



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik, Endoskopie – Klinikum rechts der Isar

Vergleich der kappen-assistierten Endoskopie versus Seitblick-Duodenoskopie bei der
Untersuchung der Papilla duodeni major

Veronika Sturm

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/-r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Stefan J. von Delius
2. Priv.-Doz. Dr. Michael Kranzfelder

Die Dissertation wurde am 01.09.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 29.12.2020 angenommen.

Aufgrund der Relevanz der Ergebnisse dieser Studie wurden Teile dieser Dissertation bereits veröffentlicht:

Abdelhafez, M., V. Phillip, A. Hapfelmeier, V. Sturm, M. Elnegouly, M. Dollhopf, A. Kassem, P. Klare, S. Nennstiel, R.M. Schmid, S. von Delius und F. Eckel (2019). "Comparison of cap-assisted endoscopy vs. side-viewing endoscopy for examination of the major duodenal papilla: a randomized, controlled, noninferiority crossover study." Endoscopy. **51**(5): 419-426.

Abstract

Es gibt viele Indikationen, welche eine Untersuchung der Papilla duodeni major notwendig machen. Hierfür ist die Seitblick-Duodenoskopie die Goldstandarduntersuchung. Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, inwieweit eine Untersuchung mittels kappen-assistierter ÖGD ähnlich gute Untersuchungsergebnisse, wie eine Seitblick-Duodenoskopie erzielen kann.

Hierfür wurde eine prospektive, randomisierte, verblindete, kontrollierte, *non-inferiority* Crossover-Studie durchgeführt. Durch die Randomisierung wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt, wonach sie entweder zunächst eine Untersuchung mittels Seitblick-Duodenoskop und darauffolgend eine mittels kappen-assistierter Endoskopie erhalten sollten oder umgekehrt. Bei den jeweiligen Untersuchungen wurden Bilder der Papille aufgenommen, welche später so bearbeitet wurden, dass die jeweilige Methode nicht nachvollziehbar ist. Auf diesen Bildern wurde die Art der Untersuchung unkenntlich gemacht und so drei externen Experten zur Bewertung vorgelegt. Der primäre Endpunkt der Studie war die komplette Sichtbarkeit der Papille. Sekundäre Endpunkte waren außerdem die Möglichkeit das Schleimhautmuster zu beurteilen, die Übersicht über die periampulläre Region und die allgemeine Zufriedenheit mit der Untersuchung. All diese Aspekte wurden durch die Experten beurteilt.

62 Patienten durchliefen das komplette Studienprotokoll. Eine komplette Sichtbarkeit der Majorpapille konnte in 97% der Seitblick-Duodenoskop-Untersuchungen und in 95% der kappen-assistierten Untersuchungen erreicht werden. Die Differenz zwischen den beiden Methoden betrug 1,6% bei einem zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall von -4% bis 7,3%. Dies befindet sich innerhalb der *non-inferiority*-Grenze von 8%. Die kappen-assistierte Endoskopie erreichte bessere Ergebnisse bei der Beurteilung des Schleimhautmusters und der allgemeinen Zufriedenheit (p -Wert $<0,001$ und $p=0.004$). Dagegen erreichte die Seitblick-Duodenoskopie bessere Punktzahlen, wenn die Übersicht über die periampulläre Region bewertet wurde (p -Wert $<0,001$). Es gab keinen relevanten Unterschied der beiden Methoden im Hinblick auf den Median der Zeit bis zur Lokalisation der Majorpapille.

Die beiden Untersuchungsmethoden, die Seitblick-Duodenoskopie und die kappen-assistierte Endoskopie, erreichten vergleichbare Erfolgsraten, die Papilla duodeni major komplett darzustellen. Die kappen-assistierte Endoskopie erreichte bei der Beurteilung des Schleimhautmusters und bei der allgemeinen Zufriedenheit der Experten bessere Ergebnisse. Die Seitblick-Duodenoskopie dagegen ermöglicht eine bessere Übersicht über die periampulläre Region (Abdelhafez et al. 2019).

Inhaltsverzeichnis

I Einleitung.....	6
1 Papille.....	7
1.1. Anatomie und Physiologie.....	7
1.2 Pathologien und Untersuchungsindikationen der Papilla Vateri.....	10
1.2.1 Tumorerkrankungen.....	10
1.2.1.1 Karzinome.....	11
1.2.1.2. Adenome.....	12
1.2.1.3 Andere benigne Tumoren.....	15
1.2.2 Periapulläres Divertikel.....	16
1.2.3 Blutungen.....	17
1.2.4 Formanomalien: Gemeinsam dilatierter Pankreas- und Gallengang.....	19
1.2.5 Gutartige Papillenstenosen.....	20
1.2.6 Pathologien des Pankreas.....	21
1.2.6.1 Fischmaul-Aspekt der Papille bei IPMN.....	21
1.2.6.2 Akute rezidivierende Pankreatitiden.....	23
1.2.7 Impaktierter Gallenstein.....	25
1.2.8 Andere Indikationen zur Untersuchung.....	26
2 Untersuchungsmethoden der Papilla Vateri.....	26
2.1 Ösophagogastroduodenoskopie.....	26
2.2 Seitblick-Duodenoskopie.....	28
2.3 Sichtbarkeit der Papille.....	30
2.4 Andere Untersuchungstechniken.....	32
3 Kappen-assistierte Endoskopie.....	32
3.1 Technik.....	33
3.2 Einsatzgebiete der kappen-assistierten Endoskopie.....	34
3.2.1 Koloskopie.....	34
3.2.2 Ösophagogastroduodenoskopie.....	35
4. Fragestellung der Studie KAPPA II.....	37
II Material und Methoden.....	38
1 Studiendesign.....	38
2 Patienten.....	38
3 Untersucher und Geräte der endoskopischen Untersuchung.....	38
4 Randomisierung.....	39
5 Prozedere.....	39
6 Verblindung.....	40
7 Scoringsystem.....	41
8 Nachsorge.....	43
9 Endpunkte.....	43
10 Statistische Methoden.....	43
III Ergebnisse.....	45
1 Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs.....	45
2 Outcome.....	46
IV Diskussion.....	49
1 Studienergebnisse.....	49
2 Vorteile der kappen-assistierten Endoskopie.....	49
3 Vorteile der Seitblick-Duodenoskopie.....	56
4 Limitationen.....	57
5 Ausblick.....	58

6 Zusammenfassung.....	61
V Schluss.....	63
VI Abkürzungsverzeichnis.....	64
VII Literaturverzeichnis.....	65
VIII Abbildungsverzeichnis.....	74
IX Tabellenverzeichnis.....	79
X Danksagung.....	81

I Einleitung

Die kappen-assistierte Endoskopie ist ein relativ neues Thema in der Endoskopie. Erstmals publiziert wurde der Einsatz der Kappe in einer Studie von Inoue et al. 1992. Dort wird die Kappe als ein Instrument beschrieben, mit dem eine sichere und einfache endoskopische Muskosaresektion im Ösophagus durchführbar ist. Die Autoren erahnten bereits, dass diese Methode Potential hat, um genauso im Magen und Kolon eingesetzt zu werden (Inoue et al. 1992).

In den darauffolgenden Jahren wurde durch zahlreiche Studien bestätigt, dass die Nutzung der transparenten Kappe auch in anderen Bereichen des Gastrointestinaltrakts Vorteile hat. Die Sicherheit bei der Muskosaresektion wird dadurch erhöht, dass es mit Nutzung der Kappe möglich war, die zu resezierende Schleimhaut in die Kappe einzusaugen, um dort einen präzisen Schnitt, zum Beispiel mit einer Schlinge, zu setzen.

Neben den Vorteilen bei der endoskopischen Resektion wurde in den Jahren danach auch der Vorteil der Kappe für diagnostische Zwecke untersucht. Zunächst erkannte man bei der Koloskopie, dass hierbei bessere Untersuchungsergebnisse erzielt werden können. Danach folgten auch Studien über den Nutzen im oberen GI-Trakt.

Mit dieser Studie soll der Einsatz der Kappe bei Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) analysiert werden. Die Untersuchung der Papilla duodeni major sollte bei jeder ÖGD angestrebt werden, sie ist allerdings nicht immer einwandfrei möglich. Doch die Papilla Vateri nimmt eine Schlüsselstellung in der Gastroenterologie ein, da Abweichungen ihrer Anatomie oder Beeinträchtigungen ihrer Funktion zu gravierenden Problemen und Krankheitsbildern führen können. Daher ist eine optimale endoskopische Beurteilung wesentliche Voraussetzung für eine umfassende Diagnostik und Therapie.

Diese Studie soll eine Ergänzung zu der vorangegangenen Studie „Cap Assisted Upper Endoscopy for Examination of the Major Duodenal Papilla: A Randomized, Blinded, Controlled Crossover Study“ (Abdelhafez et al. 2017) sein, welche bereits den Einsatz der Kappe zur Untersuchung der Papilla duodeni major im Vergleich zur Untersuchung mittels eines Standardendoskops mit Geradeausoptik ohne Kappe zeigt. Da bei Fragestellungen im Bereich der Majorpapille die Untersuchung mittels Seitblick-Duodenoskop als Goldstandard angesehen wird und kaum eine Untersuchung mit einem progradem Endoskop durchgeführt wird, soll nun durch diese weitere Studie exploriert werden, ob die kappen-assistierte Endoskopie mit progradem Gastroskop auch mit der Goldstandarduntersuchung verglichen werden kann.

1 Papille

Im Folgenden wird zunächst die Anatomie der Papille erklärt und auf die Indikationen eingegangen, die eine genaue endoskopische Untersuchung erforderlich machen.

1.1. Anatomie und Physiologie

Die Papilla duodeni major (Vateri) beschreibt die gemeinsame Mündung von Gallen- (Ductus choledochus) und Pankreasgang (Ductus pancreaticus/Ductus Wirsungianus) in die Pars descendens des Duodenum, dessen anatomische Lage in Abbildung 1 ersichtlich ist.

Genauere Angaben über die Lokalisation der Papilla Vateri lassen sich allerdings kaum machen. Am häufigsten, in knapp über 50% der Fälle, ist sie im mittleren Drittel des Pars descendens duodeni zu finden. Nach Demling ist sie in 30% der Fälle auch im unteren beziehungsweise in 16% im oberen Drittel auffindbar (Demling et al. 1974). Extreme Lagevariationen im Bulbus duodeni oder gar im Magen sind dagegen sehr selten. Ebenso wurden Lokalisationen nach aboral bis hin an die Flexura duodenojejunalis in nur wenigen Fällen beschrieben (Demling et al. 1974).

Die Blutversorgung der Majorpapille erfolgt normalerweise über Papillenäste der A. pancreaticoduodenalis posterior. Gleichnamige Venen leiten das Blut dann in den Pfortaderkreislauf.

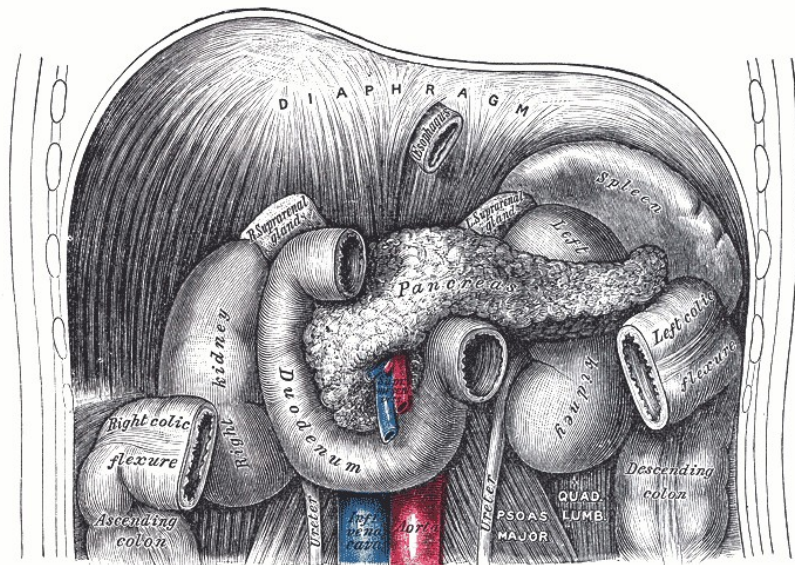


Abbildung 1: Übersichtsbild der Anatomie des Oberbauches (Carter 1918)

Der Lymphabfluss verläuft in den pankreatikoduodenalen Arkaden über subpylorische Lymphknoten in jene am Abgang des Truncus coeliacus aus der Aorta abdominalis (Nodi lymphoidei coeliaci). Über diesen Weg werden neben dem Pankreaskopf auch der terminale Anteil des Ductus choledochus und Teile des Duodenum drainiert (Hess 1986 a). Nerval versorgt wird die Papille zusammen mit der Gallenblase und den Gallenwegen über Äste des Plexus hepaticus, welcher sympathische Äste aus dem Ganglion coeliacum und parasympathische aus dem Nervus vagus enthält (Horiguchi, Kamisawa 2010).

Zusätzlich zur Papilla duodeni major kann auch eine Papilla duodeni minor als Mündung des akzessorischen Pancreasganges (Ductus Santorini) vorkommen. Diese erscheint endoskopisch als kleines, kegelförmiges Gebilde, das sich wenige Zentimeter weiter oral

der Papilla Vateri befindet. Lagevariationen bis zu einer Lage aboral der Majorpapille sind möglich, aber selten. Dabei ist aber das Vorliegen einer Papilla duodeni minor kein Beweis für die Existenz des Ductus Santorini (Demling et al. 1974). Die Majorpapille ist unabhängig von den Lagenvarianten, aber immer als die Papille mit der Ductus choledochus-Mündung definiert (Hess 1986 a).

Die Höhe der Vereinigung von Pankreas- und Gallengang ist sehr unterschiedlich ausgeprägt, sodass es viele Normvarianten gibt. Eine genauere Einteilung hiervon spielt vor allem bei der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (im Weiteren als ERCP bezeichnet) eine Rolle.

Vor der Mündung der Papille ins Duodenum befindet sich der Schließmuskel der Papille (Musculus sphincter Oddi). Dieser formt teilweise eine Ampulle, die Ampulla hepatopancreatica oder Ampulla Vateri (Demling et al. 1974). Allgemein besteht der M. sphincter Oddi aus drei Anteilen zirkulärer Fasern und dient vor allem dem Verschluss der Papille; so verhindert dieser also duodeno-bilären oder duodeno-pankreatischen Reflux (Lindner et al. 1976). Das erreicht der Schließmuskel durch einen um 4-5 mmHg höheren Druck, verglichen mit den Drücken im Gallengang (Horiguchi, Kamisawa 2010). Der zirkulären M. sphincter Oddi besteht aus drei Anteilen: Zum einen der Sphinkter des Ductus choledochus, welcher den Gang mindestens 5 mm in die Submucosa des Duodenum hinein und oft noch darüber hinaus umgibt. Er verschließt die beiden Gänge von Pankreas und Gallenblase gegeneinander. Zum zweiten der Sphinkter des Ductus pancreaticus, der nicht in allen Fällen ausgeprägt ist. Zum dritten umgibt ein gemeinsamer Schließmuskel (M. sphincter ampullae hepatopancreatica) die beiden anderen Sphinkter. Er reicht bis an das Duodenallumen heran und verschließt die Gänge gegen dieses (Hess 1968 a; Didio, Anderson 1968). Neben dem Verschluss der Gänge gegen das Duodenallumen sorgt dieser Sphinkter auch durch peristaltischer Bewegungen für den Transport des Gallen- und Pankreassekretes in den Darmtrakt (Hess 1968 a). An der Mündung der beiden Gänge ins Zwölffingerdarmlumen finden sich auch longitudinale Muskelfasern. Diese zählen aber nicht zu dem Sphinktersystem. Ihre Aufgabe ist es den Ausfluss des Sekrets aus der Papille zu erleichtern, indem sie unter anderem den Gang bei Kontraktion verkürzen (Lindner et al. 1976).

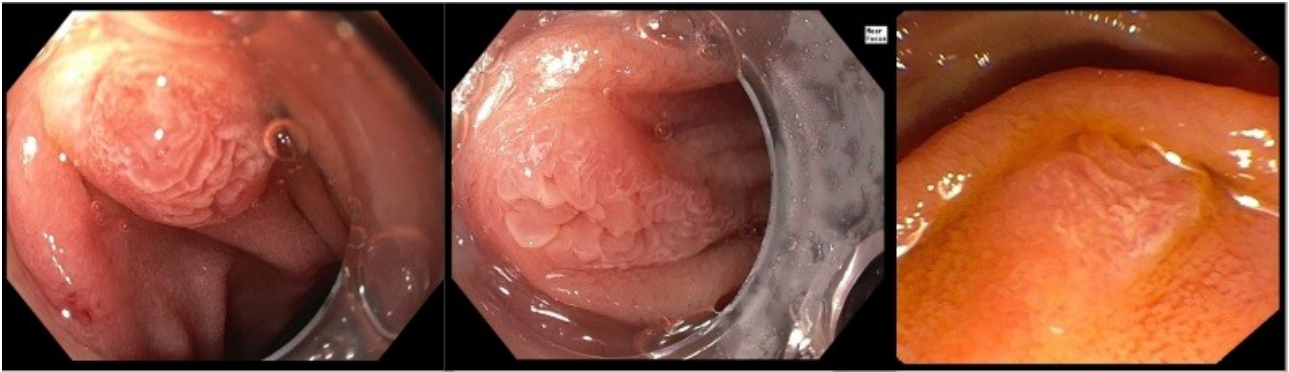


Abbildung 2: Verschiedene Papillenformen endoskopisch (links: hemisphärische Papille, Mitte: papilläre Papille, rechts: flache Papille) (Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.)

Neben den Lagevarianten gibt es auch Unterschiede im endoskopischen Aussehen der Papille. Grob lassen sich drei verschiedene Arten abgrenzen, welche exemplarisch in Abbildung 2 zu sehen sind: Die hemisphärische Papille erhebt sich halbkugelförmig aus der Schleimhaut des Duodenums und weist eine konzentrische Anordnung aus Schleimhautfalten auf, die an Zwiebelschalen erinnern können. Bei der papillären Erscheinungsform fehlen diese geordneten Schichten, ihre Oberfläche ist eher durch unregelmäßige Zotten gekennzeichnet. Gemeinsam ist beiden Formen das prominente Abheben aus der Wand des Duodenums. Im Gegensatz dazu wölbt sich die dritte, flache Form der Papille wenig bis gar nicht aus der Mukosa hervor. Die eigentliche Öffnung der Papille, das Orificium, hat meist eine blässere Farbe als ihre Umgebung und zeigt ein sehr variables Aussehen, von schlitzförmig bis rund. Auch mehrere Orificien sind möglich, wenn Ductus Wirsungianus und Ductus choledochus getrennt münden (Demling et al. 1974).

Endoskopisch lässt sich die Majorpapille durch ein sehr konstantes Faltengebilde, wie in Abbildung 3 abgebildet, in ihrer Umgebung normalerweise gut lokalisieren. Oral umgibt sie eine halbmondförmige Falte, auch *hooding fold* genannt. Außerdem findet sich auf der oralen Seite ein längerer diagonaler Vorsprung. Dieser setzt sich auf der aboralen Seite als *Frenulum* fort, das besonders gut als Orientierungshilfe genutzt werden kann (Horiguchi, Kamisawa 2010).

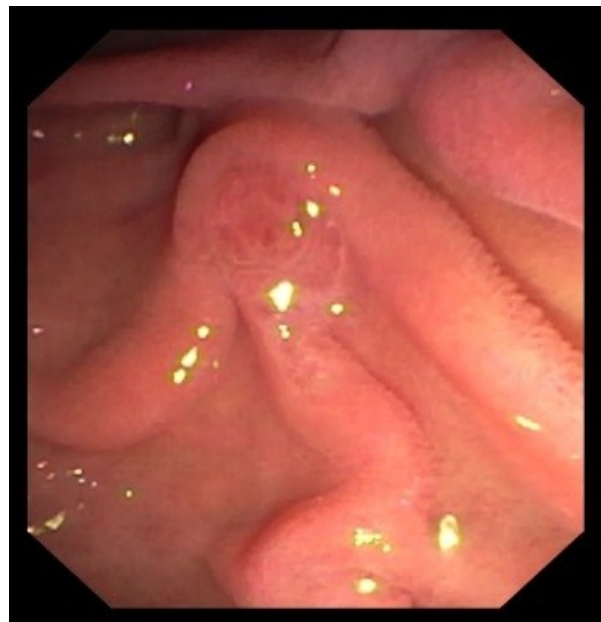


Abbildung 3: Endoskopisches Bild der Papille mit umgebenden Falten (Hooding Fold und Frenulum) (Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.)

Manchmal kann auch der Ductus choledochus eine Vorwölbung der Schleimhaut in das Duodenallumen bewirken, welche kranial der Papilla duodeni major zu finden ist (Demling et al. 1974).

1.2 Pathologien und Untersuchungsindikationen der Papilla Vateri

Durch ihre anatomische Lage und die sie umgebenden Schleimhautfalten ist die endoskopische Beurteilung der Papilla Vateri teilweise sehr schwierig. Oftmals kann man sie in der klassischen Ösophgogastroduodenoskopie (auch ÖGD) zwar finden, dennoch ist es selten möglich sie genau und vollständig zu beurteilen. Unter Punkt 2.3 wird auf diese Schwierigkeit noch genau eingegangen.

Außer Frage steht aber die Notwendigkeit einer umfassenden Untersuchung der Papille bei bestimmten Indikationen, welche in Tabelle 1 aufgeführt sind. Im Folgenden werden die verschiedenen Indikationen dargestellt und erläutert, warum die Untersuchung in diesen Fällen entscheidend ist.

<i>High risk</i> Patienten (Screening und Überwachung) Familiäre Polyposis Syndrome (z.B. familiäre adenomatöse Polyposis) Vorangegangene Resektion eines ampullären Tumors
Dilatierter gemeinsamer Gallengang und/oder Pankreasgang ohne klare Ätiologie
V.a. impaktierten Gallenstein in der Papille
Zufällig entdeckte suspekte Läsion während einer vorangegangenen ÖGD
Ampullärer neuroendokriner Tumor
Gutartige ampulläre Tumore (z.B. Lipome, Leiomyome)
Periampulläres Divertikel
<i>Fish mouth</i> -Aspekt der Majorpapille bei IPMN
Blutung (vor allem nach endoskopischer Spinkterektomie)

Tabelle 1: Indikationen für die Untersuchung der Papilla duodeni major nach Abdelhafez et al. (Abdelhafez et al. 2017)

1.2.1 Tumorerkrankungen

Bei Verdacht auf ein malignes Geschehen ist eine ausführliche Diagnostik mit Beurteilung der Papilla duodeni major zwingend erforderlich. Aber auch gutartige Tumoren und Präkanzerosen bedürfen genauer Diagnostik und müssen regelmäßig kontrolliert werden. Ebenso ist eine suffiziente Nachsorge nach Therapien nötig.

So ergibt sich, dass Tumorerkrankungen, die den Bereich der Papilla Vateri betreffen können, eindeutige Indikationen für eine besonders ausführliche endoskopische Untersuchung sind. Aufgrund der besonderen Anforderungen können diese bislang oftmals nur in großen Zentren durchgeführt werden.

Nachfolgend sollen die verschiedenen Tumorerkrankungen näher beschrieben werden.

1.2.1.1 Karzinome

Karzinome der Papillenregion des Duodenums machen mit 0,6 und 0,8% nach Rostain et al einen kleinen Teil der Tumore des digestiven Systems aus. Es sind Tumoren des höheren Alters. Der mittlere Diagnosezeitpunkt bei Männern liegt um die 70 Jahre, bei Frauen sogar noch vier Jahre später. Diagnosen vor dem 40. Lebensjahr sind dagegen eher selten (Rostain et al. 2014).

Einteilen lassen sich Papillen- und Ampullenkarzinome über die Ähnlichkeit zu den beiden dort aufeinandertreffenden Schleimhauttypen in ein intestinales sowie in ein pankreatikobiliäres Karzinom. Das intestinale Karzinom hat histologische Ähnlichkeit mit den Adenokarzinomen des Kolons oder Magens und gilt als weniger aggressiv. Das pankreatikobiliäre Karzinom weist ein papilläres Wachstum auf. Klassischerweise lassen sich die Karzinome auch in einen papillären und nicht-papillären Typ einteilen. Dieser zweiten Einteilung wird allerdings weniger Aussagekraft über Prognose und Therapieempfehlung zugeschrieben (Kimura et al. 1994).

Die große funktionale Bedeutung der Papille im Verdauungstrakt erklärt die früh auftretenden Symptome bei Karzinomen. Diese äußern sich vor allem in einem meist schmerzlosen oder aber mit kolikartigen Schmerzen verbundenen Ikterus, resultierend aus einer Abflussbehinderung der Gallenflüssigkeit. Oftmals kommt es vor dem Ikterus als erstes Symptom zu unklarem Gewichtsverlust. Später klagen Patienten dann zusätzlich über Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, Fieber, Konstipation und Pruritus. Im Verlauf kommt es oft zu Hepatomegalie oder einer tastbaren Gallenblase (Dagradi 1986).

Mögliche Komplikationen der Tumorerkrankung ergeben sich vor allem aus dem Rückstau der Sekrete in den Gallen- und Pankreasgang. Diese sind akute Cholangitis und Cholezystitis, Cholelithiasis und akute Pankreatitis. Im Gegensatz dazu werden Blutungen selten beobachtet (Dagradi 1986).

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt abhängig vom Tumorstadium bei Diagnose zwischen 60,3% ($T_{1/2}N_0M_0$) und 8,0% (anyTanyNM₁). Außerdem ist der Befall von Lymphknoten prognostisch entscheidend (5-Jahres-Überleben ohne Lymphknotenbefall bei 54,3% vs. Lymphknotenbefall bei 19,2%) (Rostain et al. 2014).

Als kurative Therapie ist bis heute die radikale operative Entfernung des Tumors

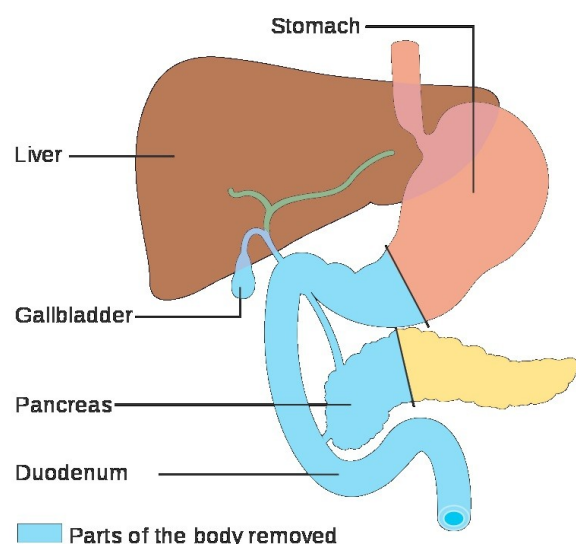


Abbildung 4: Schaubild der Operation nach Kausch-Whipple (Cancer Research UK 2014)

und der befallenen Lymphknoten empfohlen, welche klassischerweise mit einer partiellen Duodenopankreatikoektomie (Operation nach Kausch-Whipple) erfolgt (Bruns et al. 2010). Diese ist in Abbildung 4 schematisch dargestellt. Daneben gibt es die Möglichkeit den Tumor lokal mittels einer endoskopischen Ampullectomie zu entfernen, um das hohe OP-Risiko der Duodenopankreatikoektomie zu umgehen. Dieses bietet sich vor allem bei Risikopatienten oder Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand an. Die Methode lässt sich bei kleineren, gut differenzierten Tumoren (<2cm) mit negativem Lymphknotenstatus sicher anwenden. (Woo et al. 2009; Rostain et al. 2014).

Auch molekulare Prognosefaktoren werden derzeit untersucht. Neben Mikrosatelliten-Instabilitäten, die nach operativer Resektion des Tumors eine gute Prognose aufweisen, fand sich hier zum Beispiel auch eine Deletion auf Chromosom 17p. Patienten mit dieser Deletion profitieren neben der Operation auch von einer adjuvanten Therapie (Iacono et al. 2007).

1.2.1.2. Adenome

Adenome der Papillenregion sind seltene, gutartige und meist asymptomatische Tumoren des Duodenums. Ihre Prävalenz wurde durch Autopsiestudien mit 0,04 bis 0,12% angegeben. Sie können im Rahmen von familiären Polyposis-Syndromen vorkommen oder sporadisch entstehen (Chini, Draganov 2011).

