

Aus der

Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin I

(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie,
Hepatologie, Infektiologie und Geriatrie)

ERCP bei pädiatrischen Patienten

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Felux, Jasmin

2020

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Götz

2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Fuchs

Tag der Disputation 25.02.2019

Für meine Eltern.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	11
1.1	Definition der ERCP und kurzer geschichtlicher Abriss.....	11
1.2	ERCP und EPT.....	11
1.3	Indikationen der ERCP und EPT.....	12
1.3.1	Indikationen der ERCP bei Erwachsenen	12
1.3.2	Indikationen und Diagnosen der ERCP bei Kindern.....	13
1.3.2.1.	Diagnosen des Gallewegsystems	14
1.3.2.1.1.	Kongenitale Erkrankungen:.....	14
1.3.2.1.2.	Erworbene Erkrankungen:	14
1.3.2.2.	Diagnosen des Pankreas.....	15
1.3.2.2.1.	Kongenitale Erkrankungen:.....	15
1.3.2.2.2.	Erworbene Erkrankungen:	15
1.3.2.3.	Biliäre Anomalien und Atresien.....	16
1.4	Kontraindikationen.....	16
1.5	Komplikationen	17
1.5.1	Übersicht über die Komplikationen	17
1.5.2	Post-ERCP Pankreatitis.....	17
1.5.3	Post-ERCP-Infektionen.....	22
1.5.4	Perforation.....	25
1.5.5	Post-ERCP-Blutungen.....	27
1.5.6	Mortalität.....	29
1.6	Fragestellung.....	31
2.	Patienten und Methoden:.....	32
2.1	Patientenkollektiv.....	32
2.2	Durchführung der ERCP.....	32
2.3	Materialien und Gerätschaften.....	34
2.4	Statistische Auswertung.....	35
3.	Ergebnisse.....	36
3.1	Charakterisierung der Patienten	36
3.2	Charakterisierung der Eingriffe	42
3.2.1	Allgemeine Charakterisierung der Eingriffe.....	42
3.2.2.	Bestimmung der Erfolgsrate der Interventionen.....	45
3.2.3.	Spezialfall Atresien	48

3.2.4. Komplikationen der Interventionen	49
3.2.5. Technische Details der Untersuchungen	54
4. Diskussion	58
4.1 Allgemein.....	58
4.2 Diagnosen vor und nach ERCP	58
4.3 Gallenwegsatresie als besondere Komplikation.....	60
4.4 Charakterisierung der Eingriffe	61
4.5 Erfolgsrate der Eingriffe	62
4.6 Komplikationen der ERCPS	63
4.7 Technische Details	66
4.8 Besonderheit in Tübingen.....	68
5. Ausblick	69
6. Zusammenfassung	70
7. Literaturverzeichnis.....	71
8. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	75
9. Veröffentlichungen und Kongresse.....	76
10. Danksagungen	77

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der Kinder in allen 54 Interventionen. Dargestellt sind die jeweiligen Kinder aller Interventionen in Altergruppen unterteilt und die Anzahl der Eingriffe pro Altersgruppe. Es zeigen sich Häufungen zwischen der 0. bis 6. Lebenswoche und dem 3. Lebensmonat, dem 1. bis 3. Lebensjahr und dem 10. bis 18. Lebensjahr..... 36

Abbildung 2: Gewichtsverteilung der Kinder in allen 54 Interventionen. Dargestellt sind die jeweiligen Kinder aller Interventionen in Gruppen unterschiedlicher Gewichtsklassen und die Anzahl der Eingriffe pro Gewichtsklasse. Die meisten Eingriffe wurden bei Kindern zwischen 20 bis 40 kg Körpergewicht durchgeführt, insgesamt waren von 3,3 kg bis 140 kg alle Gewichtsklassen vertreten..... 37

Abbildung 3: Verdachtsdiagnosen der Patienten aller Eingriffe vor ERCP. Dargestellt sind alle Diagnosen vor ERCP in Bezug zur Anzahl der Eingriffe in absteigender Reihenfolge. Allen voran waren die häufigsten Verdachtsdiagnosen die Choledocholithiasis, Anastomosenstenose nach Lebertransplantation, maligne Stenosen durch Tumoren, biliäre Atresien oder Anomalien der Gangsysteme oder das Pancreatic Dominant Dorsal Duct Syndrome. Seltener vermutete man Postoperative oder traumatisch verursachte Gallelecks oder PSC-assoziierte Stenosen. 38

Abbildung 4: Diagnosen der Patienten aller Eingriffe nach ERCP. Dargestellt sind alle Diagnosen nach ERCP in Bezug zur Anzahl der Eingriffe in absteigender Reihenfolge. Besonders häufig fand man eine Anastomosenstenose nach Lebertransplantation, maligne Stenosen, eine Choledocholithiasis, keinerlei Pathologien und das Pancreatic Dominant Dorsal Duct Syndrome. Seltener wurden biliäre Atresien oder Anomalien, postoperative oder traumatische Gallelecks sowie eine PSC-assoziierte Stenose beobachtet..... 39

Abbildung 5: Verteilung der Diagnosen nach ERCP hinsichtlich des Alters der Patienten. Die Kompression durch einen Tumor, Choledocholithiasis und Normalbefunde fanden sich in allen Altersgruppen. Die Anastomoseninsuffizienz nach Lebertransplantation erschien erst ab einem Alter von 8 Jahren, ebenso im etwas höheren Kindesalter zu finden waren Gallengangsstenosen durch PSC, angeborene Gallewegsanomalien und eine verzogene Anatomie nach OP. Einzig die Gallengangsatresie und das Galleleck nach Hemihepatektomie zeigten sich bei Kindern unter 3 Jahren in der untersuchten Kohorte..... 40

Abbildung 6a und b: Zu sehen ist die altersabhängige Aufteilung der ERCPs in rein diagnostische Eingriffe und therapeutische Interventionen. Man kann deutlich

erkennen, dass sich vor allem jüngere Patienten den diagnostischen Interventionen unterzogen (Median 1,96 Jahre mit einem Minimum von 0,06 und einem Maximum von 16Jahren), während bei älteren Patienten vor allem therapeutische Eingriffe vorgenommen worden sind (Median 14 Jahre, Minimum 1,46 Jahre, Maximum 18 Jahre). 44

Abbildung 7: Darstellung der diagnostischen bzw. therapeutischen Eingriffe bei Kindern < 1 Jahr bzw. > 1 Jahr. Es gab im Gegensatz zu den älteren Kindern deutlich mehr diagnostische Eingriffe bei Kindern < 1 Jahr. Kinder über einem Jahr unterzogen sich im untersuchten Zeitraum keiner diagnostischen Untersuchung. 45

Abbildung 8a und b: Erfolg aller Interventionen dargestellt mit der absoluten Anzahl aller Eingriffe (8a) und dem prozentualen Anteil aller Eingriffe (8b). 49 der 54 Interventionen wurden als erfolgreich im Sinne der Fragestellung gewertet. Das ergibt einen prozentualen Anteil von 90,7 %. 46

Abbildung 9a und b: Erfolg im Sinne der Fragestellung bezüglich Gewicht und Alter. Vor allem bei jüngeren Patienten gab es weniger erfolgreiche Eingriffe. Bei durchschnittlich 10,9 Jahren waren die Interventionen erfolgreich, bei durchschnittlich 4,2 Jahren wiederum nicht. Der Median des Körpergewichtes lag bei erfolgreichen Eingriffen bei 34 kg, bei Versagen bei 8,3 kg Körpergewicht. 47

Abbildung 10a und 10b: Komplikationen nach ERCP. Absolute Anzahl der Komplikationen aller vorgenommenen ERCPs und prozentuale Anteile der Komplikationen aller ERCPs. Insgesamt zeigten sich 4 Pankreatitiden und 1 Cholangitis, also eine PEP-Rate von 7,4 % und eine Cholangitis-Rate von 1,9 %. Andere Komplikationen wurden nicht beobachtet. 49

Abbildung 11: Anzahl der Kinder, bei denen eine PEP auftrat und die bei einer Papillotomie einen protektiven Pankreasstent erhielten. Bei keinem der 6 Kinder mit protektivem Pankreasstent zeigte sich danach eine PEP. Bei allen 4 Kindern mit PEP wiederum wurde kein protektiver Pankreasstent eingelegt. Statistisch ist dies mit $p = 0,421$ nicht signifikant. 50

Abbildung 12a und b: Außendurchmesser der benutzen Duodenoskope in Abhängigkeit von Alter und Körpergewicht der Patienten. Je jünger und leichter die Patienten, desto geringere Außendurchmesser waren sinnvoll. Ab 12, 5 kg wurden Standardduodenoskope benutzt. 55

Abbildung 13: Benutztes Duodenoskop in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Unter 12,5 kg Körpergewicht wurde das Olympus PJF 160 eingesetzt, darüber die

Erwachsenenduodenoskope. Leihgeräte wie die aufgelisteten Pentaxgeräte wurden der Vollständigkeit halber mitaufgelistet. 56

Abbildung 14.: Patienten unter 12,5 kg profitierten von Führungsdrähten mit einem Durchmesser von 0,018 inch, während 0,025 inch bei den meisten Gewichtsklassen eingesetzt werden konnte. Vor allem bei ältere und somit schwerere Patienten wurden Drähte mit einem Durchmesser von 0,035 inch verwendet. 57

Abbildung 15: Aufstellung der verwendeten Materialien bei Kindern unter 12,5 kg. Dies stellt einen Vorschlag für die ERCP bei besonders jungen Patienten dar. Nicht aufgeführt ist die Verwendung von 5 Fr-Bougies bei einer schlecht intubierbaren Papille..... 68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studien zur Rate der PEP bei erwachsenen Patienten. Jahreszahl der Studie sowie die Patientenzahl und PEP-Rate wurden angegeben. Die PEP-Rate schwankt in der angegebenen Literatur zwischen 1,3 und 7,2 %.....	20
Tabelle 2. PEP-Rate bei pädiatrischen Patienten. Auswahl an Publikationen zwischen 2004 und 2016. Angegeben sind Quelle, Jahreszahl, Patienten- und Interventionsanzahl und die jeweilige PEP-Rate. Diese schwankt zwischen 2,5 und 10,9 %.....	23
Tabelle 3: Auflistung relevanter Literatur zur Cholangitis bzw. POST-ERCP-Infektionsrate bei adulten Patienten. Angegeben sind jeweils Autor, Publikationsjahr, Patientenanzahl und Infektionsrate. Die gefundenen Infektionszahlen schwanken zwischen 0,3 und 5 %.....	24
Tabelle 4: Untersuchte Literatur zur Perforationsrate bei ERCP bei erwachsenen Patienten. Es werden in der Tabelle jeweils Patientenzahl und Perforationsrate angegeben. Diese schwankt zwischen 0,1 und 1,8 %.....	26
Tabelle 5: Ergebnisse der Literaturrecherche zu den Perforationsraten bei Kindern. Angegeben sind Autor, Jahreszahl, Zahl der Patienten und Interventionen und die Perforationsrate. Diese ist mit 0 % und maximal 0,3 % angegeben. Eine Publikation nannte keine Perforationsrate.....	27
Tabelle 6: Aufgelistete Ergebnisse zur Literatur erwachsener Patienten. Zu sehen sind Autor, Jahreszahl, Patientenzahl und Blutungsrate nach ERCP: Letztere wird zwischen 0,3 und 3,6 % angegeben.	29
Tabelle 7: Analog zur Blutungsrate der erwachsenen Patienten wird diese der Kinder aufgezeigt. Werte zwischen 0 und 3,1 % wurden in diesen Publikationen erwähnt.....	29
Tabelle 8: Mortalitätsraten erwachsener Patienten nach ERCP. Raten zwischen 0,06 und 1 % konnten in der untersuchten Literatur gefunden werden.....	30
Tabelle 9: Auflistung der einzelnen Kinder mit Altersangabe und mit den Diagnosen nach ERCP und der Anzahl der Eingriffe pro Kind. Das Pancreatic Dominant Dorsal Duct Syndrome, Maligne Stenosen und Stenosen nach Lebertransplantation machten vermehrte Folgeeingriffe notwendig. Seltener gab es bei allen übrigen Diagnosen Folgeeingriffe.....	42

Tabelle 10: Auflistung aller Patienten mit Gallenwegsanomalien oder Gallenwegsatresien hinsichtlich des Alters, der Diagnose nach ERCP, der endgültigen Diagnose nach Abschluss aller Untersuchungen, erfolgreicher Kanülierung, Folgeeingriffen und Erfolg der ERCP.....	48
Tabelle 11a-e Auflistung aller Kinder mit Komplikationen nach ERCP	51

Abkürzungsverzeichnis

ASS.....	Acetylsalicylsäure
CRP.....	C-reaktives Protein
EKG.....	Elektrokardiogramm
EPT.....	Endoskopische Papillotomie
ERC.....	Endoskopische Retrograde Cholangiographie
ERCP.....	Retrograde Cholangiopankreatikographie
ERP.....	Endoskopische Retrograde Pankreatikographie
PEP.....	Post-ERCP-Pankreatitis
PSC.....	Primär Sklerosierende Cholangitis

1. Einleitung

1.1 Definition der ERCP und kurzer geschichtlicher Abriss

Die Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) ist eine endoskopische Methode zur Darstellung von Gallenwegen, Gallenblase und Pankreasgang. Dies kann sowohl in der Absicht eines diagnostischen als auch eines interventionellen Hintergrundes geschehen. Wie auch bei einer Gastroskopie wird dabei von oral eine Optik eingeführt. Mit einem Seitblickduodenoskop wird die Vatersche Papille so eingestellt, dass erwähnte Gangsysteme sondiert werden können. Um diese im Einzelnen darzustellen, wird unter Durchleuchtung Kontrastmittel injiziert.

Die erste ERCP wurde 1968 von McCune et al. (1968) Ende der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts durchgeführt. Demling et al. (1974) entwickelte eine Technik, den Sphinkter zu durchtrennen, also die sogenannte Sphinkterotomie oder auch Papillotomie. Dies eröffnete neue Perspektiven bei der Behandlung von Choledochussteinen oder Papillenstenosen. Das erste Kind – ein dreieinhalb Monate altes Kind mit einer Cholestase- wurde 1976 von Wayne untersucht, wobei damals nur Erwachsenenduodenoskope erhältlich waren (Originalpublikation nicht auffindbar, Information aus: Yildirim et al. (Yildirim et al., 2016)). In den 1980er und 1990er Jahren wurden die ersten Duodenoskope mit kleineren Durchmessern entwickelt und eingesetzt.

1.2 ERCP und EPT

Die ERCP ist, wie oben erwähnt, eine Methode, um sowohl das Pankreasgangsystem als auch die Gallenwege mit Hilfe eines Endoskops und Röntgendurchleuchtung darzustellen. Wird nur der Pankreasgang gezeigt, nennt man dies eine Endoskopische Retrograde Pankreatikographie (ERP), bei einer ausschließlichen Darstellung der Gallenwege wird es als Endoskopische Retrograde Cholangiographie (ERC) bezeichnet. Die Darstellung beider Gangsysteme wiederum wird Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) genannt. Die Papillotomie (EPT), das Durchtrennen des Sphinkters (Musculus sphinkter oddi) und der Papille (genauer als „Papillotomie“ wäre „Sphinkterotomie“), gehört zum

interventionellen Repertoire. Die Papilla Vateri besteht aus drei zirkulären Muskeln, dem Sphinkter papillae, dem distalen Sphinkter des Ductus pancreaticus und dem distalen Sphinkter des Ductus choledochus. Die Aufgabe besteht darin, die aus den Gängen sezernierten Sekrete zu regulieren. Eine Papillotomie ist eine Methode, um beispielsweise bei eingeklemmten Steinen, zu engen Papillen durch angeborene Fehlbildungen, Tumoren oder Ödemen den Zugang und die Therapie zu ermöglichen.

1.3 Indikationen der ERCP und EPT

1.3.1 Indikationen der ERCP bei Erwachsenen

Die Indikation wird bei einer ERCP sehr streng gestellt, vor allem werden hierbei neben der klinischen Untersuchung und einer laborchemischen Untersuchung auch Befunde aus MRT, Ultraschall und Endosonographie verwendet. Die unten stehenden Indikationen sind nicht nur ausschließlich für erwachsene Patienten gestellt, auch bei Kindern können diese auftreten.

- Gallenwegserkrankungen:
 - Akute Cholangitis
 - Ikterus mit Obstruktion (Keymling, 2012)
 - bei einer benignen Ursache (Gallenstein, Primär Sklerosierende Cholangitis, Sphinkter Oddi Dysfunktion, benigne Neoplasien wie Hamartome oder Lipome der Papille)
 - malignen Neoplasie wie Gallenwegs oder Papillenkarzinome
 - Steinextraktion, Galledrainage oder Papillotomie bei Choledocholithiasis (Giefer and Kozarek, 2015)
 - Gallelecks
 - insbesondere Überbrückung eines postoperativen Gallelecks nach Cholezystektomie, Lebertransplantation oder Leberteilresektion

- Nach einem stumpfen Abdominaltrauma (Giefer and Kozarek, 2015)

- Pankreaserkrankungen:
 - Schwere chronische Pankreatitis (Larsen and Kozarek, 2014)
 - Rezidivierende Pankreatitiden unklarer Ursache (Neri et al., 2014, Keymling, 2012, Kinney and Freeman, 2005)
 - Schwere akute biliäre Pankreatitis
 - Pankreasgangfisteln und –lecks (Larsen and Kozarek, 2014, Varadarajulu et al., 2013, Halvorson et al., 2013)
 - Pankreasfehlbildungen wie Pankreas divisum (Halvorson et al., 2013)
 - Pankreaspseudozysten (Halvorson et al., 2013)
 - Obstruktion durch eine maligne oder benigne Ursache (Pankreassteine oder maligne/benigne Neoplasien)

- Erweiterte Diagnostik
 - Biopsie und Zytologie
 - Gewinnung von Galle- oder Pankreassekret (mikrobiologische Abklärung) (Keymling, 2012, Hatfield et al., 1976, Folsch, 1978)
 - Papillenmanometrie (Abklärung einer Sphinkter Oddi Dysfunktion)
 - Cholangioskopie
 - Pankreatikoskopie

1.3.2 Indikationen und Diagnosen der ERCP bei Kindern

Bei älteren Kindern gleichen die Indikationen und auch Diagnosen nach ERCP oftmals denen in der Erwachsenenendoskopie, während bei Neugeborenen und sehr jungen Kindern vor allem eine Cholestase, die durch anatomische Missbildungen des pankreatobiliären Systems verursacht werden kann, eine

ERCP notwendig macht. Dies bedeutet fast ausschließlich diagnostische Eingriffe im Gegensatz zu den erwachsenen Patienten, die sich hauptsächlich therapeutischen ERCPs unterziehen. Untenstehend findet sich eine Liste der Diagnosen nach ERCP bei pädiatrischen Patienten. Die ERCP kann vor allem kleinkalibrige Gangsysteme- die gerade bei pädiatrischen Patienten vorkommen – beziehungsweise den Ductus pancreaticus - deutlich besser darstellen als die MRCP.

1.3.2.1. Diagnosen des Gallewegsystems

1.3.2.1.1. Kongenitale Erkrankungen:

- Biliäre Atresie bzw. Anomalie
- Biliäre Stenose aufgrund von Cystischer Fibrose
- Alagille Syndrom
- Kongenitale Leberfibrose
- Caroli-Syndrom
- Choledochuserkrankungen wie eine Choledochozele oder eine Choledochuszyste

1.3.2.1.2. Erworbene Erkrankungen:

- Bile plug syndrome
- Choledocholithiasis
- Stenosen aufgrund maligner Tumoren, Stenosen nach Operationen oder Lebertransplantationen
- Stenosen aufgrund einer Primär Sklerosierenden Cholangitis
- Sphinkter Oddi Dysfunktion
- Parasitäre Erkrankungen (Ascaris)

1.3.2.2. Diagnosen des Pankreas

1.3.2.2.1. Kongenitale Erkrankungen:

- Anomaler Verlauf der Pankreasgänge
- Pankreas divisum
- Annuläres Pankreas
- Zystische Dilatation des Pankreasganges (Pancreatozele)

1.3.2.2.2. Erworbene Erkrankungen:

- Maligne und benigne Neoplasien
- Sphincter Oddi Dysfunktion
- Stumpfes Abdominaltrauma mit Pankreasverletzung
- Chronische Pankreatitis
- Pankreaspseudozysten

1.3.2.3. Biliäre Anomalien und Atresien

Wie schon erwähnt, ist eine der häufigen Indikationen einer ERCP bei Neugeborenen und Säuglingen die Cholestase. Eine wichtige Differentialdiagnose ist die Gallenwegsatresie. Guelrud et al stellten hierzu eine Einteilung der biliären Atresien auf. (Guelrud et al., 1991)

Typ I: keine Visualisierung des Gallengangsystems.

