .....		Minuten
Papilla-Untersuchungsdauer (max. 2 Minuten, PEs Duodenum anschließend): .....		Sekunden
Komplette Darstellung: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		
Foto: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		
Andere Befunde :		
Ösophagus	Magen	Duodenum
Zweite Untersuchung		
<input type="checkbox"/> ÖGD <input type="checkbox"/> CAE		
Komplette Untersuchungsdauer (ÖGD): .....		Minuten
Papilla-Untersuchungsdauer (max. 2 Minuten, PEs Duodenum anschließend): .....		Sekunden
Komplette Darstellung <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		
Foto <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		
Andere Befunde		
Ösophagus	Magen	Duodenum
Komplikationen		
<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Blutung <input type="checkbox"/> Perforation <input type="checkbox"/> sonstige: .....		
Innerhalb Wochenfrist (Tel.) <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja .....		



## 6.2 *Abbildungsverzeichnis:*

ABBILDUNG 1: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER LAGE DER PAPILLA DUODENI MAJOR. A: PANKREAS, B: AMPULLA VATERI, C: DUODENUM DECENDENS. DARSTELLUNG ANGELEHNT AN (HAYCOCK ET AL. 2013)..	6
ABBILDUNG 2: DURCH VORSCHUB DES ENDOSKOPS SCHIEBT SICH DIESES IM MAGEN AUF UND DEHNT IHN. DARSTELLUNG ANGELEHNT AN (HAYCOCK ET AL. 2013) .....	7
ABBILDUNG 3: DURCH RÜCKZUG DES ENDOSKOPS BEGRADIGT SICH DIE SCHLAUFE IM MAGEN UND DAS ENDOSKOP SCHIEBT SICH VORWÄRTS. DARSTELLUNG ANGELEHNT AN (HAYCOCK ET AL. 2013) .....	7
ABBILDUNG 4: DIE VERWENDUNG EINES DUODENOSKOPS MACHT ES MÖGLICH DIE PDM BEI TANGENTIALER POSITION IM SICHTFELD ZU HALTEN. A1,A2: VORWÄRTS GERICHTETES GASTROSKOP; DIE SICHT AUF DIE PDM WIRD DURCH EINE HORIZONTALE FALTE EINGESCHRÄNKT. B1,B2: FREIE SICHT AUF DIE PDM. DARSTELLUNG TEILWEISE ANGELEHNT AN (HAYCOCK ET AL. 2013). FOTOGRAFIE: IER. ....	8
ABBILDUNG 5: DUODENALES ADENOM. FOTOGRAFIE: IER .....	10
ABBILDUNG 6: EINE PAPILLE MIT INTRADIVERTIKULÄRE LAGE IST OFT NUR MIT DEM DUODENOSKOP ZU BEFUNDEN. A1,A2: VORWÄRTS GERICHTETES GASTROSKOP; DIE PDM IST NICHT ZU SEHEN. B1,B2: FREIE SICHT AUF DIE PDM IN INTRADIVERTIKULÄRE POSITION MIT SEITBLICKENDOSKOP. DARSTELLUNG TEILWEISE ANGELEHNT AN (HAYCOCK ET AL. 2013), FOTOGRAFIE: IER. ....	16
ABBILDUNG 7: KAPPE AUF DER SPITZE EINES GASTROSKOPS. FOTOGRAFIE: IER. ....	20
ABBILDUNG 8: VERDRÄNGEN EINER SCHLEIMHAUTFALTE MIT DER KAPPE. DARSTELLUNG ANGELEHNT AN (HAYCOCK ET AL. 2013) .....	21
ABBILDUNG 9: DETAILAUFNAHME DES KAPPENAUFsatzES. FOTOGRAFIE: IER. ....	21
ABBILDUNG 10: FLUSSDIAGRAMM ZUR GRAFISCHEN DARSTELLUNG VON RANDOMISIERUNG UND STUDIENDURCHFÜHRUNG .....	24
ABBILDUNG 11: SICHTEINSCHRÄNKUNG DURCH VERWENDUNG EINER ZU KLEINEN KAPPE. FOTOGRAFIE: IER.	25
ABBILDUNG 12: INVERSION IM MAGEN. DARSTELLUNG ANGELEHNT AN (HAYCOCK ET AL. 2013) .....	27
ABBILDUNG 13: DIE BILDER SIND SO ZUGESCHNITTEN, DASS NICHT ZU ERKENNEN IST UM WELCHE UNTERSUCHUNGSMETHODE ES SICH HANDELT. A1&2: S-ÖGD VOR UND NACH VERBLINDUNG. B1&2: CAE VOR UND NACH VERBLINDUNG. FOTOGRAFIE: IER. ....	28
ABBILDUNG 14: FLUSSDIAGRAMM ZUR FALLZAHL, RANDOMISIERUNG, UNTERSUCHUNGSDURCHFÜHRUNG UND DATENAUSWERTUNG .....	31
ABBILDUNG 15: GRAFISCHE DARSTELLUNG DER SCORE-VERTEILUNG DURCH KREISDIAGRAMME. ....	32
ABBILDUNG 16: BEISPIELE FÜR DIE BEWERTUNG DER UNTERSUCHUNG: A: 0 PUNKTE, PAPILLE NICHT LOKALISIERT. B: 1 PUNKT, NUR DAS PROXIMALE ENDE SICHTBAR. C: 2 PUNKTE, DISTALES ENDE UND ÖFFNUNG SICHTBAR. D: PROXIMALES UND DISTALES ENDE, SOWIE ORIFICIUM SICHTBAR. FOTOGRAFIE: IER. ....	33
ABBILDUNG 17 GRAFISCHE DARSTELLUNG DES UNTERSCHIEDLICHEN ZEITAUFWANDES BEIM AUFFINDEN DER PAPILLE MITTELS BOXPLOT. DIE ZEIT WURDE GEMESSEN VON PYLORUS BIS ZUM AUFFINDEN DER PDM.	34
ABBILDUNG 18: GRAFISCHE DARSTELLUNG DES UNTERSCHIEDLICHEN ZEITAUFWANDES GESAMTEN UNTERSUCHUNG MITTELS BOXPLOT. ....	35
ABBILDUNG 19: DARSTELLUNG DER VERTEILUNG UND HÄUFIGKEIT ZUSÄTZLICH GEFUNDENER LÄSIONEN MITTELS BALKENDIAGRAMM .....	36
ABBILDUNG 20: DARSTELLUNG DER VERTEILUNG UND HÄUFIGKEIT DER GEFUNDENEN ZUFALLSBEFUNDE MITTELS BALKENDIAGRAMM .....	36