Ein mögliches Symptom ist ein auftretender Ikterus, welcher aber meist für ein malignes Geschehen spricht (Yamaguchi, Enjoji 1991). Auch sonst sind die Symptome ähnlich den eines Karzinoms. Akute Cholangitis oder Pankreatitis aufgrund der Stauung des Sekrets sind selten, aber möglich.

Daher sind Adenome oftmals Zufallsbefunde bei endoskopischen Untersuchungen. Ein solcher Zufallsbefund zwingt meist zu einer genauen Untersuchung mittels Seitblickduodenoskop. Dies dient der Beurteilung der Läsion und der Abgrenzung von einem Karzinom anhand verschiedener Kriterien, unter anderem klar begrenzter Ränder oder Fehlen einer spontanen Blutung (Chini, Draganov 2011).

Adenome an der Papilla Vateri sollten trotzdem eindeutig als prä-maligne Läsionen betrachtet werden. In 27-85% der Fälle zeigt eine Totaluntersuchung des Adenoms ein bereits bestehendes Karzinom. Bei Biopsien werden in bis zu 50% der Fälle pathologische Adenome beschrieben, obwohl bereits ein Karzinom vorliegt (falsch negative Befunde) (Bruns et al. 2010). Man nimmt daher an, dass die maligne Entartung, wie für das Kolonkarzinom beschrieben, nach der Adenom-Karzinom-Sequenz erfolgt (Yamaguchi, Enjoji 1991).

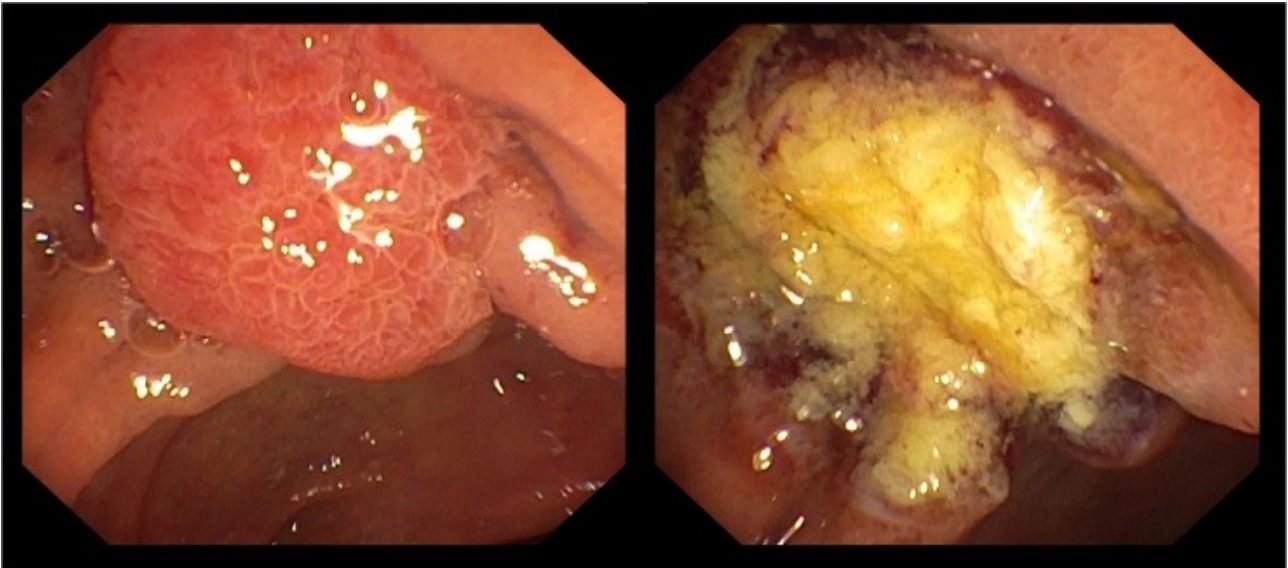


Abbildung 5: Papillenadenom (links: endoskopischer Befund, rechts: nach Abtragung)
(Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.)

Durch das maligne Potential der Adenome gehört die Entfernung zur Therapie der Wahl. Neben den früher verwendeten chirurgischen Verfahren stehen heute weniger invasive endoskopische Mittel zur Verfügung, wie zum Beispiel eine Papillektomie mittels Schlinge. Hier sind für den Patienten die Komplikationen geringer und eine Allgemeinanästhesie nicht nötig. Trotzdem ist eine *en bloc* Entfernung möglich (Soma et al. 2015). In Abbildung 5 sind endoskopische Bilder eines Papillenadenoms zu sehen. Links ist der Befund des Adenoms vor Abtragung abgebildet und rechts die Narbe der Muskosa nach endoskopischer Abtragung.

Das Vorliegen von Polypen, vor allem im Dickdarm, ist ein Phänomen, das mit zunehmendem Lebensalter häufig vorkommt. Treten diese allerdings massiv gehäuft und auch schon in jüngeren Jahren auf, kann es sich um ein Polyposis-Syndrom handeln.

Grob werden diese in zwei Arten eingeteilt: Syndrome mit adenomatösen Polypen, wie familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), die weniger aggressive attenuierte FAP (AFAP) oder die rezessiv vererbte MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP), sowie mit hamatösen Polypen unter anderem im Rahmen des Peutz-Jeghers-Syndrom, der familiären juvenilen Polyposis oder dem Cowden-Syndrom (Spier, Aretz 2012).

Da sich für die Symptome und Therapie beziehungsweise auch für die Vorsorgeuntersuchungen im Duodenum innerhalb dieser Syndrome aber wenig Unterschied ergibt, soll hier nur auf das weitaus bekannteste und häufigste Beispiel der familiären adenomatösen Polyposis genauer eingegangen werden.

Auslöser der FAP ist eine Mutation im Adenomatous-polyposis-coli-Tumorsuppressorgen (APC-Gen). Bei den meisten Patienten findet sich eine positive Familienanamnese für kolorektale Tumoren, da die Mutation autosomal-dominant vererbt wird. Bei Diagnose sollte

deshalb unbedingt die Familie mit untersucht werden. In circa 30% der Fälle entsteht die Mutation de novo, das heißt die Patienten haben eine negative Familienanamnese. Die Inzidenz der FAP beträgt in der Bevölkerung circa 1:8000 (Keller et al. 2010).

Durch die Mutation treten eine Vielzahl von Polypen (>100) im Kolon und Rektum auf. Im jungen Alter fallen sie, wenn überhaupt, durch unspezifische Symptome wie Obstipation oder Diarrhö, Bauchschmerzen, palpable Tumoren oder Gewichtsverlust auf, aufgrund derer eine endoskopische Untersuchung veranlasst wird. In Abbildung 6 ist exemplarisch eine endoskopische Aufnahme eines Dickdarmpolypen bei einer kappen-assisierten Koloskopie zu sehen. Erst wenn diese eine gewisse Größe erreicht haben, verursachen sie neben den oben genannten Symptomen auch rektale Blutungen oder Anämie. Neben den Adenomen im Kolorektalbereich können diese auch im übrigen Darm auftreten.

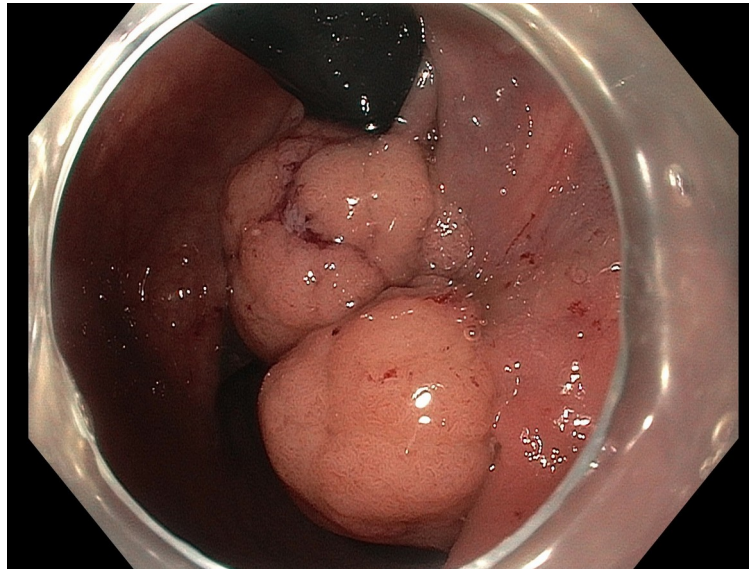


Abbildung 6: Polyp des Rektums (Bild einer Koloskopie mit Kappe) (Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.)

Während Polypen im Bereich des Magens, Duodenalbulbus sowie Jejunum und Ileum selten auftreten, ist eine prädestinierte Stelle für Adenome die periampulläre Region. Bei nahezu 90% der Patienten, denen eine Biopsie entnommen wurde, findet sich eine Dysplasie dieses Gebiets (Spigelman et al. 1989; Half et al. 2009). Das Lebenszeitrisiko für das Auftreten von Adenomen im Duodenum wurde von Heiskanen et al. (1999) mit 97% angegeben. Die Wahrscheinlichkeit gegenüber der Normalbevölkerung ein Karzinom der ampullären Region zu entwickeln ist um ein Vielfaches erhöht (Spigelman et al. 1989). Bei der FAP können neben den Manifestationen im Magen-Darm-Trakt auch in anderen Körperregionen gehäuft Tumoren auftreten. Unter anderem werden oft Osteome und Tumoren in der Schilddrüse, Leber oder dem zentralen Nervensystem gefunden. Es können Veränderungen der Zähne auftreten und eine Assoziation mit einer Hypertrophie des retinalen Pigmentepithel ist beschrieben (Half et al. 2009). Des Weiteren treten intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN) gehäuft auf (Keller et al. 2010).

Die Inzidenz kolorektaler Karzinome (CRC) liegt bei der symptomatischen FAP mit bis zu 70% sehr viel höher als bei einer durch regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen überwachten FAP (bis 10%) (Vasen et al. 2008). Das zeigt die Wichtigkeit regelmäßiger Vorsorgeuntersuchungen aller betroffenen Patienten. Empfohlen werden diese ab dem Teenageralter, da das Auftreten von Polypen vor dem 15. Lebensjahr selten ist. Die

Untersuchungen sollten jährlich durchgeführt werden. Meist im frühen Erwachsenenalter wird die Möglichkeit einer präventiven operativen Entfernung des Kolorektums erwogen. Die Entscheidung ist abhängig vom Alter des Patienten und der Schwere der Polyposis. Trotzdem sind Nachsorgeuntersuchungen im Abstand von circa einem halben Jahr bis Jahr nötig, da selbst in der Anastomose noch Adenome auftreten können (Vasen et al. 2008; Half et al. 2009) .

Wie oben angegeben sind auch Polypen im Duodenum bei FAP sehr häufig und eine maligne Entartung ist oftmals zu erwarten. Nach einer Kolektomie ist für diese Patienten ein periampulläres Karzinom der am häufigsten zu erwartende maligne Tumor. Deshalb sind auch hier Vorsorgeuntersuchungen entscheidend und sollten, in Abhängigkeit der Häufigkeit der Polypen im Vorderdarm, alle ein bis fünf Jahre durchgeführt werden (Half et al. 2009). Therapeutisch hat auch hier eine Entfernung der Polypen im Gesunden höchste Priorität, um eine Entartung entlang der Adenom-Karzinom-Sequenz zu vermeiden. Es gibt ähnlich wie im Dickdarm die Möglichkeit endoskopischer Entfernung mittels Schlinge oder Argon-Plasma-Laser. Im Gegensatz zu sporadischen Adenomen birgt die größere Anzahl von Polypen bei Polyposis-Syndromen eine höhere Gefahr, diese inadäquat zu entfernen. Des Weiteren ist mit einem erhöhten Komplikationsrisiko zu rechnen. Zu den Komplikationen zählen Perforationen oder Vernarbungen im periampullären Bereich mit Obstruktion des Gallen- beziehungsweise Pankreasganges. Deshalb ist hier die chirurgische Entfernung des gefährdeten Gebiets eine Option, unter anderem mittels Whipple-Operation, Pylorus-schonender Duodenoektomie oder Pankreas-schonender Duodenoektomie. Für diese elektive Operation ist die Indikation wie bei der Protokolektomie nach individuellem Patientenrisiko abzuwägen (Spigelman et al. 1989; Half et al. 2009).

1.2.1.3 Andere benigne Tumoren

Als die häufigste Lokalisation von gutartigen Dünndarmtumoren gilt zwar das Ileum, allerdings treten diese auch im Zwölffingerdarm auf. Da Dünndarmtumoren hier ebenso in der Umgebung der Papille zu finden sind oder diese mitbetroffen sein kann, ist eine genaue Untersuchung der Papille hierbei empfehlenswert. Zu diesen Geschwülsten zählen unter anderem adenomatöse Tumoren, Lipome, Leiomyome und neuroendokrine Tumoren. Selten treten Angiome und Lymphangiome auf, daher soll hier nicht genauer auf diese eingegangen werden (Demling et al. 1974).

Lipome im Duodenum sind allgemein seltene und langsam wachsende Geschwüre, die in über 90% der Fälle aus der Submukosa entstehen (Yaman et al. 2014). Sehr selten treten diese Tumoren gehäuft im Rahmen einer Lipomatose mit Manifestation im Magen-Darm-Trakt auf (Jayasundara et al. 2016). Als Komplikation kann es durch sie zu einer Invagination mit Obstruktionen der Darmpassage kommen (Odorf, Knuthsen 2017). Entfernt werden können sie beispielsweise mittels einer Schlingenabtragung, wie bei Polypen (Yaman et al. 2014; Odorf, Knuthsen 2017).

Ebenfalls zu den gutartigen Tumoren, die im Duodenum auftreten können, zählen Leiomyome. Hierbei handelt es sich um Geschwülste, die aus der glatten Muskulatur entstehen. Leiomyome haben im Gegensatz zu den adenomatösen Polypen ein höheres Potential zur malignen Entartung (Demling et al. 1974).

Zuletzt sind noch die neuroendokrinen Tumorerkrankungen (NET) des Duodenums und des Pankreas zu nennen. Die NET werden hier unter den benignen Tumorerkrankungen aufgeführt. Alle Unterarten der NET können aber auch potentiell maligne entarten (Klöppel 2003). Diese Tumoren entstehen aus dem diffusen endokrinen System (DES). So kann es neben der Sekretion von neuroendokrinen Marker wie Synaptophysin und Chromgranin A auch zu einer Überproduktion eines spezifischen Hormons kommen. Es gibt auch Tumoren die hormonell inaktiv sind. NET werden durch die WHO-Klassifikation anhand ihrer Differenzierung in neuroendokrine Tumoren (Grading G1 und G2) oder neuroendokrine Karzinome (Grading G3) eingeteilt, des Weiteren können sie anhand der TMN-Klassifikation eingeteilt werden. Die Bezeichnung folgt meist dem übersezernierten Hormon, zum Beispiel Insulinom, Gastrinom, et cetera. Je nach Funktion des Hormones kommt es neben den allgemeinen Symptomen duodenaler Tumoren bei Hypersekretion zu Hypoglykämie bei Insulin, Diabetes mellitus bei Glukagon und Somatostatin oder zu Durchfällen und Flush bei Serotonin beziehungsweise Ulzera und Diarrhö bei Gastrin (Holzer 2014).

Die Symptome der gutartigen Duodenumstumoren sind eher unspezifisch. Oftmals werden sie per Zufallsbefund entdeckt, sie rufen aber zum Teil Blutungen bis hin zu Anämie, abdominelle Schmerzen oder allgemeines abdominelles Unwohlsein hervor. Als Therapie ist allgemein in den meisten Fällen eine Entfernung im Gesunden anzustreben. Je nach Lokalisation, Größe und Form können dabei verschiedene chirurgische oder endoskopische Maßnahmen ergriffen werden (Wei et al. 2000; Hu et al. 2005) .

1.2.2 Periampulläres Divertikel

Als Divertikel bezeichnet man nach Ruppin „Ausstülpungen der Mukosa und Submukosa durch Lücken der Muskularis entweder kongenital als Mißbildungen oder erworben als Pulsions- oder Traktionsdivertikel“ (aus Ruppin 2000, S. 653). Die Größe von Divertikeln kann stark variieren, auch können mehrere gleichzeitig auftreten. Festzustellen ist aber, dass der weitaus größere Teil der Divertikel im Laufe des Lebens als erworbene Aussackung entsteht (Demling et. al. 1974).

Im Duodenum sind die meisten Divertikel an der konkaven Seite und damit in der Umgebung der Papille lokalisiert. Oftmals befindet sich die Vater'sche Papille dabei direkt am Divertikelhals, der Wand oder gar dem Grund der Ausstülpung (Ruppin 2000). Das Auffinden, die Untersuchung oder die Kanülierung der Vater'schen Papille im Rahmen einer ÖGD oder ERCP ist bei Vorliegen eines periampullären Divertikeles oft erschwert (Altonbary, Bahgat 2016). Ein solches Divertikel im Bereich der Papille, die zur Durchführung einer ERCP kanüliert ist, ist in Abbildung 7 dargestellt.

Es kann zu Behinderungen des Sekretabflusses kommen, wenn die Öffnung der Papille durch das Divertikel verzogen wird. Liegt die Papille am Boden eines solchen Divertikels sammelt sich der Gallen- und Pankreassaft teilweise erst im Divertikelsack (Demling et al. 1974).

Durch diese Abflussbehinderungen oder Kompression des distalen Choledochusganges kann es durch diese Aussackungen zu Symptomen einer Cholestase oder einer akuten Pankreatitis kommen. Die meisten Divertikel sind aber asymptomatisch und werden als Zufallsbefund in endoskopischen oder röntgenologischen Untersuchungen

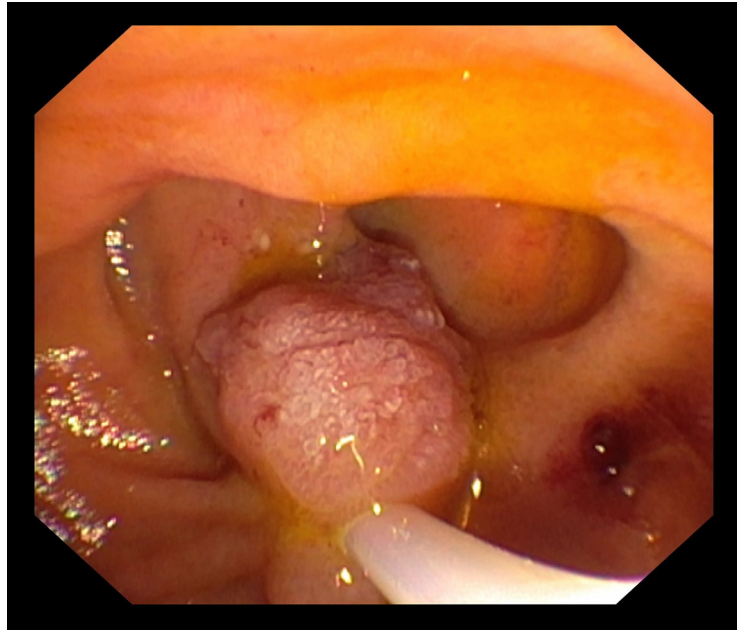


Abbildung 7: Endoskopisches Bild einer Papille mit Adenom und umgebendem Divertikel (Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.)

beschrieben (Ruppin 2000; Altonbary, Bahgat 2016). Abgesehen von den periampullären Divertikeln bereiten sonst nur sehr große Ausstülpungen dyspeptische Beschwerden im Oberbauch, wie Völle- und Druckgefühl. Perforationen oder Blutungen treten kaum auf. Eine Biopsierung sollte nur bei klarer Indikationsstellung erfolgen, da dem Divertikelsack die Muskularis fehlt und so die Gefahr einer Perforation erhöht ist. Sehr selten kann es zu bakteriellen Überwucherungen oder Malassimilationssyndromen kommen (Ruppin 2000).

Therapeutisch bietet sich nur bei großen Divertikeln, die Beschwerden bereiten, eine operative Entfernung an. Bei periampullären Aussackungen kann, wenn Cholestase oder wiederkehrende Pankreasentzündungen Probleme bereiten, eine endoskopische Sphinkterotomie durchgeführt werden (Ruppin 2000).

1.2.3 Blutungen

Blutungen des oberen GI-Traktes sind nicht selten. Ihre Inzidenz beträgt über 100 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Sie machen über 85% aller gastrointestinalen Blutungen aus. Ursachen sind unter anderem Ulzera, Erosionen und Entzündungen, Varizen im Ösophagus und Magenfundus, sowie Tumoren. Die Symptome haben dabei eine Spannweite von einer Blutungsanämie bis hin zum hypovolämischen Schock mit ausgeprägter Schocksymptomatik, Blutdruckabfall und beschleunigtem Puls. Dies ist abhängig von der Menge des Blutverlustes. Sichtbare Zeichen bei der oberen GI-Blutung sind Bluterbrechen oder Teerstuhl.

Allgemein ist die häufigste Ursache für eine obere GI-Blutung ein Ulcus, meist im Duodenum, aber auch Magen- oder ösophageale Ulcera, dicht gefolgt von vaskulären

Anomalien und Entzündungen, wie zum Beispiel Gastritis, sowie malignen Geschehen im Gastrointestinal-Trakt (Minakari et al. 2017).

Auch bei endoskopischen Eingriffen im oberen Verdauungstrakt, etwa bei einer Polypentfernung oder Sphinkterotomie, kann es bei Komplikationen zu Blutungen kommen.

Da auf die Polypentfernung oben bereits eingegangen wurde, soll hier noch die endoskopischer Sphinkterotomie beschrieben werden.

Bei dieser Papillotomie (EPT) handelt es sich um einen Einschnitt der Papille und damit des M. sphincter Oddi von circa 10 bis 15 Millimetern, welcher bei 11 Uhr durchgeführt wird, um Gefäßverletzungen möglichst zu vermeiden. Es gibt viele Indikationen zur Durchführung einer Papillotomie. Beispielhaft sind hier zu nennen: Papillentumoren oder -stenosen, Choledocholithiasis, Cholangitis, Pankreaskopftumoren oder chronische Pankreatitis. Auch im Rahmen einer ERCP kann eine Papillotomie notwendig werden (Dagradi 1986; Classen, Born 2000).

Zu den postoperativen Komplikationen zählen Pankreatitis und ein relativ hohes Blutungsrisiko. Die Inzidenz wird mit 2,5 bis 5% angegeben, das Mortalitätsrisiko liegt bei circa 0,3%. Es kann sowohl sofort nach dem Eingriff zu einer Blutung kommen. Seltenere treten Blutungen um einige Stunden oder gar Tage verzögert auf (Cotton et al. 1991). Aufgrund des fehlenden Interventionsbedarfs fließen selbstlimitierende Blutungen nach Eröffnung der Papille nicht in die Risikoberechnung, auch wenn sie häufig auftreten (Classen, Born 2000).

Aufgrund der Lokalisation der Blutung direkt an der Papilla duodeni major ist zur Einschätzung des Schweregrades, sowie der Planung und Durchführung einer möglichen endoskopischen Intervention eine genaue Sicht auf die Papille unerlässlich. Deutlich wird dies in Abbildung 8. Bei diesem endoskopischen Bild einer Blutung an der Papille ist erkennbar, wie schlecht die Übersicht über die periampulläre Region wird, wenn es dort zu einer starken Blutung kommt.

Zu den therapeutischen Möglichkeiten der Blutstillung zählen ähnliche Interventionen wie bei anderen Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt. Zum einen sollten Kreislaufüberwachung und -stabilisierung sowie Volumensubstitution zu den ersten Maßnahmen zählen. Des Weiteren besteht die Möglichkeit der endoskopischen Intervention, zum Beispiel durch ein submuköses Unterspritzen der Läsion mittels Adrenalinlösung, welche durch die Gefäßverengung zu einem Sistieren der Blutung führt. Eine Alternative ist es die Blutung mittels Elektrokoagulation oder Argon-Plasma-Laser zu behandeln. Allerdings weisen beide Methoden - mit circa 25% - eine sehr hohe Rate an erneuten Blutungen auf. Abbildung 9 zeigt das endoskopische Bild einer Papille nach Versorgung der Blutung mittels Adrenalinunterspritzung und Koagulation mit Argonplasma.

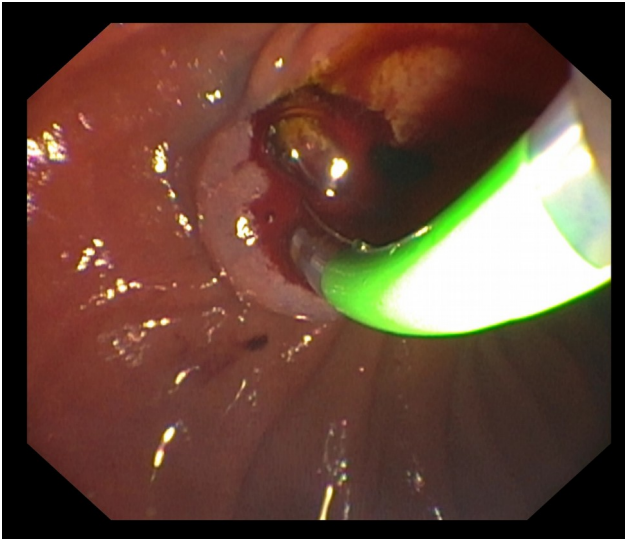


Abbildung 8: Endoskopische Papillotomie mit Blutung (Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.)

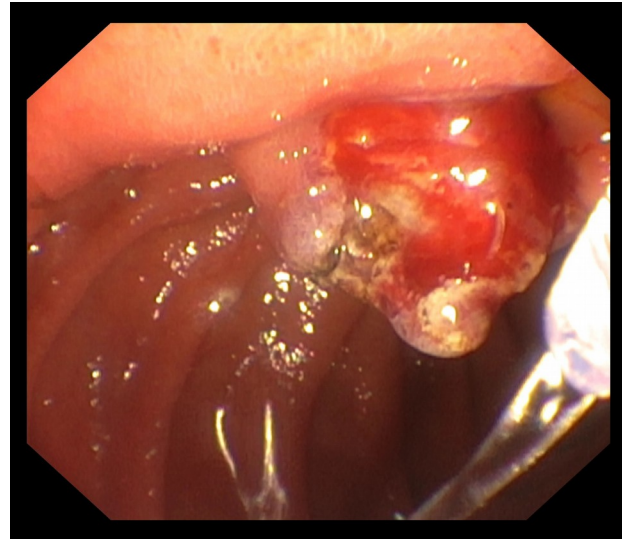


Abbildung 9: Blutung nach Adrenalinunterspritzung und Koagulation (Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.)

Zusätzlich besteht die Möglichkeit der Applikation eines Hämoclips, welche besonders bei Blutungen entlang der Inzision der EPT sehr effektiv ist. Auch die Tamponade der Blutung mittels eines Ballons kann hilfreich sein, da manche Blutungen auch spontan nach geringer Zeit sistieren. Aufgrund der Invasivität und Risiken sollten chirurgische Verfahren zur Blutstillung dagegen nur als Ultima Ratio angewendet werden (Cotton et al. 1991; Liu et al. 2015) .

1.2.4 Formanomalien: Gemeinsam dilatierter Pankreas- und Gallengang

Sowohl der Pankreas- als auch der Gallengang haben einen physiologischen Durchmesser von circa 4mm. Durch verschiedene Ursachen kann es zu einer gemeinsamen Erweiterung der Gänge über diesen Wert hinaus kommen, der in der Literatur als *double duct sign* bezeichnet wird. Die Ursache liegt häufig in einer höher gelegenen Stenose, Striktur oder allgemein Obstruktion der Gänge. Oft wird das *double duct sign* als Hinweis für ein malignes Geschehen im Pankreas gewertet und tatsächlich findet sich bei bis zu 85% der Fälle, die eine Dilatation in Verbindung mit einem Ikterus oder einer auffälligen Bildgebung des Pankreas aufweisen, ein bösartiger Tumor, meist im Pankreaskopf. Ohne das Auftreten eines parallelen Ikterus ist ein maligner Tumor weitaus unwahrscheinlicher. Nur 6% der Fälle zeigen eine maligne Entartung im Pankreas. Gutartige Ursachen dagegen können unter anderem Gallensteine, eine Fehlfunktion des M. sphincter Oddi oder eine retroperitoneale Fibrose sein (Oterdoom et al. 2013).

Diese Erweiterung fällt oftmals im Rahmen einer ERCP auf. Meist reicht aber diese zur genauen diagnostischen Abklärung nicht aus, sodass weitere Untersuchungen wie CT, MRCP oder EUS durchgeführt werden sollten (Plumley et al. 1982; Oterdoom et al. 2013).