Typ II: Darstellung des distalen Choledochus und der Gallenblase ohne Visualisierung des Ductus hepaticus communis

Typ III: Darstellung des distalen Choledochus, der Gallenblase und einem Segment des Ductus hepaticus communis mit Galleseen bei der Pfortader“ (Guelrud et al., 1991))

Eine Differentialdiagnose der Gallenwegsatresie ist die Neonatale Hepatitis, seltener sind es Infektionen oder metabolische Ursachen. Zur Unterscheidung neben der ERCP sind die Abdomensonographie oder eine Leberbiopsie

sinnvoll. .Bevor die ERCP bei derart jungen Patienten etabliert war, konnte eine eindeutige Diagnose einer Atresie nur über eine Laparotomie und ein intraoperatives Cholangiogramm bestätigt werden. Bei Vorliegen einer Atresie kann die operative therapeutische Sanierung durch eine Kasai-Enterostomie erfolgen.(Negm et al., 2017), die idealerweise innerhalb der ersten acht Lebenswochen vorgenommen wird.

1.4 Kontraindikationen

Zu den absoluten Kontraindikationen zählt eine Ablehnung der Untersuchung durch den Patienten beziehungsweise dessen gesetzlichen Vertreter. Da die Kriterien zur Durchführung einer ERCP sehr streng gehalten sind, wird davon Abstand genommen - beispielsweise bei unklaren Unterbauchschmerzen ohne Verdacht einer Pathologie des biliopankreatischen Systems - eine ERCP durchzuführen.

Bei den relativen Kontraindikationen wird wie bei allen ärztlichen Eingriffen verschärft abgewogen, inwiefern der Nutzen der Untersuchung das Risiko einer Komplikation übersteigt.

Zu diesen gehören(alles aus (Keymling, 2012, Cotton, 2008)):

- Schwangerschaft
- Nicht nüchterner Patient
- Gerinnungsstörungen, die nicht korrigierbar sind
- Kardiozirkulatorische und respiratorische Insuffizienz
- Nicht lange zurückliegender Myokardinfarkt
- Großes Bauchortenaneurysma
- Verdacht auf oder vorbekannte Perforation eines Hohlorgans
- Frisch angelegte gastrointestinale Anastomose

1.5 Komplikationen

1.5.1 Übersicht über die Komplikationen

In den folgenden Abschnitten wird genauer auf die ERCP-assoziierten Komplikationen eingegangen. Auf die Darstellung der Sedierungs- und Narkose-assoziierten Komplikationen wird hier verzichtet. Die häufigsten Komplikationen nach einer ERCP bilden dabei die Hyperamylasämie oder auch Hyperlipasämie ohne Klinik. Dabei sind die Serumwerte der Amylase beziehungsweise Lipase erhöht, der Patient/die Patientin zeigen jedoch keinerlei Pankreatitis-typischen Beschwerden. Sind aber die Serumamylase oder Serumlipasewerte auf das Dreifache des Normwertes innerhalb von 24 Stunden nach ERCP für eine Dauer von 24 Stunden erhöht, zeigt sich zudem eine Klinik im Sinne von Oberbauchschmerzen und zeigen sich bildgebend Zeichen einer Pankreatitis, so handelt es sich um eine Post-ERCP-Pankreatitis (PEP).(Dumonceau et al., 2014). Weitere Komplikationen stellen die Cholangitis, eine Entzündung der Gallenwege, die Perforation des Duodenums und Blutungen dar. (Keymling, 2012, Anderson et al.)

1.5.2 Post-ERCP Pankreatitis

Nach den Leitlinien der European Society of Gastrointestinal Endoscopy ESGE 2010 ist die PEP als „klinische Pankreatitis mit mindestens dreifach über der Norm erhöhter Serumamylase 24 Stunden nach der ERCP, die zu einer Hospitalisierung beziehungsweise Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes führt.“(Dumonceau et al., 2010). Nach der neuen ESGE-Richtlinie, die im Juni 2014 herausgegeben worden ist, werden neu aufgetretene oder eine Verschlimmerung von bereits vorhandenen abdominalen Schmerzen und das Bild einer akuten Pankreatitis in der kontrastmittelgestützten Computertomographie, einer Magnetresonanztomographie oder auch eines transabdominalen Ultraschalls der Definition hinzugefügt.(Dumonceau et al., 2014) In dieser Arbeit wurde die neue Richtlinie zur Definition herangezogen. Die Ätiologie der PEP ist nicht vollständig geklärt, es werden folgende Ursachen vermutet: Post-ERCP-Pankreatitis entsteht durch verschiedene Mechanismen des Eingriffs. Zum einen kann durch die mechanische Reizung der Kanülierung

ein Papillenödem entstehen, welches zu einer Obstruktion und danach zu einem Sekretstau führt. Zum anderen kann auch die Kontrastmittelinjektion zu einem Ansteigen des hydrostatischen Drucks führen, ebensolches aber auch toxisch wirken. Infektionen können ebenfalls in das Gangsystem eingeschleppt werden. Bei der Papillotomie wird das Gewebe durch Hitzeeinwirkung irritiert. Intrazellulär wird zunächst Trypsinogen aktiviert, es entstehen außerdem Sauerstoffradikale welche zu einem Azinuszellschaden führen können. Dadurch entsteht die milde Pankreatitis. Aus dieser kann via vasoaktiven Mediatoren wie NO, Endothelin und Zytokine eine Mikrozirkulationsstörung entstehen, wodurch die Perfusion vermindert und die Leukozytenadhäsion gesteigert werden kann. Hierbei kommt es zur Umwandlung in die nekrotisierende Pankreatitis. (Klar and Werner, 2000)

Man unterscheidet zwei Formen der Pankreatitis: die ödematöse und die nekrotisierende Pankreatitis. Erstere ist mit 80-90 % aller Pankreatitiden die häufigste Form. Hier liegt eine ödematöse Schwellung des Parenchyms durch eine Entzündungsreaktion ohne nekrotische Komponente vor. Außer der Pankreasschwellung und peripankreatischen Flüssigkeitsansammlungen ist in der Bildgebung nichts Auffälliges zu detektieren. Die Mortalität hierbei ist niedrig, und meist tritt eine spontane Rückbildung innerhalb einer Woche ein. Die zweite Form ist die weitaus fulminanter verlaufende nekrotisierende Pankreatitis. Gekennzeichnet ist diese durch eine Nekrose des Pankreasparenchyms und/oder des umliegenden Gewebes. Diese kann weiterhin steril oder infiziert sein, was die Prognose weitgehend bestimmt. Auf eine infizierte nekrotisierende Pankreatitis weist in der Regel eine Gasansammlung in der Bildgebung und ein erhöhter Procalcitoninspiegel im Serum hin. Sie macht sich unter anderem klinisch durch Sepsiszeichen (genauer SIRS) bemerkbar (Dellinger et al., 2012, Banks et al., 2013).

Die Inzidenz variiert bei der PEP zwischen 1 und 10 % (1998, Freeman et al., 2001, Masci et al., 2001, Andriulli et al., 2007, Suissa et al., 2005, Christensen et al., 2004, Barthet et al., 2002, Vandervoort et al., 2002, Cotton et al., 2009, Kapral et al., 2012), wobei sie die zweithäufigste Komplikation nach einer ERCP

darstellt. Tabelle 1 gibt die in der Literatur vorkommenden Raten der PEP wieder. Der Schweregrad wurde in den Richtlinien von 2010 nach Dauer der Hospitalisierung gemessen (Dumonceau et al., 2010). Eine milde Post-ERCP-Pankreatitis bedeutet eine Verlängerung des stationären Krankenhausaufenthaltes um weniger als drei Tage, eine mäßige PEP zieht drei bis sieben Tage Aufenthalt nach sich, die schwere PEP wiederum führt zu einer Hospitalisierungsdauer von mehr als sieben Tagen. (Committee et al., 2012) In klinischen Studien und Qualitätsmanagementstudien werden wiederum die Dauer der Lipaseerhöhung, Schmerzen und Folgeerkrankungen als Maß herangezogen. Diese Einteilung wird mittlerweile als veraltet angesehen, als neue Einteilung dient die von der Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA) (Dellinger et al., 2012). Hier wird die Pankreatitis in vier Schweregrade eingeteilt: Hierbei ist die milde akute Pankreatitis eine Verlaufsform ohne Nekrosen, ohne ein Organversagen und ohne lokale oder systemische Komplikationen mit einer äußerst niedrigen Mortalität. In der Regel heilt sie unter konservativem Management binnen einer Woche. Die mäßig schwere akute Pankreatitis beinhaltet ein vorübergehendes (maximal 48 Stunden anhaltendes) Organversagen, eine schwere Pankreatitis und eine mögliche (peri)pankreatische Nekrose oder lokale und/oder systemische Komplikationen. Lokale Komplikationen können sich als peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen, pankreatische Pseudozysten und Nekrosen zeigen. Weitere lokale Komplikationen sind Portal- und Milzvenenthrombosen, Kolonnekrosen und Magenausgangsdysfunktionen. Klinisch zeigen sich Fieber, abdominelle Schmerzen und erhöhte Serumamylase und -lipasewerte. Auch ein SIRS (systemic inflammatory response syndrome) kann bei einer Pankreatitis auftreten: Diese Pankreatitis wird in der Regel und nach klinikspezifischem Vorgehen ebenfalls ohne Intervention behandelt: Es können hier ein Zuvarten und eine Überwachung ausreichen. Jedoch verlängert sich der Krankenhausaufenthalt dadurch. Die Mortalität beträgt in der Literatur weniger als 8 %. Die schwere akute Pankreatitis ist durch ein anhaltendes Organversagen über mehr als 48 Stunden und Einzel- wie auch Multiorganversagen beschrieben. Vor allem das

Auftreten von SIRS kennzeichnet diesen Typus der Pankreatitis. Die Mortalität hierbei beträgt 36-50 %. Vor allem eine Kopplung eines persistierenden Organversagens mit einer infizierten nekrotisierenden Pankreatitis ist mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert und wird als kritische akute schwere Pankreatitis bezeichnet. (Banks et al., 2013, Dumonceau et al., 2014)

Autor	Jahr	Patientenzahl	PEP-Rate
Loperfido (Loperfido et al., 1998)	1998	2769	1,3 %
Freeman (Freeman et al., 2001)	2001	1966	6,7 %
Masci (Masci et al., 2001)	2001	2462	1,8 %
Vandervoort (Vandervoort et al., 2002)	2002	1223	7,2 %
Barthet (Barthet et al., 2002)	2002	1159	3,5 %
Christensen (Christensen et al., 2004)	2004	1177	3,8 %
Suissa (Suissa et al., 2005)	2005	722	4,3 %
Andriulli (Andriulli et al., 2007)	2007	16855	3,47 %
Cotton (Cotton et al., 2009)	2009	11497	2,6%
Kapral(Kapral et al., 2012)	2012	13513	4,2 %

Tabelle 1: Studien zur Rate der PEP bei erwachsenen Patienten. Die Jahreszahl der Studie sowie die Patientenzahl und PEP-Rate wurden angegeben. Die PEP-Rate schwankt in der angegebenen Literatur zwischen 1,3 und 7,2 %.

Eine Methode, die Inzidenz der PEP zu vermindern, ist die Kenntnis der Risikofaktoren. Zu den gesicherten Risikofaktoren gehören (alles aus (Dumonceau et al., 2014, Rabenstein and Hahn, 2002):

- Die Sphinkter Oddi Dysfunktion
- Eine frühere akute oder auch ERCP-assoziierte Pankreatitis
- Junges Patientenalter (unter 50 Jahre)
- Normales Bilirubin zum ERCP-Zeitpunkt
- Schwierige Kanülierungsbedingungen, aufgrund der inhomogenen Definitionen jedoch nicht ausreichend in Studien zu vergleichen
- Anzahl der Kontrastmittelinjektionen in den Pankreasgang beziehungsweise der Füllungsgrad des Gangsystems
- Papillendilatation

Zu den nicht gesicherten Risikofaktoren zählen

- Weibliches Geschlecht
- Keine Gallensteine
- Fehlende Expertise/Übung des Untersuchers

Laut Rabenstein(Rabenstein et al., 1999) besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren mit der Inzidenz der PEP. Jedoch muss in manchen Fällen trotz einer ungünstigen Konstellation eine ERCP durchgeführt werden. Nicht außer Acht gelassen werden darf die Tatsache, dass der Ausgang erheblich vom Können des Untersuchers abhängt.

Zur Prophylaxe wurden einige pharmakologische Hilfsmittel herangezogen. Die Anwendung von NSAR wie Indomethacin oder Diclofenac ergab vor allem bei rektaler Gabe eine protektive Wirkung. In einer prospektiven randomisierten Studie, bei der das PEP-Risiko bei Risikopatienten mit Sphinkter Oddi-Dysfunktion bei Gabe von Indomethacin, Einlage eines Pankreasstents oder Gabe eines Placebos untersucht worden ist, zeigte sich, dass die Gabe von

Indomethacin einen prophylaktischen Effekt im Gegensatz zum Placebo erzielen konnte.(Elmunzer et al., 2012) Die aktuellen Leitlinien von 2014 geben eine Empfehlung der rektalen Indomethacin oder Diclofenac-Gabe (100 mg vor dem Eingriff) mit einem Evidenzlevel von 1+++ und Empfehlungsgrad A aus.(Dumonceau et al., 2014) Ein weiteres Mittel zur Risikoreduktion stellt die Einlage eines Pankreasstents dar. Jedoch muss hier einberechnet werden, dass die Stententfernung einen weiteren Eingriff darstellt. Aus diesem Grund wird die prophylaktische Einlage bei bestimmten Risikokonstellationen vorgenommen.

Weitere Medikamente, welche man prophylaktisch verabreichte, waren beispielsweise auch Proteaseinhibitoren. Deren Wirksamkeit -vor allem von Gabexat- ist mittlerweile in Studien nicht eindeutig bestätigt worden(Ueki et al., 2007, Tsujino et al., 2005).Die Gabe von Somatostatin und Oktreotid deutet in Studien auf einen präventiven Effekt hin, wird jedoch in den Leitlinien noch nicht empfohlen. (Dumonceau et al., 2014) Die prophylaktische Gabe von Glyceryl-Trinitrat ergab bei zwei Metaanalysen einen ebenso günstigen Effekt, wobei jedoch auf einen Blutdruckabfall und begleitenden Kopfschmerz geachtet werden sollte (Dumonceau et al., 2014).

Für Kinder hat sich ein ähnliches Risikoprofil abgezeichnet. Daher soll zusätzlich nochmals genauer auf die PEP-Rate bei Kindern eingegangen werden. Es gibt aber bei weitem nicht so viele Daten für Patienten unter 18 Jahren. Tabelle 2 gibt einen Überblick über Publikationen, die sich unter anderem mit der PEP-Rate bei pädiatrischen Patienten beschäftigen.

Autor	Jahr	Patientenzahl/Interventionszahl	PEP-Rate
(Varadarajulu et al., 2004)	2004	116/163	2,5 %
(Otto et al., 2011)	2011	167/231	3 %
(Halvorson et al., 2013)	2013	45/70	4,3 %
(Limketkai et al., 2014)	2014	154/289	4,2 %

2013)			
(Giefer and Kozarek, 2015)	2014	276/425	7,7 %
(Troendle et al., 2015)	2015	313/432	10,9 %
2015)			
(Yildirim et al., 2016)	2016	48/65	9,2 %

Tabelle 2. PEP-Rate bei pädiatrischen Patienten. Auswahl an Publikationen zwischen 2004 und 2016. Angegeben sind Quelle, Jahreszahl, Patienten- und Interventionsanzahl und die jeweilige PEP-Rate. Diese schwankt zwischen 2,5 und 10,9 %.

1.5.3 Post-ERCP-Infektionen

Infektionen nach ERCP können sich in einer Cholangitis, Cholecystitis, Bakteriämie oder Septikämie äußern. Bei einer Cholangitis handelt es sich um eine Infektion der Gallenwege, bei der Cholecystitis um eine Entzündung der Gallenblase. Trotz der Vielfalt der Manifestationen ist die Inzidenz ERCP-assoziiertes Infektionen zumeist unter 1 % (Keymling, 2012). Aber sie ist als Komplikation besonders hervorzuheben, weil sie vor allem bei älteren und multimorbiden Patienten zu schweren und möglicherweise tödlichen Verläufen führen kann.

Eine Post-ERCP-Cholangitis zeigt sich in einer Entzündung der Gallenwege, das bedeutet in der Regel Fieber (Körpertemperatur über 38 Grad Celsius über einen Zeitraum von 24 bis 48 Stunden), einen rechtsseitigen Oberbauchschmerz und Ikterus (Charcot Trias). Die Inzidenz bewegt sich laut Tokyo Guidelines von Kimura und Kollegen zwischen 0,5 - 1,7 % und 0,2 - 0,5 %. beziehungsweise in den meisten Publikationen unter 1 % (Kimura et al., 2007, Kapral et al., 2012, Cotton et al., 2009, Vandervoort et al., 2002, Christensen et al., 2004, Suissa et al., 2005, Andriulli et al., 2007, Masci et al., 2001) (siehe hierzu Tabelle 3) Die akute Cholangitis benötigt zwei Voraussetzungen: Zum einen eine Gallenwegseinengung und zum anderen das Vorkommen pathogener Keime in der Gallenflüssigkeit. Gallenwegsobstruktionen werden vor allem durch eine Choledocholithiasis, benigne sowie malignen Gallenwegsstenosen und Stenosen von biliären

Anastomososen verursacht. Risikofaktoren durch eine ERCP ist eine Verschleppung von Keimen in das Gangsystem, Stenting bei einem malignen Verschluss der Gallenwege und eine missglückte oder unvollständige Drainage der Gallenwege. Daher stellt neben der Antibiotikagabe das Einsetzen eines Stents eine Methode der Cholangitisprophylaxe dar. (Kimura et al., 2007)

Die Cholecystitis, also die Entzündung der Gallenblase ist hierbei auch von Fall zu Fall schwierig zu diagnostizieren, da nicht immer klar ist, ob dies durch die ERCP oder sie aufgrund der bestehenden Cholecystolithiasis verursacht worden ist. (Keymling, 2012)

Autor und Publikationsjahr	Publikationsjahr	Patientenzahl	Cholangitisrate
(Loperfido et al., 1998)	1998	2769	0,87 %
(Masci et al., 2001)	2001	2462	0,57 %
(Barthet et al., 2002)	2002	1159	1,2 (Sepsis)
(Vandervoort et al., 2002)	2002	1223	0,7 %
(Christensen et al., 2004)	2004	1177	5 %
Suissa (Suissa et al., 2005)	2005	722	3,7% (Sepsis)
Andriulli (Andriulli et al., 2007)	2007	16855	1,44 %
Cotton(Cotton et al., 2009)	2009	11497	0,3 %
Kapral(Kapral et al., 2012)	2012	13513	1,4 %

Tabelle 3: Auflistung relevanter Literatur zur Cholangitis bzw. POST-ERCP-Infektionsrate bei adulten Patienten. Angegeben sind jeweils Autor, Publikationsjahr, Patientenzahl und Infektionsrate. Die gefundenen Infektionszahlen schwanken zwischen 0,3 und 5 %.

Laut der Literatur ist die Inzidenz der Infektionen bei Kindern deutlich niedriger. Es wurde aus den oben ausgewählten Publikationen (Tabelle 2, PEP-Rate) nur

bei (Halvorson et al., 2013). eine Infektionsrate von 1,4 % (das entspricht einer ERCP in dieser Studie) gefunden. Die Infektion wurde als moderat und der Patient entwickelte zeitgleich zur Pankreatitis Fieber und eine peripankreatische Flüssigkeitsansammlung.