ABBILDUNG 21: ERGEBNISSE VON VOLLSTÄNDIGER UNTERSUCHUNG UND LOKALISIERUNG BEI CAE UND S-ÖGD ALS BALKENDIAGRAMM .....	38
ABBILDUNG 22: MIT DER KAPPE LÄSST SICH DIE HAUBENFALTE (*) ÜBERWINDEN. A1: POSITION DES ENDOSKOPS WÄHREND EINER S-ÖGD UNTERSUCHUNG. A2: ENDOSKOPISCHE SICHT AUF DIE PDM. B1: POSITION DES ENDOSKOPS BEI CAE. B2: ENDOSKOPISCHE SICHT AUF DIE PDM. DARSTELLUNG TEILWEISE ANGELEHNT AN (HAYCOCK ET AL. 2013), FOTOGRAFIE: IER. ....	44

ABBILDUNG 23: POSITIONIERUNG DES ENDOSKOPS DIREKT IM FOKUS ERLAUBT EINE OPTIMALE BEFUNDUNG DER MUKOSA DER PDM. FOTOGRAFIE: IER.....	45
ABBILDUNG 24: UNTERSUCHUNG EINER INTRADIVERTIKULÄREN PDM. HIER WERDEN DUODENOSKOPIE UND CAE DARGESTELLT, WEIL DIE UNTERSUCHUNG MIT S-ÖGD WÄHREND UNSERER STUDIE NICHT GELUNGEN IST.. A1&2: UNTERSUCHUNG MIT DUODENOSKOP B1&2: UNTERSUCHUNG MIT CAE. DARSTELLUNG TEILWEISE ANGELEHNT AN (HAYCOCK ET AL. 2013), FOTOGRAFIE: IER.....	45
ABBILDUNG 25: ENDOCUFF. PLASTIKMANSCHETTE MIT EINER REIHE FLEXIBLER FLÜGEL, WELCHE SICH BEI RÜCKZUG DES ENDOSKOPS AUSKLAPPEN (BILD AUS NGU ET AL. 2019).....	46
ABBILDUNG 26: ADENOM IM DUODENOM, CAE UNTERSUCHUNG. FOTOGRAFIE: IER.....	54
ABBILDUNG 27: ADENOM IM DUODENUM, CAE UNTERSUCHUNG, VERWENDUNG VON NBI. DIE SCHLEIMHAUT IST DYSPLASTISCH VERÄNDERT. FOTOGRAFIE: IER. ....	55
ABBILDUNG 28: VERGLEICH DUODENOSKOPIE UND CAE: LINKS: SICHT AUF DIE PDM MIT EINEM DUODENOSKOP. RECHTS: SICHT AUF DIE PDM MIT EINEM HOCHAUFLÖSENDEN GASTROSKOP WÄHREND CAE. DIE AUFLÖSUNG KONVENTIONELLER DUODENOSKOPE IST OFT NICHT SO GUT WIE DIE VORWÄRTSGERICHTETER GASTROSKOPE. FOTOGRAFIE: IER. ....	55
ABBILDUNG 29: SICHT AUF DIE PDM MIT CAE UNTER VERWENDUNG VON NBI. MAN ERKENNT EINDRÜCKLICH DIE SCHLEIMHAUTUNTERSCHIEDE ZWISCHEN PDM UND NORMALER INTESTINALER MUKOSA. FOTOGRAFIE: IER. ....	56

### 6.3 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: INDIKATIONEN ZUR UNTERSUCHUNG DER PAPILLA DUODENI MAJOR .....	9
TABELLE 2: SPIGELMAN KLASSIFIKATION: PUNKTESYSTEM (CAMPOS ET AL. 2015, SPIGELMAN ET AL. 1989) ....	12
TABELLE 3: SPIGELMAN KLASSIFIKATION: KLASSEN (SPIGELMAN ET AL. 1989).....	13
TABELLE 4: PRÄVALENZ VON PADS IN VERSCHIEDENEN ALTERSGRUPPEN (LOBO ET AL. 1999) .....	14
TABELLE 5: SCORE ZUR BEFUNDUNG DER PAPILLE .....	29
TABELLE 6: SCORING ERGEBNISSE .....	33
TABELLE 7: ZEITLICHE ERGEBNISSE DER STUDIE .....	35
TABELLE 8: EMPFEHLUNG ZUR ÜBERWACHUNG (CAMPOS ET AL. 2015).....	48
TABELLE 9: KUDO KLASSIFIKATION (KUDO ET AL. 1994).....	52
TABELLE 10: JNET KLASSIFIKATION (SANO ET AL. 2016) .....	54

## 7 Literaturverzeichnis

- Abboud, P. A., P. F. Malet, J. A. Berlin, R. Staroscik, M. D. Cabana, J. R. Clarke, J. A. Shea, J. S. Schwartz, and S. V. Williams. 1996. "Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis." *Gastrointest Endosc* 44 (4):450-5.
- Abdelhafez, M., V. Phillip, A. Hapfelmeier, M. Elnegouly, A. Poszler, K. Strobel, P. Born, M. Dollhopf, A. M. Kassem, L. Calavrezos, P. Klare, C. Schlag, M. Bajbouj, R. M. Schmid, and S. von Delius. 2017. "Cap Assisted Upper Endoscopy for Examination of the Major Duodenal Papilla: A Randomized, Blinded, Controlled Crossover Study (CAPPA Study)." *Am J Gastroenterol* 112 (5):725-733. doi: 10.1038/ajg.2017.47.
- Ackermann, W. 1943. "Diverticula and variations of the Duodenum." *Ann Surg* 117 (3):403-13.
- Albores-Saavedra, J., A. Hart, F. Chablé-Montero, and D. E. Henson. 2010. "Carcinoids and High-Grade Neuroendocrine Carcinomas of the Ampulla of Vater: A Comparative Analysis of 139 Cases From the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program—A Population Based Study." *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 134 (11):1692-1696. doi: 10.1043/2009-0697-OAR.1.
- Aljebreen, A. M. 2010. "Unsedated Endoscopy: Is it Feasible?" *Saudi Journal of Gastroenterology : Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association* 16 (4):243-244. doi: 10.4103/1319-3767.70605.
- Altonbary, A. Y., and M. H. Bahgat. 2016. "Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in periampullary diverticulum: The challenge of cannulation." *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* 8 (6):282-287. doi: 10.4253/wjge.v8.i6.282.