1.2.5 Gutartige Papillenstenosen

Prozesse, die die Durchlässigkeit der Papille beeinträchtigen können und als häufigere Ursache zu Stenosen der Gallenwege und Papille führen, sind zum einen maligne Tumoren, vor allem Pankreaskopftumoren, aber auch andere Entitäten. Andererseits gibt es auch gutartige Stenosen. Endoskopisch fallen diese oftmals durch eine ins Duodenallumen ragende Papillenöffnung auf. Oftmals wird zur Diagnostik sowie Therapie von Papillenstenosen eine endoskopische Untersuchung mit anschließender ERCP durchgeführt. In Abbildung 10 ist der Befund einer ERCP-Untersuchung bei langstreckiger Stenose des Ductus choledochus bis hin zur Papillenmündung zu sehen. Ebenso fallen die vor der Stenose gestauten Gallenwege auf, welche durch den behinderten Sekretabfluss entstehen.



Abbildung 10: ERCP-Bild einer langstreckigen Gallengangstenose (Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.)

Allgemein lassen sich zwei pathologische Vorgänge unterscheiden, die zu einer Stenose führen können: Zum einen durch eine akute oder chronische Entzündung im Bereich der Papilla Vateri, welches zu einem Ödem und Lymphozyteninfiltration führt; zum anderen eine Dysfunktion beziehungsweise ein Spasmus des M. sphincter Oddi (Guelrud 1988).

Alle Sphinkteranteile können von der Stenose betroffen sein, auch in Kombinationen, zum Beispiel in Form einer Y-Stenose, wenn alle drei Sphinkter gleichzeitig betroffen sind (Hess 1986 b).

Die gutartigen Papillenstenosen kann man in primäre und sekundäre Stenosen unterteilen.

Primäre Stenosen entstehen durch eine Erkrankung der Papille, also bei steinfreien Gallenwegen. Hierbei handelt es sich um eine Alterserkrankung, die durch degenerative Prozesse, wie zum Beispiel Adenomyomatose ausgelöst wird. Die Symptome sind abhängig vom Grad der Stenose, es werden aber Ikterus, Koliken, cholangitische Fieberschübe und sogar akute Pankreatiden beschrieben. Wichtig ist, dass diese Symptome in Kombination mit einer gesunden, elastischen und steinfreien Gallenblase

auftreten. Sie sind viel seltener als sekundäre und machen nur circa 5% der Papillenstenosen aus (Hess 1986 b).

Sekundäre Stenosen dagegen entstehen zusammen mit einem Steinleiden der Gallenblase und/oder der Gallenwege. Ursache hierfür ist der ständige Reiz eines Fremdkörpers im Choledochus oder die Passage des Steines in das Duodenum. Die Symptome entsprechen denen der primären Stenose. Allerdings kann es vorkommen, dass eine sekundäre Papillenstenose den Durchtritt eines Steins ins Duodenum verhindert oder erschwert. Im Gegensatz zur primären Form lässt sich hier fast immer ein erweiterter Choledochusgang finden (Hess 1986 b; Guelrud 1988).

Therapeutisch lässt sich eine Dysfunktion des Schließmuskels Oddi teilweise medikamentös behandeln. Bei den meisten anderen Stenosen stehen endoskopische Verfahren, wie eine Ballondilatation, eine Stenteinlage (wie in Abbildung 11 zu sehen) oder eine Papillotomie zur Verfügung. Chirurgische Verfahren wurden dagegen immer mehr durch die guten Erfolge der endoskopischen Therapie abgelöst (Guelrud 1988).

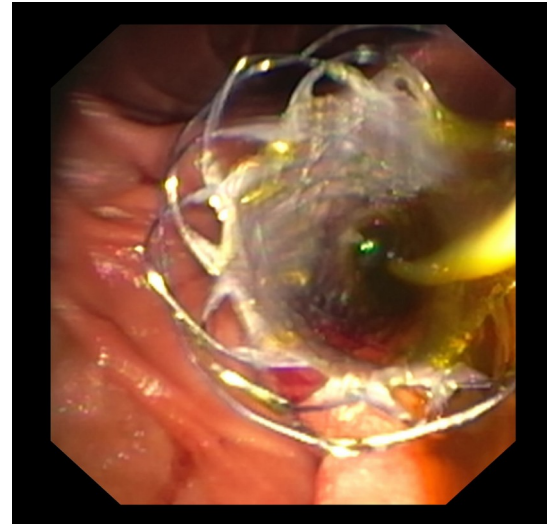


Abbildung 11: Endoskopisches Bild der Versorgung einer Papillenstenose mittels Metallstent (Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.)

1.2.6 Pathologien des Pankreas

Die Papille Vateri entspricht der Mündung sowohl des Gallen- als auch des Pankreasganges in das Lumen des Duodenums. Daraus ergibt sich, dass sowohl Erkrankungen der Gallenwege als auch des Pankreas Veränderungen der Majorpapille verursachen. Andererseits kann aber auch die Papille Auslöser von Erkrankungen des Pankreas sein.

1.2.6.1 Fischmaul-Aspekt der Papille bei IPMN

Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN) gelten als anerkannte Präkanzerosen des invasiven Pankreaskarzinoms (Bruns et al. 2010). Es handelt sich um eine papillär-wachsende Dysplasie des muzin-produzierenden Zylinderepithels der Pankreasgänge. Die Dysplasie kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein, vom Adenom bis hin zu einer hochgradigen Dysplasie und Karzinom. Auch können sich verschiedene Entartungsstadien in einem Tumor zeigen (Sugiyama et al. 2008).

Unterschieden werden kann zwischen einem *main duct* (MD)-IPMN und *branch duct* (BD)-IPMN. Bei dem Auftreten im Ductus wirsungianus (main duct) zeigt sich immer eine Dilatation dessen. Außerdem wurde hier ein weitaus höheres malignes Potential mit bis zu

70% bei chirurgischen Fällen beschrieben. BD-IPMN dagegen sind oft benigne und mit einer besseren Prognose verbunden (Sugiyama et al. 2008).

Dieser Tumor betrifft in circa zwei Drittel der Fälle Männer zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (Suzuki et al. 2004). Oftmals haben die Patienten eine lange Krankengeschichte mit rezidivierenden Pankreatitiden oder allgemein Symptomen hinter sich, die durch die Verlegung des Pankreasganges durch Muzin zustandekommen. Hierbei kann es zu Ikterus, Diabetes, Gewichtsverlust oder Abdominal- beziehungsweise Rückenschmerzen kommen. Nicht alle muzinösen Neoplasien müssen symptomatisch werden. Asymptomatische fallen meist durch Bildgebung oder Untersuchungen im Rahmen anderer Erkrankungen auf (Sugiyama et al. 2008).

Entscheidend bei der Diagnose ist die Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen, um eine optimale Therapie zu ermöglichen. Die wichtigsten Kriterien zur Feststellung der Malignität sind Diabetes mellitus, der Ausfluss von Muzin aus einer erweiterten Papille (Fischmaul-Aspekt der Papille), MD-IPMN, der Durchmesser des Tumors und die Größe der Knoten in der Wand der Gänge, sowie die Weite des dilatierten Hauptgangs (Yamaguchi, Tanaka 1991). Hierzu stehen verschiedene Untersuchungsmodalitäten zur Verfügung. Zu Beginn der Diagnostik werden teils Ultraschall- und Abdomen-CT-Untersuchungen gemacht oder es fallen im Rahmen dieser abklärungsbedürftige Befunde auf. Mit diesen Methoden kann aber meist keine genaue Aussage über den Befund gemacht werden, weshalb weitere Techniken nötig sind. Mittels einer endoskopischen Ultraschalluntersuchung (EUS) und einer MRCP können Größe und Ausdehnung sowie Knoten in der Wand des Ganges besser beurteilt werden. Eine ERCP kann intraduktales Muzin, aber auch Muzinausfluss aus der Papille darstellen und so mitunter Aufschluss über die Malignität geben (Sugiyama et al. 2008).

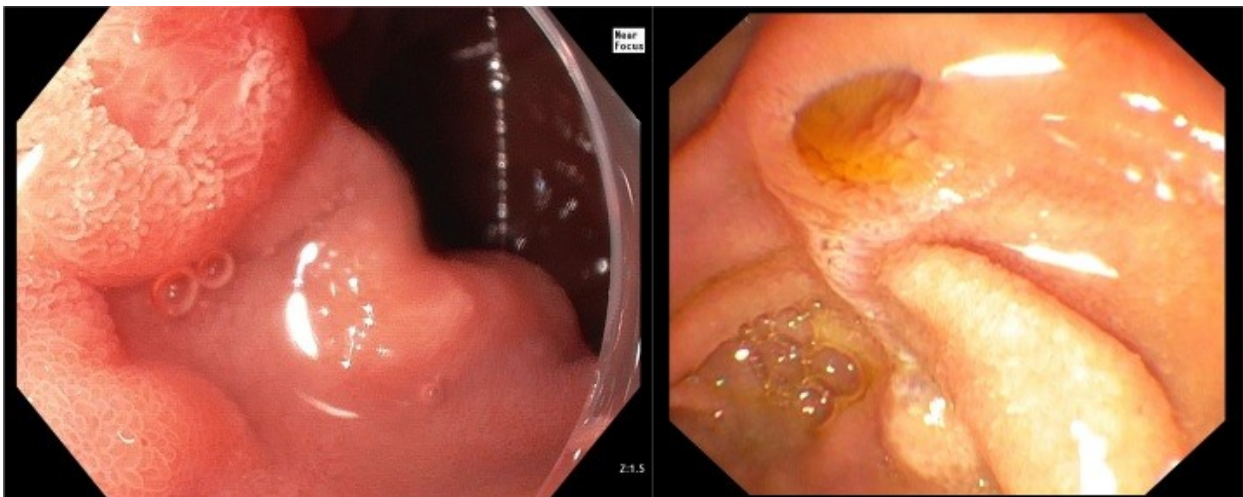


Abbildung 12: Endoskopisches Bild einer fish mouth-Papille (rechts: kappen-assiiert, links: Seitblickduodenoskopie) (Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.)

Die Papilla Vateri spielt also bei der Diagnostik einer IPMN eine entscheidende Rolle. Zum einen kann ein auffallend klaffender Aspekt bei einer Routine ÖGD zur Diagnose eines asymptomatischen IPMN führen, zum anderen kann die Beurteilung der Papille einen wichtigen Hinweis auf die Malignität des Tumors liefern. Dieser klaffende, sogenannte Fischmaul-Aspekt der Papille ist auf den endoskopischen Bildern in Abbildung 12 zu erkennen.

Die Therapie richtet sich wie oben beschrieben nach der zu erwartenden Malignität. Bei Verdacht auf eine bösartige Läsion steht meist nur die chirurgische Entfernung zur Wahl. Bei den oft gutartigen BD-IPMN kann man dagegen teilweise auf eine Entfernung verzichten und den Tumor mit regelmäßigen Untersuchungen innerhalb von 3 bis 9 Monaten mittels CT oder MRT kontrollieren.

Die Prognose der IPMN ist gut. Für nicht-invasive Läsionen ergibt sich ein 5-Jahres-Überleben nach operativer Therapie von fast 100%, für invasive Karzinom liegt es bei circa 60% (Sugiyama et al. 2008; Grützmann et al. 2011).

1.2.6.2 Akute rezidivierende Pankreatitiden

Die akute Entzündung der Bauchspeicheldrüse hat verschiedene mögliche Ursachen. Sie kann durch eine Verlegung des Abflusses entstehen. Zu nennen ist hierbei die akute biliäre Form der Pankreatitis, welche durch Gallenwegserkrankungen, wie Cholelithiasis, ausgelöst wird. Diese Ätiologie besteht in ungefähr 40% aller akuten Pankreatitiden und zählt somit zu der häufigsten. Abgesehen von Gallensteinen, die den Papillenausfluss blockieren, kann wie in Cirenei et al. (1986) beschrieben „Jede Papillenstenose [...] sich auf den Pankreasgang auswirken [...] und dadurch rezidivierende akute Pankreatiden hervorrufen“. Dazu zählen, neben der sowohl primären als auch sekundären Papillenstenose, Tumoren der Papille und des Pankreaskopfes oder in seltenen Fällen ein Parasitenbefall der Papille. Eine weitere häufige Ursache einer akuten Pankreatitis ist in circa 35% der Fälle der Alkoholabusus, seltener auch Medikamente. Zu den anderen Ursachen gehören Erkrankungen des Duodenums, zum Beispiel parapapilläre Duodenaldivertikel oder penetrierende Ulcera duodeni. Außerdem stellt die akute Pankreatitis eine Komplikation nach ERCP oder Abdominaloperationen dar. Weitere seltene Ätiologien wie Virusinfektionen, hereditäre Formen, Bauchtrauma, Pankreas divisum und viele mehr sollen hier nicht weiter ausgeführt werden (Quinlan 2014; Cirenei et al. 1986).

Das Auftreten einer akuten Pankreatitis ist bei etwa 10 von 100.000 Personen pro Jahr in Industrienationen zu erwarten. Abhängig von der Ätiologie ist eine Entzündung nach erhöhtem Alkoholkonsum vermehrt bei Männern zu beobachten, ein Auftreten durch ein Gallensteinleiden dagegen häufiger bei Frauen (Niederau 2000).

Symptomatisch äußert sich die akute Pankreatitis am häufigsten durch gürtelförmigen Oberbauchschmerzen als Leitsymptom, außerdem können Übelkeit und Erbrechen,

Meteorismus, Aszites sowie Fieber und Ikterus auftreten. Auch Hypotonie bis hin zu Schockanzeichen sind möglich.

Es gibt einerseits die Möglichkeit der konservativen Therapie mit meist intravenöser Volumentherapie und Analgetikagabe nach Bedarf. Dabei muss eine engmaschige Überwachung des Patienten, Erhebung der Kreislaufparameter und Laborkontrolle der pankreasrelevanten Werte erfolgen. Mit oraler Nahrungsaufnahme sollte möglichst früh begonnen werden. Eine Antibiotikatherapie ist bei einer biliären Ätiologie, infizierten Pseudozyten und Abszessen indiziert. Andererseits gibt es die Möglichkeit der minimalinvasiven Therapie, der sogenannten Nekrosektomie, bei schwerer Pankreatitis und infizierten Nekrosen (Quinlan 2014).

Bei einer biliären Genese, also dem Nachweis einer Choldocholithiasis im sonographischen Befund in Kombination mit den im Serum ansteigenden Cholestase-Parametern, ist eine ERCP mit Papillotomie indiziert. Die chirurgische Therapie ist nach Versagen der minimal invasiven Eingriffe anzustreben und besteht aus einer laparoskopisch assistierten Nekrosektomie und Lavage-Verfahren (Niederau 2000; Quinlan 2014).

Durch die oben beschriebenen Entstehungsmechanismen zeigt sich, wieso vor allem bei rezidivierenden Pankreatiden eine genaue Untersuchung der Papille angestrebt werden sollte. Ein pathologisches Geschehen der Majorpapille könnte zum Beispiel Fälle erklären, bei denen es trotz einer Entfernung der Gallenblase zu rezidivierenden Entzündungen kommt (Cirenei et al.1986).

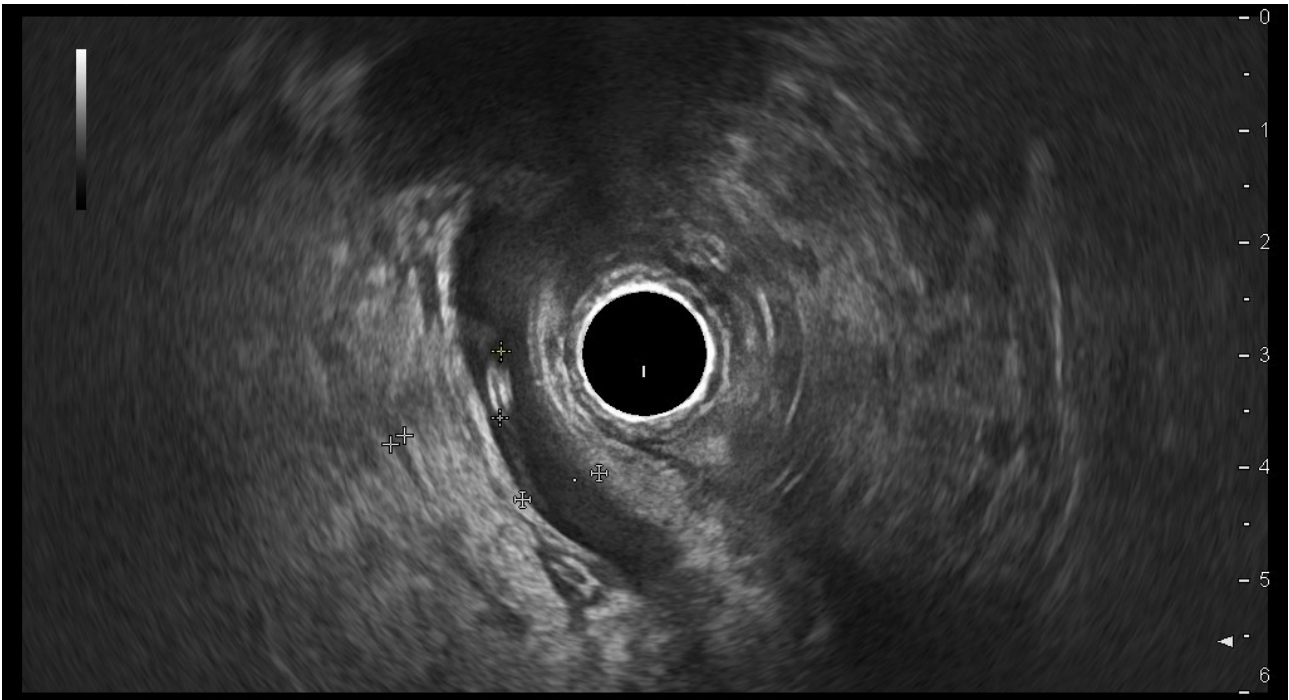


Abbildung 13: Endosonographische Darstellung eines Steins im Ductus choledochus (Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.)

1.2.7 Impaktierter Gallenstein

In Abbildung 13 ist ein Gallenstein durch eine Endosonographie im Ductus choledochus dargestellt. Dieser wird in der Regel den Gallengang weiter passieren und letztendlich über die Papille in den Dünndarm gelangen, um ausgeschieden werden zu können. Es ist aber möglich, dass sich Gallensteine auf ihrem Weg durch das Gallengangssystem in den Dünndarm verkeilen und so zu einer Stenose der Ausführungsgänge führen. Auch die Papille stellt für den Abgang von Gallensteinen ein Hindernis dar (Joo et al. 2010; Takano et al. 2016).

In der Studie von Joo et al. kam es bei 46 von 693 Patienten mit Gallensteinleiden zu einer Impaktierung des Steins in der Papille. Dies zeigte sich in der ERCP beziehungsweise der Seitblick-Duodenoskopie durch eine ödematös geschwollene Papille, einen sichtbaren Stein in der Papillenöffnung und/oder Steine bei der Eröffnung der Papille mittels einer Sphinkterektomie. Vor allem bei jungen Patienten kann es zu einer Papillitis kommen, welche durch Erosionen oder hämorrhagische Veränderungen auf der Papille erkennbar ist (Joo et al. 2010).

Um Komplikationen, wie eine Cholangitis oder akute Pankreatitis zu verhindern und den Fluss von Gallen- und Pankreassaft sicherzustellen, sollte eine Therapie rasch erfolgen. Oftmals kann eine endoskopische Intervention im Rahmen einer ERCP ausreichen. Ein Befund einer ERCP ist in Abbildung 14 dargestellt.

Durch Kontrastmittelaussparungen zeigen sich hier multiple Steine im Gallengang, welche durch verschiedene Techniken während der ERCP entfernt werden. Hierbei kann zum Beispiel eine *Needle Knife* Papillotomie durchgeführt werden. Bei hohem Blutungsrisiko bietet sich auch eine Kanulierung der Papille zum Abfluss der Verdauungssekrete an (Joo et al. 2010; Stefanidis et al. 2012; Takano et al. 2016).



Abbildung 14: ERCP-Darstellung multipler Gallensteine im Ductus choledochus (Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.)

1.2.8 Andere Indikationen zur Untersuchung

Neben den oben aufgeführten Krankheitsbildern gibt es aber durchaus noch weitere Gründe, die eine Untersuchung speziell der Papilla major notwendig machen.

Wie aus der Tabelle 1 ablesbar ist, zählt dazu die Untersuchung von Hochrisikopatienten. Diese sind neben Patienten mit der Diagnose eines Polyposis-Syndroms, auch solche, die bereits einen Tumor an der Papilla Vateri hatten, der entfernt wurde. In diesem Fall ist eine Beurteilung der Papille ein wichtiger Bestandteil der Nachsorge.

Auch verdächtige Läsionen, die während einer Untersuchung zufällig gefunden worden sind, bedürfen oftmals weiterer Abklärung oder Kontrolle der Papillenregion.

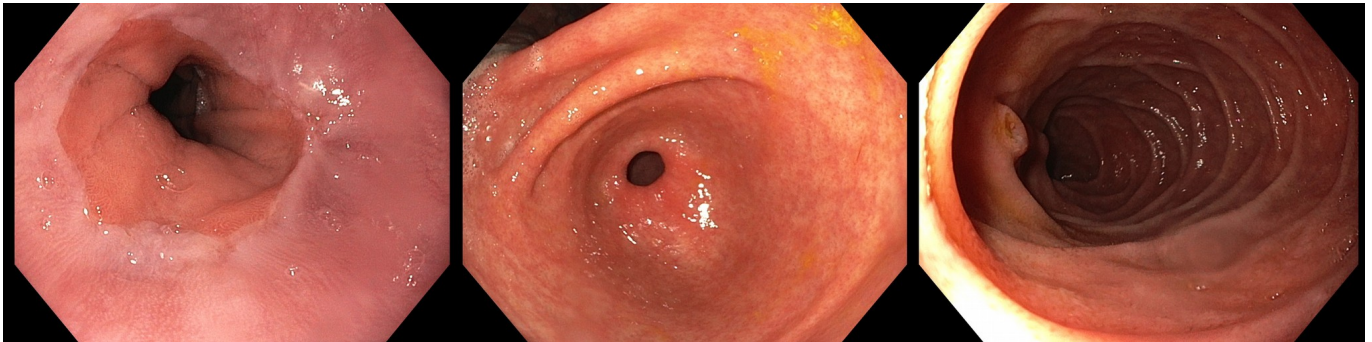
2 Untersuchungsmethoden der Papilla Vateri

Nach der Beschreibung der Indikationen, die eine spezielle Untersuchung der Majorpapille notwendig machen, wird im Weiteren die Durchführung der verschiedenen Untersuchungen der Papilla Vateri dargestellt.

2.1 Ösophagogastroduodenoskopie

Die Papilla duodeni major liegt ungefähr 8 bis 10 cm aboral des Pylorus an der mediolateralen Wand des Duodenum descendens. Bei einer Routine-

Ösophagogastroduodenoskopie wird der obere GI-Trakt bis zum Duodenum descendens untersucht, das heißt auch die Papille wird bei einer ÖGD erreicht und sollte mit untersucht werden können.



*Abbildung 15: Kardie mit Z-Linie (ÖDG)
(Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.)*

*Abbildung 16: Magenantrum mit Pylorus (ÖGD)
(Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.)*

*Abbildung 17: Duodenum Pars descendens mit Papille und Kerckringfalten (ÖGD)
(Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.)*

Dabei gelangt man nach der Intubation des Ösophagus und dessen Passage in den Magen. Abbildung 15 zeigt ein endoskopisches Bild des gastro-ösophagealen Übergangs mit Z-Linie. Überschüssige Sekrete oder Nahrungsreste sollten wegen der Aspirationsgefahr und zur Untersuchung des Magens abgesaugt werden. Im Bereich des Magenanspruchs, circa drei Zentimeter aboral der Angulusfalte, kann hier der Pylorus (Abbildung 16) aufgefunden werden. Dieser muss zur Passage in den Dünndarm durchquert werden. Aufgrund der Verletzungsgefahr darf hierbei nicht zu viel Druck ausgeübt werden. Nach Durchquerung des Pylorus kann der Bulbus duodeni und weiter aboral davon der Pars descendens des Duodenums untersucht werden. Da dieser Abschnitt des Darms retroperitoneal liegt, ist eine Drehung des Endoskops nach unten und rechts nötig. Im Pars descendens imponieren sogenannte Kerckringfalten (Abbildung 17) das endoskopische Bild, die quer zum Lumen verlaufen. Die Duodenalschleimhaut kann vor allem mit Hilfe von Bildvergrößerungen genauer untersucht werden. Die Darmzotten sollten dabei gut sichtbar sein und mit beurteilt werden, da eine Atrophie auf verschiedene Erkrankungen, wie zum Beispiel Zöliakie, schließen lässt. Die Lokalisation der Papille kann mit der prograden Optik einige Schwierigkeiten bereiten. Meist ist der intramural verlaufende Ductus choledochus sowie die Plica longitudinalis, die unter der Majorpapille verläuft, erkennbar. Die Papilla duodeni major an sich ist vor allem gut erkennbar, wenn sie in das Lumen hineinragt (Silverstein, Tytgat 1999).

Indikationen zur Durchführung einer ÖGD sind Symptome und Erkrankungen der Speiseröhre und des Magens. Dazu zählen Ösophagusvarizen, Soor-Ösophagitis, Motilitätsstörungen der Speiseröhre, refluxassoziierte Beschwerden oder Hiatushernien, um nur einige wenige im Bereich des Ösophagus zu nennen. Im Magen sind unter

anderem Gastritiden, Ulzera, Blutungen, Magenpolypen, Stenosen oder auch Tumoren Beispiele. Im Duodenum gibt es abgesehen von den genannten Indikationen weitere, wie unter anderem Malabsorption, Polypen oder Tumoren sowie Vorsorgeuntersuchungen.

Demnach ist die Ösophagogastroduodenoskopie eine Untersuchung, die häufig durchgeführt wird und welche nur wenige Kontraindikationen aufweist. Dazu zählen vor allem die fehlende Einwilligung des Patienten oder multimorbide Patienten, bei welchen kritische Zustände aufgrund der Herz-, Lungen- oder Nierenfunktion nicht auszuschließen sind. Bei dieser Untersuchung ist im Gegensatz zur Koloskopie keine langwierige Vorbereitung nötig. Die Patienten müssen lediglich nüchtern zur Untersuchung erscheinen, um eine adäquate Sicht zu gewährleisten und die Aspirationsgefahr zu minimieren. Oftmals wird die Untersuchung unter leichter Sedierung durchgeführt, meist unter Gabe von Midazolam oder Propofol. Dies vereinfacht für die Patienten und Untersucher das Verfahren. Sollte dies nicht gewünscht sein oder Kontraindikationen vorliegen, erfolgt meist eine Lokalanästhesie des Rachens, um den Würgereiz etwas zu unterdrücken.

Bei der Untersuchung mittels eines Gastroskops hat man die Möglichkeit einer interventionellen Behandlung durch den Arbeitskanal des Gerätes, wie zum Beispiel Blutstillung durch Unterspritzung, Mukosaresektion, Polypentfernung oder Probenentnahme mittels einer Biopsiezange. Weitere technische Möglichkeiten des Gerätes bestehen in der Insufflation von CO₂ sowie der Absaugung von Spülflüssigkeit oder Speise- beziehungsweise Sekretresten im Lumen. Zur verbesserten Diagnostik können bestimmte Farbspektren während der Untersuchung angewandt werden, sogenanntes *Narrow Band Imaging* (NBI), oder die Bilder nach Aufnahme bearbeitet werden, wie mit *i-scan* und *Fuji Intelligent Chromo Endoscopy* (FICE). Dadurch können Schleimhautoberfläche und kapillare Gefäße beurteilt werden. Neben der Möglichkeit mithilfe des Lichts oder durch Postprozessierung des Bildes einen diagnostischen Vorteil zu erlangen, gibt es auch das Verfahren der Chromoendoskopie. Hierbei werden Farbstoffe auf die Schleimhaut aufgebracht, welche entweder resorbiert werden (wie unter anderem Lugol'sche Lösung) oder zu einer Kontrastverstärkung führen (wie zum Beispiel Indigokarmin). Diese Technik soll vor allem Neoplasien und Präkanzerosen der Speiseröhre und des Magens deutlich machen (Hünerbein et al. 2007).