1.5.4 Perforation

Dies ist eine sehr seltene Komplikation mit einer Inzidenz von 0,08 % (Vandervoort et al., 2002) bis maximal 1,8 % (Barthet et al., 2002) (Tabelle 4), die jedoch einen sehr schweren Verlauf nehmen kann und die höchste Mortalität aller ERCP-assoziierten Komplikationen aufweist (Rabenstein and Schulz, 2014). Die Symptome treten erst zeitverzögert auf, weswegen eine vierstündige Nüchternperiode des Patienten und eine ärztliche Supervision des Patienten indiziert sind. Ein Blumberg-Loslassschmerz wurde als ein möglicher Hinweis auf eine Perforation postuliert. (Kim et al., 2012) Hierbei werden die Perforation des Gastrointestinaltraktes wie des Duodenums, welche hauptsächlich durch das Duodenoskop verursacht werden, von der retroperitonealen, die zumeist von der Papillotomie (beispielsweise durch den Führungsdraht oder eine Stentmigration) verursacht wurde, unterschieden. Als Therapie der Perforation des Gastrointestinaltraktes ist ein Verschluss der Perforation zu sehen, entweder operativ oder auch endoskopisch mit einem Stent oder Clip. Da jedoch die retroperitoneale Perforation oftmals erst zu einem späteren Zeitpunkt symptomatisch werden kann, nämlich durch anhaltende Schmerzen und erhöhte Entzündungsparameter, kann sich im fortgeschrittenen Stadium ein Abszess oder eine Sepsis manifestieren. Diese kann bei frühzeitiger Diagnose mit einer internen Drainage, Nahrungskarenz, parenteraler Ernährung und Breitbandantibiose konservativ behandelt werden. (Rabenstein and Schulz, 2014)

Als Risikofaktoren gelten eine diffizile Anatomie durch Billroth-II-Anatomie, Stenosen und Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes, des biliären Gangsystems und die biliäre Sphinkterotomie. Jedoch muss hier deutlich hervorgehoben werden, dass sich diese Daten wegen der Seltenheit der

Komplikation auf Einzelfallberichte stützt (Keymeling, 2012, Paspatis et al., 2014, Rabenstein and Schulz, 2014).

Autor	Jahr	Patientenzahl	Perforationsrate
(Loperfido et al., 1998)	1998	2769	1,38 %
(Masci et al., 2001)	2001	2462	0,57 %
(Vandervoort et al., 2002)	2002	1223	0,08 %
(Barthet et al., 2002)	2002	1159	1,8 %
(Christensen et al., 2004)	2004	1177	1,1 %
(Suissa et al., 2005)	2005	722	1,3 %
(Andriulli et al., 2007)	2007	16855	0,6 %
(Cotton et al., 2009)	2009	11497	0,1 %
(Kapral et al., 2012)	2012	13513	0,6 %

Tabelle 4: Untersuchte Literatur zur Perforationsrate bei ERCP bei erwachsenen Patienten. Es werden in der Tabelle jeweils Patientenzahl und Perforationsrate angegeben. Diese schwankt zwischen 0,1 und 1,8 %.

Bei pädiatrischen Patienten zeigen sich weitaus niedrigere Perforationsraten. Tabelle 5 gibt hierfür einen Überblick. Obwohl die Anatomie deutlich kleiner und die Lumina enger sind, gibt es in der Literatur keinen Anhalt für erhöhte Perforationsraten.

Autor	Jahr	Patientenzahl/Interventionszahl	Perforationsrate
Varadarajulu(Varadarajulu et al., 2004)	2004	116/163	0 %
Otto(Otto et al., 2011)	2011	167/231	0 %
Halvorson(Halvorson et al., 2013)	2013	45/70	0 %
Limketkai(Limketkai et al., 2013)	2014	154/289	0 %

Giefer(Giefer and Kozarek, 2015)	2014	276/425	0,3 %
Troendle(Troendle et al., 2015)	2015	313/432	Nicht genannt
Yildirim(Yildirim et al., 2016)	2016	48/65	0 %

Tabelle 5: Ergebnisse der Literaturrecherche zu den Perforationsraten bei Kindern. Angegeben sind Autor, Jahreszahl, Zahl der Patienten und Interventionen und die Perforationsrate. Diese ist mit 0 % und maximal 0,3 % angegeben. Eine Publikation nannte keine Perforationsrate.

1.5.5 Post-ERCP-Blutungen

Als relevante Blutungen nach ERCP werden Blutungen eingestuft, die mit einem Serumhämoglobinkonzentration-Abfall von mehr als 3 g/L, der Notwendigkeit einer Transfusion oder Teerstuhl und Hämatemesis auftreten. Als milde Blutungen werden solche ohne Transfusionsbedürftigkeit gesehen, mäßige Blutungen wiederum benötigen eine Bluttransfusion, jedoch keine angiografische oder chirurgische Intervention zum Stoppen der Blutung. Bei schwerwiegenden Blutungen werden mehrere Blutkonserven oder ein angiografischer oder chirurgischer Eingriff gebraucht (Rabenstein and Schulz, 2014).

Bei den unterschiedlichen Blutungstypen werden spritzende arterielle Blutungen von Sickerblutungen unterschieden. Dies erklärt auch das Zeitintervall der Symptomatik von 24 bis 48 Stunden, aber auch erst zwei Wochen nach dem Eingriff. Die Rate der Blutungen nach ERCPs beläuft sich auf unter 2 %, relevante Publikationen finden sich in Tabelle 6. Als Risikofaktor gilt hauptsächlich die Einnahme von oralen Antikoagulantien. Hierbei sollte jedoch hervorgehoben werden, dass neueste Studien zeigen, dass die Einnahme von ASS zu keiner erhöhten Blutungsgefahr führt. Aktuell wird empfohlen, die duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel - oder aber die Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten - mindestens eine Woche vor Hochrisikoeingriffen abzusetzen. Jedoch wird betont, dass im Einzelfall bei hohem thrombembolischen Risiko nochmals neu entschieden werden sollte.

Eine Möglichkeit, bei einem hohen thrombembolischen Risiko stellt die Gabe von niedermolekularem Heparin mit einer 8-stündigen Pause vor dem Eingriff dar. Weitere Risikofaktoren einer Blutung sind eine Papillenstenose, eine Precut-Papillotomie oder auch eine akute Cholangitis. Therapie der Wahl ist die lokale Injektion von Epinephrin (1:100 000), Elektrokoagulation, Applikation eines Hämoclips, einer Ballontamponade oder eines beschichteten Metallstents. Im Falle starker arterieller Blutungen ist eine angiographische Embolisation der Operation mit einer begleitenden intensivmedizinischen Betreuung indiziert (Rabenstein and Schulz, 2014).

Autor	Jahr	Patientenzahl	Blutungsinzidenz
Loperfido (Loperfido et al., 1998)	1998	2769	0,76 %
Masci (Masci et al., 2001)	2001	2462	1,13 %
Vandervoort (Vandervoort et al., 2002)	2002	1223	0,8 %
Barthet (Barthet et al., 2002)	2002	1159	1,2 %
Christensen (Christensen et al., 2004)	2004	1177	0,9 %
Suissa (Suissa et al., 2005)	2005	722	1,4 %
Andriulli (Andriulli et al., 2007)	2007	16855	1,34 %
Cotton(Cotton et al., 2009)	2009	11497	0,3 %
Kapral (Kapral et al., 2012)	2012	13513	3,6 %

Tabelle 6: Aufgelistete Ergebnisse zur Literatur erwachsener Patienten. Zu sehen sind Autor, Jahreszahl, Patientenzahl und Blutungsrate nach ERCP: Letztere wird zwischen 0,3 und 3,6 % angegeben.

Blutungen sind bei Kindern beobachtet worden, aufgrund der beengten Arbeitsumgebung ist besondere Vorsicht geboten.

Autor	Jahr	Patientenzahl/Interventionszahl	Perforations-Rate
(Varadarajulu et al., 2004)	2004	116/163	0 %
(Otto et al., 2011)	2011	167/231	0,87 %
(Halvorson et al., 2013)	2013	45/70	1,4 %
(Limketkai et al., 2013)	2014	154/289	0,7 %
(Giefer and Kozarek, 2015)	2014	276/425	1,1 %
Troendle(Troendle et al., 2015)	2015	313/432	Nicht genannt
Yildirim (Yildirim et al., 2016)	2016	48/65	3,1 %

Tabelle 7: Analog zur Blutungsrate der erwachsenen Patienten wird diese der Kinder aufgezeigt. Werte zwischen 0 und 3,1 % wurden in diesen Publikationen erwähnt.

1.5.6 Mortalität

Die Mortalität nach ERCP schwankt in der Literatur zwischen 0,06 % (Cotton et al., 2009) und 0,09 % (Barthet et al., 2002). Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die Sterblichkeitsraten nach ERCP. Die häufigste Todesursache ist hierbei die PEP, wobei dies auf der Tatsache basiert, dass diese Komplikation am häufigsten auftritt. Sepsis; Perforation und Cholangitis haben häufiger fatale Ausgänge. Jedoch sollte darauf hingewiesen werden, dass die Mortalitätsrate äußerst niedrig ist und eventuelle Komorbiditäten in der Literatur nicht berücksichtigt wurden.

Autor	Jahr	Patientenzahl	Mortalität
Loperfido (Loperfido et al., 1998)	1998	2769	0,21 %
Masci (Masci et al., 2001)	2001	2462	0,12 %
Vandervoort (Vandervoort et al., 2002)	2002	1223	0,16 %
Barthet (Barthet et al., 2002)	2002	1159	0,9 %
Christensen (Christensen et al., 2004)	2004	1177	0,06 %
Suissa (Suissa et al., 2005)	2005	722	0,6 %
Andriulli (Andriulli et al., 2007)	2007	16855	0,07 %
Cotton (Cotton et al., 2009)	2009	11497	0,06 %
Kapral (Kapral et al., 2012)	2012	13513	0,1 %

Tabelle 8: Mortalitätsraten erwachsener Patienten nach ERCP. Raten zwischen 0,06 und 1 % konnten in der untersuchten Literatur gefunden werden.

Kein Kind verstarb aufgrund einer ERCP in den durchsuchten Publikationen. Eine weitere Komplikation bei einem Kind war eine Hypoxie in einem Prozent der Fälle (Limketkai et al., 2013).

Eine große Metaanalyse von Usatin et al aus dem Jahr 2016 (Usatin et al., 2016), die 32 Studien mit 2612 Kindern und 3566 Interventionen umfasst, zeigt eine Pankreatitisrate von 4,7 %, Blutungen bei 0,6 % und Infektionen bei 0,8 % aller Patienten.

1.6 Fragestellung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der ERCP bei Kindern. Da diese Gruppe eine sehr kleine Patientengruppe - nämlich 3,3 % aller untersuchten Patienten - in der interdisziplinären Endoskopie in Tübingen darstellt, sollte genau analysiert werden, warum sich Kinder einer ERCP unterziehen und welche Möglichkeiten - aber auch Risiken- sich hier eröffnen. Ferner sollte gezeigt werden, wie erfolgreich die Untersuchungen waren und warum sich bei manchen Patienten ein Misserfolg einstellte. Um einen Leitfaden für die technische Umsetzung der ERCP bei Kindern, insbesondere bei jüngeren Kindern zu erarbeiten, wurden auch alle technischen Details der einzelnen Untersuchungen genauestens analysiert.

Es wurden über einen Zeitraum von Januar 2012 bis März 2015 bei 31 Kindern 54 ERCPs durchgeführt. Dabei sollten die pädiatrischen Patienten hinsichtlich der Verdachts-Diagnosen vor und Diagnosen nach ERCP untersucht werden, ebenso vor allem die technischen und klinischen Erfolgsraten wie auch Komplikationsraten sollen aufgezeigt werden und statistische Zusammenhänge zwischen der Erfolgsrate und dem Alter und Körpergewicht der Patienten aufgezeigt werden. Es wurden über einen Zeitraum von Januar 2012 bis März 2015 bei 31 Kindern 54 ERCPs untersucht. Dabei sollten die pädiatrischen Patienten hinsichtlich der Verdachtsdiagnosen vor und Diagnosen nach ERCP untersucht werden. Im Hinblick darauf, sollten vor allem die technischen und klinischen Erfolgs- in Relation zu Komplikationsraten aufgezeigt, sowie deren Zusammenhänge zu Alter und Körpergewicht der Patienten hergestellt werden. Die Komplikationen wurden im Einzelnen dargestellt und Ursachen und genaue Daten zu den betroffenen Patienten gesammelt. Es wurde außerdem die Auswirkung der Anlage eines protektiven Pankreasstents auf die Entwicklung einer PEP untersucht. Die verwendeten Duodenoskope, Führungsdrähte und Papillotome in Bezug auf das Körpergewichtes wurden ausgewertet und ein möglicher Leitfaden herausgearbeitet.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Diese Studie umfasst alle Daten zu ERCPs bei Patienten unter 18 Jahren in der Interdisziplinären Endoskopie des Universitätsklinikums Tübingen zwischen dem 01.01.2012 und dem 16.03.2015.

Retrospektiv wurden aus Arztbriefen und Patientendokumenten entsprechende Daten gesammelt, pseudonymisiert (Bezeichnungen als Patient 1 bis Patient 31) und ausgewertet. Es erfolgte eine Eingabe der Daten in das Statistikprogramm SPSS. Jedes einzelne Kind wurde anhand der Arztbriefe nochmals genau durchleuchtet, vor allem hinsichtlich des Verlaufs nach dem jeweiligen Eingriff (mindestens zwei Tage nach ERCP bzw. bis zur Entlassung oder Neuvorstellung. Die für die ERCP benutzten Verbrauchsmaterialien und Geräte wurden ebenfalls dokumentiert und aufgelistet. Diese retrospektive Studie wurde vom Ethikkomitee der Universität Tübingen unter 265/2015R bewilligt. Hinsichtlich der Kinder wurden das Geschlecht, Alter wie auch das Körpergewicht, die Fragestellungen, Diagnosen vor und nach ERCP, Anzahl der Eingriffe pro Kind und anatomische Besonderheiten notiert. Bei den einzelnen Interventionen wurde untersucht, ob diese diagnostisch oder therapeutisch vorgenommen wurden, ob und welche Komplikationen eintraten oder ob sich ein technischer oder auch klinischer Erfolg einstellte. Eine ERCP wurde dann als erfolgreich gewertet, wenn dadurch eine korrekte Diagnose gestellt werden oder die angestrebte Intervention durchgeführt werden konnte. Außerdem wurde das jeweils verwendete Material, respektive also das Duodenoskop, Führungsdrähte, Papillotome, weitere Hilfsmittel wie Prothesen, Dormiakörbchen, Bougies, Zangen aufgelistet.

2.2. Durchführung der ERCP

Am Arbeitsplatz vorhanden sind eine Röntgendurchleuchtungseinheit, Endoskopiezubehör und diverse Monitore. Als Kontrastmittel wird Peritrast retro verwendet. Geschultes Fachpersonal, das vom sterilen Gerätetisch aus assistiert, muss ebenfalls zusätzlich zum Untersucher anwesend sein. Ein

Basismonitoring, bestehend aus Blutdruckmessung, 3-Kanal-EKG und Pulsoxymetrie ist als obligat anzusehen.

Die ERCPs wurden von drei verschiedenen Untersuchern, welche allesamt in der Erwachsenenendoskopie tätig sind, vorgenommen. Einige wenige ältere Kinder wurden mit einer Analgosedierung mit Propofol versorgt, während der Hauptteil der Untersuchungen in Allgemeinanästhesie mit Intubation unter anästhesiologischer Kontrolle ablief. Jeder Patient ohne vorherige Gastroskopie wurde zuerst gastroskopiert, bevor mit der eigentlichen ERCP begonnen wurde.

Das Duodenoskop wird von oral bis in die Pars Descendens des Duodenum vorgeschoben und die Papilla Vateri aufgesucht. Aus dem Arbeitskanal des Duodenoskops konnte ein Arbeitsgerät in die Papille eingeführt werden, oftmals mit Hilfe eines Führungsdrahtes. Sobald die Papille erfolgreich passiert ist, wurde das jeweilige Gangsystem weiter mit einem Führungsdraht sondiert und/oder mit Kontrastmittel dargestellt, womit das weitere Vorgehen je nach Indikation der ERCP angegangen werden konnte. Bei diagnostischen ERCPs zur Darstellung von Gangsystemen wurden in der Regel das Kontrastmittel injiziert und die Gangsysteme dargestellt. Sofern bei Patienten mit der Verdachtsdiagnose der Atresie Gallenflüssigkeit auf der Papille sichtbar, eine Kanülierung der Papille jedoch nicht möglich war, wurde die diagnostische ERCP als beendet angesehen. Dormiakörbchen, ebenso wie Ballondurchzug, sind bei einer Choledocholithiasis eingesetzte Werkzeuge gewesen, um Steine aus dem Gangsystem zu bergen. Bei Stenosen aller Art kann durch Aufdehnen mit Bougies oder Ballondilatation eine Passage wiederhergestellt werden. Spezielle Stents zur dauerhaften Passagegarantie kamen ebenfalls bei Stenosen aller Art zum Einsatz, wenn der Ballondurchzug nicht ausreichte. Die Stents sind im nächsten Abschnitt nochmals genau aufgelistet. Für die Bergung dislozierter Prothesen oder impaktierter Steine kamen unterschiedliche Faszangen, Schlingen und Polypengreifer zum Einsatz. Für Biopsien wurden verschiedene Sets, wie auch PE-Zangen und Zytologiebürstchen verwendet. Drainagen wurden mit handelsüblichen Drainagelegesets gelegt.

Nach der ERCP und Narkoseausleitung wurden die Patienten noch in einem Überwachungsraum nachbeobachtet.

2.3. Materialien und Gerätschaften

Durchleuchtungseinheiten

- Duodenoskope: TJF140 R, TJFQ180V, TJF160 VR, PJF160 von Olympus, Tokyo, Japan sowie 34i10E (Pentax, Tokyo, Japan)
- Papillotom: Standard Cannulation CT-II (Cook Medical, Winston-Salem, NC, USA), Dash Set Kinder Papillotom (Cook), Bilioth Papillotom (Cook)
- Führungsdrähte: 0,035 Zoll (Jagwire, Boston-Scientific, Ratingen, Deutschland), 0,025 Zoll (Boston Scientific), 0,018 Zoll (Boston Scientific), Hydra Jagwire, *Amplatz™ Super Stiff Führungsdraht* (Boston Scientific);
- Stents: 5 Fr Endoprothese, G-Stent gerade 8,5/7, G-Stent gerade 10Fr/7 cm, G-Stent gerade 10 Fr/5 cm/7 cm, G-Stent gerade 5/4/1; G-Stent gerade 8,5/17; Endoprothetik System Cook 8,5 Fr/ 12 cm gerade Plastikprothese 5 cm/10 Fr (System Cook), Wieser-Prothese, 7 Fr Wieser Pigtailprothese (8cm/11cm), System Wieser 8 Fr/7 cm (Egenhofen, Deutschland), 8,5 Fr Pigtailprothese, 7 Fr Pigtailprothese (Hersteller nicht angegeben), 11,5 Fr Cook, Zilver 635® Biliary Self-Expanding Stent (Cook), Evolution controlled-Release. Duodenal Stent EVO -22-27-6-D (Cook), Endoprothetik System Pflugbeil 10 Fr/10 cm (*Pflugbeil*, Ottobrunn, Deutschland), Pankreasstent 3 Fr/8 cm SPSOS-3-8-N Zimmon- Pancreatic Stent 3 Fr (Cook)
- Steinextraktionsballons: ERCP-Steinextraktionsballon (03/02/2012), Steinextraktionsballon 2-lumig EBL-15-200, Steinextraktionsballon XL FS-QEB-XL-A (Cook)
- Drahtdilationsballon biliär 4 mm/2 cm (Boston Scientific),; Dilationsballon 07/15, Ballon Dilat. Titan FS-BDB 4x4 (Cook), TTS Ballon 4 mm,

- Bougies: 5, 6, 7, 8,5 Fr
- Kontrastmittel Peritrast retro (Dr. F. Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Deutschland)
- Sonstiges: Nadelmesser Standard M00532810
- Skleronadel Norm. 2302,3,6 mm
- Zangen: Polypenschlinge 20.02.2012, PE-Zange ; Fasszange; Biopsiezange RJ3, 2,2 mm, 240 cm, Polypengreifer normal
- Zytologiezubehör: Zytobürste, Kryosonde(05/2012), Spy Bite Biopsy Forceps (Boston Scientific)
- Schlingen: asymmetrische Schlinge 15 mm (Cook), Schlinge oval 20 mm Endoflex, Schlinge oval Endoflex 20 mm
- Lithotripter Trapezoid RX 4 2 cm (oder 5 R5) (Boston Scientific)
- Drainage Endoplus Legeset 10 Fr
- Steinfänger: Steinfängerkorb BA S1-K2-25-23-200, Steinfänger BAS-K2-25-23-200 (medwork GmbH, Höchststadt / Aisch, Deutschland)
- Biliäre Druckspritze Encore26 (Boston Scientific)
- Katheter Spy Scope SpyScope access and Delivery Catheter4623 (Boston Scientific)
- Spy Glass Irrigation Tube Set 4645 (Boston Scientific)
- Katheter ERCP Standard (GER 01-18-035)

2.4. Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 20). Bei der Untersuchung der Korrelation zwischen Körpergewicht, Erfolgsrate der Intervention, des Alters zu der diagnostischen oder therapeutischen Intervention sowie zwischen Einlage eines protektiven Pankreasstent und der PEP, wurde der zweiseitige Fischer-Test eingesetzt, bei welchem ein p-Wert kleiner 0,05 als statistisch signifikant angesehen worden ist

Ausgewählte Inhalte wurden nochmals durch Excel-Diagramme veranschaulicht.