- Anderloni, A., and A. Repici. 2015. "Role and timing of endoscopy in acute biliary pancreatitis." *World Journal of Gastroenterology : WJG* 21 (40):11205-11208. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11205.
- Arnold, C. N., A. Goel, H. E. Blum, and C. Richard B. 2005. "Molecular pathogenesis of colorectal cancer." *Cancer* 104 (10):2035-2047. doi: 10.1002/cncr.21462.
- Avidan, B., A. Sonnenberg, G. Chejfec, T. G. Schnell, and S. J. Sontag. 2001. "Is there a link between cervical inlet patch and Barrett's esophagus?" *Gastrointest Endosc* 53 (7):717-21. doi: 10.1067/mge.2001.114782.
- Bagci, S., A. Tuzun, Y. Ates, M. Gulsen, A. Uygun, Z. Yesilova, N. Karaeren, and K. Dagalp. 2005. "Efficacy and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with Billroth II anastomosis." *Hepatogastroenterology* 52 (62):356-9.
- Baker, H. L., and D. W. Caldwell. 1947. "Lesions of the ampulla of Vater." *Surgery* 21 (4):523-31.
- Barkun, A. N., J. S. Barkun, G. M. Fried, G. Ghitulescu, O. Steinmetz, C. Pham, J. L. Meakins, and C. A. Goresky. 1994. "Useful predictors of bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. McGill Gallstone Treatment Group." *Annals of Surgery* 220 (1):32-39.
- Baron, T. H. 2008. "Ampullary adenoma." *Curr Treat Options Gastroenterol* 11 (2):96-102.
- Beintaris, Iosif, Demetrios Polymeros, Silvia Krivan, and Konstantinos Triantafyllou. 2013. "Fish-mouth appearance of the ampulla of Vater." *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology* 26 (1):73-73.
- Belchetz, A. L., T. Berk, B. Bapat, Z. Cohen, and S. Gallinger. 1996. *Changing causes of mortality in patients with familial adenomatous polyposis*. Vol. 39.
- Bellizzi, A. M., M. Kahaleh, and E. B. Stelow. 2009. "The assessment of specimens procured by endoscopic ampullectomy." *Am J Clin Pathol* 132 (4):506-13. doi: 10.1309/ajcpuzwj8wa2ihbg.

- Ben-Menachem, T., G. A. Decker, D. S. Early, J. Evans, R. D. Fanelli, D. A. Fisher, L. Fisher, N. Fukami, J. H. Hwang, S. O. Ikenberry, R. Jain, T. L. Jue, K. M. Khan, M. L. Krinsky, P. M. Malpas, J. T. Maple, R. N. Sharaf, J. A. Dominitz, and B. D. Cash. 2012. "Adverse events of upper GI endoscopy." *Gastrointest Endosc* 76 (4):707-18. doi: 10.1016/j.gie.2012.03.252.
- Bhat, Y. M., B. K. Abu Dayyeh, S. S. Chauhan, K. T. Gottlieb, J. H. Hwang, S. Komanduri, V. Konda, S. K. Lo, M. A. Manfredi, J. T. Maple, F. M. Murad, U. D. Siddiqui, S. Banerjee, and M. B. Wallace. 2014. "High-definition and high-magnification endoscopes." *Gastrointestinal Endoscopy* 80 (6):919-927.
- Biecker, E., M. Floer, A. Heinecke, P. Strobel, R. Bohme, M. Schepke, and T. Meister. 2015. "Novel endocuff-assisted colonoscopy significantly increases the polyp detection rate: a randomized controlled trial." *J Clin Gastroenterol* 49 (5):413-8. doi: 10.1097/mcg.000000000000166.
- Borhan-Manesh, F., and J. B. Farnum. 1991. "Incidence of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus." *Gut* 32 (9):968-72.
- Bülow, S., J. Björk, I. J. Christensen, O. Fausa, H. Järvinen, F. Moesgaard, and H. F. A. Vasen. 2004. "Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis." *Gut* 53 (3):381-386. doi: 10.1136/gut.2003.027771.
- Bülow, S., I. J. Christensen, H. Hojen, J. Bjork, M. Elmberg, H. Jarvinen, A. Lepisto, M. Nieuwenhuis, and H. Vasen. 2012. "Duodenal surveillance improves the prognosis after duodenal cancer in familial adenomatous polyposis." *Colorectal Dis* 14 (8):947-52. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02844.x.
- Burke, C. A., G. J. Beck, J. M. Church, and R. U. van Stolk. 1999. "The natural history of untreated duodenal and ampullary adenomas in patients with familial adenomatous polyposis followed in an endoscopic surveillance program." *Gastrointest Endosc* 49 (3 Pt 1):358-64.
- Campos, F. G., M. Sulbaran, A. V. Safatle-Ribeiro, and C. A. R. Martinez. 2015. "Duodenal adenoma surveillance in patients with familial adenomatous polyposis." *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* 7 (10):950-959. doi: 10.4253/wjge.v7.i10.950.
- Carrie, A. 1950. "Adenocarcinoma of the upper end of the oesophagus arising from ectopic gastric epithelium." *Br J Surg* 37 (148):474. doi: 10.1002/bjs.18003714810.
- Carter, J. T., J. P. Grenert, L. Rubenstein, L. Stewart, and L. W. Way. 2009. "Neuroendocrine tumors of the ampulla of Vater: biological behavior and surgical management." *Arch Surg* 144 (6):527-31. doi: 10.1001/archsurg.2009.80.
- Cheng, C. L., S. Sherman, E. L. Fogel, L. McHenry, J. L. Watkins, T. Fukushima, T. J. Howard, L. Lazzell-Pannell, and G. A. Lehman. 2004. "Endoscopic snare papillectomy for tumors of the duodenal papillae." *Gastrointest Endosc* 60 (5):757-64.
- Chini, P., and P. V. Draganov. 2011. "Diagnosis and management of ampullary adenoma: The expanding role of endoscopy." *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* 3 (12):241-247. doi: 10.4253/wjge.v3.i12.241.
- Choi, H. H., and Y.-S. Cho. 2015. "Endoscope Reprocessing: Update on Controversial Issues." *Clinical Endoscopy* 48 (5):356-360. doi: 10.5946/ce.2015.48.5.356.
- Choi, Y. R., J. H. Han, Y. S. Cho, H. S. Han, H. B. Chae, S. M. Park, and S. J. Youn. 2013. "Efficacy of cap-assisted endoscopy for routine examining the ampulla of Vater." *World J Gastroenterol* 19 (13):2037-43. doi: 10.3748/wjg.v19.i13.2037.