2.2 Seitblick-Duodenoskopie

Um eine ausreichende Übersicht über die Papille und peripapilläre Region zu bekommen, ist eine Seitblick-Duodenoskopie nötig (Hew et al. 2011; Chathadi et al. 2015; Abdelhafez et al. 2017).

Endoskope mit einer seitlichen oder axialen Kamerasicht werden deshalb als Goldstandarduntersuchung für fraglich pathologische Geschehen an der Papille verwendet. Ebenso werden wie sie für ERCP-Untersuchungen gebraucht, bei der eine Intubation der Papilla Vateri notwendig ist, um Gallen- und/oder Pankreasgang zu beurteilen. In Abbildung 18 ist die endoskopische Aufnahme einer Papilla duodeni major mittels Seitblickoptik zu sehen.

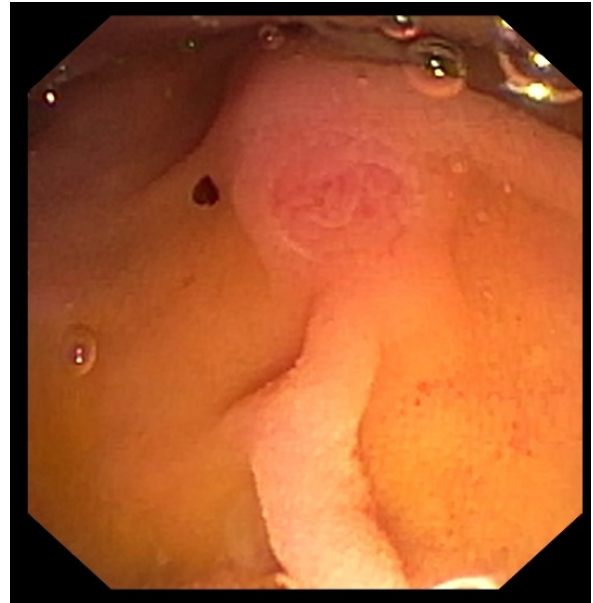


Abbildung 18: Darstellung einer Papilla VATERI mittels Seitblick-Duodenoskop (Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.)

Ein Problem dieser Untersuchungsmethode ist, dass diese Technik nicht überall, sondern meist nur in größeren Zentren, die auch ERCP-Untersuchungen anbieten, verfügbar ist. Des Weiteren braucht es mehr Erfahrung, um mit diesen Geräten umzugehen und gute Untersuchungsergebnisse erzielen zu können. Die Übersicht über den restlichen oberen GI-Trakt ist mit einem Seitblick-Gerät schlechter im Vergleich zu einem progradem Endoskop, sodass teilweise beide Untersuchungsmethoden angewendet werden müssen. Außerdem ist bei der Seitblick-Duodenoskopie mit einer höheren Rate an Komplikationen zu rechnen. Ein weiterer Nachteil ist, dass bei einer Standard-ÖGD Geräte mit einer besseren Bildauflösung und -qualität benutzt werden als sie Duodenoskope erreichen können (Sieg et al. 2001; Choi et al. 2013; Abdelhafez et al. 2017).

Eine komplikationslose Untersuchung mittels eines Seitblick-Duodenoskops beginnt mit der Intubation des Ösophagus. Schon hierbei muss mit größerer Vorsicht als bei der klassischen ÖGD vorgegangen werden, da die Sicht durch die Seitblickoptik eingeschränkt ist. Kommt es beim Vorschub des Endoskops zu Widerstand, müssen die Ursachen dessen geklärt werden, da bei unkontrolliertem Vorschub eine hohe Perforationsgefahr besteht. Normalerweise sollte das Endoskop ohne Widerstand in den Magen vorgeschoben werden können, der durch das Zylinderepithel und die Magenfalten auch mit einer Seitblickoptik gut zu identifizieren ist. Im Magen sollte ein Absaugen des Magensaftes erfolgen, um die Aspirationsgefahr zu verringern. Ebenso wie die Ösophaguspassage muss auch die Pyloruspassage blind erfolgen, kann aber von erfahrenen Untersuchern durch ein Nachlassen des Widerstandes sicher erfüllt werden. Im Duodenum muss die Sicht auf die Papilla duodeni major durch mehrere Manöver ideal eingestellt werden, um eine zufriedenstellende Untersuchung und gegebenenfalls nötige Interventionen (beziehungsweise eine Kanülierung für eine ERCP-Untersuchung) durchführen zu können. Die relativ konstanten Schleimhautfalten in der Umgebung der Papille können beim Auffinden dieser helfen und auch der Austritt von Gallensekret kann

wegweisend sein. Analog zum progradem Endoskop können bei der Seitblickoptik durch einen Kanal Instrumente zur Intervention eingebracht werden.

Für eine ERCP-Untersuchung wird nach Auffinden der Papille, wie oben beschrieben, eine Kanüle in diese eingebracht und die Gallen- und Pankreasgänge mittels Kontrastmitteleinspritzung und einer Röntgendurchleuchtung dargestellt.

Die Indikationen für eine solche Untersuchung wurden bereits beschrieben. Eine ERCP-Untersuchung ist außerdem bei Verdacht auf pathologische Geschehen an den Gallen- und Pankreasgängen indiziert, wie unter anderem Cholangitis, cholangiozelluläres Karzinom oder Pankreastumoren. Zu den Kontraindikationen zählen die allgemeinen für eine endoskopische Intervention, Gerinnungsstörungen und schlechter Allgemeinzustand. Auch Stenosen oder postoperative Veränderungen, die ein Auffinden und Kanülieren der Papille erschweren sowie akute, nicht-biliäre Pankreatitis, die sich durch die Manipulierung an den Pankreasgängen verschlechtern könnte, sind Kontraindikationen. Die Hauptkomplikationen der Untersuchung mittels Seitblick-Duodenoskop sind Verletzungen oder Perforation bei der Passage des GI-Trakts sowie Aspiration von Mageninhalt. Wird neben der Untersuchung mit Seitblickoptik auch eine ERCP durchgeführt, so kann es darüber hinaus zu einer Post-ERCP-Pankreatitis kommen (Inzidenz circa 3-7%) (Faiss et al. 2007).

2.3 Sichtbarkeit der Papille

Oben wurden die beiden Hauptuntersuchungsmodalitäten der Papilla Vateri dargestellt und ihre Indikationen sowie mögliche Komplikationen erläutert. Diese unterscheiden sich in ihrer Sicht auf die Papilla Vateri. Der Unterschied bildet einen entscheidenden Faktor in dieser Studie.

Es wird deutlich, wenn man sich die Lage der Papille sowie den Aufbau der beiden Geräte vor Augen führt.

Die Schwierigkeiten der Darstellung mittels prograder Optik liegen zum großen Teil an der Lage der Papille. Die Papilla Vateri liegt im Pars descendens des Duodenum, eingebettet in der Schleimhaut des Darms und meist umgeben von mehreren Falten. Mit dem progradem Blickwinkel des Gastroskops kann zwar eine gute Übersicht über das Darmlumen und die Schleimhaut gewonnen werden, dies ist schematisch in Abbildung 20 dargestellt. Die genaue Untersuchung der Papille gelingt dagegen häufig weniger gut oder ist nicht durchführbar, da hierfür ein Blick auf die Schleimhaut neben dem Endoskop nötig wäre, wie ihn die Seitblick-Optik bieten kann. Dies veranschaulicht die schematische Darstellung Abbildung 19.

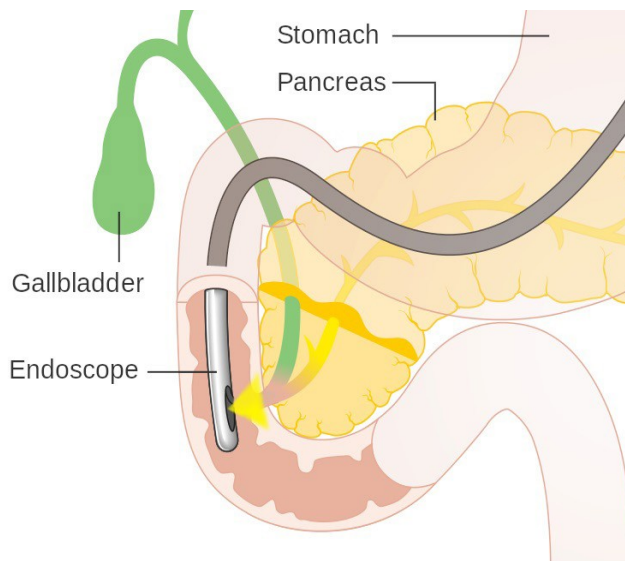


Abbildung 19: Schema der Papillenuntersuchung mittels Seitblick-Optik (bearbeitet nach Cancer Research UK 2014)

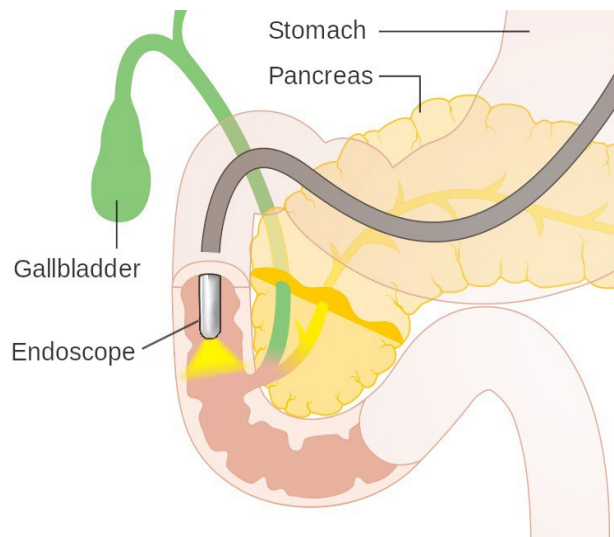


Abbildung 20: Schema der Papillenuntersuchung mittels prograder Optik (bearbeitet nach Cancer Research UK 2014)

Nach einer Studie von Hew et al. (2011) zur Beurteilung, ob eine Routine-Ösophagogastroduodenoskopie ausreicht, um die Papille adäquat untersuchen zu können, konnte sie nur in etwas mehr als der Hälfte der Fälle ganz oder in Teilen dargestellt werden (57,4%). Bei drei Vierteln der derjenigen Patienten, bei denen die Papille nicht auf Anhieb aufgefunden werden konnte, konnte sie durch ein streckendes Manöver des Endoskops im Duodenum doch ganz oder in Teilen beurteilt werden. Durch ein Zurückziehen des Endoskops wird die natürliche „Schlinge“ des Duodenum zum proximalen Teil des Duodenum descendens begradigt. So kommt man auf eine insgesamt Rate von fast 90% des Patientenkollektivs, bei denen zumindest ein Teil der Papilla duodeni major mit einem Standardgastroskop untersucht werden konnte. Eine komplette Beurteilung war allerdings nur bei einem Drittel der Patienten möglich, nach dem begradigenden Manöver bei weiteren 22% des gesamten Patientenpools.

Die Autoren der oben genannten Studie führen an, dass die Region und der papilläre Ausführungsgang bei manchen Erkrankungen vergrößert ist und es so genügt, wenn Teile der Papille gesehen werden können, wie zum Beispiel bei Adenomen. Des Weiteren erläutern sie, dass auch die Erfahrung des Untersuchers mit ERCP eine entscheidende Rolle bei der Untersuchung spielt und sich diese Erfahrung positiv auf die Rate der Detektion der Papille auswirkt (Hew et al. 2011). Eine Erfolgsrate von fast neunzig Prozent, die Papille wenigstens zum Teil beurteilen zu können, ist für Routine-Untersuchungen, bei denen kein pathologisches Geschehen an der Majorpapille erwartet wird, durchaus gut. Dies ist jedoch bei Indikationen, die eine sehr genaue Untersuchung der Papilla duodeni major notwendig machen (siehe Unterpunkt 1.2), nicht ausreichend.

Aus diesen Gründen wird bei Pathologien der Papille oder zur Durchführung einer ERCP meist eine Seitblick-Duodenoskopie vorgezogen, um eine bessere Beurteilung der Papille zu gewährleisten. Damit werden jedoch die Nachteile und Komplikationen, welche diese Untersuchung mit sich bringt, wie oben beschrieben, in Kauf genommen.

2.4 Andere Untersuchungstechniken

Neben den vorgestellten Methoden der ÖGD und Seitblick-Duodenoskopie können auch andere Modalitäten genutzt werden, um die Papilla duodeni zu untersuchen oder durch verschiedene Befunde indirekt Rückschlüsse auf Pathologien der Papille zu ziehen..

Zuerst ist hier die transabdominelle Ultraschalluntersuchung zu nennen. Läsionen der Papille können damit zwar kaum sichtbar gemacht werden, dennoch ist sie aufgrund ihrer weitreichenden Verfügbarkeit und schnellen Durchführbarkeit bei abdominalen Beschwerden immer eine der ersten Untersuchungen. Es können dabei indirekte Hinweise auf ein pathologisches Geschehen der Papille auffallen, wie zum Beispiel ein erweiterter Gallengang.

Um eine Übersicht zu bekommen, wird oft ein abdominelles CT durchgeführt. Auch dabei ist meist eine genaue Beurteilung der Papille nicht möglich. Dennoch kann es teilweise beispielsweise bei der Frage nach malignen Geschehen Informationen über Ausdehnung und Metastasierung geben.

Weitere und invasivere Untersuchungsmethoden sind ein endoskopischer Ultraschall oder ein intraduktaler Ultraschall des Gangsystems hinter der Papille. Hierbei werden das Gewebe um die Papille und Ausführungsgänge dargestellt und so können Aussagen über Art und Ausdehnung des pathologischen Geschehens gegeben werden, insbesondere bei Adenomen der peripapillären Region (Itoh et al. 1997; Chen et al. 2001; Chathadi et al. 2015).

Wie oben beschrieben kann die Untersuchung mittels Seitblick-Duodenoskop ausgeweitet werden und durch eine sogenannte ERCP auch eine Darstellung der Gallen- und Pankreasgänge erfolgen, wobei auch direkt eine Intervention möglich ist, wie zum Beispiel eine Papillotomie oder Steinextraktion. Sollte nur eine diagnostische Darstellung des biliopankreatischen Systems vonnöten sein, bietet sich auch eine MRCP (Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie) an. Mit dieser kann eine nicht invasive Darstellung der Gallen- und Pankreasgänge gelingen und auch die Gabe von Kontrastmitteln ist hierbei obsolet (Faiss et al. 2007). Pathologien der Papille lassen sich dabei in der Regel nur indirekt durch Veränderungen der Gallen- und Pankreaswege nachweisen.

3 Kappen-assistierte Endoskopie

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Studie KAPPA II, die den Einsatz einer kappen-assistierten Endoskopie untersucht. Dabei soll festgestellt werden, ob eine ebenso

zufriedenstellende Darstellung der Papilla Vateri erreicht werden kann, wie mit der Seitblick-Duodenoskopie, dem Goldstandard bei der Untersuchung der Papille, zu erwarten ist.

Der derzeitige Forschungsstand zur kappen-assistierten Endoskopie wird im Folgenden dargestellt.

3.1 Technik

Der Einsatz einer Kappe ist vergleichsweise einfach. Es wird eine durchsichtige Plastikkappe (in den meisten Studien von der Firma Olympus) auf die Spitze des Endoskops gesteckt. Ein Foto der in der Studie verwendeten Kappe zeigt Abbildung 22. Ähnliche Kappen werden bereits für Varizenclipping oder endoskopische Mukosaresektionen benutzt (Ooi et al. 2018).

Die Kappen sind in verschiedenen Durchmessern erhältlich, sodass sicher gestellt wird, dass sie auf unterschiedlichen Untersuchungsgeräten verwendet werden können (Zum Beispiel 13,4 mm für Koloskope oder 12,4 bzw. 11,8 mm für Gastroskope).

Die Kappe wird dabei so befestigt, dass sie nicht bündig mit dem Endoskop abschließt sondern über die Spitze hinausragt, wie in Abbildung 21 sichtbar. Dieser Abstand ist der entscheidende Vorteil der kappen-assistierten Endoskopie.



Abbildung 21: Auf Endoskop befestigte Kappe (Abdelhafez et al. 2017)



Abbildung 22: Kappe (Abdelhafez et al. 2017)

In mehreren Studien wurde durch die Kappe die Möglichkeit beschrieben, Schleimhautfalten sowohl im Kolon als auch im Duodenum niederzudrücken oder abzuflachen. So können auch schwer einsehbare Schleimhautanteile hinter solchen Falten beurteilt sowie Falten bei der Passage von Engstellen, wie die Ileozökalklappe, oder Biegungen besser umgangen werden. Dieser Effekt ist unter anderem dadurch zu erklären, dass durch den Abstand, den die Kappe zwischen Schleimhaut und Linse hält, eine Beurteilung der Schleimhaut weiterhin möglich ist, wenn mit dem Endoskop ein

Verschieben oder Wegdrücken der Falten versucht wird. Auch eine schnellere zökale Intubation und bessere Auffindbarkeit der Papilla Vateri wurden beschrieben (Hewett, Rex 2010; Rastogi et al. 2012; Liu et al. 2015; Abdelhafez et al. 2017).

Es gibt für die ÖGD zwei verschiedene Arten von Kappen, zum einen eine kürzere weiche, welche circa vier Millimeter über das Endoskop hinaussteht, und eine längere harte Kappe, die circa elf Millimeter hervorsteht. Diese längere Kappe verstärkt die Effekte der kürzeren Kappe und kann zum Beispiel eingesetzt werden, wenn durch die kürzere keine zufriedenstellende Übersicht erreicht werden konnte. Allerdings wird die Passage des Kehlkopfes und Pylorus durch die längere Kappe weiter erschwert (Choi et al. 2013).

3.2 Einsatzgebiete der kappen-assistierten Endoskopie

3.2.1 Koloskopie

Zum Einsatz der kappen-assistierten Koloskopie wurden bereits mehrere Studien durchgeführt. Durch die oben beschriebenen Vorteile, die eine Kappe bei der endoskopischen Untersuchung liefert, wurde so eine höhere Detektionsrate von Polypen festgestellt (Rastogi et al. 2012; He et al. 2013; Kim et al. 2015) beziehungsweise eine niedrigere Rate von „übersehenen“ Polypen (*miss rate*) (Hewett, Rex 2010) und eine schnellere Intubation des Zökums festgestellt (Harada et al. 2009; He et al. 2013). Vor allem für Untersucher, die in der Koloskopie noch ungeübt sind und wenige Untersuchungen durchgeführt haben, scheint die Kappe einen Vorteil sowohl bei der Detektionsrate als auch der Untersuchungszeit zu liefern (Park et al. 2012; He et al. 2013; Kim et al. 2015).

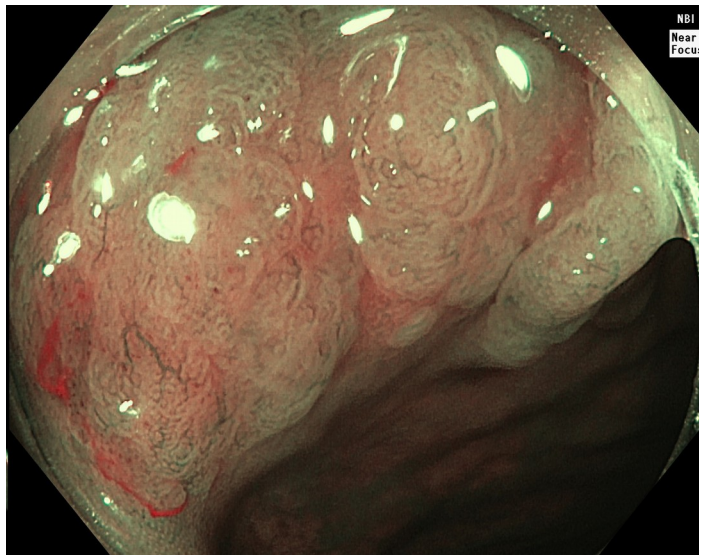


Abbildung 23: Zökumpolyp, durch Kappe exponiert (NBI-Aufnahme) (Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.)

Zudem wurde festgestellt, dass vor allem flache Adenome und Adenome an der rechten Seite des Kolons in der herkömmlichen Untersuchung seltener entdeckt werden als bei einer kappen-assistierten (Hewett, Rex 2010; Rastogi et al. 2012; Kim et al. 2015). Außerdem wird eine Reduktion des Diskomforts für unседierte Patienten erreicht, was vermutlich dadurch zustande kommt, dass mit der Kappe eine verminderte Luftfüllung des Darms bei gleicher Übersicht möglich ist (Harada et al. 2009).

Der Einsatz der Kappe bei der Koloskopie ist eine einfache, kostengünstige und vor allem leicht zu erlernende, beziehungsweise einfach anzuwendende Möglichkeit die Untersuchungsbedingungen zu verbessern. Zwar könnte eine bessere Beurteilung schwer

erreichbarer Schleimhautanteile, die hinter Falten oder Klappen im Darm liegen, auch durch ein *retrograd viewing endoscope* erreicht werden, was allerdings größeren technischen Aufwand bedeutet. Dadurch ist dies oft nur in einzelnen Zentren verfügbar (Rastogi et al. 2012). In Abbildung 23 ist eine endoskopische Aufnahme eines Kolonpolypen bei einer kappen-assiierten Koloskopie dargestellt. Durch die Kappe kann der Polyp in das Blickfeld des Endoskops geschoben werden und durch den Abstand zwischen Kappe und Kamera dennoch eine gute Aufnahme zur Fotodokumentation gelingen.

Andererseits kann es durch die Kappe aber zu einer schlechteren Sicht kommen, wenn die Reinigung der Linse durch in der Kappe verfangende Stuhlreste behindert ist. Nachteilig ist auch der vergrößerte Durchmesser des Untersuchungsgerätes, durch den es vor allem beim Einführen in das Rektum unseidierter Patienten zu Schmerzen kommen kann. Dabei kann es zu einer Verletzung der Mukosa durch die Kappe bis theoretisch hin zu schweren Blutungen oder Perforationen kommen. Dies wurde aber in keiner der hier zitierten Studien beobachtet (Harada et al. 2009; He et al. 2013).

3.2.2 Ösophagogastroduodenoskopie

Auch in der Ösophagogastroduodenoskopie werden die transparenten Kappen bereits für verschiedene Indikationen benutzt.

Zum einen wird in Studien bei einer kappen-assiierten ÖGD von einer besseren Übersicht bei einer Bolusimpaktation im Ösophagus und damit zu besseren Erfolgen bei der Entfernung des Bolus berichtet. Ooi et al. (2018) stellen die These auf, dass es durch die höhere Rate an *en bloc*-Entfernungen, welche sie in ihrer Studie erreichen konnten, zu einer kürzeren Interventionsdauer und geringeren Rate an Mukosaverletzungen bei der Bolusentfernung kommt, im Vergleich zur konventionellen Endoskopie. Diese Effekte konnten in anderen Studien ebenfalls nachgewiesen werden (Zhang et al. 2013).

Zum anderen wird auch bei der Diagnose eines Barrett-Ösophagus, einer anerkannten Präkanzerose des Ösophagus, ein Vorteil durch die Verwendung einer transparenten Kappe beschrieben. Danach kann die Kappe dabei helfen, die Mukosa gut zu beurteilen. Vor allem bei starker Peristaltik, welche in der Kardia zu Schwierigkeiten bei der Endoskopie führen kann, wird mit Hilfe der Kappe ein fester Abstand zwischen Kamera und Schleimhaut eingehalten, der für die bessere Übersicht verantwortlich ist. So sind verbesserte Bedingungen für die Biopsie-Entnahme geschaffen und dadurch konnte die Detektionsrate der Barrett-Metaplasie unter Verwendung der kappen-assiierten Endoskopie um fast 15% gesteigert werden (83,3% vs. 69,4%) (Chen et al. 2014).

Des Weiteren wurde bereits in Studien gezeigt, dass mit Hilfe der kappen-assistierter ÖGD eine verbesserte Sicht auf die Papille im Gegensatz zu konventionellen prograden Gastroskopen möglich ist. Diese Untersuchungsergebnisse sollen durch die hier beschriebene Studie weiter unterstützt werden.

Die oben beschriebenen Eigenschaften der Kappe erklären den Vorteil der kappen-assistierten Endoskopie beim Auffinden und Untersuchen der Papilla duodeni major. Er erklärt sich unter anderem dadurch, dass Schleimhautfalten abgeflacht werden können und verhindert wird, dass die Kamera direkt an der Schleimhaut ansetzt, wie die endoskopische Aufnahme einer Papilla duodeni major mit kappen-assistierter ÖGD in Abbildung 24 zeigt (Choi et al. 2013; Abdelhafez et al. 2017).

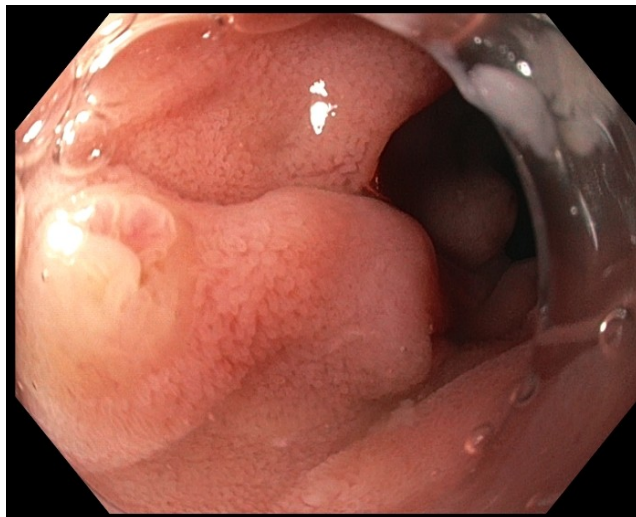


Abbildung 24: endoskopisches Bild einer Papilla Vateri mit Kappe (Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.)

Wie ebenfalls bereits oben beschrieben kann es im Rahmen einer ERCP manchmal notwendig werden, eine Sphinkterektomie des M. sphincter Oddi durchzuführen. Eine wichtige und häufige Komplikation davon ist die Nachblutung. Auch im Rahmen dieser kann der Einsatz der transparenten Kappe viele Vorteile für die Intervention bringen. Wie in den oberen Studien dargelegt wird, hilft die Kappe beim Auffinden und Visualisieren der Majorpapille. Dadurch ist es möglich, die technischen Vorteile bei der Positionierung eines Hämoclips mit einem prograden Gastroskop mit einer ähnlich guten Übersicht wie sie zum Beispiel die Seitblick-Duodenoskopie bieten würde, zu kombinieren (Liu et al. 2015; Chon, Kim 2017).

Auch wenn die Blutung nicht an der Papille liegt, können die Eigenschaften der Kappe dabei helfen, Hämoclips an schwer erreichbaren Stellen gut zu positionieren, wie der Fallreport von Warneke et al. (2004) zeigt.

Es gibt bereits Berichte und Studien, bei denen die kappen-assistierten ÖGD bei ERCP-Untersuchungen eingesetzt wird, wenn die Papille mit der Seitblickoptik schwer zu kanülieren ist. Schwierigkeiten bei der Kanülierung erhöhen das Risiko einer post-ERCP-Pankreatitis und sollten daher vermieden werden. Schlägen die Versuche einer Kanülierung fehl, so gibt es verschiedene Möglichkeiten. Zum können andere Geräte wie eines pädiatrischen Koloskops oder eines prograden Gastroskops genutzt werden. Zum anderen besteht die Möglichkeit einer Papillotomie. Vor allem bei veränderter Anatomie, zum Beispiel nach einer Billroth II-Operation oder durch ein periampulläres Divertikel,

beschrieben verschiedene Autoren eine vereinfachte Kanülierung durch die Nutzung eines kappen-assistierten Endoskops für die Durchführung der ERCP (Anastassiades et al. 2013; Kim et al. 2018).

Allgemein lässt sich über den Einsatz der Kappe in der ÖGD sagen, dass sie ähnlich wie bei der Koloskopie eine vergleichsweise einfache und kostengünstige Methode ist, die Bedingungen der Untersuchung zu verbessern und deshalb bei verschiedensten Indikationen eingesetzt wird. Weitere Vorteile sind, dass die Kappe überall verfügbar ist und im Gegensatz zu anderer aufwendigerer Technik nicht auf Spezialzentren limitiert ist sowie auch von unerfahreneren Endoskopikern eingesetzt werden kann.