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung der Patienten

Es wurden insgesamt 54 Interventionen an 31 Kindern durchgeführt. In diesem ersten Abschnitt der Ergebnisdarstellung sollen die Kinder hinsichtlich Alter, Gewicht, Geschlecht und Diagnosen vor und nach ERCP beschrieben werden.

Wir teilten hierfür die Kinder in verschiedene Altersgruppen ein, welche Abbildung 1a zu entnehmen sind. Das durchschnittliche Alter betrug 7,6 Jahre mit einer Standardabweichung von 6 Jahren. Das jüngste Kind war 3 Wochen, das älteste Kind 18 Jahre alt. Die Verteilung auf beide Geschlechter war mit 15 männlichen und 16 weiblichen Patienten ausgeglichen. Die Altersverteilung in Bezug auf die Zahl der Eingriffe zeigt, dass alle Altersstufen von Kindern vertreten waren, wobei eine Häufung im Adoleszenten- und jungen Erwachsenenalter zu erkennen ist. Außerdem zeigte sich eine leichte Häufung von Patienten im Alter unter 3 Monaten (vergleiche hierzu Abbildung 1)

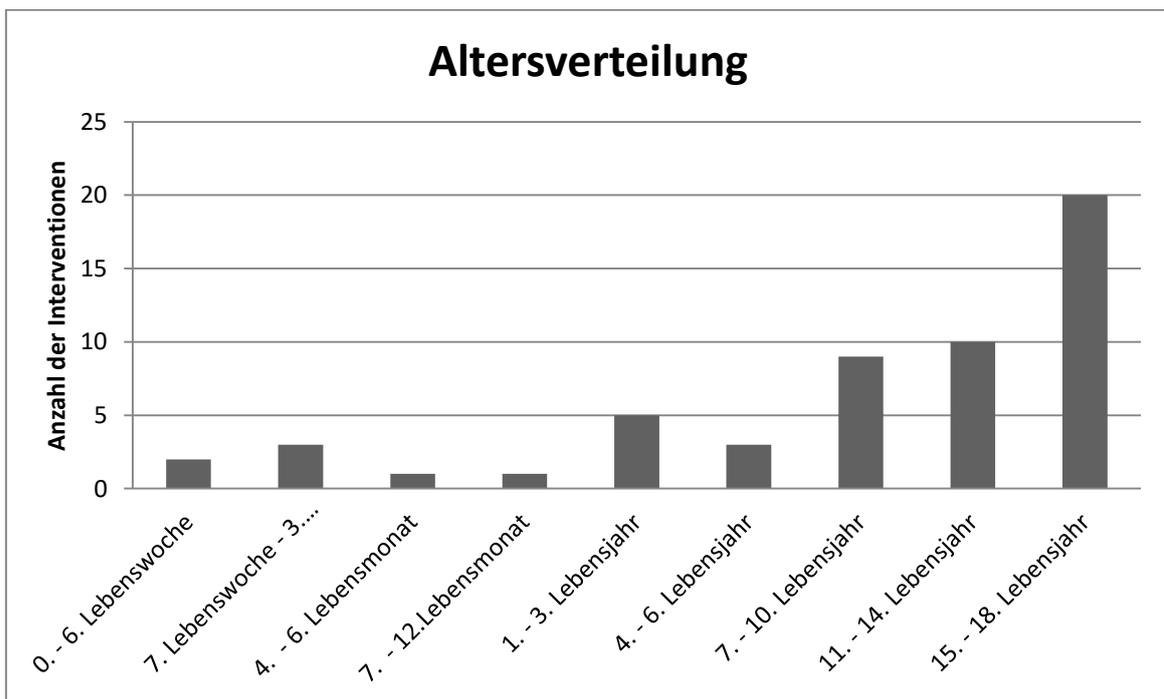


Abbildung 1: Altersverteilung der Kinder bei 54 Interventionen. Dargestellt sind die jeweiligen Kinder aller Interventionen in Altersgruppen unterteilt und die Anzahl der Eingriffe pro Altersgruppe. Es zeigen sich Häufungen zwischen der 0. bis 6. Lebenswoche und dem 3. Lebensmonat, dem 1. bis 3. Lebensjahr und dem 10. bis 18. Lebensjahr.

Die unterschiedlichen Gewichtsklassen lassen sich in Abbildung 2 nachvollziehen. Die Patienten hatten beim Körpergewicht eine Spannweite von 3,3 kg bis maximal 142,7 kg, wobei die Kinder durchschnittlich 22 kg wogen.

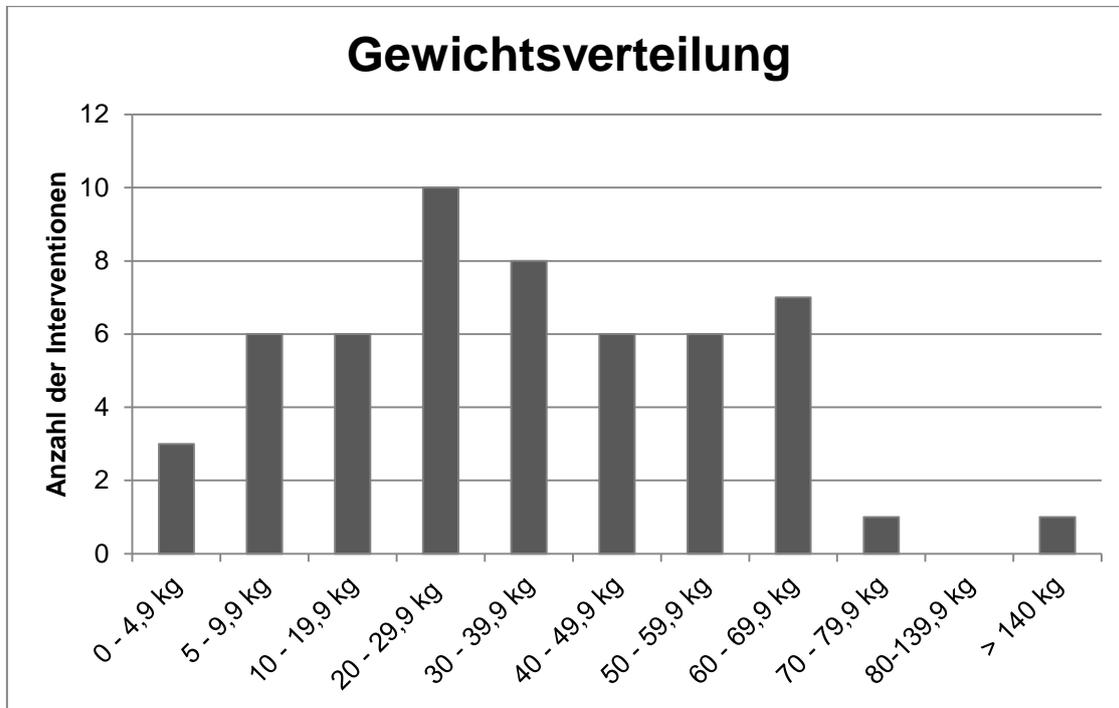


Abbildung 2: Gewichtsverteilung der Kinder in allen 54 Interventionen. Dargestellt sind die jeweiligen Kinder aller Interventionen in Gruppen unterschiedlicher Gewichtsklassen und die Anzahl der Eingriffe pro Gewichtsklasse. Die meisten Eingriffe wurden bei Kindern zwischen 20 bis 40 kg Körpergewicht durchgeführt, insgesamt waren von 3,3 kg bis 140 kg alle Gewichtsklassen vertreten.

Die Verdachtsdiagnosen vor ERCP waren Choledocholithiasis (bei $n = 13$ Untersuchungen), Anastomosenstenose nach Lebertransplantation ($n = 10$), maligne Stenosen ($n = 10$), das „Dominant Dorsal Duct Syndrome“ beim Pankreas ($n = 7$), Gallenwegsatriesien ($n = 6$) oder – Anomalien ($n = 2$), ein postoperatives Leck nach Hemihepatektomie ($n = 3$) oder ein traumatisches ($n = 1$) Galleleck oder PSC-assoziierte Stenosen ($n = 2$) (siehe hierzu Abbildung 3a). Die postinterventionellen Diagnosen aus Abbildung 3b zeigen, dass die Choledocholithiasis die häufigste Diagnose bei Kindern in der Kohorte ist. Die Gallengangsatriesie konnte sich nicht bei allen Kindern bestätigen, sodass hier nur noch in 3 der zuerst vermuteten 6 Patienten diese Diagnose verifiziert werden konnte. Daher ist die zweithäufigste Diagnose nach ERCP in dieser

Studie die Kompression durch einen Tumor. Als Tumorentitäten kamen dabei ein embryonales Rhabdomyosarkom, ein maligner Keimzell- beziehungsweise Dottersacktumor, ein retroperitoneales Burkitt-Lymphom mit Fistelbildung ins Gallenwegssystem und ein neuroendokrines Pankreaskarzinom vor.

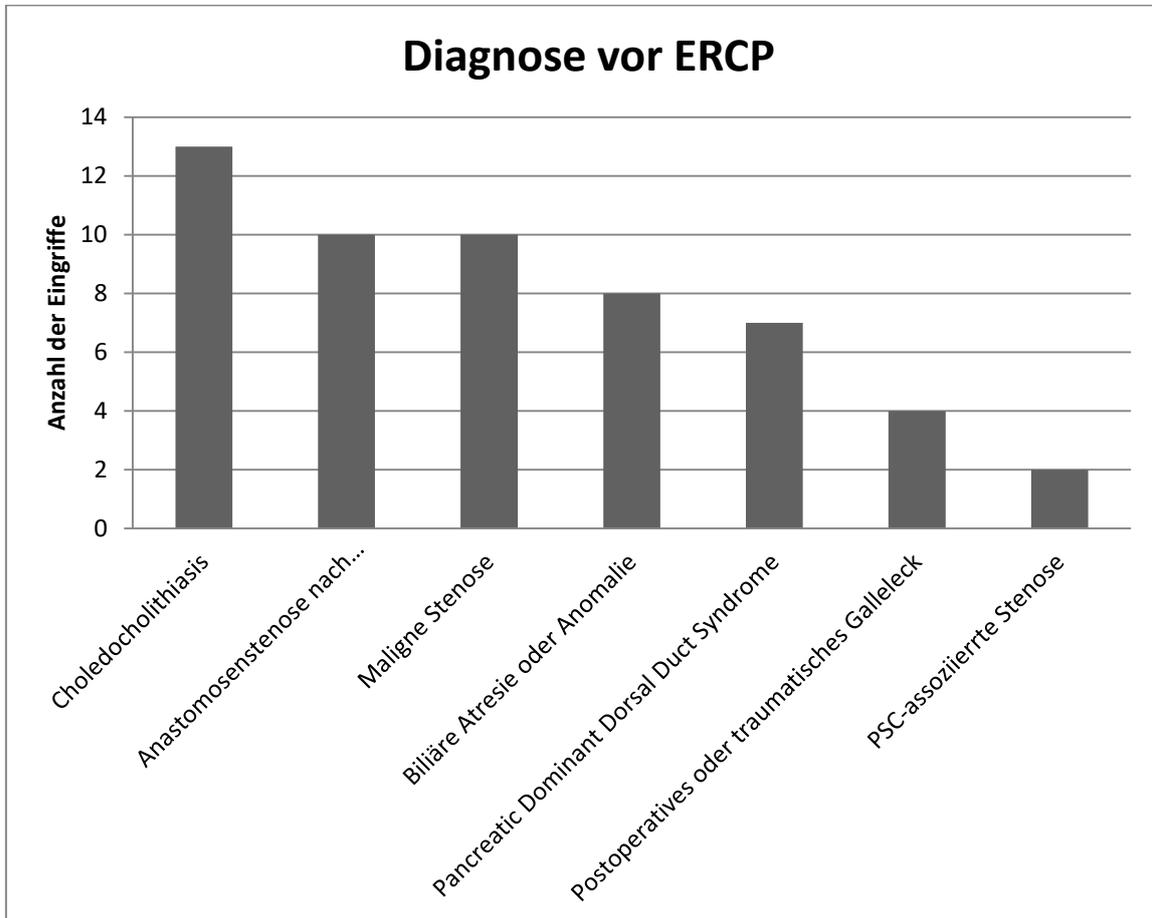


Abbildung 3: Verdachtsdiagnosen der Patienten aller Eingriffe vor ERCP. Dargestellt sind alle Diagnosen vor ERCP in Bezug zur Anzahl der Eingriffe in absteigender Reihenfolge. Allen voran waren die häufigsten Verdachtsdiagnosen die Choledocholithiasis, Anastomosenstenose nach Lebertransplantation, maligne Stenosen durch Tumoren, biliäre Atresien oder Anomalien der Gangsysteme oder das Pancreatic Dominant Dorsal Duct Syndrome. Seltener vermutete man Postoperative oder traumatisch verursachte Gallecks oder PSC-assoziierte Stenosen.

Nach ERCP gab es eine geringe Umverteilung der Diagnosen. Hierbei fanden sich am häufigsten die Anastomosenstenose nach Lebertransplantation (n = 10) und die maligne Stenose (n = 10). Danach folgten mit der Häufigkeit absteigend die Choledocholithiasis (n = 9), keine Pathologie der untersuchten Region (n = 8), das „Dominant Dorsal Duct Syndrome“ beim Pankreas (n = 7),

biliäre Atresie (n = 3) oder biliäre Anomalie (n = 2), postoperatives (n = 3) oder traumatisches (n = 0) Galleleck und PSC-assoziierte Stenose (n = 2).

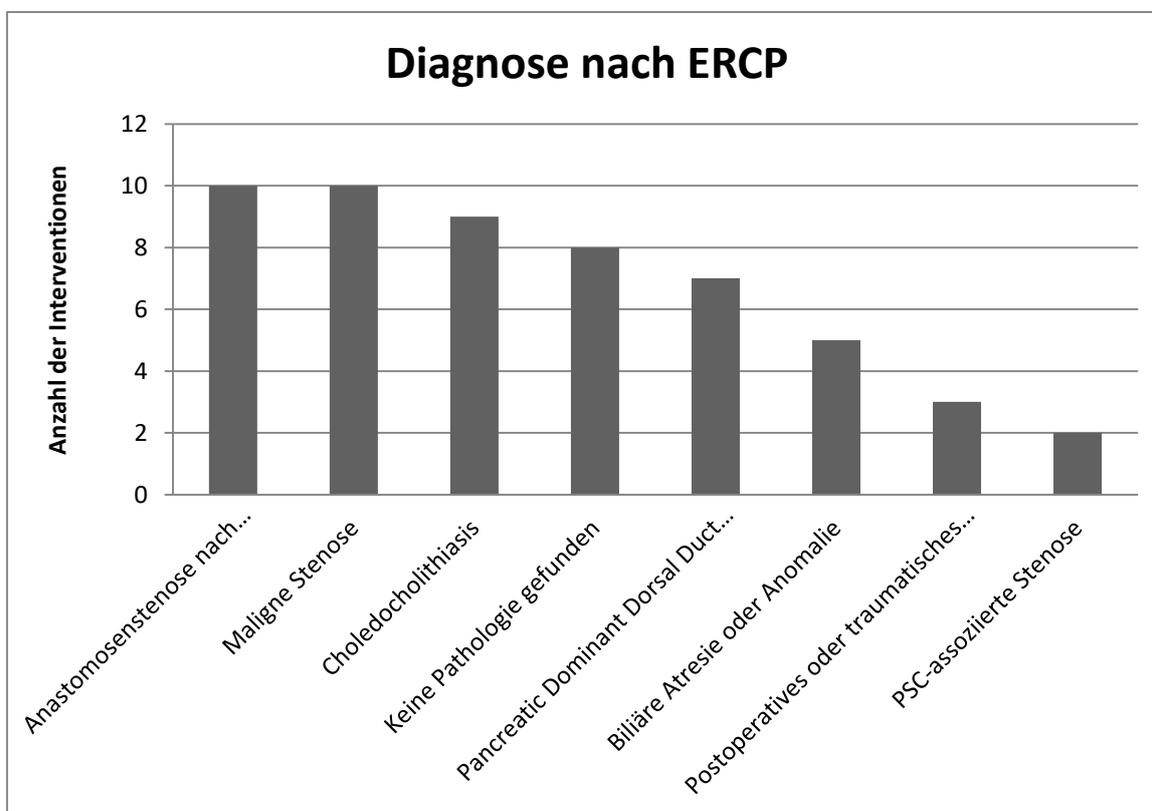


Abbildung 4: Diagnosen der Patienten aller Eingriffe nach ERCP. Dargestellt sind alle Diagnosen nach ERCP in Bezug zur Anzahl der Eingriffe in absteigender Reihenfolge. Besonders häufig fand man eine Anastomosenstenose nach Lebertransplantation, maligne Stenosen, eine Choledocholithiasis, keinerlei Pathologien und das Pancreatic Dominant Dorsal Duct Syndrome. Seltener wurden biliäre Atresien oder Anomalien, postoperative oder traumatische Gallecks sowie eine PSC-assoziierte Stenose beobachtet.

Abbildung 5 zeigt nochmals die Verteilung der einzelnen Diagnosen in Korrelation zum Alter der Patienten. Maligne Stenosen und die Choledocholithiasis ebenso wie normale Befunde zeigten sich in allen Altersklassen. Das Dominant Dorsal Duct Syndrome, Stenosen durch PSC, angeborene Gallewegsanomalien und eine verzogene Anatomie nach Operationen, fanden sich vor allem in älteren Kindern. Eine Anastomosenstenose nach Lebertransplantation wurde bei Kindern über 8 Jahren detektiert.

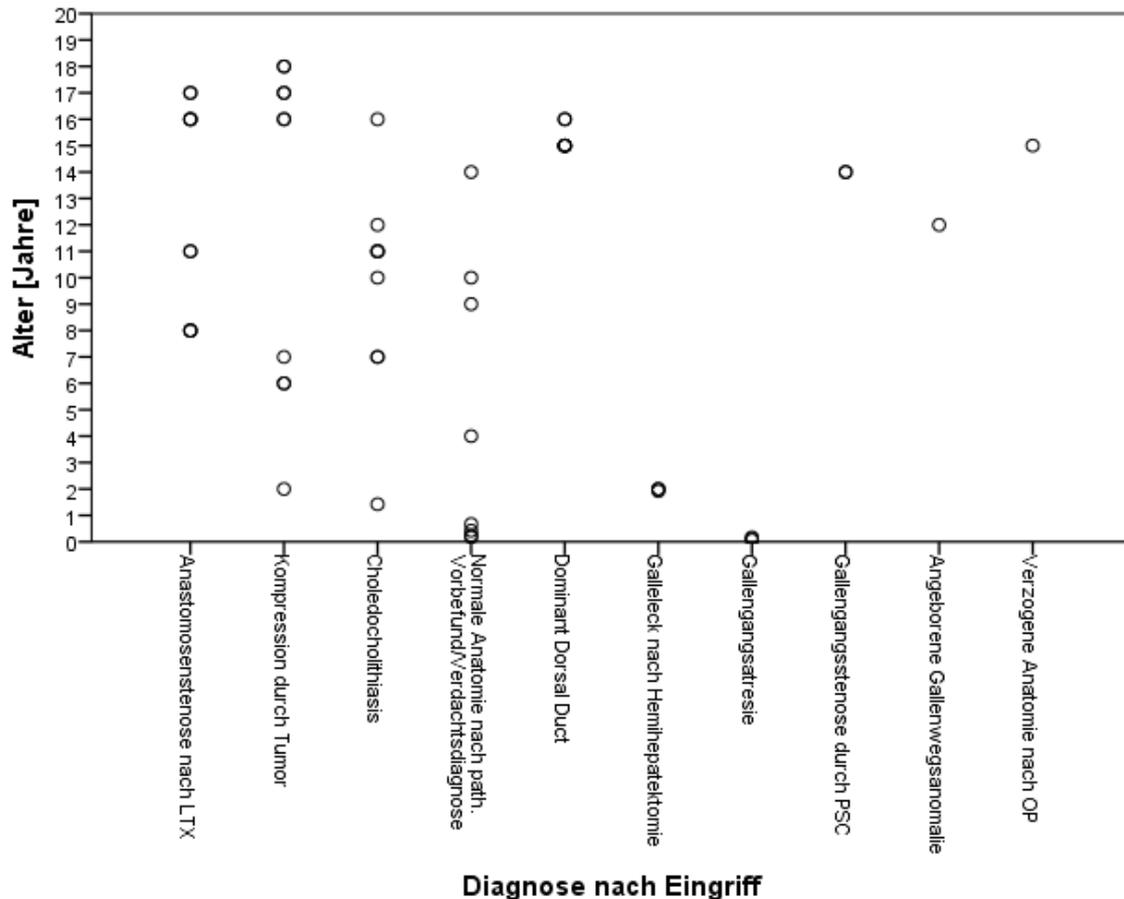


Abbildung 5: Verteilung der Diagnosen nach ERCP hinsichtlich des Alters der Patienten. Die Kompression durch einen Tumor, Choledocholithiasis und Normalbefunde fanden sich in allen Altersgruppen. Die Anastomoseninsuffizienz nach Lebertransplantation erschien erst ab einem Alter von 8 Jahren, ebenso im etwas höheren Kindesalter zu finden waren Gallengangsstenosen durch PSC, angeborene Gallewegsanomalien und eine verzogene Anatomie nach OP. Einzig die Gallengangsatresie und das Galleleck nach Hemihepatektomie zeigten sich bei Kindern unter 3 Jahren in der untersuchten Kohorte.