- Chong, V. H., and A. Jaliha. 2010. "Heterotopic gastric mucosal patch of the esophagus is associated with higher prevalence of laryngopharyngeal reflux symptoms." *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267 (11):1793-9. doi: 10.1007/s00405-010-1259-2.
- Christoforidis, E., I. Goulimaris, I. Kanellos, K. Tsalis, and I. Dadoukis. 2002. "The role of juxtapapillary duodenal diverticula in biliary stone disease." *Gastrointest Endosc* 55 (4):543-7.
- Church, J. M., E. McGannon, S. Hull-Boiner, M. V. Sivak, R. Van Stolk, D. G. Jagelman, V. W. Fazio, J. R. Oakley, I. C. Lavery, and J. W. Milsom. 1992. "Gastroduodenal polyps in patients with familial adenomatous polyposis." *Dis Colon Rectum* 35 (12):1170-3. doi: 10.1007/bf02251971.

- Cohen, S. A., F. D. Rutkovsky, J. H. Siegel, and F. E. Kasmin. 1995. "Endoscopic Stenting and Sphincterotomy of the Minor Papilla in Symptomatic Pancreas Divisum: Results and Complications." *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy* 1 (3):131-139. doi: 10.1155/DTE.1.131.
- Committee, Asge Standards of Practice, K. V. Chathadi, M. A. Khashab, R. D. Acosta, V. Chandrasekhara, M. A. Eloubeidi, A. L. Faulx, L. Fonkalsrud, J. R. Lightdale, J. R. Saltzman, A. Shaukat, A. Wang, B. D. Cash, and J. M. DeWitt. 2015. "The role of endoscopy in ampullary and duodenal adenomas." *Gastrointest Endosc* 82 (5):773-81. doi: 10.1016/j.gie.2015.06.027.
- Dawsey, S. M., D. E. Fleischer, G.-Q. Wang, B. Zhou, J. A. Kidwell, N. Lu, K. J. Lewin, M. J. Roth, T. L. Tio, and P. R. Taylor. 1998. "Mucosal iodine staining improves endoscopic visualization of squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the esophagus in Linxian, China." *Cancer* 83 (2):220-231. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19980715)83:2<220::AID-CNCR4>3.0.CO;2-U.
- de Vos tot Nederveen Cappel, W. H., H. J. Jarvinen, J. Bjork, T. Berk, G. Griffioen, and H. F. Vasen. 2003. "Worldwide survey among polyposis registries of surgical management of severe duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis." *Br J Surg* 90 (6):705-10. doi: 10.1002/bjs.4094.
- Dufault, D. L., and A. S. Brock. 2016. "Cap-assisted retrograde single-balloon enteroscopy results in high terminal ileal intubation rate." *Endoscopy International Open* 4 (2):E202-E204. doi: 10.1055/s-0041-109541.
- Dumonceau, J. M., A. Riphaut, F. Schreiber, P. Vilmann, U. Beilenhoff, J. R. Aparicio, J. J. Vargo, M. Manolaraki, C. Wientjes, I. Racz, C. Hassan, and G. Paspatis. 2015. "Non-anesthesiologist administration of propofol for gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates Guideline--Updated June 2015." *Endoscopy* 47 (12):1175-89. doi: 10.1055/s-0034-1393414.
- East, J. E., N. Suzuki, and B. P. Saunders. 2007. "Comparison of magnified pit pattern interpretation with narrow band imaging versus chromoendoscopy for diminutive colonic polyps: a pilot study." *Gastrointest Endosc* 66 (2):310-6. doi: 10.1016/j.gie.2007.02.026.
- Essink-Bot, M.-L., M. E. Kruijshaar, D. J. Bac, P. J. Wismans, F. ter Borg, E. W. Steyerberg, and P. D. Siersema. 2007. "Different perceptions of the burden of upper GI endoscopy: an empirical study in three patient groups." *Quality of Life Research* 16 (8):1309-1318. doi: 10.1007/s11136-007-9239-8.
- Evans, J. A., V. Chandrasekhara, K. V. Chathadi, G. A. Decker, D. S. Early, D. A. Fisher, K. Foley, J. H. Hwang, T. L. Jue, J. R. Lightdale, S. F. Pasha, R. Sharaf, A. K. Shergill, B. D. Cash, and J. M. DeWitt. 2015. "The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach." *Gastrointest Endosc* 82 (1):1-8. doi: 10.1016/j.gie.2015.03.1967.
- Floer, M., and T. Meister. 2016. "Endoscopic Improvement of the Adenoma Detection Rate during Colonoscopy - Where Do We Stand in 2015?" *Digestion* 93 (3):202-13. doi: 10.1159/000442464.
- Forbes, A., and P. B. Cotton. 1984. "ERCP and sphincterotomy after Billroth II gastrectomy." *Gut* 25 (9):971-4.
- Freeman, M. L., and N. M. Guda. 2005. "Endoscopic Biliary and Pancreatic Sphincterotomy." *Curr Treat Options Gastroenterol* 8 (2):127-134.
- Freeman, M. L., D. B. Nelson, S. Sherman, G. B. Haber, M. E. Herman, P. J. Dorsher, J. P. Moore, M. B. Fennerty, M. E. Ryan, M. J. Shaw, J. D. Lande, and A. M. Pheley. 1996. "Complications of endoscopic biliary sphincterotomy." *N Engl J Med* 335 (13):909-18. doi: 10.1056/nejm199609263351301.
- Groden, J., A. Thliveris, W. Samowitz, M. Carlson, L. Gelbert, H. Albertsen, G. Joslyn, J. Stevens, L. Spirio, M. Robertson, and et al. 1991. "Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene." *Cell* 66 (3):589-600.

- Groves, C. J., B. P. Saunders, A. D. Spigelman, and R. K. Phillips. 2002. "Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study." *Gut* 50 (5):636-41.
- Ha, J., and B. K. Son. 2015. "Current Issues in Duodenoscopy-Associated Infections: Now Is the Time to Take Action." *Clinical Endoscopy* 48 (5):361-363. doi: 10.5946/ce.2015.48.5.361.
- Hamamoto, Y., T. Endo, K. Noshō, Y. Arimura, M. Sato, and K. Imai. 2004. "Usefulness of narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus." *J Gastroenterol* 39 (1):14-20. doi: 10.1007/s00535-003-1239-z.