Ein großer Nachteil, den die Kappe in der ÖGD hat, ist, dass sie den Durchmesser des Geräts vergrößert und so zu einer schwierigeren Passage des Kehlkopfes und Pylorus führt. Dadurch vermindert sich der Patientenkomfort und gegebenenfalls ist ein erhöhter Bedarf an sedierenden Medikamenten nötig (Chen et al. 2014). In der praktischen Anwendung hat sich des Weiteren gezeigt, dass es durch die Kappe zu einer schlechteren Ausleuchtung der Umgebung kommen kann. Dieses spielt vor allem in großen Hohlorganen wie dem Magen eine Rolle und kann teilweise eine schlechtere Beurteilbarkeit bedingen. Außerdem ist die Kappe zwar im Vergleich zur Anschaffung neuer Geräte kostengünstig, dennoch verursacht sie durch ihren Gebrauch als Einmalprodukt zusätzliche Kosten bei der Untersuchung.

4. Fragestellung der Studie KAPPA II

Wie unter anderem durch die Vorgängerstudie „KAPPA - Cap Assisted Upper Endoscopy for Examination of the Major Duodenal Papilla: A Randomized, Blinded, Controlled Crossover Study“ am Klinikum Rechts der Isar gezeigt wurde, kann mit der kappen-assistierten ÖGD eine bessere Übersicht über die Papille im Vergleich zur klassischen ÖGD erreicht werden. Nun soll diese Studie einen Vergleich der kappen-assistierten ÖGD mit der Seitblick-Duodenoskopie, die die derzeitige Goldstandarduntersuchung ist, liefern. Das Ziel ist es herauszufinden, ob eine kappen-assistierte ÖGD vergleichbar gute Ergebnisse im Hinblick auf verschiedene Fragestellungen, wie unter anderem Übersicht und Schleimhautbeurteilung, erzielen kann und so als praktische Alternative neben der Seitblick-Duodenoskopie zur Verfügung steht.

II Material und Methoden

1 Studiendesign

Als *non-inferority* Studie ist es das Ziel der KAPPA II-Studie, zu be- oder widerlegen, dass die kappen-assistierte ÖGD der momentanen Goldstandarduntersuchung mittels Seitblick-Duodenoskopie nicht unterlegen ist. Dafür wurden randomisiert und kontrolliert zwei Gruppen erstellt und einer *crossover*-Untersuchung unterzogen, deren Ergebnisse anschließend ausgewertet wurden. Verglichen wurden für die Analyse die Erfolgsraten bei den Untersuchungen der Papilla dudeni major mit der jeweiligen Untersuchungsmethode (Abdelhafez et al. 2019).

Die Studie wurde vollständig am Klinikum Rechts der Isar, einem Krankenhaus der tertiären Versorgung, durchgeführt, außerdem wurde das Studiendesign von einer Ethikkommission geprüft und genehmigt, sowie bei <http://clinicaltrials.gov> registriert (NCT02883608) (Abdelhafez et al. 2019).

2 Patienten

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte prospektiv im Zeitraum von August 2016 bis November 2016. Eingeschlossen wurden Patienten, die älter als 18 Jahre waren und für welche eine Indikation zur Durchführung einer Endoskopie des oberen Verdauungstraktes bestand. Alle Patienten waren geschäftsfähig und haben nach einer ausführlichen Aufklärung ihre Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie geben können (Abdelhafez et al. 2019).

Von der Teilnahme ausgeschlossen waren Patienten, bei denen ein Verdacht auf Strikturen oder Blutungen im Untersuchungsgebiet bestand, zum Beispiel wenn sie Symptome wie Hämatemesis, Teerstuhl oder Dysphagie angaben oder ihre Krankengeschichte darauf hindeutete, wie bei einem bekanntem Tumor, Varizen, et cetera. Weitere Ausschlusskriterien waren eine postoperativ veränderte Anatomie des oberen GI-Traktes, das Vorhandensein eines transpapillären Stents oder geplante interventionelle Eingriffe während der endoskopischen Untersuchung. Auch wurden keine Patienten mit einer American Society of Anesthesiologists (ASA)-Klasse III oder höher in die Studie aufgenommen, ebenso keine, bei denen Kontraindikationen gegen eine Sedierung mit Propofol vorlagen oder diese vom Patienten abgelehnt wurde (Abdelhafez et al. 2019).

3 Untersucher und Geräte der endoskopischen Untersuchung

Alle endoskopischen Untersuchungen wurden von zwei erfahrenen Ärzten durchgeführt, welche ihre Erfahrung in endoskopischen Untersuchungstechniken durch mehr als 1600 ERCP-Untersuchungen und mehr als 100 kappen-assistierten Untersuchungen des oberen GI-Traktes sammeln konnten (Abdelhafez et al. 2019).

Zur Durchführung der kappen-assistierten Ösophagogastroduodenoskopie wurden Endoskope vom Typ *Olympus Video Endoscopes GIF-Q180* und *GIF-H190* (Olympus Deutschland, Hamburg, Germany) benutzt. Für die Seitblick-Duodenoskopie wurde ein *TJF-Q180V*-Gerät verwendet (Abdelhafez et al. 2019).

Neben diesen Geräten wurden des Weiteren ein *Evis Exera III CV-190* (Olympus Deutschland Inc.) Videoprozessor und ein 26-inch *high-definition* Monitor (OEV 261H; Olympus Deutschland Inc.) verwendet (Abdelhafez et al. 2019).

Die Kappe wurde ebenfalls von der Firma Olympus hergestellt. In dieser Studie wurden transparente, weiche Kappen verwendet (*Disposable Distal Attachment, Model D-201-10704* oder *D-201-11804*; Olympus Deutschland Inc.). Die äußeren Durchmesser der Kappen lagen bei 11,8mm (*Olympus Video Endoscopes GIF-Q180*) beziehungsweise 12,4mm (*Olympus Video Endoscopes GIF-H190*), je nach verwendetem Endoskoptyp. Der Rand der Kappe ragte durchschnittlich etwa 4mm über die distale Spitze des Endoskopes hinaus (siehe Abbildungen 22 und 23) (Abdelhafez et al. 2019).

4 Randomisierung

Die Gruppeneinteilung erfolgte durch zufällige Zuteilung der Patienten in eine der beiden Gruppen (Randomisierung): Entweder sollten sie zuerst die kappen-assistierte ÖGD (CAE) erhalten, gefolgt von der Seitblick-Duodenoskopie (SVE) (Gruppe B) oder andersherum (Gruppe A). Die Randomisierung wurde den Patienten mittels verschlossener und undurchsichtiger Umschläge zugewiesen und durch einen wissenschaftlichen Mitarbeiter erst kurz vor Beginn der Sedierung geöffnet. Weder der untersuchende Arzt noch der Mitarbeiter hatte irgendwelche Einflussmöglichkeiten auf die Gruppenzuteilung (Abdelhafez et al. 2019).

Die Randomisierung wurde in variablen Blockgrößen computergeneriert und durch den Statistiker bereitgestellt (Abdelhafez et al. 2019).

5 Procedere

Nach der Randomisierung wurde mit der Sedierung mittels Propofol begonnen. Danach erhielten die Teilnehmer zwei aufeinanderfolgende Untersuchungen, je nach randomisierter Gruppe: Gruppe A erhielt zuerst eine Seitblick-Duodenoskopie und darauffolgend die kappen-assistierte ÖGD, bei Gruppe B wurde mit der CAE begonnen und erst danach die SVE durchgeführt. Beide Untersuchungen des jeweiligen Patienten wurden vom gleichen Untersucher durchgeführt (Abdelhafez et al. 2019).

Nach der Intubation des Ösophagus versuchten die Untersucher den Pars descendens des Duodenum zu erreichen und eine komplette Untersuchung der Papille durchzuführen. Die Zeit, die nach der Intubation bis zum Auffinden der Papille benötigt wurde, wurde von einem wissenschaftlichen Mitarbeiter gestoppt. Im Rahmen der weiteren Untersuchung wurden mehrere Aufnahmen der Papille gemacht, welche später von

externen Experten beurteilt wurden. Das Procedere wurde bei beiden Untersuchungsmodalitäten eines Patienten (kappen-assistierte Endoskopie und Seitblick-Duodenoskopie) gleichermaßen durchgeführt, unabhängig davon, mit welcher Untersuchung begonnen wurde (Abdelhafez et al. 2019).

Es erfolgte auch eine Dokumentation jedweder Komplikationen, wie unter anderem eines Verrutschens der Kappe während der Untersuchung (Abdelhafez et al. 2019).

6 Verblindung

Mithilfe einer speziellen Software (Adobe Photoshop®, Version 12.1) wurden die bei den Untersuchungen entstandenen Bilder verblindet. Dabei wurde die Untersuchungsmethode mit einer runden schwarzen Maske, welche die auf den Bildern gegebenenfalls sichtbare Kappe überdecken konnte, unkenntlich gemacht. Diese Bearbeitung ist in Abbildung 25 und 26 beispielhaft gezeigt (Abdelhafez et al. 2019).

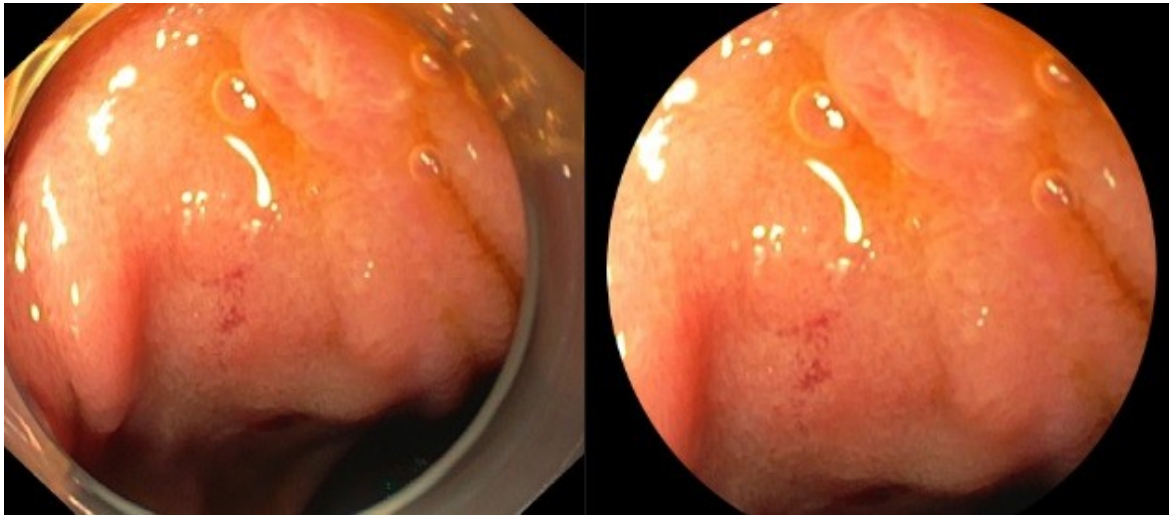


Abbildung 25: Verblindung der kappen-assistierten Bilder (rechts Original, links bearbeitet) (Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.)

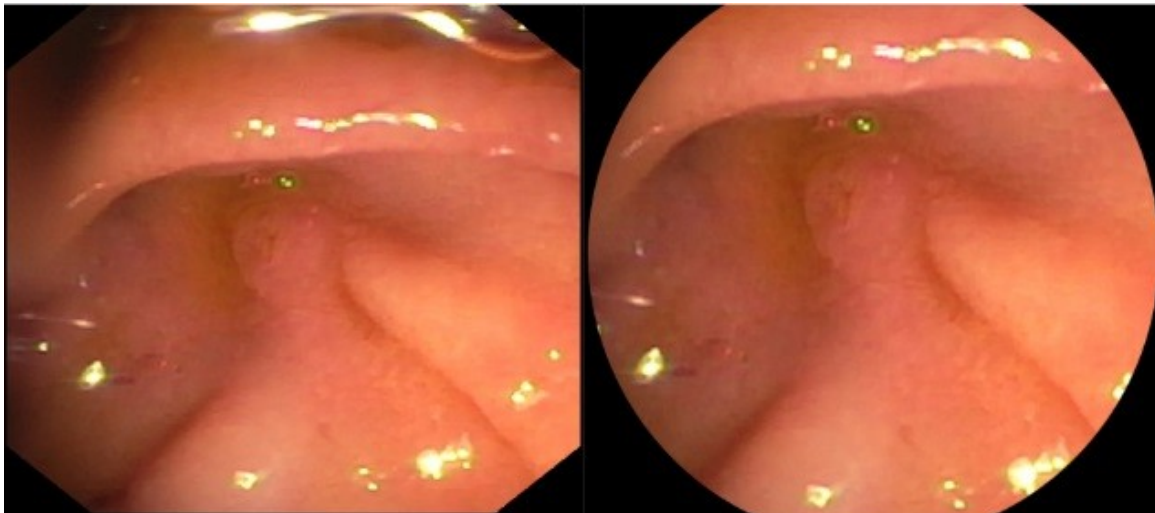


Abbildung 26: Verblindung der Seitblick-Duodenoskopie Bilder (rechts Original, links bearbeitet) (Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.)

Diese bearbeiteten Bilder wurden dann erneut computergeneriert randomisiert und zur Evaluation an drei externe Endoskopiker, welche Erfahrungen mit 1000, 2400 beziehungsweise 3000 endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographien gesammelt haben, weitergegeben. Die Fotos wurden von ihnen beurteilt und nach einem unten näher beschriebenen Punktesystem bewertet. Bei der Auswertung der Untersuchungsfotos bestand so also eine Verblindung der Experten sowohl für die Untersuchungsmethode als auch den Untersucher (Abdelhafez et al. 2019).

Das oben beschriebene Studienprotokoll ist in Abbildung 27 schematisch dargestellt.

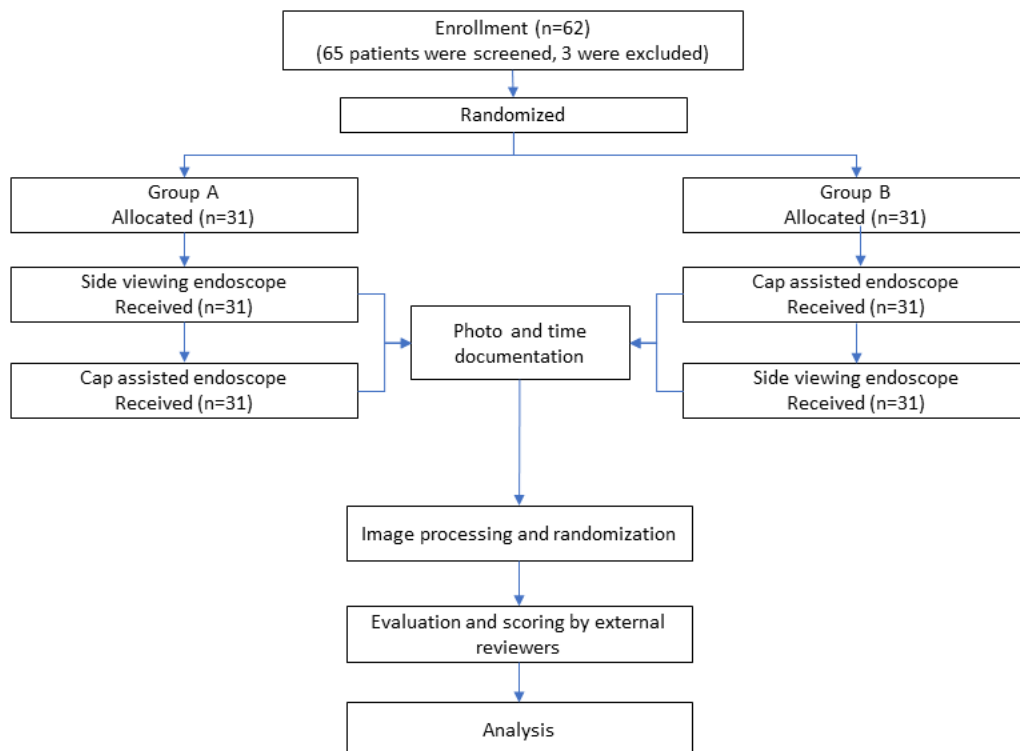


Abbildung 27: Ablauf des Studienprotokolls (Abdelhafez et al. 2019)

7 Scoringsystem

Mithilfe von jeweils zehn Fotos konnten sich die externen Experten anschließend einen Überblick über die Untersuchung verschaffen, auf deren Grundlage sie die Papilla duodeni major anhand von vier verschiedenen Aspekten mittels einer Punkteskala beurteilten:

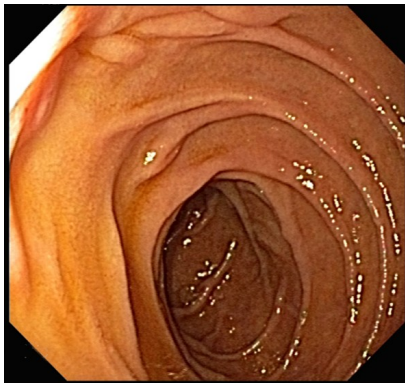
1. Die Sichtbarkeit der Majorpapille (0-3): Hierbei wurde ein Punktesystem aus der früher publizierten Studie „KAPPA - Cap Assisted Upper Endoscopy for Examination of the Major Duodenal Papilla: A Randomized, Blinded, Controlled Crossover Study“ (Abdelhafez et al. 2017) übernommen, es können 0 bis 3 Punkte vergeben werden.

0 Punkte, wenn die Papille nicht lokalisiert werden konnte.

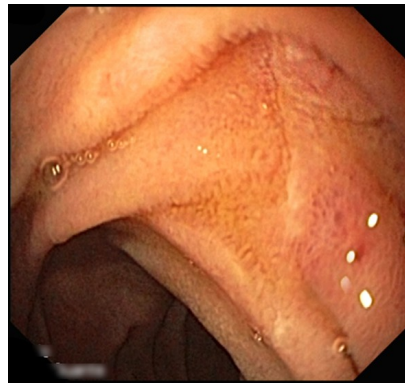
1 Punkt, wenn entweder das proximale oder distale Ende der Papille ohne die Öffnung eingesehen werden konnte.

2 Punkte für Fotos, auf denen ebenfalls entweder das proximale oder distale Ende sichtbar war, allerdings mit Sicht auf das Orificium.

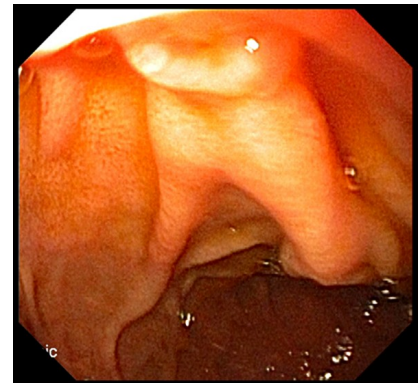
3 Punkte erzielte eine vollständig sichtbare Papille. Das heißt beide Enden zusammen sowie das Orificium einsehbar waren.



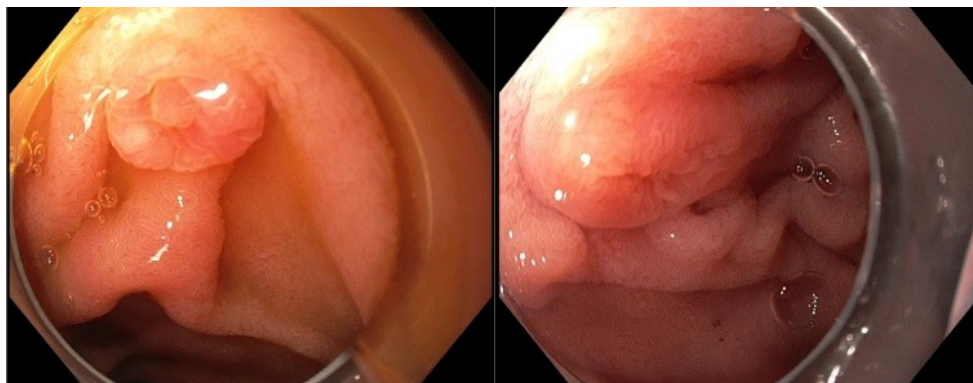
*Abbildung 28: Score 0
(Aufgenommen im Klinikum
Rechts der Isar, Endoskopie
II. Med.)*



*Abbildung 29: Score 1
(Aufgenommen im Klinikum
Rechts der Isar, Endoskopie
II. Med.)*



*Abbildung 30: Score 2
(Aufgenommen im Klinikum
Rechts der Isar, Endoskopie
II. Med.)*



*Abbildung 31: Score 3 (Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar,
Endoskopie II. Med.)*

2. Die Schleimhaut der Papille (1-10): Des Weiteren wurde beurteilt, wie gut es möglich war, die Schleimhaut der Papille zu untersuchen. Hierbei wurde ein Score von 1 bis 10 verwendet, bei dem 1 sehr schlecht und 10 sehr gut bedeutete.

3. Die Übersicht über die Majorpapille (1-10): Ebenfalls wurde bewertet, wie gut es möglich war, auch die periampulläre Region in Nachbarschaft zur Papilla duodeni major zu beurteilen. Auch dabei wurde mit einem System von 1 bis 10 Punkten gearbeitet, wobei 1 für eine sehr schlechte und 10 für eine zufriedenstellende Übersicht stand.

4. Die Gesamtzufriedenheit (1-10): Als letzter Punkt ging in das Scoringsystem ein, wie zufrieden die Experten mit der Untersuchung der Papille waren und ob die Methode, welche verwendet wurde, eine suffiziente Beurteilung der Majorpapille für Untersuchungen und Screenings darstellt. Dies wurde ebenfalls in einem 10-Punkte-System bewertet, wobei 10 Punkte eine volle Zufriedenheit widerspiegeln.

8 Nachsorge

Jeder Patient, der an der Studie teilgenommen hat, wurde eine Woche nach dem Procedere kontaktiert und jedwede berichteten Komplikationen dokumentiert (Abdelhafez et al. 2019).

9 Endpunkte

Als primärer Endpunkt der Studie wurde das Erreichen einer kompletten Untersuchung der Papilla Vateri festgelegt. Dieser spiegelt sich in einer 3-Punkte-Bewertung der externen Experten in der Kategorie „Visualisierung der Majorpapille“ wider (Abdelhafez et al. 2019).

Als sekundäre Endpunkte wurden auch die anderen Kategorien aus der Expertenbewertung einbezogen. Also die Fähigkeit die Muskosa der Papille zu beurteilen, eine Übersicht über die Papille und die periampulläre Region zu gewinnen und die Gesamtzufriedenheit mit der Übersuchung sowie auch die Zeit, die benötigt wurde, um die Papille aufzufinden (Abdelhafez et al. 2019).

10 Statistische Methoden

Unter der Annahme, dass es 96% kongruente Paare (Abdelhafez et al. 2017) und 2% Paare gibt, welche die Überlegenheit einer Methode zeigen (nicht kongruent), erreicht ein Einstichproben-t-Test eine Power von ungefähr 83% bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% und getestet gegen eine *non-inferiority* Grenze von 8%, wenn der erwartete Unterschied zwischen den primären Endpunkten 0% ist und der Stichprobenumfang 57 Teilnehmer umfasst. Die Einschätzung der Stichprobengröße wurde mittels Simulation erhoben, dafür wurde R 3.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) genutzt. Letztendlich wurde die tatsächliche Größe der Stichprobe auf 62 teilnehmende Patienten festgelegt, da die Möglichkeit von technischen Problemen nicht ausgeschlossen werden konnte und deshalb von einer *drop out*-Rate von 8% ausgegangen werden musste. Sämtliche statistischen Berechnungen wurden mithilfe von IBM SPSS Statistics, Version 23 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) und R 3.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt. Die Abbildung kategorialer Variablen erfolgte durch absolute und relative Häufigkeiten, die normal verteilter Variablen als Mittelwert und Standardabweichung (SD), wogegen nicht normalverteilte Variablen durch Median und Spannweite ausgedrückt wurden (Abdelhafez et al. 2019).

Der unverbundene *t-Test*, *Mann-Whitney-U-Test* und *Chi-Square-Test* wurden verwendet, um die Unterschiede zwischen den beiden Randomisierungsgruppen abzubilden. Für den Vergleich der beiden Untersuchungsmethoden gegeneinander wurden dagegen der *sign-Test* und *McNemars-Test* verwendet. Die Interrater-Reliabilität (*interobserver agreement*) zwischen den drei Rezensenten wurde mittels Kappa-Statistiken (κ) berechnet (Abdelhafez et al. 2019).

Alle Tests wurden auf einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 5% kontrolliert (Abdelhafez et al. 2019). Die hier berichteten Ergebnisse stehen im Konsens mit den *Guidelines of CONSORT 2010* (Schulz et al. 2010) und den *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy* (Bossuyt et al. 2003).

III Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der durchgeführten Studie dargestellt.

1 Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 65 Patienten auf Eignung zur Studienteilnahme untersucht, drei davon erfüllten die Eignungskriterien nicht. Ein Patient wurde aufgrund eines transpapillären Stents nicht in die Studie aufgenommen, zwei weitere wegen des Verdachts auf eine Stenose der Speiseröhre. Die 62 geeigneten Studienteilnehmer durchliefen das komplette Studienprotokoll, nachdem sie eingeschlossen und randomisiert wurden (Abdelhafez et al. 2019). Sie wurden wegen

Dyspepsie, Reflux-symptomatik, chronischer Diarrhö und Leberzirrhose untersucht. 11 der Studienteilnehmer wurde im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung eingeschlossen. Die genauen Häufigkeit der verschiedenen Indikationen können Tabelle 2 entnommen werden.

<i>Indikationen [n] (%)</i>	
<i>Dyspepsie</i>	24 (39)
<i>Refluxsymptome</i>	19 (31)
<i>Chronische Diarrhö</i>	5 (8)
<i>Vorsorge</i>	11 (18)
<i>Leberzirrhose</i>	3 (4.8)

Tabelle 2: Untersuchungsindikationen der eingeschlossenen Studienteilnehmer (Abdelhafez et al 2019)

Zunächst wurde die Gruppe in Hinblick auf die Baseline-Charakteristika, Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI) und benötigte Propofoldosis, auf Vergleichbarkeit untersucht. Diese Charakteristika sind entscheidend, um eine Bias durch nicht vergleichbare Kontrollgruppe zu vermeiden. Es wurden diese Parameter verglichen, da sich Alter, BMI und Geschlecht sehr auf die Untersuchungsbedingungen auswirken können. Auch die Propofoldosis spielt eine wichtige Rolle, da hohe Dosen auf stark erschwerte Bedingungen hinweisen können (Abdelhafez et al. 2019).

Von diesem Studienkollektiv waren 51,6% der Patienten weiblich (32 Teilnehmer) und das mittlere Alter lag bei 55 Jahren mit einer Standardabweichung (SD) von 16. Der mittlere BMI lag bei $26,5 \pm 5,6 \text{ Kg/m}^2$ und die mittlere Propofoldosis betrug 260 mg (Abdelhafez et al. 2019).

Die oben beschriebenen Baseline-Charakteristika ähnelten sich in beiden Randomisierungsgruppen, wie in Tabelle 3 sichtbar. Das bedeutet, dass eine Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet ist (Abdelhafez et al. 2019).

Charakteristikum	Gruppe A, SVE dann CAE (n=31)	Gruppe B, CAE dann SVE (n=31)	P-Wert	Gesamtes Studienkollektiv
<i>Mittleres Alter [a] (SD)</i>	55.4 (18.2)	55.2 (14.4)	0.65	55 /16)
<i>Geschlecht [n] (%) weiblich</i>	17 (55)	15 (48)	0.80	32 (51.6)
<i>Mittlerer BMI [kg/m²] (SD)</i>	25.9 (4.5)	27 (6.6)	0.42	26.5 (5.6)
<i>Propofol Dosis [mg] (Spannweite)</i>	250 (140- 520)	290 (180- 510)	0.1	260 (140-520)

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika der Studiengruppen (Abdelhafez et al. 2019)

Im Rahmen des Crossover-Studiendesigns wurden jeweils einunddreißig Patienten zuerst mittels Seitblick-Duodenoskopie und darauffolgend mittels kappen-assistierter ÖGD untersucht (Gruppe A), beziehungsweise mit kappen-assistierter ÖGD, gefolgt von Seitblick-Duodenoskopie (Gruppe B) (Abdelhafez et al. 2019).

In allen Untersuchungen konnte das Duodenum erreicht werden und auch eine Fotodokumentation der Untersuchungen war bei jedem Teilnehmer möglich (Abdelhafez et al. 2019).

Von keinem der Patienten wurden direkte oder verzögert aufgetretene Komplikationen berichtet, genauso wenig wurde bei den kappen-assistierten Untersuchungen eine Dislokation der Kappe von der Spitze des Endoskops beobachtet (Abdelhafez et al. 2019).