Einen interessanten Aspekt stellt die Auswertung hinsichtlich der anatomischen Besonderheiten der untersuchten Kinder dar. Hierbei fanden sich einige Abweichungen von der Norm. Obwohl sich bei einem großen Teil der Kinder eine normale Anatomie zeigte, gab es doch immer wieder Abweichungen wie beispielsweise Gallengangsatresien, abweichende Verläufe bei den Gallenwegen und ein Ultrakurzdarmsyndrom. Ein aufschlussreicher Fall war die ERCP eines Kindes mit einem Duodenostoma, bei dem diese veränderte Anatomie einen alternativen Zugangsweg zur Papille durch ebendieses bot.

Pro Patient wurden zwischen einer und sieben Interventionen durchgeführt, wobei im Median eine ERCP pro Patient gezählt wurde. Auf die Art der Wiederholungseingriffe wird im nächsten Abschnitt eingegangen. Tabelle 1 zeigt einen kurzen Überblick über die Patienten und deren Folgeeingriffe. Vor allem maligne - wie nach Lebertransplantationen aufgetretene Stenosen - machten weitere Eingriffe (ERCPs) nötig, ebenso auch die Choledocholithiasis.

Patient	Alter des Kindes	Diagnose nach ERCP	Anzahl der Eingriffe
Nr. 1	2 Monate	Gallengangsatresie	1
Nr. 2	11 Jahre	Anastomosenstenose nach LTX	2
Nr. 3	14 Jahre	PSC-assoziierte Stenose	2
Nr. 4	6 Jahre	Maligne Stenose	1
Nr. 6	2 Jahre	Postoperatives Galleleck nach Hemihepatektomie	2
Nr. 7	6 Jahre	Maligne Stenose	1
Nr. 8	2 Jahre	Maligne Duodenalstenose	1
Nr. 9	16 bis 18 Jahre	Maligne Stenose	6
Nr. 10	4 Jahre	Choledocholithiasis	1
Nr. 11	2 Monate	Normale Anatomie bei V.a. Gallengangsatresie	1
Nr. 12	15 Jahre	Veränderte Anatomie nach OP	1
Nr. 13	15 Jahre	Pancreatic Dominant Dorsal Duct Syndrome	7
Nr. 14	11 Jahre	Choledocholithiasis	3
Nr. 15	12 Jahre	Gallenwegsanomalie	1
Nr. 16	17 Monate	Choledocholithiasis	1
Nr. 17	9 Jahre	Ausschluss Galleleck nach Trauma	1
Nr. 18	8 Jahre	Anastomosenstenose nach LTX	2
Nr. 19	16 Jahre	Anastomosenstenose nach LTX	4
Nr. 20	5 Monate	Choledocholithiasis	1

Nr. 21	3 Wochen	Gallengangsatresie	1
Nr. 22	16 Jahre	Choledocholithiasis	1
Nr. 23	5 Wochen	Gallengangsatresie	1
Nr. 24	7 Jahre	Choledocholithiasis	2
Nr. 25	7 Jahre	Maligne Stenose	1
Nr. 26	10 Jahre	Choledocholithiasis	2
Nr. 27	3 Monate	Normale Anatomie bei V.a. Gallenwegsatesie	1
Nr. 28	8 Monate	Normale Anatomie bei V.a. Gallenwegsatesie	1
Nr. 29	12 Jahre	Choledocholithiasis	1
Nr. 30	23 Monate	V.a. Postoperatives Leck nach Hemihepatektomie	1
Nr. 31	14 Jahre	V.a. Choledocholithiasis	1

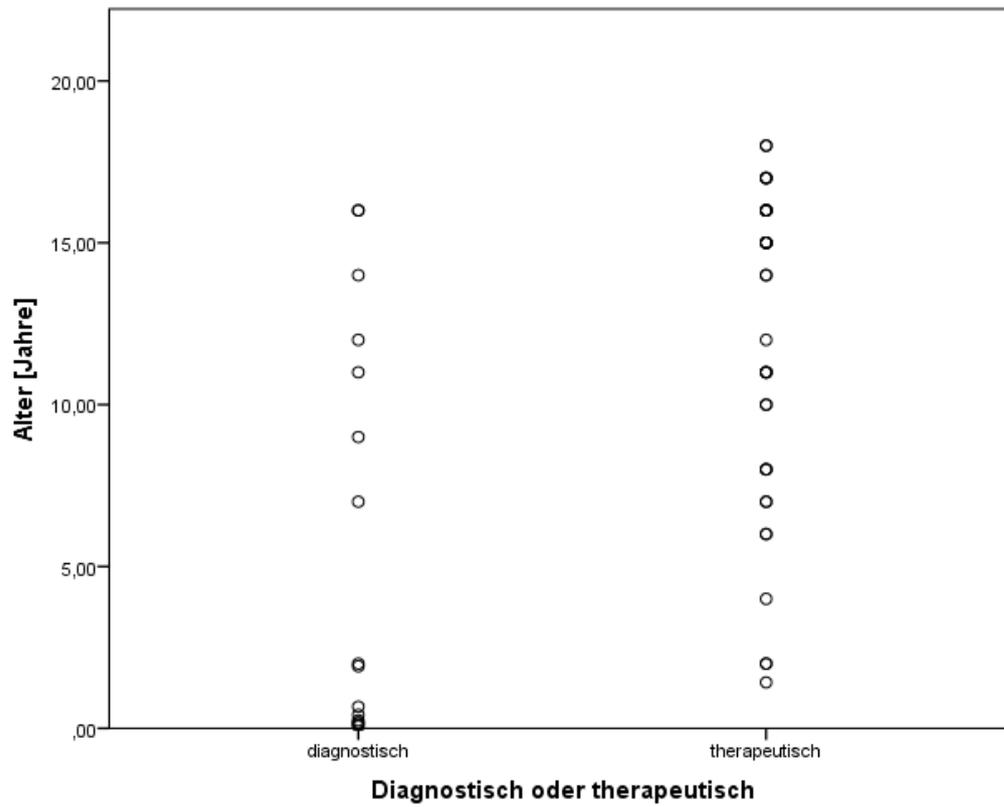
Tabelle 9: Auflistung der einzelnen Kinder mit Altersangabe und mit den Diagnosen nach ERCP und der Anzahl der Eingriffe pro Kind. Das Pancreatic Dominant Dorsal Duct Syndrome, Maligne Stenosen und Stenosen nach Lebertransplantation machten vermehrte Folgeeingriffe notwendig. Seltener gab es bei allen übrigen Diagnosen Folgeeingriffe.

3.2. Charakterisierung der Eingriffe

3.2.1. Allgemeine Charakterisierung der Eingriffe

Es erfolgte zunächst eine Einteilung in diagnostische und therapeutische Eingriffe. Diagnostische Eingriffe dienten der Hilfe einer Diagnosefindung wie beispielsweise der Abklärung einer Cholestase mit einer möglichen Gallenwegsanomalie, Atresie oder Probeentnahmen bei Tumoren des pankreatikobiliären Systems. Therapeutische Interventionen beinhalteten wiederum eine Stenteinlage (oder Stentextraktion), Ballondurchzüge, Bougierung oder Bergung von Gallenwegsteinen via Dormia-Körbchen. 18 (33,3 %) aller Eingriffe waren diagnostischer Natur, 36 (66,7 %) Interventionen dienten der Therapie. Vor allem jüngere Patienten unter einem Jahr unterzogen sich diagnostischen Eingriffen. Bei diagnostischen Eingriffen ließ sich hinsichtlich des Alters der untersuchten Patienten ein Median von 1,96 Jahren mit einem Minimum bei 0,06 und einem Maximum bei 16 Jahren ermitteln,

während bei therapeutischen Eingriffen ein Median von 14 Jahren mit einem Minimum bei 1,46 Jahren und einem Maximum bei 18 Jahre errechnet werden konnte. Abbildung 6a und b veranschaulichen diese Ergebnisse nochmals optisch.



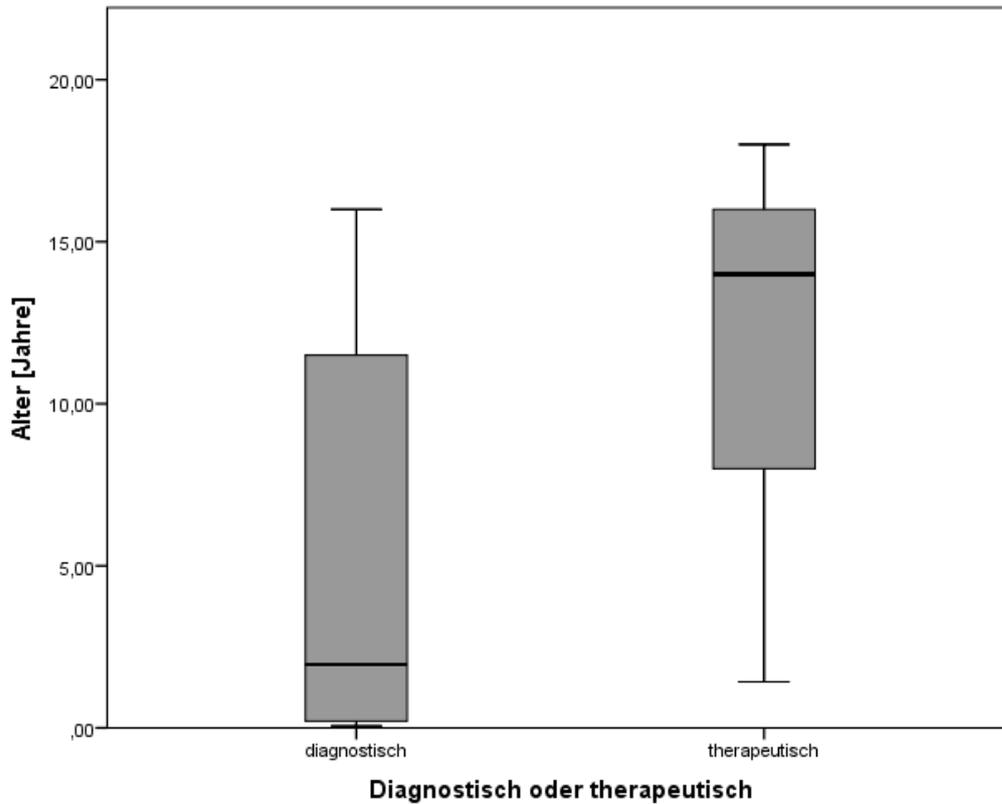


Abbildung 6a und b: Zu sehen ist die altersabhängige Aufteilung der ERCPs in rein diagnostische Eingriffe und therapeutische Interventionen. Man kann deutlich erkennen, dass sich vor allem jüngere Patienten den diagnostischen Interventionen unterzogen (Median 1,96 Jahre mit einem Minimum von 0,06 und einem Maximum von 16 Jahren), während bei älteren Patienten vor allem therapeutische Eingriffe vorgenommen worden sind (Median 14 Jahre, Minimum 1,46 Jahre, Maximum 18 Jahre).

Alle neun Kinder, die jünger als ein Jahr waren, wurden mit diagnostischer Intention untersucht. Im Gegenzug gab es bei Kindern älter als einem Jahr, insgesamt 7 diagnostische und 38 therapeutische Eingriffe. Mit Hilfe des einseitigen Fisher-Tests konnte eine Signifikanz von $p = 0,000002$ für diagnostische Eingriffe bei Kindern unter einem Jahr festgestellt werden.

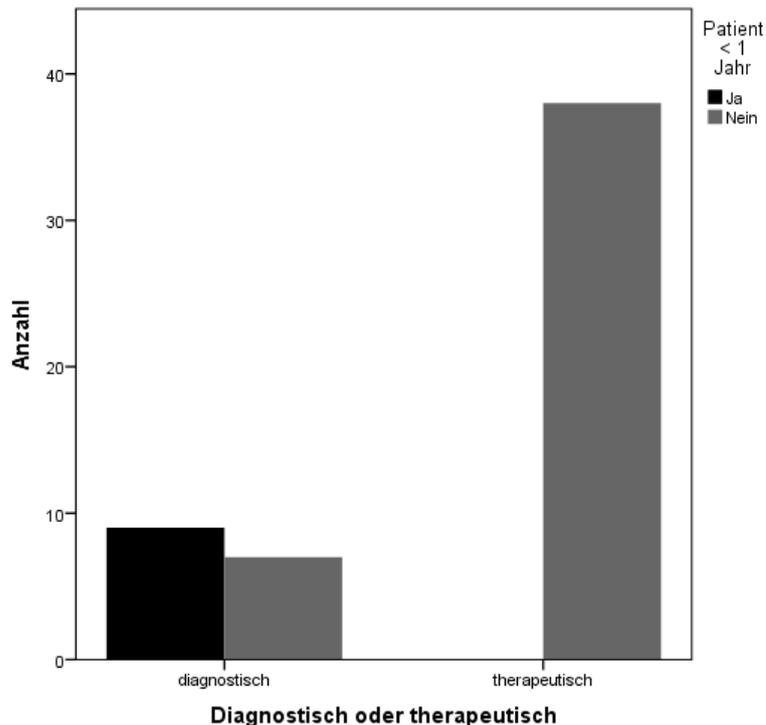


Abbildung 7: Darstellung der diagnostischen bzw. therapeutischen Eingriffe bei Kindern < 1 Jahr bzw. > 1 Jahr. Es gab im Gegensatz zu den älteren Kindern deutlich mehr diagnostische Eingriffe bei Kindern < 1 Jahr. Kinder über einem Jahr unterzogen sich im untersuchten Zeitraum keiner diagnostischen Untersuchung.

Es wurden 35 ERCs, 9 ERPs und 10 ERCPS bei den Kindern durchgeführt. Unter den 54 Interventionen befanden sich außerdem 16 Papillotomien.

3.2.2. Bestimmung der Erfolgsrate der Interventionen

Die Erfolgsrate wurde definiert als erfolgreich durchgeführte therapeutische Interventionen oder erfolgreiche Verifizierung der Diagnosen bei diagnostischer Fragestellung. Die Erfolgsrate aller Interventionen lag bei 90,7 %. Damit waren 49 der 54 Eingriffe als erfolgreich und 5 nicht erfolgreich gewertet worden. Die Abbildungen 8a und 8b veranschaulichen dies nochmals.

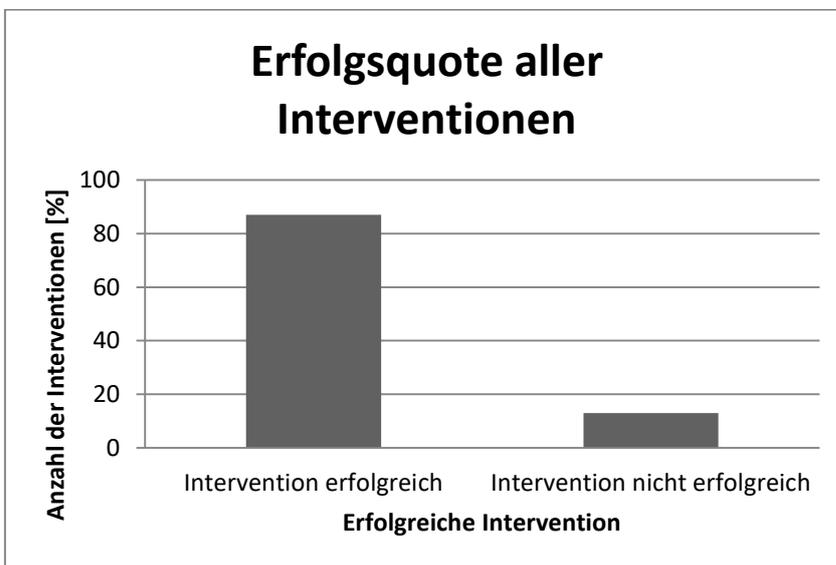
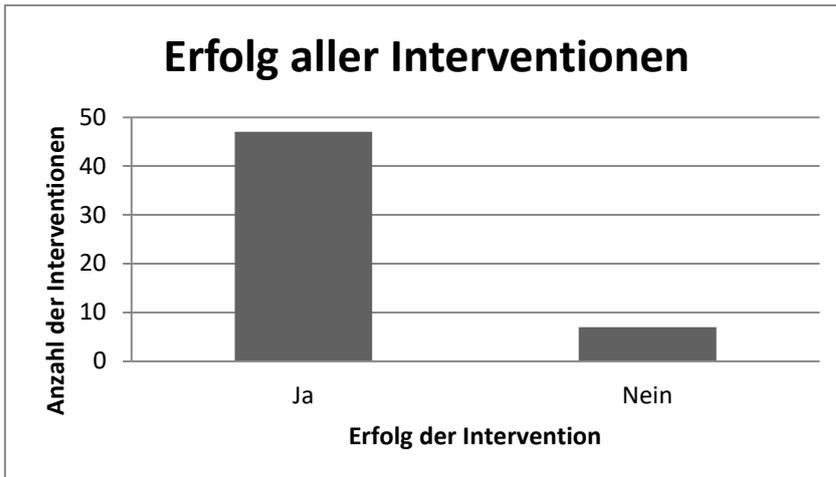


Abbildung 8a und b: Erfolg aller Interventionen dargestellt mit der absoluten Anzahl aller Eingriffe (8a) und dem prozentualen Anteil aller Eingriffe (8b). 49 der 54 Interventionen wurden als erfolgreich im Sinne der Fragestellung gewertet. Das ergibt einen prozentualen Anteil von 90,7 %.

Vor allem bei älteren Kindern war die Erfolgsrate höher, das durchschnittliche Alter hierfür betrug 10,9 Jahre. Die Versagensquote wiederum war bei jüngeren Kindern deutlich höher. Hier errechnete sich ein Durchschnittsalter von 4,2 Jahren.

Ebenso wie das Alter, spielte auch das Körpergewicht eine Rolle. Ein höheres Gewicht korrelierte mit einer erhöhten Erfolgsrate (Median: 34,0 kg bei Erfolg, 8,3 kg bei Versagen, p-Wert 0,014).