- Hamilton, J. W., R. G. Thune, and J. F. Morrissey. 1986. "Symptomatic ectopic gastric epithelium of the cervical esophagus. Demonstration of acid production with Congo red." *Dig Dis Sci* 31 (4):337-42. doi: 10.1007/bf01311666.
- Han, J., and M. H. Kim. 2006. "Endoscopic papillectomy for adenomas of the major duodenal papilla." *Gastrointest Endosc* 63 (2):292-301. doi: 10.1016/j.gie.2005.07.022.
- Hartel, M., M. N. Wente, B. Sido, H. Friess, and M. W. Buchler. 2005. "Carcinoid of the ampulla of Vater." *J Gastroenterol Hepatol* 20 (5):676-81. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03744.x.
- Hayashi, I., T. M. Yonezawa, T. Kuwabara, and I. Kudoh. 1975. "The study on staunch clip for the treatment by endoscopy." *Gastroenterology* 17:92-101.
- Haycock, A., J. Cohen, B. P. Saunders, P. B. Cotton, and C. B. Williams. 2013. *Cotton and Williams' Practical Gastrointestinal Endoscopy*: John Wiley & Sons.
- Hew, W. Y., K. R. Joo, J. M. Cha, H. P. Shin, J. I. Lee, J. J. Park, and J. U. Lim. 2011. "Feasibility of forward-viewing upper endoscopy for detection of the major duodenal papilla." *Dig Dis Sci* 56 (10):2895-9. doi: 10.1007/s10620-011-1668-0.
- Hewett, D. G., and D. K. Rex. 2010. "Cap-fitted colonoscopy: a randomized, tandem colonoscopy study of adenoma miss rates." *Gastrointest Endosc* 72 (4):775-81. doi: 10.1016/j.gie.2010.04.030.
- Hirota, W. K., M. J. Zuckerman, D. G. Adler, R. E. Davila, J. Egan, J. A. Leighton, W. A. Qureshi, E. Rajan, R. Fanelli, J. Wheeler-Harbaugh, T. H. Baron, and D. O. Faigel. 2006. "ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract." *Gastrointest Endosc* 63 (4):570-80. doi: 10.1016/j.gie.2006.02.004.
- Horiguchi, S., and T. Kamisawa. 2010. "Major duodenal papilla and its normal anatomy." *Dig Surg* 27 (2):90-3. doi: 10.1159/000288841.
- Horiuchi, A., and Y. Nakayama. 2008. "Improved colorectal adenoma detection with a transparent retractable extension device." *Am J Gastroenterol* 103 (2):341-5. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01555.x.
- Inoue, H., M. Endo, K. Takeshita, K. Yoshino, Y. Muraoka, and H. Yoneshima. 1992. "A new simplified technique of endoscopic esophageal mucosal resection using a cap-fitted panendoscope (EMRC)." *Surg Endosc* 6 (5):264-5.
- Irani, S., A. Arai, K. Ayub, T. Biehl, J. J. Brandabur, R. Dorer, M. Gluck, G. Jiranek, D. Patterson, D. Schembre, L. W. Traverso, and R. A. Kozarek. 2009. "Papillectomy for ampullary neoplasm: results of a single referral center over a 10-year period." *Gastrointest Endosc* 70 (5):923-32. doi: 10.1016/j.gie.2009.04.015.
- Itai, Y., K. Ohhashi, H. Nagai, Y. Murakami, T. Kokubo, K. Makita, and K. Ohtomo. 1986. "Ductectatic mucinous cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas." *Radiology* 161 (3):697-700. doi: 10.1148/radiology.161.3.3786719.
- Jabbari, M., C. A. Goresky, J. Lough, C. Yaffe, D. Daly, and C. Cote. 1985. "The inlet patch: heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus." *Gastroenterology* 89 (2):352-6. doi: 10.1016/0016-5085(85)90336-1.
- Kallenberg, F. G., B. A. Bastiaansen, and E. Dekker. 2016. "Cap-assisted forward-viewing endoscopy to visualize the ampulla of Vater and the duodenum in patients with familial adenomatous polyposis." *Endoscopy*. doi: 10.1055/s-0042-118311.

- Kaltenbach, T., Y. Sano, S. Friedland, and R. Soetikno. 2008. "American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technology Assessment on Image-Enhanced Endoscopy." *Gastroenterology* 134 (1):327-340.
- Kamisawa, T. 2004. "Clinical significance of the minor duodenal papilla and accessory pancreatic duct." *Journal of Gastroenterology* 39 (7):605-615. doi: 10.1007/s00535-004-1390-1.
- Katagiri, A., K. I. Fu, Y. Sano, H. Ikematsu, T. Horimatsu, K. Kaneko, M. Muto, and S. Yoshida. 2008. "Narrow band imaging with magnifying colonoscopy as diagnostic tool for predicting histology of early colorectal neoplasia." *Aliment Pharmacol Ther* 27 (12):1269-74. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03650.x.
- Kennedy, R. H., and M. H. Thompson. 1988. "Are duodenal diverticula associated with choledocholithiasis?" *Gut* 29 (7):1003-6.
- Khan, S., G. Sclabas, and K. M. Reid-Lombardo. 2010. "Population-based epidemiology, risk factors and screening of intraductal papillary mucinous neoplasm patients." *World Journal of Gastrointestinal Surgery* 2 (10):314-318. doi: 10.4240/wjgs.v2.i10.314.
- Ki, H. S., C. H. Park, C. H. Jun, S. Y. Park, H. S. Kim, S. K. Choi, and J. S. Rew. 2015. "Feasibility of cap-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with altered gastrointestinal anatomy." *Gut Liver* 9 (1):109-12. doi: 10.5009/gnl13447.
- Kiesslich, R., K. Mergener, C. Naumann, M. Hahn, M. Jung, H. H. Koehler, B. Nafe, S. Kanzler, and P. R. Galle. 2003. "Value of Chromoendoscopy and Magnification Endoscopy in the Evaluation of Duodenal Abnormalities: a Prospective, Randomized Comparison." *Endoscopy* 35 (07):559-563. doi: 10.1055/s-2003-40240.
- Kim, M.-H., S.-K. Lee, D.-W. Seo, S. Y. Won, S. S. Lee, and Y.-I. Min. 2001. "Tumors of the major duodenal papilla." *Gastrointestinal Endoscopy* 54 (5):609-620. doi: 10.1067/mge.2001.119254.