Zwischen den drei externen Experten bestand eine starke Übereinstimmung bezüglich dessen, ob eine komplette Untersuchung der Papille erreicht werden konnte, mit einem mittleren kappa-Wert von 0,76. Die paarweisen kappa-Werte zwischen den Reviewern waren 0,66; 0,79 und 0,85 (Abdelhafez et al. 2019).

2 Outcome

Die Papilla duodeni major konnte in allen Untersuchungen, sowohl mittels Seitblick-Duodenoskopie als auch kappen-assistierter Endoskopie, lokalisiert, das heißt entweder nur zu Teilen oder gesamt, eingesehen werden (entspricht den Scores 1, 2 und 3 in der Kategorie der Visualisierung der Majorpapille) (Abdelhafez et al. 2019).

Seitblick-Duodenoskopie (n=62)	kappen-assistierte Endoskopie (n=62)				
	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	
Score 0	0	0	0	0	0 (0%)
Score 1	0	0	0	0	0 (0%)
Score 2	0	0	1	1	2 (3%)
Score 3	0	0	2	58	60 (97%)
	0 (0%)	0 (0%)	3 (5%)	59 (95%)	62

Tabelle 4: Sichtbarkeit der Majorpapille durch die externen Experten bewertet (Abdelhafez et al. 2019); absolute Anzahl und in Klammern der prozentuale Anteil an den gesamten Untersuchungen

Eine komplette Untersuchung der Papille (Score 3) war in 60 von 62 Fällen bei der Seitblick-Duodenoskopie möglich, bei der kappen-assistierten ÖGD bei 59 von 62 Patienten (97% vs. 95%), wie die Ergebnisse in Tabelle 4 zeigen (Abdelhafez et al. 2019).

Der Unterschied zwischen den beiden Untersuchungen betrug also 1,6% mit einem 95%-Konfidenzintervall von -4,0% bis 7,3% und ist damit nicht statistisch signifikant, da er die non-inferiority-Grenze von 8,0% nicht erreicht (Abdelhafez et al. 2019).

Wie aus Tabelle 5 ablesbar, konnte die kappen-assistierte Untersuchung (CAE) in signifikant mehr Fällen als die Seitblick-Duodenoskopie (SVE) bessere Scores hinsichtlich der Beurteilbarkeit der Schleimhaut im Bereich der Papille erreichen (CAE>SVE in 56 Fällen vs. SVE>CAE in 3 Fällen; *p*-Wert <0,001). Auch bei der Gesamtzufriedenheit mit der Untersuchung erzielte die kappen-assistierte ÖGD mit 29 der insgesamt 62 Patienten einen höheren Punktwert bei den externen Experten (CAE>SVE in 29 Fällen vs. SVE>CAE in 10 Fällen; *p*-Wert 0,004). Die Übersicht über die Papilla duodeni major und die periampulläre Region dagegen wurde bei den Seitblick-Duodenoskopie-Untersuchungen bei 42 der 62 Untersuchungen mit höheren Scores bewertet, wodurch dieses Ergebnis mit einem *p*-Wert von <0,001 ebenfalls statistisch signifikant ist (CAE>SVE in 3 Fällen vs. SVE>CAE in 42 Fällen) (Abdelhafez et al. 2019).

	CAE < SVE (n=62)	CAE > SVE (n=62)	CAE = SVE (n=62)	P Wert
Schleimhautmuster	3	56	3	< 0.001
Übersicht	42	3	17	< 0.001
Allgemeine Zufriedenheit	10	29	23	0.004

Tabelle 5: Anzahl der Patientenfälle, welche höhere, gleiche oder niedrigere Werte im Vergleich CAE gegen SVE erreichten (Abdelhafez et al. 2019)

Der Median der Zeit, die zum Aufsuchen der Majorpapille nach Intubation des Ösophagus benötigt wurde, war bei beiden Untersuchungen sehr ähnlich. Dieser betrug für die Seitblick-Duodenoskopie 41 Sekunden (Spannweite 12-260) und für die kappen-assistierte Endoskopie 44 Sekunden (Spannweite 8-320). Das ergibt einen *p*-Wert von $p=0.10$ und somit keinen signifikanten Unterschied beim Vergleich der beiden Methoden (Abdelhafez et al. 2019).

IV Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse, die diese Studie liefern konnte, zusammengefasst und in den Kontext des momentanen wissenschaftlichen Erkenntnisstandes gesetzt.

1 Studienergebnisse

In dieser ersten Studie, welche kappen-assistierte Endoskopie mit Seitblick-Duodenoskopie zur Untersuchung der Papilla duodeni major vergleicht, konnte gezeigt werden, dass die kappen-assistierte Endoskopie der Seitblick-Duodenoskopie im Hinblick auf die Möglichkeit einer kompletten Untersuchung der Majorpapille nicht unterlegen ist. Dies wurde mittels eines prospektiven, randomisierten Studiendesigns erreicht (Abdelhafez et al. 2019).

Bei den subjektiven Beurteilungen durch die externen Experten, für die die jeweilige Untersuchungsmethode verblindet war, konnte die kappen-assistierte ÖGD bezüglich der Beurteilbarkeit der Schleimhaut der Papille und der allgemeinen Zufriedenheit mit den Untersuchungsbedingungen bessere Ergebnisse erzielen. Die Seitblick-Duodenoskopie dagegen erreichte höhere Punktwerte bei der Bewertung des Überblicks über die Papille und der periampullären Region (Abdelhafez et al. 2019).

Dagegen konnte in der Zeit, die benötigt wurde, um die Majorpapille nach Intubation des Ösophagus aufzufinden, zwischen den beiden Untersuchungsmodalitäten kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Abdelhafez et al. 2019).

2 Vorteile der kappen-assistierten Endoskopie

Im Rahmen dieser Studie sind mehrere Aspekte aufgefallen, in denen die kappen-assistierte ÖGD Vorteile gegenüber der Seitblick-Duodenoskopie bietet. Diese werden im Folgenden zusammengefasst und im Detail erläutert.

Die prograde ÖGD bringt auf zwei verschiedene Weisen Vorteile für die Untersuchung der Majorpapille: Zum einen kann durch die Kappe an der Spitze des Endoskops die Übersicht in bestimmten Situationen verbessert werden, andererseits bietet sie die Chance andere Endoskope und damit mehr technische Möglichkeiten, wie zum Beispiel *Image Enhancement Technologies*, zu nutzen.

Es ist durch den Aufbau der Kappe und ihren überstehenden Sitz am Endoskop möglich, Schleimhautfalten abzuflachen und so die ansonsten schlecht einsehbaren Areale beurteilen zu können. Wenn man die Lage der Papille betrachtet, wird deutlich, wieso die kappen-assistierte ÖGD hierbei einen Vorteil bieten kann, denn in der Umgebung der Papille gibt es mehrere Schleimhautfalten und teilweise ist sie selbst von solchen bedeckt. In diesen Fällen ist es durch die Verwendung der Kappe sehr gut möglich, die Majorpapille auch hinter diesen Schleimhautfalten zu finden und zu beurteilen.

Dies konnten Choi et al. (2013) nachweisen, da bei ihren Untersuchungen eine komplette Visualisierung der Papille mit einer Rate von 100% möglich war. Auch bei der Vorgängerstudie im Klinikum Rechts der Isar, München, konnte die Papille in 97% der Fälle komplett dargestellt werden (Abdelhafez et al. 2017).

In der hier beschriebenen Studie konnte eine ähnliche Rate für die komplette Untersuchung mit 95% gezeigt werden, die sich nur wenig von der Visualisierungsrate der Seitblick-Duodenoskopie unterschied (95% vs. 97%) (Abdelhafez et al. 2019).

Neben der Anwendbarkeit der Kappe bieten die prograden Endoskope aber auch technische Möglichkeiten, durch die sie einer Seitblickoptik überlegen sein können. Dazu zählt unter anderem die Nutzung sogenannter *Image Enhancement Technologies*, wie *high definition*, *Magnification* und *virtual chromoendoscopy*.

Diese Technologien bieten die Möglichkeit, insbesondere das Schleimhautmuster genauer zu beurteilen, wie in Abbildung 32 dargestellt, und so Veränderungen besser erkennen und einordnen zu können. Man könnte sagen, dass diese technischen Mittel Hand in Hand zu einer verbesserten Untersuchungsqualität führen.



Abbildung 32: Vergleich endoskopischer Bilder der Schleimhaut einer Majorpapille (links Seitblickoptik, rechts progrades Endoskop mit Magnification) (Abdelhafez 2017)

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass eine höhere Auflösung der endoskopischen Untersuchung (*high definition*) zu einer höheren Detektionsrate bei kolorektalen Polypen führt und so einer Untersuchung mit *standard definition*, also einer niedrigeren Auflösung, vorgezogen werden sollte (Buchner et al. 2010; Bhandari et al. 2018). Auch wurde bei der Detektion von gastralen und duodenalen Polypen für *high-definition* Weißlicht-Endoskopie eine ähnliche Rate beschrieben, wie sie *Narrow Band Imaging* erreichen kann (Pittayanon et al. 2014). Dieses wird später genauer ausgeführt. Auflösung beschreibt die Möglichkeit mehr Details auf einem Bild zu erkennen, abhängig von der Anzahl der Pixel, die

abgebildet werden. Die Vergrößerung (*magnification*) ist stark abhängig von der Auflösung eines Bildes ist und mit einer größeren Anzahl an Pixeln ist auch eine höher auflösende und somit schärfere Vergrößerung möglich (Bruno 2003). Des Weiteren kommen im Zusammenhang mit der technischen Verbesserung der Untersuchungsgeräte neben der höheren Auflösung mit verbesserter Vergrößerung meist weitere Funktionen hinzu, zum Beispiel Bildpausierung oder Bildaufzeichnungen, sowie die Möglichkeit *Narrow Band Imaging* einzusetzen (Assirati et al. 2014).

Narrow Band Imaging zählt zu den Möglichkeiten der sogenannten *virtual chromoendoscopy*, ebenso wie *Flexible Spectral Imaging Colour Enhancement* (FICE) und *i-Scan*.

Unter *Narrow Band Imaging* (NBI) versteht man die Filterung des weißen Lichts des Endoskops, sodass nur Licht zweier Wellenlängen, 415nm und 540nm, passieren kann. Dies entspricht blauem und grünem Licht, welches besonders gut von Hämoglobin absorbiert wird. Somit können oberflächliche Blutgefäße sichtbar gemacht werden und durch die geringere Eindringtiefe dieser Wellenlängen werden auch die oberflächlichen Mukosastrukturen besser dargestellt als mit Weißlicht (Yao et al. 2009; Assirati et al. 2014). Durch die Nutzung der NBI-Technik können also sowohl Veränderungen in der Blutversorgung als auch der oberflächlichen Schleimhaut bei suspekten Läsionen besser beurteilt werden. So zeigt sich beispielsweise ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus durch diese Technologie als brauner Fleck in der grünen Umgebung, ausgelöst durch die höhere Dichte an Kapillaren im Bereich des Tumors (Assirati et al. 2014).

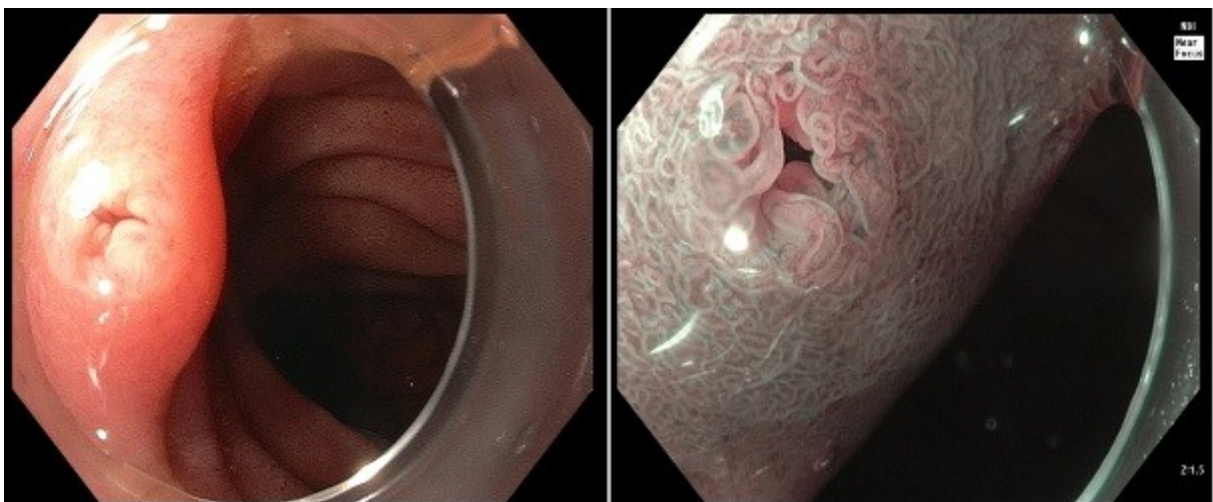


Abbildung 33: Vergleich endoskopischer Bilder einer Majorpapille (links Weißlicht, rechts NBI) (Abdelhafez 2017)

Die Nutzung der NBI-Technik zur Beurteilung vor allem der Schleimhautoberfläche erklärt die häufige Kombination von NBI und *Magnification*-Funktionen, um zum Beispiel die Zottenstruktur des Duodenums genauer beurteilen zu können (siehe Abbildung 33).

Durch diese Eigenschaften hat die Technik NBI bereits Eingang in viele endoskopische Untersuchungen gefunden und kommt bei verschiedensten Indikationen zum Einsatz. Zum einen kann der Einsatz von NBI gegebenenfalls, noch in Kombination mit der Möglichkeit Bildausschnitte zu vergrößern, dazu beitragen, erosive von nicht-erosiver Refluxkrankheit zu unterscheiden. So führt der Einsatz zu einer genaueren Diagnostik und damit besseren Therapie dieser, weil bereits während der Untersuchung genauer beurteilt werden kann, von welcher Therapie der Patient am meisten profitieren würde (Assirati et al. 2014). Aber auch für prä-maligne oder maligne Läsionen des Ösophagus, wie Barrett-Ösophagus und frühe Adenokarzinome, kann NBI bei der Diagnostik und Nachsorge einen entscheidenden Vorteil bringen. Bei einer Untersuchung mit Nutzung der NBI-Technik stimmen signifikant mehr endoskopische Befunde mit den histologischen Untersuchungen überein als bei der Standard-Weißlichtendoskopie, außerdem konnten darüber hinaus mehr Läsionen entdeckt werden (Florescu et al. 2016).

Wie oben aufgeführt liegt ein Vorteil der NBI-Technik darin, sowohl die Blutversorgung eines bestimmten Bereiches, als auch das oberflächliche Schleimhautmuster endoskopisch genau untersuchen zu können. Diese beiden Aspekte der endoskopischen Untersuchung suspekter Läsionen fließen in eine Klassifikation des frühen Magenkarzinoms, die erst durch eine Untersuchung mit NBI-Licht möglich ist, ein, die „VS-Klassifikation“ (Yao et al. 2009). Des Weiteren zeigt die Studie von Yao et al. ebenfalls die Wichtigkeit dieses technische Tool mit einer ausreichenden Vergrößerungsfähigkeit zu kombinieren. Somit trägt *narrow band imaging* stark dazu bei, benigne von malignen Läsionen unterscheiden und ebenso bei malignen Läsionen eine weitere Differenzierung treffen zu können. Hierfür ist eine höhere Sensitivität als bei der Weißlichtendoskopie nachgewiesen worden (Yao et al. 2009; Florescu et al. 2016; Zhang et al. 2016).

Es ist allerdings entscheidend diese auch in Weißlicht zu begutachten, um einen umfassenden Befund der suspekten Bereiche zu bekommen. So zeigen sich in Weißlicht beispielsweise unregelmäßige Ränder besser beziehungsweise sind auch bei der Weißlichtendoskopie bestimmte Malignitätshinweise zu erkennen, wie zum Beispiel dornig, abgeflachte Gebiete, welche dann mit NBI und *Magnification* genauer untersucht werden können. Deshalb bietet die Kombination aus Weißlicht- und NBI-Endoskopie, mit Raten bis zu 95%, die höchste Sensitivität bei der endoskopischen Untersuchung von frühen Magenkarzinomen (Zhang et al. 2016).

Analog zur „VS-Klassifikation“ für Magenkarzinome wurde auch für kolorektale Veränderungen eine Klassifikation publiziert. Die sogenannte „NICE-Klassifikation“ (NBI International Colorectal Endoscopic Classification) teilt diese nach endoskopischen Befunden in hyperplastisch, adenomatös und invasiv karzinomatös. Diese endoskopischen Gesichtspunkte beruhen unter anderem auch auf Beurteilung des mikrovaskulären und Oberflächenmusters, sodass auch hier ein Einsatz der NBI-Technik obligatorisch ist, ebenso wie der Einsatz einer ausreichenden Vergrößerungsfähigkeit (Hayashi et al. 2013).

Auch zeigten Mayuko et al. (2007), dass der Einsatz von NBI-Filtern eine für Patienten und Untersucher einfacher anzuwendende Methode ist, dagegen aber ähnliche Effekte mit sich bringt wie die Chromoendoskopie und so eine wichtige Rolle bei der Entscheidung für ein endoskopisches Resektionsverfahren spielen kann.

Da keine der bereits publizierten Klassifikationen auf epitheliale Tumoren des Duodenums übertragen werden konnte, der Vorteil einer NBI-gestützten Klassifikation dagegen aber klar auf der Hand lag, wurde auch für das Duodenum ein diagnostischer Algorithmus publiziert, der sich auf Befunde vergrößernder Endoskopie mit NBI-Nutzung bezieht (*magnifying endoscopy with narrow band imaging*). Ähnlich der VS-Klassifikation von Yao et al. (2009) schließt dieser Algorithmus nach Kikuchi et al. (2014) von Untersuchungen sowohl der Struktur der Schleimhautoberfläche, als auch des Gefäßmusters, auf die zu erwartende pathologische Veränderung.

Das Beispiel dieser Klassifikationen, die auf einer Befundung mittels *magnification* und NBI basierten, zeigt, welchen großen Vorteil diese Tools bei der endoskopischen Untersuchung haben und sie damit der Seitblick-Duodenoskopie, bei welcher diese technischen Möglichkeiten nicht zur Verfügung stehen, überlegen sind.

Als ein Nachteil von NBI wird allerdings beschrieben, dass sobald sich Blut oder Galle im Magen befinden, sich die Sicht drastisch verschlechtert. Grund hierfür ist die Eigenschaft des Lichts dieser Wellenlängen, von Hämoglobin besonders gut absorbiert zu werden. Außerdem ist die Tiefe von Läsionen schwer einschätzbar, da nur oberflächliche Strukturen sichtbar gemacht werden. Dies kann dazu führen, dass für Patienten, die eine endoskopische Mukosaresektion oder endoskopische Submukosadisektion erhalten haben, eine chirurgische Nachresektion nötig wird (Yao et al. 2009; Zhang et al. 2016).

Neben NBI existieren auch noch andere Techniken der *virtual chromoendoscopy*, wie zum Beispiel *i-scan* oder *FICE* (*Fuji Intelligent Chromo Endoscopy*). Dies sind ähnliche Techniken, mit welchen ein verbesserter Eindruck von der Gefäßzeichnung und des Schleimhautmusters des zu untersuchenden Gewebes erreicht wird.

Die *i-scan*-Technologie beruht vor allem darauf, Kontraste durch nachbearbeitende Computeralgorithmen zu verstärken. Es konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz dieser Technologie im Kolon eine höhere Adenomdetektionsrate erreicht wurde. Auch im Duodenum, bei der Untersuchung auf Zöliakie, war eine höhere Konkordanz zwischen den endoskopischen Befunden mittels *i-scan* und den histologischen Untersuchungen festgestellt worden (Cammara et al. 2013; Bhandari et al. 2018).

Die Technologie von FICE arbeitet ähnlich wie NBI mit verschiedenen Wellenlängen des Lichts. Hierbei ist jedoch eine individuelle Einstellung der Wellenlängen möglich, da das Bild im Gegensatz zu NBI nach der Lichtreflexion bearbeitet wird. In der Studie von Lami et al. (2017) konnte an FAP-Patienten gezeigt werden, dass der Einsatz von FICE die

Detektionsrate von Adenomen erhöht. In dieser Studie ergab dies für die Patienten allerdings keine Veränderungen im weiteren Therapie- und Nachsorgeplan.

Ein weiterer Vorteil des prograden Endoskops ist die Möglichkeit gezieltere Biopsien entnehmen zu können und so die Wahrscheinlichkeit einer genauen histologischen Untersuchung zu erhöhen.

Frühere Studien zeigen, dass 15 bis zu 56% der Karzinome nicht diagnostiziert werden, wenn nur Biopsien zur histologischen Untersuchung vorliegen, im Gegensatz zu histologischen Ergebnissen, welche aus Gewebe von chirurgischen Verfahren gewonnen wurden (Tsuji et al. 2015). Dies zeigt klar, wie wichtig es für eine umfassende Diagnose ist, dass die Biopsieentnahmen an den richtigen Stellen erfolgen. Technische Tools wie NBI oder Magnification können dabei helfen, suspekte Areale besser zu identifizieren und so gezielter Biopsien entnehmen zu können.

Tomizawa et al. (2016) pulzierten den Fall einer 82-jährigen Patientin, deren ERCP- und Endoskopie-Befunde auf einen peripapillären Tumor hinwiesen. Dementsprechend wurden im Bereich der Papilla duodeni major Biopsien entnommen. Die Untersucher nutzten NBI und Magnification, um das suspekte Areal zu untersuchen und entnahmen sowohl Biopsien aus einem abgeflachten Gebiet, welches sich durch diese diagnostischen Möglichkeiten zeigte, als auch aus einem erhabenen Gebiet, aus welchem in der Routine Biopsien entnommen werden. Die histologische Untersuchung zeigte bei den routinemäßig entnommenen Proben ein Adenom, während bei den Proben des abgeflachten Areals ein Adenokarzinom gefunden wurde. Dieser Fall zeigt deutlich, dass die Diagnostik durch Nutzung der *Image Enhancement Technologies* zu gezielteren Biopsien führen kann. So werden auch suspekte Areale, die bei der Weißlichtuntersuchung nicht unbedingt auffallen, untersucht (Uchiyama et al. 2006).

Andererseits empfiehlt es sich, wenn endoskopisch bereits ein Adenokarzinom wahrscheinlich ist, nach Tsuji et al. (2015) auf Biopsien zu verzichten und direkt eine endoskopische Resektion anzustreben. Durch die sehr dünne Wand des Duodenum können bereits bei den Biopsien Schäden entstehen, die eine nachfolgende Resektion erschweren könnten. Kann endoskopisch nicht auf ein Karzinom geschlossen werden, sind natürlich Biopsien die Diagnostik der Wahl, um möglichst wenig invasiv Gewebe für die histologische Untersuchung zu gewinnen. Für diese Unterscheidung können ebenfalls *Image Enhancement Technologies* genutzt werden.

Neben den *Image Enhancement Technologies* verbessert auch die transparente Kappe die Zielgenauigkeit für die Probenentnahme zur Untersuchung von Barrett's Metaplasien. In der Studie von Chen et al. (2014) konnte die Detektionsrate von Barrett-Schleimhaut im distalen Ösophagus durch den Einsatz der transparenten Kappe von knapp 70% auf über 80% gesteigert werden, was die Autoren vor allem auf die Möglichkeit zurückführten, dass trotz Peristaltik und Schleimhautfalten ein definierter Abstand zur Schleimhaut eingehalten

wird. Daher wurde diese als kostengünstige und leicht erlernbare Möglichkeit bezeichnet, um gezieltere Biopsien entnehmen zu können. Ob eine Probenentnahme mit Hilfe der kappen-assistierten Endoskopie auch im Duodenum zu zielgenaueren Biopsien führt, wurde noch in keinen Studien nachgewiesen. Dennoch ist es durchaus möglich, dass auch hier der Vorteil, Schleimhautfalten abflachen zu können, eine Rolle bei der Entnahme spielen kann, vor allem wenn man die anatomische Lage der Papille in einem Faltengebilde bedenkt.

Die weitreichendere Verfügbarkeit des prograde Endoskops ist ein weiterer Vorteil gegenüber dem Seitblick-Duodenoskop. Seitblick-Duodenoskope sind meist nur in größeren Zentren verfügbar, welche auch ERCP-Untersuchungen anbieten und dafür diese Geräte zur Verfügung haben. Teilweise kann es jedoch von Vorteil sein, wenn bei der Untersuchung der Papille eine direkte Kombination mit einer ERCP möglich ist, zum Beispiel bei einem impaktierten Gallenstein, denn so besteht eine direkte Möglichkeit zur Intervention. Vor allem aber wenn Vor- oder Nachsorgeuntersuchungen notwendig werden, kann es eine Erleichterung darstellen, wenn diese auch in kleineren Krankenhäusern oder Praxen kostengünstig durchgeführt werden können, ohne dass in teure neue Geräte investiert werden muss.

Wie oben beschrieben ist die Durchführung einer Untersuchung mit Seitblick-Duodenoskop durch den anderen Blickwinkel schwieriger zu erlernen und mit einer höheren Komplikationsrate verbunden. Da ein erheblicher Anteil der Navigation zum Pars descendens des Duodenums blind durchgeführt werden muss, haben erfahrene Endoskopiker einen erheblichen Vorteil. Sie können den Weg eher durch Nachlassen von Druck, wie zum Beispiel beim Durchtritt durch den Pylorus, erfühlen. Verletzungen oder Perforationen sind häufiger, da der Grund für Widerstand nicht im Blickfeld des Untersuchers liegt. Manchmal ist es hier erforderlich, vorhandene Widerstände mit einer zusätzlichen Untersuchung mittels progradem Endoskop zu klären, um Komplikationen zu vermeiden, was bedeutet, dass der Patient zwei invasive Untersuchungen benötigt (Choi et al. 2013; Abdelhafez et al. 2017).

Dagegen ist die Handhabung eines prograden Endoskops aufgrund der konstanten Sichtkontrolle einfacher zu erlernen und benötigt weniger Erfahrung. Es gibt sogar Studien, welche bei der Koloskopie nachgewiesen haben, dass vor allem ungeübte Endoskopiker mit der Kappe genauere und schnellere Untersuchungen durchführen können als ohne Kappe. Park et al. (2012) publizierten Ergebnisse, nach denen die Intubation des Caecums bei der kappen-assistierten Endoskopie in signifikant mehr Fällen erfolgreich war als bei der Untersuchung ohne Kappe (80,7% vs. 63,3%). Sie fanden heraus, dass die im Durchschnitt dafür benötigte Zeit bei Nutzung der Kappe bis zu fünf Minuten kürzer war. Ebenso konnten für die Detektionsrate von Polypen und Adenomen bei der kappen-assistierten Endoskopie bessere Ergebnisse beobachtet werden. Dies führten die Autoren darauf zurück, dass Schlaufen des Endoskops, die während der Untersuchung entstehen, bei Nutzung der Kappe einfacher begrädigt werden können und

dass trotz Biegungen beziehungsweise Falten, welche ins Lumen ragen, ein besserer Überblick über das Lumen gewährleistet ist. Auch die Möglichkeit der genaueren Untersuchung der Schleimhaut durch die Manipulation der Falten bietet Vorteile (Park et al. 2012; Kim et al. 2015). Da durch die Anatomie des oberen GI-Trakts vor allem die Biegungen weniger variabel sind als im Kolon, ist durchaus anzumerken, dass diese Forschungsergebnisse nicht eins zu eins auf das Erlernen der Technik für die Durchführung einer ÖGD übertragen werden können. Dennoch ist es vorstellbar, dass die Vorteile der Kappe bei der Koloskopie durchaus auch ähnliche Vorteile für die Untersuchung des oberen Gastrointestinaltrakts mit sich bringen und der konstante Abstand zwischen Endoskopspitze und Mukosa für den ungeübten Untersucher auch dort Nutzen bei der Endoskopie hat. Denkbar ist, dass durch Falten schwer einzusehende Gebiete, wie die Papille im Duodenum, einfacher untersucht werden können oder dass bei Biegungen, wie beim Übergang von Bulbus duodeni ins Duodenum descendens, ein besserer Überblick über das Lumen behalten werden kann. Andererseits kann durch den vergrößerten Durchmesser des Endoskops durch die Kappe vor allem die Intubation des Ösophagus erschwert sein, ein Hindernis, welches bei der Koloskopie nicht auftritt.