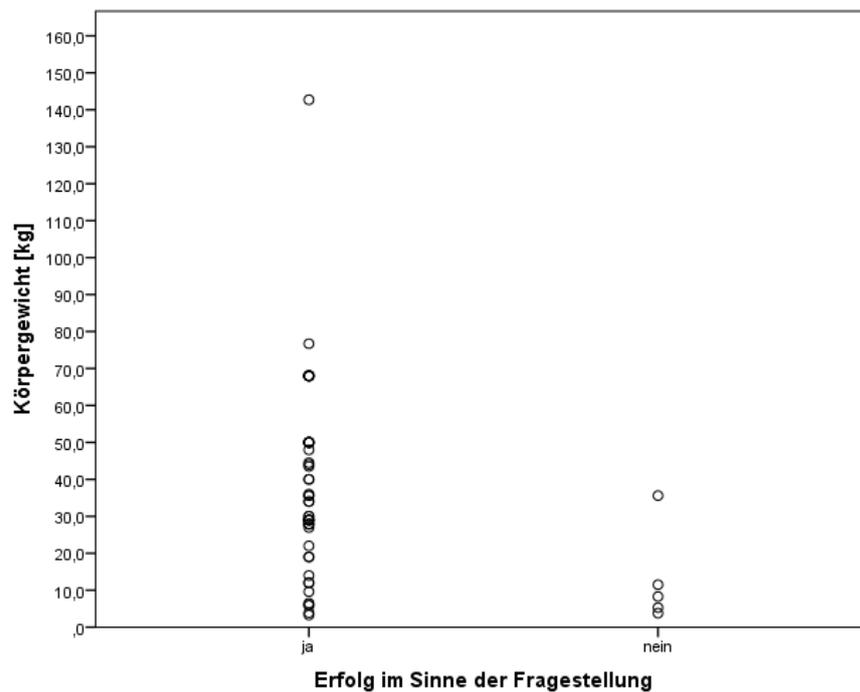
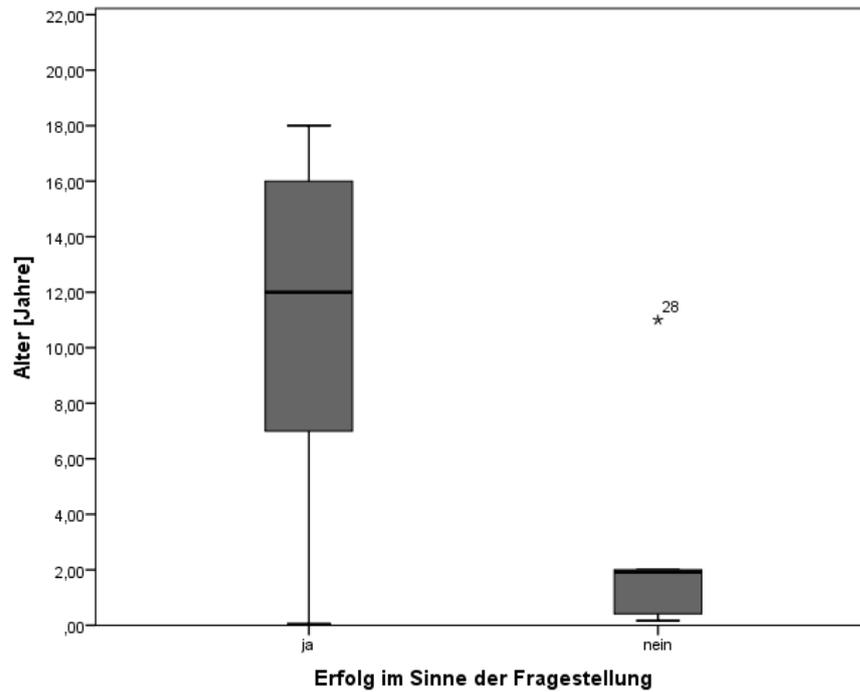


Abbildung 9a und b: Erfolg im Sinne der Fragestellung bezüglich Gewicht und Alter. Vor allem bei jüngeren Patienten gab es weniger erfolgreiche Eingriffe. Bei durchschnittlich 10,9 Jahren waren die Interventionen erfolgreich, bei durchschnittlich 4,2 Jahren wiederum nicht. Der Median des Körpergewichtes lag bei erfolgreichen Eingriffen bei 34 kg, bei Versagen bei 8,3 kg Körpergewicht.

Bei 4 Kindern konnte keine Kanülierung der Gangsysteme vorgenommen werden. Gründe hierfür waren vor allem ein niedriges Körpergewicht ($p = 0,023$) und eine dadurch deutlich erschwerte Arbeitsumgebung, sowie erschwerter Zugang zur Papille durch Tumoren oder Papillenödemen. Bei einem Patient konnte man zwar einen Zugang zum Gallewegsystem finden, während der Intervention entschloss sich der Untersucher jedoch zu einem Abbruch und der weiteren Therapie durch die Kollegen der Chirurgie. Hierbei ging es um eine vermutete Choledocholithiasis, deren endgültige Therapie in diesem einen Fall in einer Cholezystektomie mündete.

3.2.3. Spezialfall Atresien

6 der 31 Kinder hatten als Verdachtsdiagnose eine Gallengangsatresie. Hiervon ließen sich bei 3 Kindern die Gallengänge darstellen, während dies bei den anderen 3 Kindern nicht der Fall war. Bei letzteren konnte durch ein intraoperatives Cholangiogramm bei einer Laparotomie im Rahmen einer Portoenterostomie nach Kasai die Verdachtsdiagnose einer Gallengangsatresie nochmals bestätigt werden.

Pa. Nr.	Alter	Indikation	ERCP Diagnose	Kanülierung	Entgültige Diagnose	Interventionen nach ERCP	Erfolg der ERCP
1	2 Monate	Gallenwegs atresie oder Anomalie	Gallenwe gsatresie oder -Anomalie	Keine	Atresie des Ductus Zysticus und Hypoplasie der Gallenblase	CCE, intraoperative Dilatation des CBD	Nein
11	2 Monate	Gallenwegs atresie oder -Anomalie	Normalbef und	Ja	Mögliche Mitochondri opathie	Humangeneti sche Untersuchung	Ja
21	3 Wochen	Gallenwegs atresie oder -Anomalie	Gallenwe gsatresie	Keine	Gallenwegs atresie	Portoenterost omie nach Kasai	Ja
23	5 Wochen	Gallenwegs atresie	Gallenwe gsatresie	Keine	Gallenwegs atresie	Portoenterost omie nach Kasa	Ja
27	3	Gallenwegs	Normalbef	Ja	Normalbefu	Beobachten	Ja

	Monate	atresie	und	nd	und	Abwarten	
28	8	Gallenwegs	Normalbef	Ja	Isolierte	Beobachten	Ja
	Monate	atresie oder	und		Agenesie	und	
		-Anomalie			der	Abwarten	
					Gallenblase		

Tabelle 10: Auflistung aller Patienten mit Gallenwegsanomalien oder Gallenwegsatesien hinsichtlich des Alters, der Diagnose nach ERCP, der endgültigen Diagnose nach Abschluss aller Untersuchungen, erfolgreicher Kanülierung, Folgeeingriffen und Erfolg der ERCP.

3.2.4. Komplikationen der Interventionen

Die Rate an Komplikationen im Gesamten war 9,3 %, also zogen 5 der 54 Eingriffe Komplikationen nach sich. 4 Fälle einer milden PEP sowie ein Fall einer Aggravierung einer bestehenden Cholangitis wurden beobachtet. Es zeigten sich keine Perforationen von Hohlorganen, keine Blutungen, keine kardiopulmonalen Komplikationen oder ein Versterben der Patienten aufgrund der ERCP.

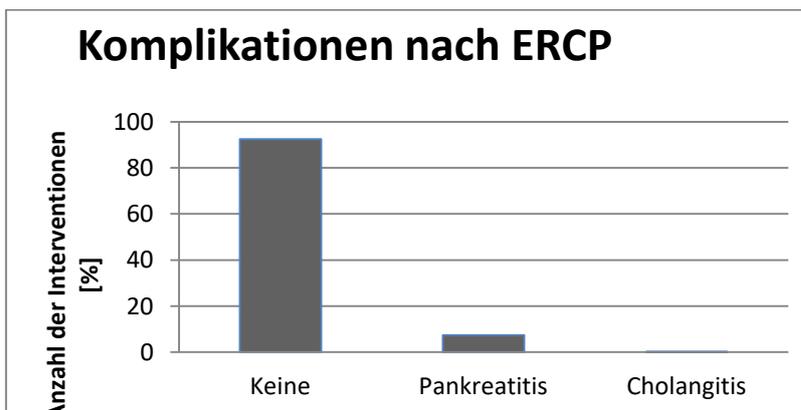
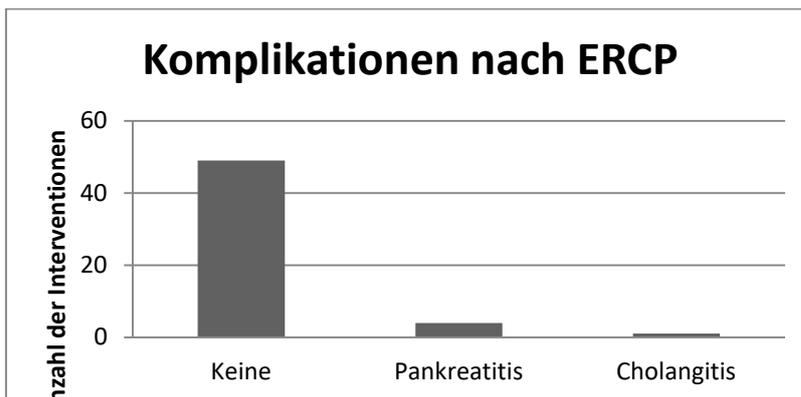


Abbildung 10a und 10b: Komplikationen nach ERCP. Absolute Anzahl der Komplikationen aller vorgenommenen ERCPs und prozentuale Anteile der Komplikationen aller ERCPs. Insgesamt

zeigten sich 4 Pankreatitiden und 1 Cholangitis, also eine PEP-Rate von 7,4 % und eine Cholangitis-Rate von 1,9 %. Andere Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Die Patienten mit einer PEP zeigten eine Erhöhung der Lipase sowie Fieber und Abdominalschmerzen, die PEP wurde in allen Fällen als mild eingestuft. Es gab keine Fälle einer moderaten oder schweren Pankreatitis nach ERCP. Es gab auch keine Korrelation zu bekannten Risikofaktoren wie Papillotomie, Kontrastmittelgabe oder Intubation des Pankreasganges.

Bei keinem der 6 Kinder, welche einen Pankreasstent erhielten, zeigte sich danach eine PEP. Statistisch zeigte sich also, dass 4 von 43 Kindern ohne Pankreasstent eine PEP entwickelten. Der p-Wert betrug 0,421, somit ist das Ergebnis nicht signifikant.

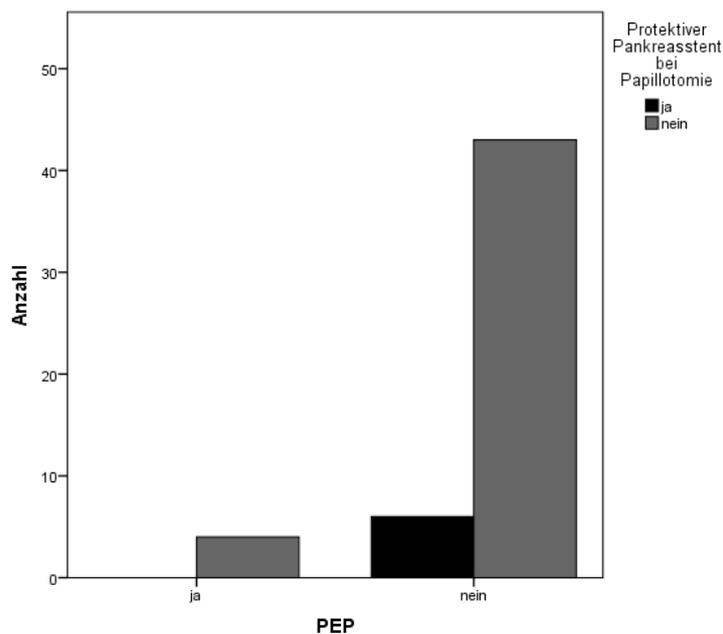


Abbildung 11: Anzahl der Kinder, bei denen eine PEP auftrat und die bei einer Papillotomie einen protektiven Pankreasstent erhielten. Bei keinem der 6 Kinder mit protektivem Pankreasstent zeigte sich danach eine PEP. Bei allen 4 Kindern mit PEP wiederum wurde kein protektiver Pankreasstent eingelegt. Statistisch ist dies mit $p = 0,421$ nicht signifikant.

Die Cholangitis zeigte sich durch Fieber und einer Elevation der Leberenzyme im Serum, wobei es sich - wie oben beschrieben - um eine vorbestehende Cholangitis handelte, deren Symptomatik trotz Piperacillin/Tazobactam präinterventionell aggraviert wurde.

Bei einem Patienten zeigte sich einer Verlängerung der Hospitalisierung durch eine Komplikation.

Es wurden im untersuchten Zeitraum keine Perforationen von Hohlorganen, behandlungsbedürftige Blutungen oder kardiopulmonale Komplikationen beobachtet.

Die folgenden Tabellen 3a bis e geben eine detaillierte Übersicht über die Komplikationen.

ID	Kind 3
Alter [Jahre]	14
Geschlecht	männlich
Art der Komplikation	Cholangitis
Schweregrad der Komplikation (Grad 1-3)	1
Dauer der Symptomatik (Tage)	2-4
Klinik	Fieber (40°C)
CRP i.S. [mg/dl]	13
Lipase i.S.	
Amylase i.S.	
Sonographischer Befund	Orthotope Stentlage, sonst unauffällig
Vor dem Eingriff bestehende Symptomatik	Cholangitis
Diagnosen	PSC
Intubation des Pankreasgangs	nein
Darstellung des Pankreasgangs	nein
Stenteinlage in den Pankreasgang	nein
Papillotomie	nein
Besonderheiten Therapie	Aggravierung der bestehenden Cholangitis präinterventionell Piperacillin/Tazobactam, nach erneutem Temperaturanstieg 24h nach der ERCP Umstellung auf Meropenem und Diflucan

Tabelle 11a

ID	Kind 6
Alter [Jahre]	2
Geschlecht	weiblich
Art der Komplikation	Pankreatitis
Schweregrad der Komplikation (Grad 1-3)	1
Dauer der Symptomatik (Tage)	Circa 5

Klinik	Nicht näher angegeben
CRP i.S. [mg/dl]	0,99
Lipase i.S. (U/l)	
Amylase i.S. (U/l)	2868
Sonographischer Befund	Pankreas vergrößert, homogen strukturiert, keine freie Flüssigkeit
Vor dem Eingriff bestehende Symptomatik	Keine Pankreatitis
Diagnosen	Hepatoblastom rechter Leberlappen
Intubation des Pankreasgangs	nein
Darstellung des Pankreasgangs	nein
Stenteinlage in den Pankreasgang	nein
Papillotomie	nein
Besonderheiten	Aufwendige Bergung eines dislozierten Stents (Gallengang) mit starker Manipulation der Papille
Therapie	Antibiotische Therapie mit Tazobac

Tabelle 11b

ID	Kind 13
Alter [Jahre]	15
Geschlecht	weiblich
Art der Komplikation	Pankreatitis
Schweregrad der Komplikation (Grad 1-3)	1
Dauer der Symptomatik	2 Tage
Klinik	Abdominalschmerz
CRP i.S. [mg/dl]	1,13
Lipase i.S. (U/l)	
Pankreasamylase i.S. (U/l)	1251
Sonographischer Befund	nicht dokumentiert
Vor dem Eingriff bestehende Symptomatik	nein
Diagnosen	Hereditäre chronisch rezidivierende Pankreatitis, dominant dorsal duct syndrome
Intubation des Pankreasgangs	ja
Darstellung des Pankreasgangs	ja
Stenteinlage in den Pankreasgang	nein
Papillotomie	Ja, Pankreassphinkter
Besonderheiten	Zusätzlich Steinextraktion aus Pankreasgang mit Dilatation und Bougierung, ebenso Dilatation der Majorpapille und Bougierung der Minorpapille und mehrfacher Durchzug mit dem Steinextraktionskörbchen

Therapie	Antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin
-----------------	--

Tabelle 11c

ID	Kind 15
Alter [Jahre]	12
Geschlecht	männlich
Art der Komplikation	Pankreatitis
Schweregrad der Komplikation (Grad 1-3)	1
Dauer der Symptomatik (Tage)	3
Klinik	Massive Abdominalschmerzen, Erbrechen
CRP i.S. [mg/dl]	0,09
Lipase i.S. (U/l)	1130
Pankreasamylase i.S. (U/l)	1072
Sonographischer Befund	Pankreas homogen strukturiert mit aufgelockertem Parenchym, Erweiterung des Ductus wirsungianus auf 1-1,5 mm, keine freie Flüssigkeit
Vor dem Eingriff bestehende Symptomatik	keine
Diagnosen	Anomalie der Gallenwegsanatomie: Kompression des intrahepatischen Gallenwegs durch einen aberranten Zystikusast
Intubation des Pankreasgangs	nein
Darstellung des Pankreasgangs	nein
Stenteinlage in den Pankreasgang	nein
Papillotomie	nein
Besonderheiten	keine
Therapie	Nahrungskarenz, Schmerzmedikation mit Novalgin, Ibuprofen, Paracetamol, Buscopan und Dipidolor, Antibiotische Therapie mit Tazobac, Umstellung auf Ciprofloxacin nach 4 Tagen

Tabelle 11d

ID	Kind 26
Alter [Jahre]	10
Geschlecht	weiblich
Art der Komplikation	Pankreatitis
Schweregrad der Komplikation (Grad 1-3)	1
Dauer der Symptomatik (Tage)	3-4
Klinik	Fieber, postprandialer Abdominalschmerz
CRP i.S. [mg/dl]	0,27
Lipase i.S. (U/l)	2626
Pankreasamylase i.S. (U/l)	887

Sonographischer Befund	Homogen strukturiertes Pankreas mit Erweiterung des Ductus wirsungianus auf 2 mm, keine freie Flüssigkeit
Vor dem Eingriff bestehende Symptomatik	keine
Diagnosen	Tiefe Choledocholithiasis mit ödematöser Begleitpankreatitis (bei Aufnahme keine Klinik!, also genau genommen in diesem Moment nicht vorbestehend)
Intubation des Pankreasgangs	ja
Darstellung des Pankreasgangs	nein
Stenteinlage in den Pankreasgang	nein
Papillotomie	nein
Besonderheiten	keine
Therapie	Nahrungskarenz, antibiotische Therapie mit Ciprobay

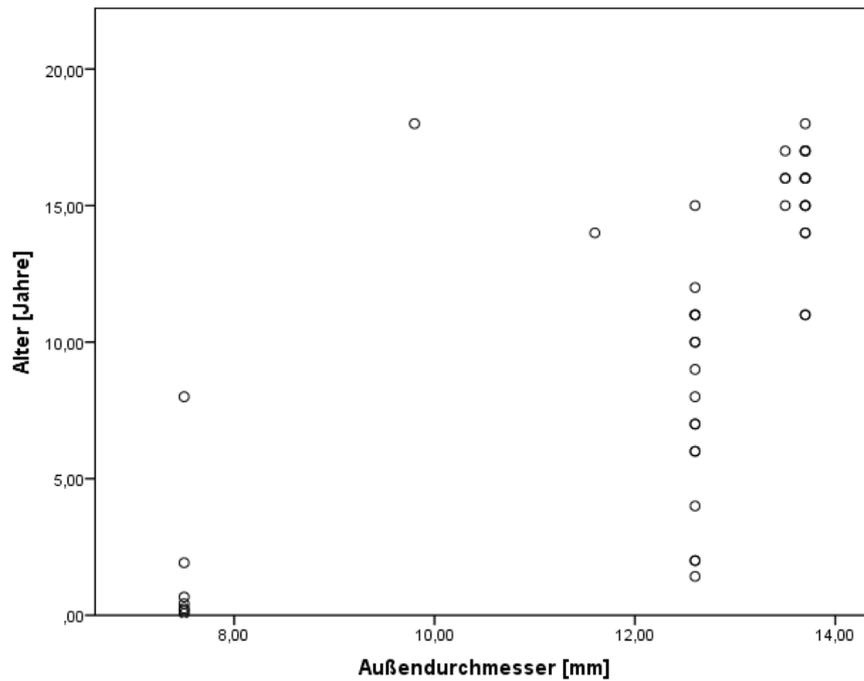
Tabelle 11e; Tabellen 11a-11e: Auflistung aller Kinder mit Komplikationen nach ERCP. Analysiert wurden das Alter, das Geschlecht, die Art und Ausprägung der Komplikation, die Klinik und Dauer der Symptomatik wie auch Laborwerte und sonographische Untersuchungsbefunde. Diagnosen und Intubationen bzw. Darstellungen der Pankreasgänge als auch Papillotomien wurden als bekannte Risikofaktoren bei jedem Kind aufgelistet. Zuletzt wurde noch die jeweilige Therapie beschrieben.