- Kinzler, K. W., M. C. Nilbert, B. Vogelstein, T. M. Bryan, D. B. Levy, K. J. Smith, A. C. Preisinger, S. R. Hamilton, P. Hedge, A. Markham, and et al. 1991. "Identification of a gene located at chromosome 5q21 that is mutated in colorectal cancers." *Science* 251 (4999):1366-70.
- Kondo, S., Y. Yamaji, H. Watabe, A. Yamada, T. Sugimoto, M. Ohta, K. Ogura, M. Okamoto, H. Yoshida, T. Kawabe, and M. Omata. 2007. "A randomized controlled trial evaluating the usefulness of a transparent hood attached to the tip of the colonoscope." *Am J Gastroenterol* 102 (1):75-81. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00897.x.
- Kudo, S., S. Hirota, T. Nakajima, S. Hosobe, H. Kusaka, T. Kobayashi, M. Himori, and A. Yagyuu. 1994. "Colorectal tumours and pit pattern." *Journal of Clinical Pathology* 47 (10):880-885.
- Latchford, A. R., K. F. Neale, A. D. Spigelman, R. K. S. Phillips, and S. K. Clark. 2009. "Features of Duodenal Cancer in Patients With Familial Adenomatous Polyposis." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 7 (6):659-663.
- Lee, H. S., J. S. Jang, S. Lee, M. H. Yeon, K. B. Kim, J. G. Park, J. Y. Lee, M. J. Kim, J.-H. Han, R. Sung, and S. M. Park. 2015. "Diagnostic Accuracy of the Initial Endoscopy for Ampullary Tumors." *Clinical Endoscopy* 48 (3):239-246. doi: 10.5946/ce.2015.48.3.239.
- Lee, S. H., T. H. Lee, S.-H. Jang, C. Y. Choi, W. M. Lee, J. H. Min, H. D. Cho, and S.-H. Park. 2016. "Ampullary neuroendocrine tumor diagnosed by endoscopic papillectomy in previously confirmed ampullary adenoma." *World Journal of Gastroenterology* 22 (13):3687-3692. doi: 10.3748/wjg.v22.i13.3687.
- Lee, Y. K., and J. B. Park. 2013. "Steps of reprocessing and equipments." *Clinical endoscopy* 46 (3):274-279. doi: 10.5946/ce.2013.46.3.274.
- Leinkram, C., I. C. Roberts-Thomson, and G. A. Kune. 1980. "Juxtapapillary duodenal diverticula. Association with gallstones and pancreatitis." *Med J Aust* 1 (5):209-10.
- Lenze, F., T. Beyna, P. Lenz, H. S. Heinzow, K. Hengst, and H. Ullerich. 2014. "Endocuff-assisted colonoscopy: a new accessory to improve adenoma detection rate? Technical aspects and first clinical experiences." *Endoscopy* 46 (7):610-4. doi: 10.1055/s-0034-1365446.

- Li, M., S. M. Ali, S. Umm-a-OmarahGilani, J. Liu, Y.-Q. Li, and X.-L. Zuo. 2014. "Kudo's pit pattern classification for colorectal neoplasms: A meta-analysis." *World Journal of Gastroenterology* : WJG 20 (35):12649-12656. doi: 10.3748/wjg.v20.i35.12649.
- Li, X., K. Zhu, L. Zhang, W. Meng, W. Zhou, X. Zhu, and B. Li. 2012. "Periampullary diverticulum may be an important factor for the occurrence and recurrence of bile duct stones." *World J Surg* 36 (11):2666-9. doi: 10.1007/s00268-012-1716-8.
- Lienert, G.A., and J. Bortz. 1998. *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung*. Springer Verlag: Berlin et al.
- Lin, L. F., C. P. Siau, K. S. Ho, and J. N. Tung. 2004. "Hemoclip treatment for post-endoscopic sphincterotomy bleeding." *J Chin Med Assoc* 67 (10):496-9.
- Lindner, H. H., V. A. Pena, and R. A. Ruggeri. 1976. "A clinical and anatomical study of anomalous terminations of the common bile duct into the duodenum." *Ann Surg* 184 (5):626-32. doi: 10.1097/00000658-197611000-00017.
- Liu, F., G.-Y. Wang, and Z.-S. Li. 2015. "Cap-assisted hemoclip application with forward-viewing endoscope for hemorrhage induced by endoscopic sphincterotomy: a prospective case series study." *BMC Gastroenterology* 15:135. doi: 10.1186/s12876-015-0367-2.
- Lobo, D. N., T. W. Balfour, S. Y. Iftikhar, and B. J. Rowlands. 1999. "Periampullary diverticula and pancreaticobiliary disease." *Br J Surg* 86 (5):588-97. doi: 10.1046/j.1365-2168.1999.01121.x.
- Loperfido, S., G. Angelini, G. Benedetti, F. Chilovi, F. Costan, F. De Berardinis, M. De Bernardin, A. Ederle, P. Fina, and A. Fratton. 1998. "Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study." *Gastrointest Endosc* 48 (1):1-10. doi: 10.1016/s0016-5107(98)70121-x.
- Machado, N. O., H. al Qadhi, and K. al Wahibi. 2015. "Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of Pancreas." *North American Journal of Medical Sciences* 7 (5):160-175. doi: 10.4103/1947-2714.157477.
- Meining, A., and M. Bajbouj. 2010. "Erupted cysts in the cervical esophagus result in gastric inlet patches." *Gastrointest Endosc* 72 (3):603-5. doi: 10.1016/j.gie.2010.05.008.
- Muto, M., H. Higuchi, Y. Ezoe, T. Horimatsu, S. Morita, S. Miyamoto, and T. Chiba. 2011. "Differences of image enhancement in image-enhanced endoscopy: narrow band imaging versus flexible spectral imaging color enhancement." *Journal of Gastroenterology* 46 (8):998-1002. doi: 10.1007/s00535-011-0419-5.
- Muto, M., T. Horimatsu, Y. Ezoe, K. Hori, Y. Yukawa, S. Morita, S. Miyamoto, and T. Chiba. 2009. "Narrow-band imaging of the gastrointestinal tract." *J Gastroenterol* 44 (1):13-25. doi: 10.1007/s00535-008-2291-5.
- Muto, M., T. Ugumori, Y. I. Sano, A. Ohtsu, and S. Yoshida. 2005. "Narrow band Imaging combined with magnified Endoscopy for the head and neck region." *Digestive Endoscopy* 17:S23-S24. doi: 10.1111/j.1443-1661.2005.00518.x.