All diese Aspekte trugen dazu bei, dass die externen Experten die kappen-assistierte Endoskopie, sowohl im Hinblick auf die Untersuchung der Papille und der Beurteilung der Mukosa dabei, als auch bei der Gesamtzufriedenheit mit der Untersuchung, gegenüber der Seitblick-Duodenoskopie überlegen sahen.

3 Vorteile der Seitblick-Duodenoskopie

Wie beschrieben kann die kappen-assistierte ÖGD bei der Untersuchung der Papilla duodeni major viele Vorteile bieten. Doch wie diese Studie zeigt, erhält man mit der Seitblick-Duodenoskopie in manchen Aspekten bessere Resultate.

Bei der Bewertung der endoskopischen Bilder vergaben die externen Experten vor allem dann höhere Punktwerte an die Seitblickoptik, wenn die Übersicht über die periampulläre Region bewertet wurde. Bei 42 Patienten konnte hier die Seitblick-Duodenoskopie bessere Punktzahlen als die kappen-assistierte Endoskopie erreichen (42 vs. 3 Patienten). Dies lässt sich durch den Blickwinkel des Endoskops erklären. Zwar ist es durch die Kappe gut möglich, die Majorpapille durch Manipulation der umgebenden Falten im endoskopischen Bild darzustellen, dennoch ist durch die anatomische Lage der Papille an der Seitenwand des Duodenum descendens ein Übersichtsblick mit einem progradem Endoskop auf die periampulläre Region schwierig. Durch das im Winkel veränderte Blickfeld der Seitblickoptik dagegen ist ein besserer Überblick über die Seitenwand des Duodenum gewährleistet, da hier ein größerer Abstand zwischen Endoskop und Schleimhaut möglich ist und trotzdem die Sicht auf die Papille gewahrt bleibt (siehe dazu auch Abbildung 19 und 20). Durch das Hervorstehen der Kappe über das Ende des Endoskops hinaus kann das Blickfeld noch weiter eingeengt sein. Je nach Indikation zur Untersuchung kann ein größerer Überblick über die Papillenregion ein entscheidender Vorteil sein, zum Beispiel

zum Erfassen großer Läsionen, welche über die Papille an sich hinausgehen, oder um periampulläre Läsionen sicher ausschließen zu können.

Ein weiterer Punkt, in dem die Seitblick-Duodenoskopie als Goldstandarduntersuchung der kappen-assistierten Endoskopie überlegen sein kann, ist die Möglichkeit einer direkten Intervention. Natürlich ist es bei prograden Geräten ebenso wie bei der Seitblickoptik möglich, durch einen zusätzlichen Kanal Instrumente, wie Biopsiezangen oder Schlingen zur Polypenabtragung einzuführen. Dennoch kann je nach Indikation auch hier der veränderte Blickwinkel eine Rolle spielen. So ist die Kanülierung der Papille eine wichtige Voraussetzung zur Durchführung einer ERCP, da über sie Kontrastmittel in die Gallen- und Pankreasgänge eingebracht werden und so eine Darstellung mittels Röntgendurchleuchtung möglich ist. Durch den veränderten Blickwinkel des Seitblick-Duodenoskop ist eine Einstellung und Kanülierung der Papille einfach. Des Weiteren ist der Arbeitskanal durch einen sogenannten Albaran-Hebel ausgestattet, um eine optimale Führung der eingebrachten Instrumente zu ermöglichen (Faiss et al. 2007). Für Indikationen, welche eine anschließende ERCP erfordern, kann es also von Vorteil sein, direkt eine Seitblickoptik zu nutzen und dem Patienten so eine zweite Untersuchung zu ersparen. Dies wäre zum Beispiel bei eingeklemmten Gallensteinen vorstellbar, wo abgeklärt werden muss, ob noch weitere Steine vorliegen und entfernt werden müssen, aber möglicherweise auch bei Tumoren im Bereich der Papille. Auch die Papillotomie, welche oben bereits näher beschrieben worden sind, wird meist mit einer Seitblickoptik durchgeführt. Diese kann zum Beispiel bei impaktierten Gallensteinen oder bei Papillenstenosen notwendig werden. Des Weiteren kann es zum Beispiel bei Verdacht auf eine Dysfunktion des M. sphincter Oddi nötig sein, sowohl die Papille, als auch die dahinterliegenden Gänge zu beurteilen.

Dennoch ist es bei einer veränderten Anatomie des Verdauungstraktes, zum Beispiel nach Billroth II-Operation oder bei Vorliegen eines periampullären Divertikels, durchaus von Vorteil, auch ERCP-Untersuchungen mit Hilfe eines Gastroskops, welches mit einer Kappe versehen ist, durchzuführen (Anastassiades et al. 2013; Kim et al. 2018). Nach dem momentanen Erkenntnisstand ist die Seitblickoptik für eine normale Anatomie des oberen Verdauungstraktes dennoch das Mittel der Wahl bei einer ERCP, da ein besserer Blick auf die Papille gewahrt und so die Intervention an dieser sicher durchgeführt werden kann.

4 Limitationen

Die Studienergebnisse müssen allerdings in Zusammenschau mit verschiedenen Einschränkungen gesehen werden. Zum einen fanden alle Untersuchungen in nur einer endoskopischen Klinik statt, es handelt sich also um eine *single center study*. Darüber hinaus wurden alle Untersuchungen von nur zwei Endoskopikern durchgeführt. Beide Untersucher verfügten über eine große Erfahrung mit der Technik der ERCP, wodurch sie einen Vorteil beim Aufsuchen und Untersuchen der Papilla duodeni major haben könnten. Dem widersprechen allerdings die Ergebnisse der vorangegangenen Studie „Cap Assisted

Upper Endoscopy for Examination of the Major Duodenal Papilla: A Randomized, Blinded, Controlled Crossover Study (*KAPPA Study*)“, welche gezeigt hat, dass ERCP-Erfahrung keinen Einfluss auf das Auffinden der Majorpapille mit Hilfe der kappen-assistierten Endoskopie hat (Abdelhafez et al. 2017). Auch sind die externen Experten nicht Teil der endoskopischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar, München, gewesen.

In dieser Studie wurden nur Endoskope und Kappen der Firma Olympus verwendet. Dennoch kann diese Technik auch bei Endoskopen anderer Hersteller verwendet werden (zum Beispiel Fujifilm, Pentax). Dies ist als weitere Einschränkung der Studienergebnisse zu sehen, da so eine Generalisierung der Ergebnisse für Geräte und Kappen anderer Hersteller nicht gewährleistet werden kann.

Zudem konnte aufgrund der Art der Studie und der Untersuchungsmethoden keine Verblindung für die Endoskopiker gewährleistet werden. Insofern kann eine Untersucher-Bias nicht ausgeschlossen werden. Es wurde versucht diesen Effekt durch die Verblindung der externen Experten zu kompensieren, welche nur bearbeitete Fotos vorgestellt bekamen, bei denen die Kappe durch eine schwarze Maske verdeckt war. Trotz dieser Bildbearbeitung zur Verblindung könnte bei manchen Bildern die Art des Endoskops für die Experten erkennbar gewesen sein.

Des Weiteren basieren einige der Scoringsysteme, die im Rahmen der Studie genutzt wurden, auf subjektiven Werten. So sind die Werte für die Fähigkeit das Schleimhautmuster zu beurteilen, die Beurteilung der Übersicht und die Angabe der allgemeinen Zufriedenheit mit der gesamten Untersuchung subjektive Werte, welche von den Experten vergeben wurden. Nur der primäre Endpunkt der Studie, der Score, wie gut die Papille während der Untersuchung sichtbar war, beruht auf einem objektiven Scoringsystem und war so nicht durch die Experten beeinflussbar.

Es gibt einen Aspekt, welcher in dieser Studie nicht untersucht wurde: Die Fähigkeit der verschiedenen Untersuchungssysteme ampulläre Läsionen zu detektieren. Dies war nicht Ziel der Studie und es wurden keine Läsionen gefunden. Dennoch ist die Detektionsrate ampullärer Läsionen ein wichtiger Vergleichswert, um eine Äquivalenz mit der Goldstandarduntersuchung beweisen zu können. Um die hier gefundenen Ergebnisse zu stützen und die beiden Untersuchungsmethoden auch in Hinblick auf andere Endpunkte zu vergleichen, sollten dementsprechend noch weitere Studien folgen (Abdelhafez et al. 2019).

5 Ausblick

Im Folgenden werden die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse in einen Zusammenhang mit den klinischen Einsatzgebieten gesetzt und aufgezeigt, für welche der Indikationen sich der Einsatz der Kappe besonders lohnen könnte.

Mit der kappen-assistierten Endoskopie ergibt sich die Möglichkeit die Vorteile der prograden Endoskope, wie *Image Enhancement Technologies*, mit einer zufriedenstellenden Darstellung der Papille zu kombinieren. Diese Möglichkeiten kommen zum Beispiel bei der Untersuchung von potentiell malignen Läsionen zum Einsatz, bei welchen das Schleimhautmuster und die mikrovaskuläre Versorgung eine entscheidene Rolle bei der Diagnostik spielen. Vorstellbar ist hier als Indikation der Verdacht auf ein Karzinom, genauso aber auch Polypen und Adenome, welche oftmals bereits nach der Adenom-Karzinom-Sequenz veränderte Areale enthalten können. Auch bei Patienten, bei denen in früheren Untersuchungen suspekte Areale aufgefallen sind, könnte in Zukunft als Erstes eine kappen-assistierte ÖGD durchgeführt werden, um das Areal mit allen technischen Mitteln untersuchen und gezielte Biopsien aus auffälligen Bereichen entnehmen zu können.

Ebenfalls könnte diese Technologie eine große Rolle bei der Nachsorge und Überwachung spielen. Bei sogenannten *high risk*-Patienten müssen je nach Erkrankung und Risiko in regelmäßigen Abständen Untersuchungen der Papille durchgeführt werden, um mögliches Tumorwachstum erkennen zu können und so eine möglichst frühzeitige Therapie zu beginnen. Zu diesen *high risk*-Patienten zählen, neben solchen, an denen bereits eine Tumorsektion im periampullären Bereich durchgeführt wurde, unter anderem auch Patienten mit einem erhöhten Risiko im Bereich der Majorpapille Adenome zu entwickeln, wie zum Beispiel im Rahmen eines familiären Polyposis-Syndroms. Nach Burke et al. (1999) ist bei FAP-Patienten mit periampullären Polypen ein Überwachungsintervall von drei bis fünf Jahren, schon bei milden Formen, nötig. Da die Adenome nicht nur im Duodenum entstehen, ist hier oftmals eine doppelte Untersuchung nötig, zum einen mit einem prograden Endoskop für den oberen GI-Trakt und darauffolgend eine Untersuchung mit einer Seitblickoptik zur Beurteilung der Papille. Dies könnte mit einer kappen-assistierten ÖGD zu einer Untersuchung zusammengefasst werden und diese könnten auch in peripheren Zentren mit geringerer Ausstattung erfolgen. Des Weiteren sind bei Vorsorgeuntersuchungen Biopsien ein wichtiges Untersuchungstool, was Einfluss auf das weitere Verfahren hat. Dementsprechend kann auch hier der Einsatz der kappen-assistierten Endoskopie einen Vorteil für die Patienten bedeuten, da gezieltere Biospieentnahmen möglich sind (Chen et al. 2014).

Allerdings wurde die kappen-assistierte Endoskopie noch nicht im Hinblick auf die Detektionsrate von Polypen mit der Seitblick-Duodenoskopie verglichen, sodass weitere Studien über diesen Aspekt darüber Aufschluss geben werden müssen, ob die Technik der Kappe hierfür eine tatsächlich adäquate Untersuchungsmethode darstellt.

Eine weitere Indikation, bei welcher in Zukunft die kappen-assistierte Endoskopie genutzt werden kann, sind periampulläre Blutungen. Diese können spontan oder im Rahmen eines Ulcus auftreten, aber auch nach einer endoskopischen Intervention, wie einer Polypenentfernung oder einer Papillotomie. Die transparente Kappe kann bei der Positionierung von Hämoclips unterstützend wirken, da diese Methode das Areal besser

darstellt und stabilisiert, Schleimhautfalten in der Umgebung besser umgehen kann und ein konstanter Abstand zur Mukosa einhaltbar ist. Weitere Vorteile, die eine Nutzung des prograden Endoskops für diese Indikation bieten, sind zum einen, dass die meisten Hämoclips zur Nutzung mit einer prograden Optik entwickelt wurden und so die Nutzung mit einer Seitblickoptik durch den veränderten Winkel schwieriger zu handhaben ist, sowie dass bei prograden Endoskopen die Möglichkeit besteht, durch einen Wasserstrahl Blut wegzuwaschen und so die Sicht zu verbessern (Warneke et al. 2004; Liu et al. 2015; Chon, Kim 2017). Ebenfalls kann es bei einer Blutung im Papillenbereich von Vorteil sein, eine gute Übersicht über das restliche Duodenum zu gewinnen, um weitere Blutungsquellen auszuschließen.

Ein weiteres Einsatzgebiet der kappen-assistierten Endoskope können schwierige ERCP-Untersuchungen sein. Klassischerweise werden diese mit einer Seitblickoptik durchgeführt, dennoch gibt es Studien, welche vor allem bei Schwierigkeiten mit der Kanülierung der Papille bei veränderter Anatomie des GI-Traktes, zum Beispiel nach Billroth II-Operation oder durch ein periampulläres Divertikel, einen Vorteil der kappen-assistierten Endoskopie sehen (Anastassiades et al. 2013; Kim et al. 2018).

Dennoch ist bei normalen ERCP-Untersuchungen die Seitblickoptik weiterhin das Mittel der Wahl. Aufgrund ihres Blickwinkels sind interventionelle Eingriffe an der Papille und ihre Kanülierung normalerweise einfacher. So sollte sie weiterhin vor allem für Indikationen eingesetzt werden, welche eine ERCP-Untersuchung nötig machen, wie zum Beispiel ein eingeklemmter Gallenstein in der Majorpapille. Hier hat die Seitblick-Duodenoskopie den Vorteil der besseren Interventionsmöglichkeit und es kann direkt eine ERCP-Untersuchung angeschlossen werden, um mögliche weitere Steine, welche in den Gallenwegen zu Sekretstau führen, zu entfernen. Auch bei Papillenstenosen ist oftmals eine endoskopische Therapie erforderlich, wodurch auch hier die Seitblickoptik kaum abgelöst werden kann. Sie bietet bessere Blick- und Arbeitswinkel für eine Spaltung des M. sphincter Oddi. Dennoch ist es nicht auszuschließen, dass in weiteren Studien mehr Einsatzbereiche der kappen-assistierten Endoskopie bei endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographien erschlossen werden.

Auch bei rezidivierenden Pankreatitiden ist ein Einsatz der Seitblick-Duodenoskopie sinnvoll. Eine Untersuchung der Papille ist hierbei entscheidend, da sein Sekretstau für die wiederkehrenden Entzündungen verantwortlich sein kann. Ursachen hierfür können Papillenstenosen oder Choldedocholithiasis sein. Die Möglichkeit diese innerhalb einer Untersuchung zu diagnostizieren und zu behandeln, trägt hier dazu bei, dass die Seitblick-Duodenoskopie die bessere Option ist. Ebenso überzeugt die Seitblick-Duodenoskopie durch ihren besseren Überblick über die periampulläre Region, weshalb sie auch bei großen Läsionen einen Vorteil bieten kann, vorstellbar wären ausgedehnte Ulzera oder Schleimhautläsionen.

Wie bereits in der Einleitung erklärt, existieren neben endoskopischen Möglichkeiten noch andere Untersuchungsmethoden, um Veränderungen der Papille und des umliegenden Gewebes zu diagnostizieren. Diese können endoskopische Untersuchungen teilweise ersetzen, meist aber nur ergänzen. Einer der größten Vorteile dieser beiden endoskopischen Untersuchungstechniken ist es, einen direkten Blick über die betroffene Region zu haben und histologisches Material entnehmen zu können. Abdominelle Bildgebung und die Möglichkeit des endoskopischen Ultraschalls sind gerade bei dem Verdacht auf malignes Geschehen oder der Frage, ob sich eine Läsion in umliegende Gewebe ausbreitet, unverzichtbar. Genauso essentiell sind Untersuchungen der Gallen- und Pankreasgänge bei Tumoren, Stenosen oder Steinen in diesem Bereich mittels ERCP oder MRCP.

6 Zusammenfassung

Die Beurteilung der Papilla duodeni major ist bei vielen Indikationen ein wichtiger Bestandteil der endoskopischen Untersuchung. Hierzu zählen Tumoren im Bereich der Papille, Divertikel, Blutungen, sowie Pathologien der Gallenwege oder der Pankreasgänge, wie Choledocholithiasis, Pankreatitis oder IPMN.

Die Untersuchung wird meist mittels eines Seitblick-Duodenoskops durchgeführt. Diese Studie hat untersucht, ob die Untersuchung mittels kappen-assistierter Endoskopie mit progradem Gastroskops der Goldstandarduntersuchung mittels Seitblick-Duodenoskop ebenbürtig ist.

Die kappen-assistierter Endoskopie wird bereits bei anderen Indikationen erfolgreich eingesetzt und überzeugt vor allem in Abschnitten des GI-Trakts, in denen viele Falten eine endoskopische Untersuchung erschweren, zum Beispiel im Kolon oder Duodenum. Auch durch den konstanten Abstand zur Schleimhaut mittels der Kappe können an schwer einsehbaren Stellen bessere Untersuchungsergebnisse erzielt werden. Darüberhinaus werden Kappen auch oft bei endoskopischen Eingriffen, wie der Applikation von Hämoclips, verwendet.

Zusammengefasst zeigt die hier präsentierte Studie, dass eine Untersuchung mit kappen-assistierter Endoskopie einer mittels Seitblick-Duodenoskop ebenbürtig ist, um die Papilla duodeni major komplett zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen ebenfalls, dass die kappen-assistierte Endoskopie der Seitblick-Duodenoskopie sogar in den Aspekten der Beurteilung des Schleimhautmusters und der allgemeinen Zufriedenheit mit der Untersuchung überlegen ist. Dagegen überzeugt die Seitblickoptik im Hinblick auf die Übersicht über die gesamte periampulläre Region.

Bei vielen Indikationen kann die kappen-assistierte Endoskopie somit eine gute Alternative zur Seitblick-Duodenoskopie sein, vor allem aufgrund der weitreichenden Verfügbarkeit und der schnelleren Erlernbarkeit der Technik. Ein weiterer Vorteil der kappen-assistierten Endoskopie ist die Möglichkeit zur Nutzung technisch hochwertigerer Geräte für die

Untersuchung der Papille, zum Beispiel solche mit sogenannten *Image Enhancement Technologies*.

Die Seitblick-Duodenoskopie sollte dennoch weiterhin bei Indikationen, die einen guten Überblick über die periampulläre Region verlangen, eingesetzt werden. Auch bei ERCP-Untersuchungen im anatomisch normalen GI-Trakt ist derzeit ein Seitblick-Duodenoskop vorzuziehen.

Dennoch ist zu sagen, dass diese Studienergebnisse durch weitere Studien verifiziert werden müssen, da das Studiendesign einige Limitationen aufweist. Hierzu zählt, dass die Ergebnisse nur in einer Klinik erhoben wurde, keine Weiterbildung für die Untersucher möglich war und die Bewertung durch die externen Experten teilweise auf subjektiven Werten basiert. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob diese beiden Untersuchungsmethoden auch bei Patienten mit ampullären Läsionen ebenbürtig sind.

V Schluss

In dieser und der vorangegangenen Studie konnte gezeigt werden, dass der Einsatz einer transparenten Kappe an der Spitze des Endoskops entscheidende Vorteile zur Untersuchung der Papilla duodeni major liefern kann und auch der teuren und komplizierten Goldstandarduntersuchung mittels Seitblick-Duodenoskop in vielen Bereichen nicht unterlegen ist. Es wurde dargestellt, bei welchen Indikationen eine Untersuchung mit Seitblick-Duodenoskop sinnvoll erscheint und wann dagegen eine kappen-assistierte Endoskopie durchgeführt werden sollte. Dennoch ist die Forschung um den Einsatz der Kappe noch nicht abgeschlossen. Es müssen weitere Studien folgen, um andere Aspekte der endoskopischen Beurteilung genauer zu explorieren, wie zum Beispiel die Möglichkeit periampulläre Läsionen zu detektieren oder inwieweit die prograde ÖGD mit Nutzung der Kappe auch bei interventionellen Eingriffen genutzt werden kann.

Daneben gibt es viele andere Felder der Endoskopie, in welchen die Kappe zum Einsatz kommt. Sie ist inzwischen vor allem in der Koloskopie in regelmäßigem Einsatz und es werden gute diagnostische Ergebnisse mit ihr erzielt. So wird die Kappe nun auch im oberen GI-Trakt immer mehr eingesetzt und es konnte bereits positive Effekte, sowohl bei der Intervention bei Blutungen als auch bei diagnostischen Eingriffen oder Biopsieentnahmen, gegenüber der klassischen ÖGD festgestellt werden.

Auch in der Endoskopie-Einheit des Klinikums Rechts der Isar wird weiter an den Einsatzmöglichkeiten der Kappe gearbeitet und nach den beiden ersten Kappa-Studien, welche sich mit dem Einsatz zur Untersuchung der Majorpapille beschäftigen, folgt nun eine weitere Studie. Die Kappa III-Studie soll gezeigt werden, ob ein diagnostischer Nutzen der transparenten Kappe vor allem in Hinblick auf die Untersuchung des Ösophagus, aber auch des Magens und Duodenum besteht. Dies wird an einem großen Studienkollektiv von annähernd 1000 Patienten in mehreren endoskopischen Zentren verschiedener Krankenhäuser und auch Praxen untersucht. So soll weiter herausgearbeitet werden, welche diagnostischen Vorteile diese Kappe für den oberen Gastrointestinaltrakt hat und für welche Indikationen diese am besten geeignet ist. Dass dies für die Untersuchung der Papilla duodeni major der Fall ist, konnte in der hier vorliegenden Studie bereits gezeigt werden.

VI Abkürzungsverzeichnis

- APC – Adenomatous polyposis coli
- BMI – Body-Mass-Index
- CAE – kappen-assisierte ÖGD
- CRC – kolorektale Karzime
- CT – Computertomographie
- DES – diffuses endokrines System
- EPT – endoskopische Papillotomie
- ERC – endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
- EUS – Endosonographie
- FAP – familiäre adenomatöse Polyposis
 - AFAP – attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis
 - MAP – MUTYH-assoziierte Polyposis
- FICE – *Fuji Intelligent Chromo Endoscopy*
- GI-Trakt – Gastrointestinal-Trakt
- IPMN – intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
 - BD-IPMN – *branch duct* intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
 - MD-IPMN – *main duct* intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
- MRCP – Magentresonanz-Cholangiopankreatikographie
- MRT – Magentresonanztomographie
- NBI – *Narrow Band Imaging*
- NET – neuroendokrine Tumorerkrankung
- ÖGD – Ösophagogastroduodenoskopie
- SD – Standardabweichung
- SVE – Seitblick-Duodenoskopie
- VIP – Vasoaktives intestinales Peptid

VII Literaturverzeichnis

- 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 und 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.
- Abdelhafez, M., V. Phillip, A. Hapfelmeier, V. Sturm, M. Elnegouly, M. Dollhopf, A. Kassem, P. Klare, S. Nennstiel, R.M. Schmid, S. von Delius und F. Eckel (2019). "Comparison of cap-assisted endoscopy vs. side-viewing endoscopy for examination of the major duodenal papilla: a randomized, controlled, noninferiority crossover study." Endoscopy. **51**(5): 419-426.
- Altonbary, A. Y. und M. H. Bahgat (2016). "Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in periampullary diverticulum: The challenge of cannulation." World J Gastrointest Endosc **8**(6): 282-287.
- Anastassiades, C. P., W. Salah, E.M. Pauli, J.M. Marks und A. Chak. (2013). "Cap-assisted ERCP with a forward-viewing gastroscope as a rescue endoscopic intervention in patients with Billroth II anatomy." Surgical Endoscopy **27**(6): 2237-2237.
- Assirati, F. S., C. L. Hashimoto, R. A. Dib, L.H.S. Fontes und T. Navarro-Rodriguez. (2014). "HIGH DEFINITION ENDOSCOPY AND "NARROW BAND IMAGING" IN THE DIAGNOSIS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE." Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva : ABCD = Brazilian Archives of Digestive Surgery **27**(1): 59-65.
- Bhandari, P., S. Thayalasekaran, R. Keisslich, R. Bisschops, A. Hoffmann, R. Haidry, J. Esteban, B. López Viedma, E. Godzhello, M. Almadi, H. Neumann und S. Sanduleanu. (2018). "Detection and characterization of colorectal polyps using high-definition white light and i-Scan: Evidence-based consensus recommendations using a modified Delphi process." United European Gastroenterology Journal **6**(5): 748-754.
- Bossuyt, P. M., J. B. Reitsma, D. E. Bruns, C. A. Gatsonis, P. P. Glasziou, L. M. Irwig, J. G. Lijmer, D. Moher, D. Rennie und H. C. de Vet (2003). "Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. The

- Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Group." Croat Med J **44**(5): 635-638.
- Bruno, M. (2003). "Magnification endoscopy, high resolution endoscopy, and chromoscopy; towards a better optical diagnosis." Gut 52(Suppl 4): iv7-iv11.
 - Bruns C.J., Assmann G., Belka C., Fuchs M., Heinemann V., Kleeff J., Schlesinger-Raab A., Wagner A., Wilkowski R. und Friess H. (2010). "Karzinome des exokrinen Pankreas und der periampullären Region." In Bruns C.J. (Ed.), *MANUAL – Gastrointestinale Tumoren* (pp. 94-118). München: W. Zuckerschwerdt Verlag.
 - Buchner, A. M., M.W. Shahid, M.G. Heckman, R.B. McNeil, P. Cleveland, K.R. Gill, A. Schore, M. Ghabril, M. Raimondo, S.A. Gross und M.B. Wallace. (2010). "High-Definition Colonoscopy Detects Colorectal Polyps at a Higher Rate Than Standard White-Light Colonoscopy." Clinical Gastroenterology and Hepatology 8(4): 364-370.
 - Burke, C. A., G. J. Beck, J. M. Church und 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." Gastrointestinal Endoscopy **49**(3): 358-364.
 - Cammarota, G., G. Ianiro, L. Sparano, R. La Mura, R. Ricci, L.M. Larocca, R. Landolfi und A. Gasbarrini. (2013). "Image-Enhanced Endoscopy with I-scan Technology for the Evaluation of Duodenal Villous Patterns." Dig Dis Sci 58(5): 1287-1292.
 - Chathadi, K. V., 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 und J. M. DeWitt (2015). "The role of endoscopy in ampullary and duodenal adenomas." Gastrointestinal Endoscopy **82**(5): 773-781.
 - Chen, B. L., X. B. Xing, J. H. Wang, T. Feng, L. S. Xiong, J. P. Wang und Y. Cui (2014). "Improved biopsy accuracy in Barrett's esophagus with a transparent cap." World J Gastroenterol **20**(16): 4718-4722.
 - Chen, C. H., L. J. Tseng, C. C. Yang und Y. H. Yeh (2001). "Preoperative evaluation of periampullary tumors by endoscopic sonography, transabdominal sonography, and computed tomography." Journal of Clinical Ultrasound **29**(6): 313-321.
 - Chini, P. und P. V. Draganov (2011). "Diagnosis and management of ampullary adenoma: The expanding role of endoscopy." World J Gastrointest Endosc **3**(12): 241-247.