3.2.5. Technische Details der Untersuchungen

Bei insgesamt 6 Eingriffen wurden 16 bis 17-jährige Patienten nur sediert, jedoch nicht intubiert und beatmet. Im Rest der Fälle wurde unter Zuhilfenahme der Anästhesie während der ERCP der jeweilige Patient intubiert und beatmet

Die Duodenoskope wurden nach dem Körpergewicht beziehungsweise dem Alter des Patienten ausgewählt, wobei das Olympus TJF 140 R (Außendurchmesser 12,6 mm, Arbeitskanaldurchmesser 4,2 mm) bei vielen Kindern unterschiedlicher Gewichtsklassen erfolgreich eingesetzt werden konnte. Standard Duodenoskope für Erwachsene wurden bei Kindern über 12,5 kg benutzt, für Kinder unter 12,5 kg zog man das PJF 160 (Außendurchmesser 7,5 mm, Arbeitskanaldurchmesser 2 mm) heran. Bei zwei der jüngeren Kinder wurden 5 Fr Bougies (in Verbindung mit einem Führungsdraht von 0,018 Inch Durchmesser) im Vorfeld zur Erleichterung des Zuganges benutzt, wobei dies bei beiden Kindern zu einer erfolgreichen Kanülierung trotz ihrem geringen Körpergewicht führte.

Außendurchmesser des benutzten Duodenoskops in Bezug auf das Alter



Durchmesser des Duodenoskopes in Bezug auf das Körpergewicht

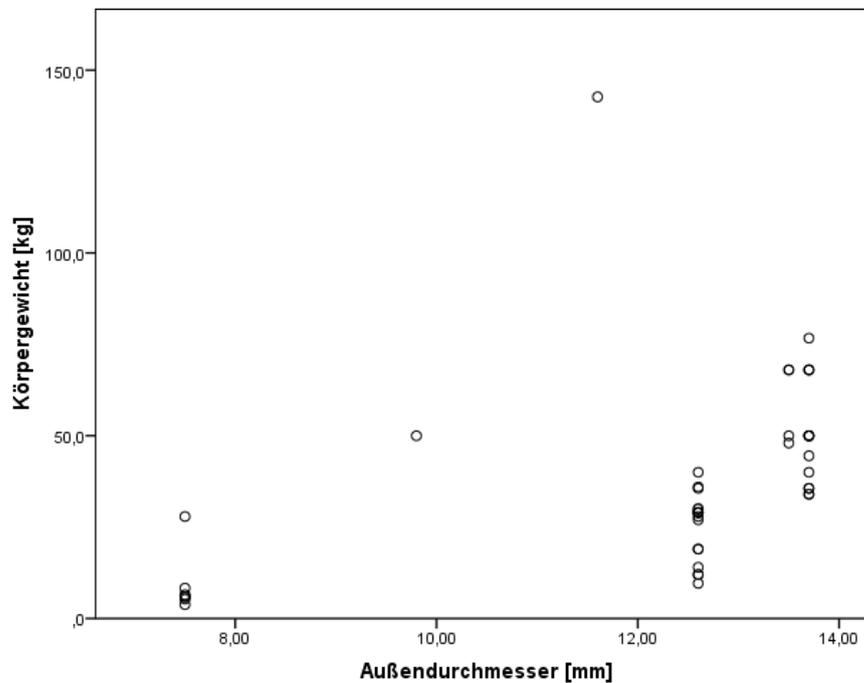


Abbildung 12a und b: Außendurchmesser der benutzten Duodenoskope in Abhängigkeit von Alter und Körpergewicht der Patienten. Je jünger und leichter die Patienten, desto geringere Außendurchmesser waren sinnvoll. Ab 12,5 kg wurden Standardduodenoskope benutzt.

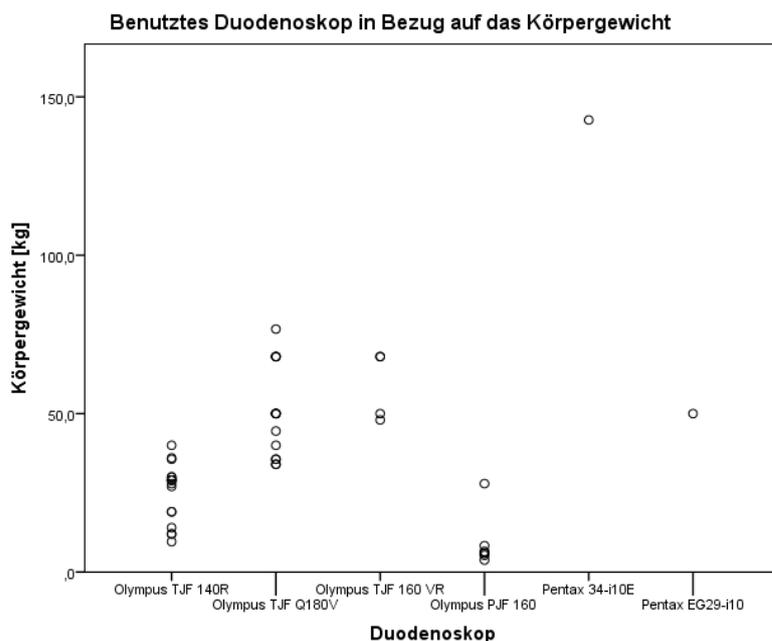


Abbildung 13: Duodenoskop in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Unter 12,5 kg Körpergewicht wurde das Olympus PJF 160 eingesetzt, darüber die Erwachsenenduoskope. Leihgeräte wie die aufgelisteten Pentaxgeräte wurden der Vollständigkeit halber mit aufgelistet.

Als Papillotom wurde meistens das Standard Cannulation II CT-30. benutzt, insbesondere bei jüngeren Patienten wurde jedoch das Dash Set Kinderpapillotom von Cook verwendet. Da es zu einem späteren Zeitpunkt angeschafft worden ist, konnten nicht alle Kinder unter 5 Jahren damit versorgt werden. Die Nutzung der Kinderpapillotome führte bei zwei Patienten zu keinem Erfolg. Das Billroth-Papillotom kam beispielsweise unter besonderen anatomischen Voraussetzungen (Y-Roux) zum Einsatz.

Die Führungsdrähte wurden analog zum Duodenoskop eingesetzt: Der Roadrunner Führungsdraht mit einem Durchmesser von 0,018 Inch wurde bei den kleinsten Kindern mit dem niedrigsten Körpergewicht verwendet (minimal 3,3 kg und maximal 29 kg Körpergewicht). Die beiden anderen Typen fanden eine breitere Verwendung (vergleiche hierzu Abb. 14). Führungsdrähte mit einem Durchmesser von 0,025 Inch konnten bei minimal 3,8 kg und 76,7 kg Körpergewicht für eine erfolgreiche Kanülierung benutzt werden. Der dickste

Führungsdraht mit einem Durchmesser von 0,035 Inch wurde bei Kindern mit einem Gewicht von 27,9 kg und 142,7 kg verwendet.

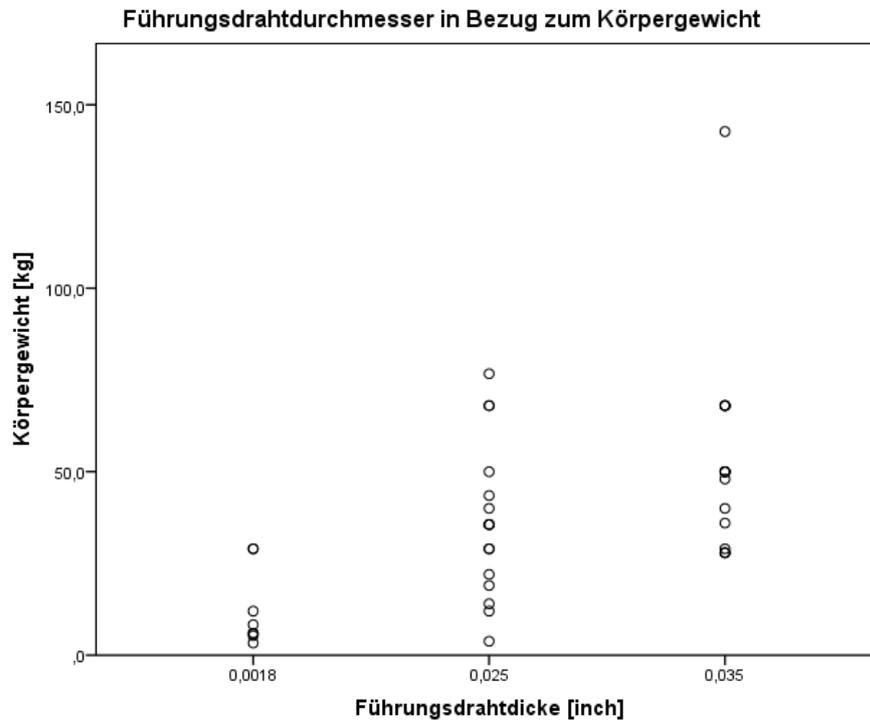


Abbildung 14.: Führungsdrahtdicke in Abhängigkeit zum Patientengewicht. Patienten unter 12,5 kg profitierten von Führungsdrähten mit einem Durchmesser von 0,018 Inch, während 0,025 Inch bei den meisten Gewichtsklassen eingesetzt werden konnte. Vor allem bei ältere und somit schwerere Patienten wurden Drähte mit einem Durchmesser von 0,035 Inch verwendet.

Aufgrund der Nutzung 3 verschiedener Durchleuchtungsgeräte bei 3 verschiedenen Untersuchern wurde von einer Untersuchung der Strahlungsdosis abgesehen.

4. Diskussion

4.1. Allgemein

Diese Arbeit zeigt, dass in der untersuchten Kohorte an Kindern im untersuchten Zeitraum ERCPs sicher und mit gutem Erfolg durchgeführt werden konnten. Die Komplikationsrate ist vergleichbar mit der anderer Studien, aber auch der Rate in der Erwachsenenendoskopie. Die Indikationen sowie Diagnosen vor beziehungsweise nach ERCP decken sich mit denen der hinzugezogenen Literatur, wobei aufgrund der absoluten Interventionszahl nicht alle in der Literatur vorkommenden Diagnosen auftraten. Es gibt in dieser Patientengruppe Unterschiede hinsichtlich der Indikationen, Diagnosen vor und nach ERCP sowie der therapeutischen oder diagnostischen Durchführung im Vergleich zu den Erwachsenen. Wie bei jedem ärztlichen Eingriff, kann es auch bei einer ERCP zu Komplikationen kommen. Daher wurde auch hier ein besonderes Augenmerk auf alle Komplikationen, deren Schweregrad, die möglichen Ursachen und Prophylaxemaßnahmen bei pädiatrischen Patienten gelegt. In den folgenden Abschnitten soll auf die einzelnen Ergebnisse nochmals genau eingegangen werden. Ein Vorschlag für das technische Verfahren bei pädiatrischen Patienten ist im Folgenden ebenfalls angefügt. Die hier aufgeführten Daten wurden unter Felux et al veröffentlicht. (Felux et al.)

4.2. Diagnosen vor und nach ERCP

In dieser Studie waren vor allem eine Choledocholithiasis, Anastomosenstenosen nach Lebertransplantation, maligne Stenosen, chronische Pankreatitis bei einem Dominant Dorsal Duct Syndrome, Gallenwegsatresien oder –Anomalien, ein postoperatives oder traumatisch verursachtes Galleleck und eine Primär Sklerosierende Cholangitis vermutete Diagnosen vor ERCP. In der Literatur finden sich dieselben Diagnosen, jedoch mit einer anderen prozentualen Verteilung je nach Studie. Vor allem vermutete Gallenwegsatresien sind eine häufige Verdachtsdiagnose bei sehr jungen Patienten. (Negm et al., 2017) Weitere Diagnosen vor ERCP, die sich in der Literatur finden lassen, jedoch nicht im Rahmen dieser Arbeit erhoben wurden,

werden bei den Diagnosen nach ERCP abgehandelt, da sich dies mit den Diagnosen nach ERCP deckt. In den Arbeiten, die zum Vergleich herangezogen worden sind, gab es keine Unterscheidung der Diagnosen vor beziehungsweise nach ERCP (Varadarajulu et al., 2004, Otto et al., 2011, Halvorson et al., 2013, Limketkai et al., 2013, Giefer and Kozarek, 2015, Yildirim et al., 2016).

Sehr ähnliche Verdachtsdiagnosen zeigen sich in der Literatur bei erwachsenen Patienten, wobei hier eine Umverteilung der Häufigkeit zugunsten der malignen Erkrankungen zu sehen ist (Albert and Riemann, 2002). Erwachsene Patienten und ältere Kinder haben grundsätzlich keine Verdachtsdiagnose der Gallenwegsatresie. Dies wäre logischerweise bereits in der sehr frühen Kindheit durch eine Cholestase aufgefallen. Anomalien des Gallenwegssystems wiederum könnten möglich sein, sofern der Abfluss in irgendeiner Form gewährleistet ist. Die Inspektion der Gallenwege nach stumpfen Bauchtraumata ist gleichermaßen bei Kindern und Erwachsenen eine seltene Indikation der ERCP (Keymling, 2012).

Diagnosen nach ERCP waren in der untersuchten Kohorte sowohl die oben bereits genannten Verdachtsdiagnosen, als auch eine normale Anatomie. Eine normale Anatomie zeigte sich vor allem bei den Kindern mit einer vermuteten Gallenwegsatresie oder Choledocholithiasis bei Cholestasezeichen, als auch nach einem stumpfen Abdominaltrauma und einer vermuteten Verletzung der Gallenwege.. Zehn der 58 Interventionen wurden bei einem einzelnen Kind bei einer Anastomosenstenose nach einer Lebertransplantation durchgeführt. Bei 58 Eingriffen ist dies eine hohe Anzahl. Da Tübingen ein Transplantationszentrum ist, werden sowohl bei Erwachsenen, als auch bei Kindern nach einer Lebertransplantation ERCPs bei einem Verdacht auf eine Stenose durchgeführt. Das erklärt die vergleichsweise hohe Anzahl an Eingriffen aufgrund von Stenosen nach Lebertransplantationen. In der Literatur sind zusätzlich noch Choledochuszysten, Pankreas(-pseudo)-zysten, Pankreas divisum oder ein Adenom der Ampulle genannt (Otto et al., 2011, Halvorson et al., 2013, Giefer and Kozarek, 2015). Gründe für diese Unterschiede sind in der

limitierten Anzahl an Interventionen und Patienten dieser Studie zu sehen. Während die Heranwachsenden ein ähnliches Diagnosespektrum wie Erwachsene aufweisen - vor allem eine Choledocholithiasis, Komplikationen nach Lebertransplantation und maligne Erkrankungen - zeigten Neugeborene eher Gallenwegsatriesien oder Missbildungen des Pankreato-Biliären Systems. Im Folgeabschnitt wird dies gesondert besprochen.

4.3. Gallenwegsatriesie als besondere Komplikation

Die Diagnose der Gallengangsatriesie ist in der pädiatrischen Endoskopie eine sehr wichtige Verdachtsdiagnose bei der Neugeborenencholestase. Der endoskopische Nachweis eines normalen Gallengangsystems bei erhöhten Cholestaseparametern erspart dem Kind eine explorative Laparotomie (Negm et al., 2017). Bei Negm et al. wird auch der Nachweis von Gallenflüssigkeit auf der Papille als Beweis eines offenen Gallenwegssystems ohne eine Intubation der Papille und Sichtbarmachung der Gallengänge gehandelt. In unserem Fall wurde gleich verfahren: Wenn jedoch keine Intubation bei einer tatsächlich vorhandenen Gallenwegsatriesie vorkam, so wurde dies als Erfolg der Intervention gewertet. Das erscheint sinnig, da eine Kanülierung einer nicht vorhandenen Struktur nicht möglich ist. Sofern bei einem Kind mit Cholestaseparametern eine ERCP ohne Visualisierung des Gallenwegssystems vorhanden war, wurde mittels explorativer Laparotomie und intraoperativem Cholangiogramm nochmals eine Darstellung versucht. In dieser Studie zeigten sich intraoperativ drei Kinder mit einer Gallenwegsatriesie, bei welchen zuvor eine Kanülierung in der ERCP nicht möglich war. Während der Laparotomie konnte dann auf eine Portoenterostomie nach Kasai, welches die Therapie der Wahl in diesem Fall ist, umgestiegen werden. Bei einem Kind in dieser Studie gelang bei Cholestasezeichen während der ERCP keine Kanülierung. Intraoperativ zeigte sich in der explorativen Laparotomie eine Atriesie des Ductus Zystikus und eine hypoplastische Gallenblase, was keine Gallenwegsatriesie im klassischen Sinne darstellt. Solche Ausnahmefälle können die Grenzen der diagnostischen Möglichkeiten der ERCP darstellen. Aberrante Äste im Gallenwegssystem,

dilatierte Gallenwege oder Choledochuszysten waren Diagnosen cholestatischer Neugeborener in der Literatur (Keil et al., 2010). Bei allen übrigen Kindern mit Cholestase und einem Verdacht auf Gallenwegsatresie konnte man mittels der ERCP die Gallenwegsatresie eindeutig ausschließen oder aber bestätigen. Damit konnte man durch den Einsatz der ERCP Säuglingen überflüssige Operationen ersparen. Andere Zentren kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Negm et al., 2017, Keil et al., 2010).

4.4. Charakterisierung der Eingriffe

Die ERCPs wurden in diagnostische und therapeutische Eingriffe eingeteilt. Ein Drittel war hierbei diagnostischer Natur, während zwei Drittel aller Eingriffe einen therapeutischen Hintergrund hatten. Sieht man sich das Alter der Patienten in der jeweiligen Gruppe an, stellt man fest, dass vor allem bei Kindern unter einem Jahr diagnostische Eingriffe vorgenommen worden sind. Beim Alter der Patienten mit diagnostischen Eingriffen zeigte sich ein Median von 1,96 Jahren. Dies lässt sich mit den altersabhängigen Diagnosen vor oder nach ERCP vereinbaren. Vor allem Gallenwegsatresien oder Gallenwegsanomalien wurden bei Kindern unter einem Jahr mit Hilfe der ERCP diagnostiziert. Bei älteren Kindern waren diagnostische Eingriffe vor allem im Rahmen von Biopsien bei Tumoren des pankreatikobiliären Systems vorgenommen worden. Da das Diagnosenspektrum der älteren Kinder eher dem von Erwachsenen entsprach, wurde hier vor allem eine therapeutische ERCP (beispielsweise eine Stenteinlage oder ein Stentwechsel) durchgeführt. In der Literatur lassen sich Zahlen von 8 % bis 51 % diagnostische ERCPs herauslesen (Halvorson et al., 2013, Otto et al., 2011, Yildirim et al., 2016). Bei den therapeutischen Eingriffen sind dementsprechend ein Median bei 14 Jahren mit einem Minimum bei 1,46 Jahren und einem Maximum bei 18 Jahren errechnet worden. Das geht mit den Ergebnissen in der Literatur konform, bei der hauptsächlich bei älteren Kindern therapeutische Eingriffe vorgenommen werden (Limketkai et al., 2013). Das kann dadurch begründet werden, dass sich wie oben bereits diskutiert, die Diagnosen von älteren pädiatrischen Patienten und erwachsenen Patienten gleichen. Bei Erwachsenen wiederum gibt es so gut wie keine diagnostischen ERCP, da hier die zugehörigen Diagnosen wie

eine Gallewegsatresie oder weitere Missbildungen der beiden untersuchten Gangsysteme sehr selten vorkommen (Keymling, 2012).

4.5. Erfolgsrate der Eingriffe

Die Erfolgsrate der insgesamt untersuchten Eingriffe liegt bei 90,7 %. Interventionen wurden als erfolgreich gewertet, wenn der geplante therapeutische Eingriff gelang oder aber eine Verdachtsdiagnose, die keine endoskopische Therapie erforderlich machte, bestätigt werden konnte. Was den Sonderfall der Gallenwegsatresie angeht, so wurde eine nicht erfolgreiche Kanülierung bei nachträglich bestätigter Gallenwegsatresie via Laparotomie als erfolgreich gewertet. Da bei einer Atresie der Gallenwege eine Kanülierung nicht möglich ist, kann eine nicht erfolgreiche Kanülierung nicht als Misserfolg gewertet werden. Die Erfolgsrate anderer Zentren schwankt zwischen 89,2 % und 100 %, wobei oftmals eine reine Kanülierung als Erfolg gewertet worden ist (Giefer and Kozarek, 2015, Limketkai et al., 2013, Halvorson et al., 2013, Keil et al., 2010, Negm et al., 2017, Yildirim et al., 2016, Troendle and Barth, 2013). Das Durchschnittsalter der Kinder bei erfolgreichen Eingriffen lag in der untersuchten Gruppe bei 10,9 Jahren, für Misserfolg bei 4,2 Jahren. Eine Untersuchung hinsichtlich des Körpergewichtes konnte zeigen, dass auch das Körpergewicht über Erfolg und Misserfolg der ERCPs entschied. Ein höheres Gewicht korrelierte mit einer erhöhten Erfolgsrate. Man kann daher der sehr kleinen und zarten Arbeitsumgebung eine Rolle für den Misserfolg zusprechen. Wenngleich ein Kinderduodenoskop eingesetzt wurde, konnte nicht bei jedem jüngeren Kind die Papille kanüliert werden. In zwei der zuletzt analysierten Eingriffe konnte mit Hilfe von fünf Fr Bougies die Papille erfolgreich kanüliert werden. Dies könnte eine Möglichkeit sein, bei den jüngsten Patienten eine Kanülierung sicherzustellen. Weitere Gründe für einen Misserfolg waren eine geschwollene oder eine durch einen Tumor versperrte Papille. Dadurch konnte die geplante Untersuchung oder Intervention nicht durchgeführt werden. Gründe für einen Misserfolg in der Literatur waren bei Kindern unter einem Jahr eine Duodenal- oder Pylorusstenose sowie eine zu kleine Papille (Negm et al., 2017). Yildirim et al. schilderten, dass bei vier Patienten der ERCP-Katheter

und das Sphinkterotom größer als der Papillendurchmesser waren, wodurch keine Kanülierung erreicht werden konnte (Yildirim et al., 2016).