- Myung, D. S., C. H. Park, H. R. Koh, S. U. Lim, C. H. Jun, H. S. Ki, S. Y. Park, and J. S. Rew. 2014. "Cap-assisted ERCP in patients with difficult cannulation due to periampullary diverticulum." *Endoscopy* 46 (4):352-5. doi: 10.1055/s-0034-1365060.
- Nakayoshi, T., H. Tajiri, K. Matsuda, M. Kaise, M. Ikegami, and H. Sasaki. 2004. "Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology (including video)." *Endoscopy* 36 (12):1080-4. doi: 10.1055/s-2004-825961.
- Ngu, W. S., R. Bevan, Z. P. Tsiamoulos, P. Bassett, Z. Hoare, M. D. Rutter, G. Clifford, N. Totton, T. J. Lee, A. Ramadas, J. G. Silcock, J. Painter, L. J. Neilson, B. P. Saunders, and C. J. Rees. 2019. "Improved adenoma detection with Endocuff Vision: the ADENOMA randomised controlled trial." *Gut* 68 (2):280-288. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314889.
- Osnes, M., A. R. Rosseland, and L. Aabakken. 1986. "Endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic papillotomy in patients with a previous Billroth-II resection." *Gut* 27 (10):1193-8.



- Park, C. H., W. S. Lee, Y. E. Joo, H. S. Kim, S. K. Choi, and J. S. Rew. 2007. "Cap-assisted ERCP in patients with a Billroth II gastrectomy." *Gastrointest Endosc* 66 (3):612-5. doi: 10.1016/j.gie.2007.04.024.
- Prasanna, L. C., K. V. Rajagopal, H. R. Thomas, and K. M. R. Bhat. 2015. "Accessory Pancreatic Duct Patterns and Their Clinical Implications." *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR* 9 (3):AC05-AC07. doi: 10.7860/JCDR/2015/11539.5660.
- Quine, M. A., G. D. Bell, R. F. McCloy, J. E. Charlton, H. B. Devlin, and A. Hopkins. 1995. "Prospective audit of upper gastrointestinal endoscopy in two regions of England: safety, staffing, and sedation methods." *Gut* 36 (3):462-467.
- Salminen, P., S. Laine, and R. Gullichsen. 2008. "Severe and fatal complications after ERCP: analysis of 2555 procedures in a single experienced center." *Surg Endosc* 22 (9):1965-70. doi: 10.1007/s00464-007-9711-0.
- Sano, Y., S. Tanaka, S. E. Kudo, S. Saito, T. Matsuda, Y. Wada, T. Fujii, H. Ikematsu, T. Uraoka, N. Kobayashi, H. Nakamura, K. Hotta, T. Horimatsu, N. Sakamoto, K. I. Fu, O. Tsuruta, H. Kawano, H. Kashida, Y. Takeuchi, H. Machida, T. Kusaka, N. Yoshida, I. Hirata, T. Terai, H. O. Yamano, K. Kaneko, T. Nakajima, T. Sakamoto, Y. Yamaguchi, N. Tamai, N. Nakano, N. Hayashi, S. Oka, M. Iwatate, H. Ishikawa, Y. Murakami, S. Yoshida, and Y. Saito. 2016. "Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team." *Digestive Endoscopy* 28 (5):526-533. doi: 10.1111/den.12644.
- Sato, T., K. Konishi, H. Kimura, K. Maeda, K. Yabushita, M. Tsuji, and A. Miwa. 1999. "Adenoma and tiny carcinoma in adenoma of the papilla of Vater--p53 and PCNA." *Hepatogastroenterology* 46 (27):1959-62.
- Sawada, T., and T. Muto. 1995. "Familial adenomatous polyposis: should patients undergo surveillance of the upper gastrointestinal tract?" *Endoscopy* 27 (1):6-11. doi: 10.1055/s-2007-1005625.
- Sawatzki, M., C. Meyenberger, U. A. Marbet, J. Haarer, and R. Frei. 2015. "Prospective Swiss pilot study of Endocuff-assisted colonoscopy in a screening population." *Endosc Int Open* 3 (3):E236-9. doi: 10.1055/s-0034-1391418.
- Schmiegel, W., B. Buchberger, M. Follmann, U. Graeven, V. Heinemann, T. Langer, M. Nothacker, R. Porschen, C. Rodel, T. Rosch, W. Schmitt, S. Wesselmann, and C. Pox. 2017. "S3-Leitlinie: Kolorektales Karzinom." *Z Gastroenterol* 55 (12):1344-1498. doi: 10.1055/s-0043-121106.
- Schulmann, K., C. Engel, P. Propping, and W. Schmiegel. 2008. "Small bowel cancer risk in Lynch syndrome." *Gut* 57 (11):1629-1630. doi: 10.1136/gut.2007.140657 %J Gut.
- Schulz, K. F., D. G. Altman, and D. Moher. 2010. "CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials." *Bmj* 340:c332. doi: 10.1136/bmj.c332.
- Sellner, F. 1990. "Investigations on the significance of the adenoma-carcinoma sequence in the small bowel." *Cancer* 66 (4):702-15.
- Sessa, F., E. Solcia, C. Capella, M. Bonato, A. Scarpa, G. Zamboni, N. S. Pellegata, G. N. Ranzani, F. Rickaert, and G. Kloppel. 1994. "Intraductal papillary-mucinous tumours represent a distinct group of pancreatic neoplasms: an investigation of tumour cell differentiation and K-ras, p53 and c-erbB-2 abnormalities in 26 patients." *Virchows Arch* 425 (4):357-67.
- Shah, K. K., P. H. DeRidder, and K. K. Shah. 1986. "Ectopic gastric mucosa in proximal esophagus. Its clinical significance and hormonal profile." *J Clin Gastroenterol* 8 (5):509-13.
- Sieber, O. M., L. Lipton, M. Crabtree, K. Heinemann, P. Fidalgo, R. K.S. Phillips, M.-L. Bisgaard, T. F. Orntoft, L. A. Aaltonen, S. V. Hodgson, H. J.W. Thomas, and I. P.M. Tomlinson 2003. "Multiple Colorectal Adenomas, Classic Adenomatous Polyposis, and Germ-Line Mutations in MYH." *New England Journal of Medicine* 348 (9):791-799. doi: 10.1056/NEJMoa025283.
- Sieg, A., U. Hachmoeller-Eisenbach, and T. Eisenbach. 2001. "Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists." *Gastrointest Endosc* 53 (6):620-7.