- Choi, Y. R., J.-H. Han, Y. S. Cho, H.-S. Han, H. B. Chae, S. M. Park und S. J. Youn (2013). "Efficacy of cap-assisted endoscopy for routine examining the ampulla of Vater." World Journal of Gastroenterology : WJG **19**(13): 2037-2043.
- Chon, H. K. und T. H. Kim (2017). "Endoclip therapy of post-sphincterotomy bleeding using a transparent cap-fitted forward-viewing gastroscope." Surgical Endoscopy **31**(7): 2783-2788.
- Cirenei A. (1986). "Akute Pankreatitis." In Hess W., Rohner A., Cirenei A., Akovbiantz A. (Eds.) *Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas – Band 1 und 2* (pp.311-384). Padova: Piccin.
- Classen M. und Born P. (2000). "Endoscopic sphinkterotomy." In Tygat G., Classen M., Wayne J., Nakatawa S. (Eds.) *Practice of therapeutic endoscopy – second edition* (pp. 129-146). London: Harcourt Publishers Limited.
- Cotton, P. B., G. Lehman, J. Vennes, J. E. Geenen, R. C. G. Russell, W. C. Meyers, C. Liguory und N. Nickl (1991). "Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus." Gastrointestinal Endoscopy **37**(3): 383-393.
- Dagradi A. (1986). "Tumoren der Papille und des exokrinen Pankreas." In Hess W., Rohner A., Cirenei A., Akovbiantz A. (Eds.) *Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas – Band 1 und 2* (pp.563-598). Padova: Piccin.
- Demling L., Classen M. und Frühmorgen P. (1974). "Enteroskopie" (pp.27ff). Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.
- Didio L. und Anderson M. (1968). "The ‚Sphincters‘ of the Digestive System" (pp.131ff.). Baltimore: The Williams & Wilkins Company.
- Faiss S., Hünerbein M., Jakobs R., Janssen J., Kahl S. und Will U. (2007). "Biliopankreatische Interventionen." In Kahl S., Kähler G., Dormann A. (Eds.) *Interventionelle Endoskopie* (pp. 281-346). München: Elsevier GmbH.
- Florescu, D.N., E.T. Ivan, A.M. Ciocalteu, I.A. Gheonea, D.R. Tudorascu, T. Ciurea und D.I. Gheonea. (2016). "Narrow band imaging endoscopy for detection of precancerous lesions of upper gastrointestinal tract." Rom J Morphol Embryol **57**(3): 931-936.
- Grützmann R, Post S, Saeger HD, Niedergethmann M. (2011): „Intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) of the pancreas: its diagnosis, treatment, and prognosis.“ Dtsch Arztebl Int **108**(46): 788–94.

- Guelrud, M. (1988). "Papillary stenosis." Endoscopy **20 Suppl 1**: 193-202.
- Half, E., D. Bercovich und P. Rozen (2009). "Familial adenomatous polyposis." Orphanet J Rare Dis **4**: 22.
- Harada, Y., D. Hirasawa, N. Fujita, Y. Noda, G. Kobayashi, K. Ishida, M. Yonechi, K. Ito, T. Suzuki, T. Sugawara, J. Horaguchi, O. Takasawa, T. Obana, T. Oohira, K. Onochi, Y. Kanno, M. Kuroha und W. Iwai (2009). "Impact of a transparent hood on the performance of total colonoscopy: a randomized controlled trial." Gastrointestinal Endoscopy **69**(3, Part 2): 637-644.
- Hayashi, N., S. Tanaka, D. G. Hewett, T. R. Kaltenbach, Y. Sano, T. Ponchon, B. P. Saunders, D. K. Rex und R. M. Soetikno (2013). "Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification." Gastrointest Endosc **78**(4): 625-632.
- He, Q., J. D. Li, S. L. An, S. D. Liu, B. Xiao, Y. L. Zhang, B. Jiang, Y. Bai und F. C. Zhi (2013). "Cap-assisted colonoscopy versus conventional colonoscopy: systematic review and meta-analysis." Int J Colorectal Dis **28**(2): 279-281.
- Heiskanen, I., I. Kellokumpu und H. Jarvinen (1999). "Management of duodenal adenomas in 98 patients with familial adenomatous polyposis." Endoscopy **31**(6): 412-416.
- Hess W. (1986) a. "Anatomie und Physiologie." In Hess W., Rohner A., Cirenei A., Akovbiantz A. (Eds.) *Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas – Band 1 und 2* (pp.1-104). Padova: Piccin.
- Hess W. (1986) b. "Gutartige Papillenstenosen." In Hess W., Rohner A., Cirenei A., Akovbiantz A. (Eds.) *Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas – Band 1 und 2* (pp.273-285). Padova: Piccin.
- Hew, W. Y., K. R. Joo, J. M. Cha, H. P. Shin, J. I. Lee, J. J. Park und J. U. Lim (2011). "Feasibility of forward-viewing upper endoscopy for detection of the major duodenal papilla." Dig Dis Sci **56**(10): 2895-2899.
- Hewett, D. G. und D. K. Rex (2010). "Cap-fitted colonoscopy: a randomized, tandem colonoscopy study of adenoma miss rates." Gastrointestinal Endoscopy **72**(4): 775-781.
- Hirata, M., S. Tanaka, S. Oka, I. Kaneko, S. Yoshida, M. Yoshihara und K. Chayama (2007). "Evaluation of microvessels in colorectal tumors by narrow band imaging magnification." Gastrointest Endosc **66**(5): 945-952.

- Holzer, K. (2014). „Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren.“ Chirurg **85**, 731–744.
- Horiguchi, S. und T. Kamisawa (2010). "Major duodenal papilla and its normal anatomy." Dig Surg **27**(2): 90-93.
- Hu, Z. M., S. C. Zou, D. J. Zhao, C. W. Zhang, D. Shi, Z. Y. Ye und Y. P. Jiang (2005). "[Diagnosis and treatment of benign duodenal tumor]." Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi **8**(1): 35-37.
- Hünerbein M., Jakob J. und May A. (2007). "Chromoendoskopie." In Kahl S., Kähler G., Dormann A. (Eds.) *Interventionelle Endoskopie* (pp. 187-189). München: Elsevier GmbH.
- Iacono, C., G. Verlato, G. Zamboni, A. Scarpa, E. Montresor, P. Capelli, L. Bortolasi und G. Serio (2007). "Adenocarcinoma of the Ampulla of Vater: T-Stage, Chromosome 17p Allelic Loss, and Extended Pancreaticoduodenectomy are Relevant Prognostic Factors." Journal of Gastrointestinal Surgery **11**(5): 578-588.
- Inoue, H., M. Endo, K. Takeshita, K. Yoshino, Y. Muraoka und H. Yoneshima (1992). "A new simplified technique of endoscopic esophageal mucosal resection using a cap-fitted panendoscope (EMRC)." Surg Endosc **6**(5): 264-265.
- Itoh, A., H. Goto, Y. Naitoh, Y. Hirooka, T. Furukawa und T. Hayakawa (1997). "Intraductal ultrasonography in diagnosing tumor extension of cancer of the papilla of Vater." Gastrointestinal Endoscopy **45**(3): 251-260.
- Jayasundara, J., C. S. Sellahewa, A. D. Hall und R. T. Patel (2016). "A case of gastroduodenal lipomatosis." Ann R Coll Surg Engl **98**(8): e203-e205.
- Joo, K. R., J. M. Cha, S. W. Jung, H. P. Shin, J. I. Lee, Y. J. Suh, S. Joo und S.-J. Bang (2010). "Case Review of Impacted Bile Duct Stone at Duodenal Papilla: Detection and Endoscopic Treatment." Yonsei Medical Journal **51**(4): 534-539.
- Keller G., Vogelsang H., Gross M., Kopp R., Tympner C. und Holinski-Feder E. (2010). "Hereditäre Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes." In Bruns C.J. (Ed.), *MANUAL – Gastrointestinale Tumoren* (pp. 261-282). München: W. Zuckerschwerdt Verlag.
- Kikuchi, D., S. Hoteya, T. Iizuka, R. Kimura, M. Kaise. (2014). "Diagnostic algorithm of magnifying endoscopy with narrow band imaging for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors." Dig Endosc **26** Suppl 2: 16-22.

- Kim, D. J., H. W. Kim, S. B. Park, D. H. Kang, C. W. Choi, J. B. Hong, B. H. Ji und C. S. Lee (2015). "Efficacy of cap-assisted colonoscopy according to lesion location and endoscopist training level." World J Gastroenterol **21**(20): 6261-6270.
- Kim, J., J.S. Lee, E.J. Kim, Y.S. Kim und J.H. Cho. (2018). "The Usefulness of Cap-assisted Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for Cannulation Complicated by a Periapillary Diverticulum." Korean J Gastroenterol **71**(3): 168-172.
- Kimura, W., N. Futakawa, S. Yamagata, Y. Wada, A. Kuroda, T. Muto und Y. Esaki (1994). "Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater." Jpn J Cancer Res **85**(2): 161-166.
- Klöppel, G. (2003). "Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts." Der Pathologe **24**(4): 287-296.
- Lami, G., A. Galli, G. Macrì, E. Dabizzi, M.R. Biagini, M. Tarocchi, L. Messerini, R. Valanzano, S. Milani und S. Polvani. (2017). "Gastric and duodenal polyps in familial adenomatous polyposis patients: Conventional endoscopy vs virtual chromoendoscopy (fujinon intelligent color enhancement) in dysplasia evaluation." World Journal of Clinical Oncology **8**(2): 168-177.
- Lindner, H. H., V. A. Peña und R. A. Ruggeri (1976). "A clinical and anatomical study of anomalous terminations of the common bile duct into the duodenum." Ann Surg **184**(5): 626-632.
- Liu, F., G. Y. Wang und Z. S. Li (2015). "Cap-assisted hemoclip application with forward-viewing endoscope for hemorrhage induced by endoscopic sphincterotomy: a prospective case series study." BMC Gastroenterol **15**: 135.
- Niederau C. (2000). "Akute Pankreatitis." In Hahn E., Riemann J. (Eds.), *Klinische Gastroenterologie in 2 Bänden* (pp. 1127-1145). Stuttgart, New York: Thieme
- Minakari, M., S. Badihian, P. Jalalpour und V. Sebghatollahi (2017). "Etiology and outcome in patients with upper gastrointestinal bleeding: Study on 4747 patients in the central region of Iran." Journal of Gastroenterology and Hepatology **32**(4): 789-796.
- Odorf, K. und S. Knuthsen (2017). "[Duodenal lipoma is a rare cause of gastrointestinal bleeding]." Ugeskr Laeger **179**(10).

- Ooi, M., E. J. Young und N. Q. Nguyen (2018). "Effectiveness of a cap-assisted device in the endoscopic removal of food bolus obstruction from the esophagus." Gastrointestinal Endoscopy **87**(5): 1198-1203.
- Oterdoom, L. H., S. J. van Weyenberg und N. K. de Boer (2013). "Double-duct sign: do not forget the gallstones." J Gastrointestin Liver Dis **22**(4): 447-450.
- Park, S. M., S. H. Lee, K. Y. Shin, J. Heo, S. H. Sung, S. H. Park, S. Y. Choi, D. W. Lee, H. G. Park, H. S. Lee, S. W. Jeon, S. K. Kim und M. K. Jung (2012). "The cap-assisted technique enhances colonoscopy training: prospective randomized study of six trainees." Surg Endosc **26**(10): 2939-2943.
- Pittayanon, R., B. Imraporn, R. Rerknimitr und P. Kullavanijaya (2014). "Advances in diagnostic endoscopy for duodenal, including ampullary, adenoma." Digestive Endoscopy **26**(S2): 10-15.
- Plumley, T. F., C. A. Rohrmann, P. C. Freeny, F. E. Silverstein und T. J. Ball (1982). "Double duct sign: reassessed significance in ERCP." AJR Am J Roentgenol **138**(1): 31-35.
- Quinlan, J. D. (2014). "Acute pancreatitis." Am Fam Physician **90**(9): 632-639.
- Rastogi, A., A. Bansal, D. S. Rao, N. Gupta, S. B. Wani, T. Shipe, S. Gaddam, V. Singh und P. Sharma (2012). "Higher adenoma detection rates with cap-assisted colonoscopy: a randomised controlled trial." Gut **61**(3): 402.
- Rostain, F., S. Hamza, A. Drouillard, J. Faivre, A. M. Bouvier und C. Lepage (2014). "Trends in incidence and management of cancer of the ampulla of Vater." World J Gastroenterol **20**(29): 10144-10150.
- Ruppin H. (2000). "Divertikel, Ruptur, Volvulus." In Hahn E., Riemann J. (Eds.), *Klinische Gastroenterologie in 2 Bänden* (pp. 653-655). Stuttgart, New York: Thieme.
- Schulz, K. F., D. G. Altman und D. Moher (2010). "CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials." J Pharmacol Pharmacother **1**(2): 100-107.
- Sieg, A., U. Hachmoeller-Eisenbach und T. Eisenbach (2001). "Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: A survey among German gastroenterologists." Gastrointestinal Endoscopy **53**(6): 620-627.
- Silverstein, F. und G. Tytgat (1999). "Praxis der gastroenterologischen Endoskopie: Atlas und Lehrbuch". Stuttgart; New York: Thieme.

- Soma, H., N. Miyata, S. Hozawa, H. Higuchi, Y. Yamagishi, Y. Nakamura, K. Saeki, K. Kameyama, Y. Masugi, N. Yahagi und T. Kanai (2015). "Ampullary Adenoma Treated by Endoscopic Double-Snare Retracting Papillectomy." Gut Liver **9**(5): 689-692.
- Spier, I. und S. Aretz (2012). "Polyposissyndrome des Gastrointestinaltrakts." Der Internist **53**(4): 371-383.
- Spigelman, A. D., C. B. Williams, I. C. Talbot, P. Domizio und R. K. Phillips (1989). "Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis." Lancet **2**(8666): 783-785.
- Sugiyama, M., Y. Suzuki, N. Abe, T. Mori und Y. Atomi (2008). "Management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas." Journal of Gastroenterology **43**(3): 181-185.
- Suzuki, Y., Y. Atomi, M. Sugiyama, S. Isaji, K. Inui, W. Kimura, M. Sunamura, T. Furukawa, A. Yanagisawa, J. Ariyama, T. Takada, H. Watanabe und K. Suda (2004). "Cystic neoplasm of the pancreas: a Japanese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor." Pancreas **28**(3): 241-246.
- Takano, Y., M. Nagahama, N. Maruoka, E. Yamamura, N. Ohike, T. Norose und H. Takahashi (2016). "Clinical features of gallstone impaction at the ampulla of Vater and the effectiveness of endoscopic biliary drainage without papillotomy." Endoscopy International Open **4**(7): E806-E811.
- Tomizawa, M., F. Shinozaki, Y. Motoyoshi, T. Sugiyama, S. Yamamoto und N. Ishige (2016). "Duodenal Adenocarcinoma Diagnosed from a Biopsy Specimen of a Depressed Lesion Obtained by Magnifying Endoscopy." Case Reports in Gastroenterology **10**(1): 161-167.
- Tsuji, S., H. Doyama, K. Tsuji, S. Tsuyama, K. Tominaga, N. Yoshida, K. Takemura, S. Yamada, H. Niwa, K. Katayanagi, H. Kurumaya und T. Okada (2015). "Preoperative endoscopic diagnosis of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors, including magnifying endoscopy." World Journal of Gastroenterology **21**(41): 11832-11841.
- Uchiyama, Y., H. Imazu, H. Kakutani, S. Hino, K. Sumiyama, A. Kuramochi, S. Tsukinaga, K. Matsunaga, T. Nakayoshi, K.-i. Goda, S. Saito, M. Kaise, M. Kawamura, S. Omar und H. Tajiri (2006). "New approach to diagnosing ampullary

tumors by magnifying endoscopy combined with a narrow-band imaging system." Journal of Gastroenterology **41**(5): 483-490.

- Vasen, H. F. A., G. Möslein, A. Alonso, S. Aretz, I. Bernstein, L. Bertario, I. Blanco, S. Bülow, J. Burn, G. Capella, C. Colas, C. Engel, I. Frayling, W. Friedl, F. J. Hes, S. Hodgson, H. Järvinen, J.-P. Mecklin, P. Møller, T. Myrhøi, 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. W. Thomas und J. Wijnen (2008). "Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP)." Gut **57**(5): 704-713.
- Warneke, R. M., E. Walser, S. Faruqi, S. Jafri, M. S. Bhutani und G. S. Raju (2004). "Cap-assisted endoclip placement for recurrent ulcer hemorrhage after repeatedly unsuccessful endoscopic treatment and angiographic embolization: case report." Gastrointest Endosc **60**(2): 309-312.
- Wei, C., Y. Wang, J. Li und Z. Zhang (2000). "[Benign tumor of duodenum: report of 8 cases]." Zhonghua Wai Ke Za Zhi **38**(10): 758-760.
- Woo, S. M., J. K. Ryu, S. H. Lee, W. J. Lee, J. H. Hwang, J. W. Yoo, J. K. Park, G. H. Kang, Y. T. Kim und Y. B. Yoon (2009). "Feasibility of endoscopic papillectomy in early stage ampulla of Vater cancer." J Gastroenterol Hepatol **24**(1): 120-124.
- Yamaguchi, K. und M. Enjoji (1991). "Adenoma of the ampulla of Vater: putative precancerous lesion." Gut **32**(12): 1558-1561.
- Yamaguchi, K. und M. Tanaka (1991). "Mucin-hypersecreting tumor of the pancreas with mucin extrusion through an enlarged papilla." Am J Gastroenterol **86**(7): 835-839.
- Yaman, I., H. Derici und S. Paksoy (2014). "Symptomatic duodenal lipoma with endoscopic snare polypectomy." Ulus Cerrahi Derg **30**(2): 103-105.
- Yao, K., G.K. Anagnostopoulos und K. Ragnath. (2009). "Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer." Endoscopy **41**(5): 462-467.
- Zhang, Q., F. Wang, Z.-Y. Chen, Z. Wang, F.-C. Zhi, S.-D. Liu und Y. Bai. (2016). "Comparison of the diagnostic efficacy of white light endoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging for early gastric cancer: a meta-analysis." Gastric Cancer **19**(2): 543-552.
- Zhang, S., J. Wang, J. Wang, B. Zhong, M. Chen und Y. Cui (2013). "Transparent cap-assisted endoscopic management of foreign bodies in the upper esophagus: a randomized, controlled trial." J Gastroenterol Hepatol **28**(8): 1339-1342.

VIII Abbildungsverzeichnis

	Beschreibung	Seitenzahl	Quelle
Abb. 1	<i>Übersichtsbild der Anatomie des Oberbauches</i>	7	Carter H. (1918). The Duodenum and Pancreas. In Gray H. Anatomy of the Human Body. Philadelphia und New York: Lea and Febinger. Web. URL https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray1056.png
Abb. 2	<i>Verschiedene Papillenformen endoskopisch (links: hemisphärische Papille, Mitte: papilläre Papille, rechts: flache Papille)</i>	9	Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.
Abb. 3	<i>Endoskopisches Bild der Papille mit umgebenden Falten (Hooding Fold und Frenulum)</i>	9	Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.
Abb. 4	<i>Schaubild der Operation nach Kausch-Whipple</i>	11	Cancer Research UK (2014). Diagram showing the parts removed with a Whipple's operation. Wiki Commons. Web. URL: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?search=Whipple+operation&title=Special%3ASearch&profile=advanced&fulltext=1&advancedSearch-current=%7B%7D&ns0=1&ns6=1&ns12=1&ns14=1&ns100=1&ns106=1#/media/File:Diagram_showing_the_parts_removed_with_a_Whipple's_operation_CRUK_337.svg
Abb. 5	<i>Papillenadenom (links: endoskopischer Befund, rechts: nach Abtragung)</i>	13	Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.

	Beschreibung	Seitenzahl	Quelle
Abb. 6	<i>Polyp des Rektums (Bild einer Koloskopie mit Kappe)</i>	14	Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.
Abb. 7	<i>Endoskopisches Bild einer Papille mit Adenom und umgebendem Divertikel</i>	17	Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.
Abb. 8	<i>Endoskopische Papillotomie mit Blutung</i>	19	Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.
Abb. 9	<i>Blutung nach Adrenalinunterspritzung und Koagulation</i>	19	Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.
Abb. 10	<i>ERCP-Bild einer langstreckigen Gallengangstenose</i>	20	Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.
Abb. 11	<i>endoskopisches Bild der Versorgung einer Papillenstenose mittels Metallstent</i>	21	Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.
Abb. 12	<i>endoskopisches Bild einer fish mouth-Papille (recht: kappen-assiiert, Links: Seitblickduodenoskopie)</i>	22	Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.
Abb. 13	<i>Endosonographische Darstellung eines Steins im Ductus choledochus</i>	25	Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.
Abb. 14	<i>ERCP-Darstellung multipler Gallensteine im Ductus choledochus</i>	26	Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.
Abb. 15	<i>Kardia mit Z-Linie (ÖDG)</i>	27	Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.
Abb. 16	<i>Magenantrum mit Pylorus (ÖGD)</i>	27	Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.

	Beschreibung	Seitenzahl	Quelle
Abb. 17	<i>Pars descendens des Duodenmus mit Papille und Kerckringfalten (ÖGD)</i>	27	Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.
Abb. 18	<i>Darstellung einer Papilla Vateri mittels Seitblick-Duodenoskop</i>	29	Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.
Abb. 19	<i>Schema der Papillenuntersuchung mittels Seitblick-Optik</i>	31	Bearbeitet nach Cancer Research UK (2014). Detailed diagram of an endoscopic retrograde cholangio pancreatography (ERCP). Wiki Commons. Web. URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Detailed_diagram_of_an_endoscopic_retrograde_cholangio_pancreatography_(ERCP)_CRUK_001.svg
Abb. 20	<i>Schema der Papillenuntersuchung mittels prograder Optik</i>	31	Bearbeitet nach Cancer Research UK (2014). Detailed diagram of an endoscopic retrograde cholangio pancreatography (ERCP). Wiki Commons. Web. URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Detailed_diagram_of_an_endoscopic_retrograde_cholangio_pancreatography_(ERCP)_CRUK_001.svg
Abb. 21	<i>Auf Endoskop befestigte Kappe</i>	33	Abdelhafez M., von Delius S. (2017). Kappen-assistierte Gastroskopie: Ergebnisse und laufende Studien (Kappa I-III).
Abb. 22	<i>Kappe</i>	33	Abdelhafez M., von Delius S. (2017). Kappen-assistierte Gastroskopie: Ergebnisse und laufende Studien (Kappa I-III).
Abb. 23	<i>Zökumpolyp, durch Kappe exponiert (NBI-Aufnahme)</i>	34	Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.

	Beschreibung	Seitenzahl	Quelle
Abb. 24	<i>endoskopisches Bild einer Papilla VATERI mit Kappe</i>	36	Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.
Abb. 25	<i>Verblindung der kappen-assistierten Bilder (rechts Original, links bearbeitet)</i>	40	Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.
Abb. 26	<i>Verblindung der Seitblick-Duodenoskopie Bilder (rechts Original, links bearbeitet)</i>	40	Aufgenommen im Klinikum Rechts der Isar, Endoskopie II. Med.
Abb. 27	<i>Ablauf des Studienprotokolls</i>	41	Abdelhafez M, Phillip V, Hapfelmeier A, Sturm V, Elnegouly M, Dollhopf M, Kassem A, Klare P, Nennstiel S, Schmid RM, von Delius S, Eckel F. (2018). "Comparison of cap-assisted endoscopy vs. side-viewing endoscopy for examination of the major duodenal papilla: a randomized, controlled, noninferiority crossover study." <i>Endoscopy</i> 51(05): 419-426.
Abb. 28	<i>Score 0</i>	42	Abdelhafez M., von Delius S. (2017). Kappen-assistierte Gastroskopie: Ergebnisse und laufende Studien (Kappa I-III).
Abb. 29	<i>Score 1</i>	42	Abdelhafez M., von Delius S. (2017). Kappen-assistierte Gastroskopie: Ergebnisse und laufende Studien (Kappa I-III).
Abb. 30	<i>Score 2</i>	42	Abdelhafez M., von Delius S. (2017). Kappen-assistierte Gastroskopie: Ergebnisse und laufende Studien (Kappa I-III).

	Beschreibung	Seitenzahl	Quelle
Abb. 31	Score 3	42	Abdelhafez M, Phillip V, Hapfelmeier A, Sturm V, Elnegouly M, Dollhopf M, Kassem A, Klare P, Nennstiel S, Schmid RM, von Delius S, Eckel F. (2018). "Comparison of cap-assisted endoscopy vs. side-viewing endoscopy for examination of the major duodenal papilla: a randomized, controlled, noninferiority crossover study." <i>Endoscopy</i> 51(05): 419-426.
Abb. 32	<i>Vergleich endoskopischer Bilder der Schleimhaut einer Majorpapille (links Seitblick-Optik, rechts progrades Endoskop mit Magnification)</i>	50	Abdelhafez M., von Delius S. (2017). Kappen-assistierte Gastroskopie: Ergebnisse und laufende Studien (Kappa I-III).
Abb. 33	<i>Vergleich endoskopischer Bilder einer Majorpapille (links Weißlicht, rechts NBI)</i>	51	Abdelhafez M., von Delius S. (2017). Kappen-assistierte Gastroskopie: Ergebnisse und laufende Studien (Kappa I-III).

IX Tabellenverzeichnis

	Beschreibung	Seitenzahl	Quelle
Tabelle 1	<i>Indikationen für die Untersuchung der Papilla duodeni major nach Abdelhafez et al. (Abdelhafez, Phillip et al. 2017)</i>	10	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)." <u>Am J Gastroenterol</u> 112 (5): 725-733.
Tabelle 2	<i>Untersuchungsindikationen der eingeschlossenen Studienteilnehmer (Abdelhafez, Phillip et al 2019)</i>	45	Abdelhafez M, Phillip V, Hapfelmeier A, Sturm V, Elnegouly M, Dollhopf M, Kassem A, Klare P, Nennstiel S, Schmid RM, von Delius S, Eckel F. (2018). "Comparison of cap-assisted endoscopy vs. side-viewing endoscopy for examination of the major duodenal papilla: a randomized, controlled, noninferiority crossover study." <u>Endoscopy</u> 51(05): 419-426.
Tabelle 3	<i>Baseline-Charakteristika der Studiengruppen</i>	46	Abdelhafez M, Phillip V, Hapfelmeier A, Sturm V, Elnegouly M, Dollhopf M, Kassem A, Klare P, Nennstiel S, Schmid RM, von Delius S, Eckel F. (2018). "Comparison of cap-assisted endoscopy vs. side-viewing endoscopy for examination of the major duodenal papilla: a randomized, controlled, noninferiority crossover study." <u>Endoscopy</u> 51(05): 419-426.

	Beschreibung	Seitenzahl	Quelle
Tabelle 4	<i>Sichtbarkeit der Majorpapille durch die externen Experten bewertet</i>	47	Abdelhafez M, Phillip V, Hapfelmeier A, Sturm V, Elnegouly M, Dollhopf M, Kassem A, Klare P, Nennstiel S, Schmid RM, von Delius S, Eckel F. (2018). "Comparison of cap-assisted endoscopy vs. side-viewing endoscopy for examination of the major duodenal papilla: a randomized, controlled, noninferiority crossover study." <u>Endoscopy</u> 51(05): 419-426.
Tabelle 5	<i>Anzahl der Patientenfälle, welche höhere, gleiche oder niedrigere Werte im Vergleich CAE gegen SVE erreichten</i>	48	Abdelhafez M, Phillip V, Hapfelmeier A, Sturm V, Elnegouly M, Dollhopf M, Kassem A, Klare P, Nennstiel S, Schmid RM, von Delius S, Eckel F. (2018). "Comparison of cap-assisted endoscopy vs. side-viewing endoscopy for examination of the major duodenal papilla: a randomized, controlled, noninferiority crossover study." <u>Endoscopy</u> 51(05): 419-426.

X Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. von Delius für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Dr. Abdelhafez, der diese Arbeit mitunter möglich machte und mich bei der Bearbeitung stets durch zielführende Diskussionen und anhaltende Hilfestellung begleitet und unterstützt hat.

Besonders danke ich Frau Dr. von Loh für die zahlreichen und unermüdlichen fachliche Gespräche, Ratschläge und Anmerkungen, die mich auf dem Weg zur fertigen Arbeit immer wieder neue Aspekte und Ansätze entdecken ließen. Auch die nicht-wissenschaftlichen und motivierenden Gespräche haben meine Arbeit unterstützt.

Allen Mitarbeitern der Endoskopie des Klinikums Rechts der Isar, sowie allen Beteiligten meiner Studien bin ich sehr dankbar für die gute und zahlreiche Unterstützung sowie die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit. Außerdem möchte ich besonderen Dank an den Biomathematiker Herrn PD Dr. Alexander Hapfelmeier aussprechen, welcher einen sehr großen Beitrag zur Entstehung dieser Arbeit geleistet hat.

An dieser Stelle möchte ich auch meiner Familie Angela Neubauer-Sturm, Sebastian Sturm, Christina Neubauer und Sebastian Weißenfeld, sowie Ingeborg Neubauer junior und senior ebenso wie meinen Mitstudenten und Freunden für die unermüdliche Stärkung und Motivierung danken, sowie für das stets offene Ohr für meine Gedanken.