- So, Y. H., Y. H. Choi, J. W. Chung, H. J. Jae, S. Y. Song, and J. H. Park. 2012. "Selective embolization for post-endoscopic sphincterotomy bleeding: technical aspects and clinical efficacy." *Korean J Radiol* 13 (1):73-81. doi: 10.3348/kjr.2012.13.1.73.
- Sobol, S., and A. M. Cooperman. 1978. "Villous adenoma of the ampulla of Vater. An unusual cause of biliary colic and obstructive jaundice." *Gastroenterology* 75 (1):107-9.
- Spigelman, A. D., C. B. Williams, I. C. Talbot, P. Domizio, and R. K. Phillips. 1989. "Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis." *Lancet* 2 (8666):783-5.
- Suda, K., K. Mizuguchi, and M. Matsumoto. 1983. "A histopathological study on the etiology of duodenal diverticulum related to the fusion of the pancreatic anlage." *Am J Gastroenterol* 78 (6):335-8.
- Sun, Z., W. Bo, P. Jiang, and Q. Sun. 2016. "Different Types of Periapillary Duodenal Diverticula Are Associated with Occurrence and Recurrence of Bile Duct Stones: A Case-Control Study from a Chinese Center." *Gastroenterology Research and Practice* 2016:9381759. doi: 10.1155/2016/9381759.
- Tanaka, S., S. Oka, M. Hirata, S. Yoshida, I. Kaneko, and K. Chayama. 2006. "Pit pattern diagnosis for colorectal neoplasia using narrow band imaging magnification." *Digestive Endoscopy* 18:S52-S56. doi: 10.1111/j.1443-1661.2006.00622.x.
- ten Kate, G. L., J. H. Kleibeuker, F. M. Nagengast, M. Craanen, A. Cats, F. H. Menko, and H. F. A. Vasen. 2007. "Is surveillance of the small bowel indicated for Lynch syndrome families?" *Gut* 56 (9):1198-1201. doi: 10.1136/gut.2006.118299.
- Tham, T. C., and M. Kelly. 2004. "Association of periampullary duodenal diverticula with bile duct stones and with technical success of endoscopic retrograde cholangiopancreatography." *Endoscopy* 36 (12):1050-3. doi: 10.1055/s-2004-826043.
- Uchiyama, Y., H. Imazu, H. Kakutani, S. Hino, K. Sumiyama, A. Kuramochi, S. Tsukinaga, K. Matsunaga, T. Nakayoshi, K. Goda, S. Saito, M. Kaise, M. Kawamura, S. Omar, and H. Tajiri. 2006. "New approach to diagnosing ampullary tumors by magnifying endoscopy combined with a narrow-band imaging system." *J Gastroenterol* 41 (5):483-90. doi: 10.1007/s00535-006-1800-7.
- Valats, J.-C., N. Funakoshi, P. Bauret, B. Hanslik, A. Dorandeu, D. Christophorou, M. Bismuth, and P. Blanc. 2013. "Covered self-expandable biliary stents for the treatment of bleeding after ERCP." *Gastrointestinal Endoscopy* 78 (1):183-187. doi: doi.org/10.1016/j.gie.2013.02.035.
- van Doorn, S.C., M. van der Vlugt, A. Depla, C.A. Wientjes, R.C. Mallant-Hent, P.D. Siersema, K. Tytgat, H. Tuynman, S.D. Kuiken, G.M. Houben, P.C. Stokkers, L.M. Moons, P.M. Bossuyt, P. Fockens, M.W. Mundt, and E. Dekker. 2017. "Adenoma detection with Endocuff colonoscopy versus conventional colonoscopy: a multicentre randomised controlled trial." *Gut* 66 (3):438-445. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310097.
- Vasen, H. F., G. Moslein, A. Alonso, S. Aretz, I. Bernstein, L. Bertario, I. Blanco, S. Bulow, J. Burn, G. Capella, C. Colas, C. Engel, I. Frayling, W. Friedl, F. J. Hes, S. Hodgson, H. Jarvinen, J. P. Mecklin, P. Moller, T. Myrhoi, F. M. Nagengast, Y. Parc, R. Phillips, S. K. Clark, M. P. de Leon, L. Renkonen-Sinisalo, J. R. Sampson, A. Stormorken, S. Tejpar, H. J. Thomas, and J. Wijnen. 2008. "Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP)." *Gut* 57 (5):704-13. doi: 10.1136/gut.2007.136127.
- Venu, R. P., and J. E. Geenen. 1986. "Diagnosis and treatment of diseases of the papilla." *Clin Gastroenterol* 15 (2):439-56.
- Wilcox, C. M., J. Canakis, K. E. Monkemuller, A. W. Bondora, and W. Geels. 2004. "Patterns of bleeding after endoscopic sphincterotomy, the subsequent risk of bleeding, and the role of epinephrine injection." *Am J Gastroenterol* 99 (2):244-8.
- Wilcox, C. M., S. Varadarajulu, and M. Eloubeidi. 2006. "Role of endoscopic evaluation in idiopathic pancreatitis: a systematic review." *Gastrointest Endosc* 63 (7):1037-45. doi: 10.1016/j.gie.2006.02.024.

- Wolfsen, H. C., L. L. Hemminger, S. R. Achem, D. S. Loeb, M. E. Stark, E. P. Bouras, and K. R. DeVault. 2004. "Complications of endoscopy of the upper gastrointestinal tract: a single-center experience." *Mayo Clin Proc* 79 (10):1264-7. doi: 10.4065/79.10.1264.
- Wu, S. D., Y. Su, Y. Fan, Z. H. Zhang, H. L. Wang, J. Kong, and Y. Tian. 2007. "Relationship between intraduodenal peri-ampullary diverticulum and biliary disease in 178 patients undergoing ERCP." *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 6 (3):299-302.
- Yap, C. K., and H. S. Ng. 2001. "Cap-fitted gastroscopy improves visualization and targeting of lesions." *Gastrointest Endosc* 53 (1):93-5. doi: 10.1067/mge.2001.110453.
- Yoshida, T., H. Inoue, S. Usui, H. Satodate, N. Fukami, and S. E. Kudo. 2004. "Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions." *Gastrointest Endosc* 59 (2):288-95.
- Zhang, S., J. Wang, J. Wang, B. Zhong, M. Chen, and Y. Cui. 2013. "Transparent cap-assisted endoscopic management of foreign bodies in the upper esophagus: a randomized, controlled trial." *J Gastroenterol Hepatol* 28 (8):1339-42. doi: 10.1111/jgh.12215.