4.6. Komplikationen der ERCPs

Die Komplikationsrate der untersuchten ERCPs lag bei 9,3 % (5 von 54 Interventionen). Vier Kinder litten unter einer milden Pankreatitis (7,4 %) und ein Kind unter einer Verschlechterung einer bestehenden Cholangitis (1,9 %). Es gab keine Blutungen, Perforationen von Hohlorganen oder kardiopulmonale Komplikationen in den 54 ERCPs.

In der untersuchten Kohorte litten alle vier Kinder mit Pankreatitis unter (postprandialen) Abdominalschmerzen und Fieber. Weitere Untersuchungsbefunde waren einer Elevation der Lipase und Pankreasamylase im Serum sowie (sofern vorliegend) eine auffälliger Befund in der Abdomensonographie (Erweiterung des Ductus wirsungianus). Die Therapie bestand bei allen Kindern in einer Nahrungskarenz, Analgesie und einer Antibiose mit Ciprofloxacin oder Tazobac.

In der Literatur sind Pankreatitis-Raten nach ERCP zwischen 2,5 und 10,9 % beschrieben, womit die Ergebnisse dieser Studie im oberen Drittel liegen (Varadarajulu et al., 2004, Otto et al., 2011, Halvorson et al., 2013, Limketkai et al., 2013, Giefer and Kozarek, 2015, Troendle et al., 2015). Unter den Patienten in der untersuchten Gruppe, befanden sich zwei Kinder mit einer akuten rezidivierenden Pankreatitis, welche einen bekannten Risikofaktor für eine PEP darstellt. Auch stellte sich eine Pankreatitis nach starker Manipulation der Papille bei einem der Patienten ein. Ein weiteres Kind erhielt eine Pankreasphinkterpapillotomie, eine Bougierung und eine Steinbergung aus dem Pankreasgang, was mögliche Gründe zusätzlich zur chronisch rezidivierenden Pankreatitis sein könnten. Pankreatitiden bei Patienten mit anderen Risikofaktoren wie beispielsweise nach (normaler) Papillotomie, einer Sphinkter Oddi-Dysfunktion, einer Papillendilatation oder zahlreichen Kontrastmittelinjektionen wurden bei den Patienten nicht gefunden (Troendle et al., 2015). Ein schützender Faktor könnte der Einsatz eines protektiven

Pankreasstents sein. Bei keinem der sechs Eingriffe mit protektivem Pankreasstent zeigte sich danach eine PEP: Vier der 43 Untersuchungen bei den Kindern zogen eine PEP nach sich. Jedoch ist dies als statistisch nicht signifikant zu sehen. Bei Troendle et al zeigt sich die Einlage eines protektiven Pankreasstents sogar als Pankreatitis-fördernd. (Troendle et al., 2015). Bei Erwachsenen wiederum gilt die Einlage eines solchen Stents als schützend (Dumonceau et al., 2014). Weitere Untersuchungen könnten hier aufschlussreich sein. Die Pankreatitis-Raten bei Erwachsenen nach ERCP schwanken zwischen 1,3 und 7,2 % und sind ebenso ähnlich hoch. (Loperfido et al., 1998, Freeman et al., 2001, Masci et al., 2001, Vandervoort et al., 2002, Barthet et al., 2002, Christensen et al., 2004, Suissa et al., 2005, Andriulli et al., 2007, Cotton et al., 2009, Kapral et al., 2012). Eine PEP-Prophylaxe in Form der rektalen Gabe von Antiphlogistika wurde nur nach zwei Eingriffen durchgeführt, daher wurde dies nicht weiter untersucht. In der Literatur gibt es hierfür auch wenige Studien, die eine schützende Wirkung der Antiphlogistika-Gabe untermalen (Troendle et al., 2015).

Das Kind mit der Cholangitis nach ERCP litt bereits vor eben dieser unter einer Cholangitis. Der Eingriff verschlimmerte vorübergehend die Symptomatik des Kindes mit starken Abdominalschmerzen und einer Körpertemperatur über 40 Grad Celsius. Als Untersuchungsbefund konnte man eine Erhöhung der Leberenzyme im Serum, messen. Trotz Piperacillin/Tazobactam –Gabe vor der ERCP konnte eine Aggravierung nicht verhindert werden. Eine Umstellung auf Meropenem und Diflucan wurde nach ERCP vorgenommen, worunter die Klinik und die erhöhten Laborparameter rückläufig waren. In anderen Zentren zeigte sich die Cholangitis als seltene Komplikation, nur bei Halvorson et al. (Halvorson et al., 2013). wurde eine Infektionsrate der Gallenwege von 1,4 % (was einer ERCP entspricht) festgestellt, die Infektion wurde als moderat eingestuft. Man muss bei allen Ergebnissen dieser Studie stets vor Augen halten, dass 31 Kinder und 54 Interventionen untersucht worden sind und damit nur ein Ausschnitt aus einer bestimmten Zeitspanne gegeben ist. Da jedoch auch vergleichbare Studien dieses Problem haben, kommt es immer wieder zu Variationen in den Ergebnissen. Beispielsweise fanden sich hier, wie oben

bereits erwähnt, keine Perforationen oder Blutungen wie in anderen Studien (Varadarajulu et al., 2004, Otto et al., 2011, Halvorson et al., 2013, Limketkai et al., 2013).

Während bei Erwachsenen Infektionsraten zwischen 0,3 % und 5 % (Cotton et al., 2009, Loperfido et al., 1998, Freeman et al., 2001, Masci et al., 2001, Vandervoort et al., 2002, Barthet et al., 2002, Christensen et al., 2004, Suissa et al., 2005, Andriulli et al., 2007, Kapral et al., 2012) zu finden sind, konnte in der vorliegenden Literatur zu pädiatrischen Patienten lediglich bei Halvorson eine Rate von 1,4 % detektiert werden (Halvorson et al., 2013). Dies könnte den noch nicht so zahlreichen Studien rund um diese Patientengruppe ebenso geschuldet sein, wie auch ein anderes Patientenprofil hinsichtlich immunkompromittierender Vorerkrankungen. Dies sind jedoch nur Vermutungen.

Die Perforationsraten bei Erwachsenen bei einer ERCP schwanken in den vorliegenden Publikationen zwischen 0,1 % (Cotton et al., 2009) und 1,8 % (Barthet et al., 2002). Bei den pädiatrischen ERCPs wurde nur bei Giefer et al (Giefer and Kozarek, 2015) von 0,5 % beschrieben trotz der deutlich kleineren Arbeitsumgebung. Es verhält sich gleich bei den ERCP-assoziierten Blutungsraten: Bei erwachsenen Patienten ließen sich Raten zwischen 0,3 % (Cotton et al., 2009) und 3,6 % (Kapral et al., 2012) herauslesen, bei der vorliegenden pädiatrischen Literatur gab es nur bei Yildirim et al. eine Rate von 3,1 % (Yildirim et al., 2016). Ein weiterer Grund für die niedrige Perforationsrate ist die geringe Zahl an Interventionen und dadurch eine sehr kleines Kollektiv.

Vergleicht man die Ergebnisse dieser Studie mit denen anderer Zentren mit pädiatrischen Patienten, so ergibt sich ein ähnliches Komplikationsprofil bei Kindern. Insgesamt scheinen Patienten unter 18 Jahren bei ERCPs – mit Ausnahme der PEP – weniger Komplikationen zu entwickeln als Erwachsene. Hier scheinen die Raten etwas höher zu liegen. Daher wäre es in Zukunft interessant herauszufinden, wie man die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer PEP bei dieser Patientengruppe durch eine medikamentöse Prophylaxe oder einen prophylaktischen Pankreasstent verringern könnte.

4.7. Technische Details

Die Anästhesie der Patienten erfolgte auf zwei Arten, nämlich bei sechs Eingriffen bei Jugendlichen zwischen 16 und 17 Jahren mit einer Analgosedierung und bei allen übrigen Eingriffen mit einer Allgemeinanästhesie. In der Literatur werden ebenso beide Arten der Sedierung beschrieben (Troendle et al., 2015, Negm et al., 2017, Usatin et al., 2016). Vorteile der Allgemeinanästhesie sind die Sicherung des Atemweges bei der Benutzung der verhältnismäßig starren und dicken Endoskope und eine komplette Ruhigstellung des Patienten während der Untersuchung. In der Erwachsenenendoskopie wird in den meisten Fällen eine Analgosedierung bevorzugt, bei schwer kranken oder nicht zurechnungsfähigen Patienten (beispielsweise bei dementen oder deliranten Patienten) erfolgt nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eine Allgemeinanästhesie.

Die Durchführung einer ERCP benötigt neben vielerlei Instrumenten vor allem ein Duodenoskop, ein Papillotom und einen Führungsdraht. Aufgrund der stark variierenden Körpergrößen und vor allem Körpergewichte bei Kindern zwischen 0 und 18 Jahren sind daher unterschiedliche Gerätschaften nötig. Bei Kindern unter 12,5 kg Körpergewicht wurden die in Abbildung 15 dargestellten Materialien und Geräte verwendet. Wie im Ergebnisteil dieser Arbeit ausführlich berichtet, wurden drei verschiedene Duodenoskope verwendet, wobei für zehn Eingriffe im Nachhinein nicht das eingesetzte Duodenoskop eruiert werden konnte. Auch wurden Leihgeräte nicht in diese Auswertung aufgenommen, da die Anzahl der Eingriffe zu gering war, um eine statistisch relevante Aussage zu machen. In anderen Studien sind ebenso bei den jüngsten Patienten die Duodenoskope mit den geringsten Außendurchmessern verwendet worden. So wurde bei Troendle und Barth auch ein Duodenoskop mit einem Außendurchmesser von 10,8 mm bei Patienten unter 10 kg Körpergewicht verwendet (Troendle and Barth, 2013). Giefer wiederum verwendete das gleiche Kinderduodenoskop, welches auch in dieser Studie verwendet wurde, setzte es aber nur für Kinder unter 6,6 kg Körpergewicht erfolgreich bei 95 % aller Eingriffe ein (Giefer and Kozarek, 2015) und gab eine Erfolgsquote von 100 % bei 270 Interventionen an.

Als Papillotome wurden zwei unterschiedliche genutzt, zum einen das Standard Cannulation II CT-30, zum anderen das Dash Set Kinderpapillotom von Cook. Insbesondere bei jüngeren und kleineren Patienten kam letzteres zum Einsatz. Wie bereits erwähnt, konnte hier keine genauere Auswertung aufgrund der späteren Anschaffung des Kinderpapillotoms durchgeführt werden. In der Literatur wird nicht genannt, welche Papillotome genau verwendet worden sind.

Die unterschiedlichen Führungsdrähte kamen in drei Durchmessern vor, nämlich in 0,018, 0,025 und 0,035 Inch. Der dünnste Draht konnte bei den kleinsten Kindern eingesetzt werden, je nach Körpergewicht wurden die jeweils dickeren Drähte verwendet. Da auch hier die Dokumentation nicht vollständig war, kann nur von den vorliegenden Zahlen auf ein Schema geschlossen werden. In der Literatur wird vor allem auf das jeweilige Duodenoskop eingegangen, die Drähte wie auch die Papillotome werden nicht genannt. In dieser Studie soll jedoch ein Leitfaden für das Verfahren bei vor allem kleineren Kindern angeboten werden. Daher sind alle erfolgreich eingesetzten aufgelistet worden. Die unten stehende Abbildung soll verdeutlichen, was idealerweise bei Kindern unter 12,5 kg Körpergewicht eingesetzt werden sollte. Nicht aufgeführt ist der oben bereits beschriebene Einsatz von 5 Fr Bougies in Verbindung mit einem 0,018 Inch Führungsdraht. Wie auch im Abschnitt über die eingesetzten Papillotome kann auch hier nicht mit der Literatur verglichen werden, da diese Angaben in dieser genauen Form nicht vorlagen. Der Einsatz von Bougies als Hilfsmittel bei erschwerten Kanülierungsbedingungen wurde in keiner Publikation genannt.

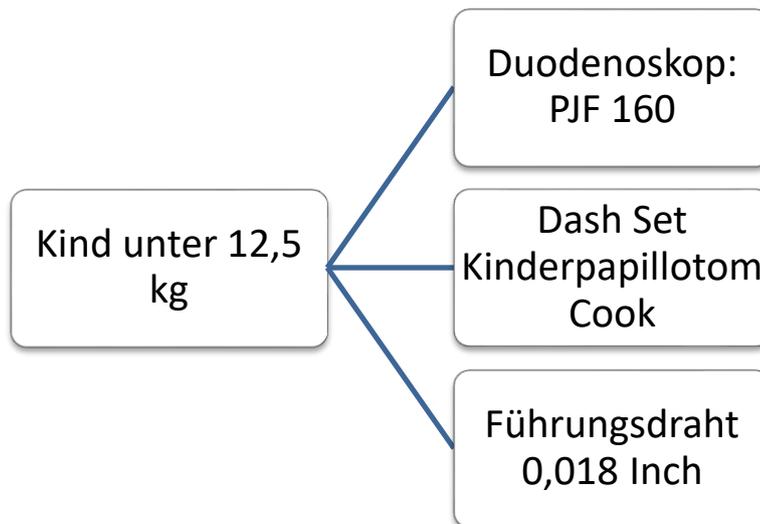


Abbildung 15: Aufstellung der Materialien bei Kindern unter 12,5 kg. Dies stellt einen Vorschlag für die ERCP bei besonders jungen Patienten dar. Nicht aufgeführt ist die Verwendung von 5 Fr-Bougies bei einer schlecht intubierbaren Papille.

4.8. Besonderheit in Tübingen

Die Endoskopie in Tübingen ist als solche interdisziplinär, das bedeutet, dass unter der Leitung der Gastroenterologie Kollegen aus der Inneren Medizin und Viszeralchirurgie endoskopieren: Bei pädiatrischen Patienten sind zudem Kinderärzte sowie bei Bedarf Kinderchirurgen involviert.

Einige Zentren überlassen die Endoskopie und damit ERCP von Kindern den Kollegen aus der Pädiatrie. In Tübingen wird die ERCP an sich von erfahrenen –Erwachsenen-Endoskopikern durchgeführt. Hierbei wird der einzelne pädiatrische Fall vom Kindergastroenterologen nicht nur vor- oder nach dem Eingriff begleitet, sondern auch währenddessen. Das hat den Vorteil, dass die Besonderheiten der pädiatrischen Gallewegs- oder Pankreaserkrankungen von einem zusätzlichen Spezialisten vorort erkannt werden können. Auch ist in Tübingen ein Transplantationszentrum für Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse und Darm ansässig und eventuelle Komplikationen und Nachbehandlungen können dadurch das Spektrum an Patienten erweitern.

5. Ausblick

Dies ist nur eine zeitlich limitierte und bisher einmalige Studie der pädiatrischen ERCPs bei Kindern. Interessant wäre in Zukunft herauszufinden, ob sich das Diagnosespektrum erweitert, die Erfolgsrate mit weiteren Untersuchungen steigt und die Komplikationsrate sinkt.

Eine Identifikation möglicher spezieller pädiatrischer Risikofaktoren für eine Post-ERCP-Pankreatitis, sowie anderen Komplikationen und deren Altersabhängigkeit wäre wünschenswert. Die Nutzung von Antiphlogistika zur Vorbeugung der Pankreatitis, ebenso wie der Einsatz von protektiven Pankreasstents, könnte hier noch weiter erforscht werden, um die Komplikationsrate weiter abzusenken.

Da die ERCP bei einer Neugeborenencholestase im untersuchten Zeitraum noch nicht so häufig vorgenommen wurde wie bei anderen, wäre hier eine weitere Studie lohnenswert, um mehr Daten über dieses zahlenmäßig kleinere Patientenkollektiv zu sammeln.

6. Zusammenfassung

Diese Arbeit hat sich mit der ERCP bei pädiatrischen Patienten beschäftigt. Untersucht wurden hierbei zwischen Januar 2012 und März 2015 31 Kinder und 54 ERCPs. Dabei wurden Kinder zwischen 3 Wochen und 18 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 3,3 kg und 142,7 kg untersucht. im Median unterzog sich jedes Kind einem Eingriff, wobei einige wenige junge Patienten maximal sieben ERCPs im untersuchten Zeitraum hatten. Die häufigsten Diagnosen nach ERCP waren die Choledocholithiasis, Anastomosenstenosen nach Lebertransplantation, maligne Stenosen, chronischer Pankreatitis, Gallenwegsatresien oder Anomalien der Gallenwege, Gallelecks nach Operationen oder Strikturen infolge einer PSC. Insgesamt wurden 18 diagnostische und 36 therapeutische ERCPs bei den Patienten durchgeführt, wovon 90,7 % als erfolgreich gewertet worden sind. Vor allem Patienten unter einem Jahr unterzogen sich diagnostischen Eingriffen, da hier vor allem als Verdachtsdiagnose eine Gallenwegsatresie bei anhaltendem Ikterus zur Debatte stand. Die Eingriffe waren komplikationsarm. Mit einer Rate von 7,4 % war eine milde Post-ERCP-Pankreatitis die häufigste ERCP-assoziierte Komplikation bei der untersuchten Kohorte. Weiterhin gab es einen Fall einer Aggravierung einer bestehenden Cholangitis. Blutungen oder Perforationen haben sich im untersuchten Zeitraum bei keinem Patienten ereignet. Alle Komplikationen konnten ohne einen Folgeeingriff mit einem konservativen Procedere in den Griff bekommen werden. Weiterhin fand sich ein nicht-signifikanter Zusammenhang zwischen dem Einsatz eines protektiven Pankreasstents und einer Pankreatitis. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten wären weitere Untersuchungen empfehlenswert. Unter einem Körpergewicht von 12,5 kg wurde vornehmlich ein pädiatrisches Duodenoskop verwendet. War auch damit die Intubation der Papille erschwert, wurde bei einigen Eingriffen ein 5 Fr zur Erleichterung benutzt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die ERCP bei pädiatrischen Patienten ein sicheres und erfolgreiches Untersuchungsverfahren darstellt.

7. Literaturverzeichnis

- ALBERT, J. G. & RIEMANN, J. F. 2002. ERCP and MRCP – when and why. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 16, 399-419.
- ANDERSON, M. A., FISHER, L., JAIN, R., EVANS, J. A., APPALANENI, V., BEN-MENACHEM, T., CASH, B. D., DECKER, G. A., EARLY, D. S., FANELLI, R. D., FISHER, D. A., FUKAMI, N., HWANG, J. H., IKENBERRY, S. O., JUE, T. L., KHAN, K. M., KRINSKY, M. L., MALPAS, P. M., MAPLE, J. T., SHARAF, R. N., SHERGILL, A. K. & DOMINITZ, J. A. Complications of ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy*, 75, 467-473.
- ANDRIULLI, A., LOPERFIDO, S., NAPOLITANO, G., NIRO, G., VALVANO, M. R., SPIRITO, F., PILOTTO, A. & FORLANO, R. 2007. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol*, 102, 1781-8.
- BANKS, P. A., BOLLEN, T. L., DERVENIS, C., GOOSZEN, H. G., JOHNSON, C. D., SARR, M. G., TSIOTOS, G. G., VEGE, S. S. & ACUTE PANCREATITIS CLASSIFICATION WORKING, G. 2013. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 62, 102-11.
- BARTHET, M., LESAVRE, N., DESJEUX, A., GASMI, M., BERTHEZENE, P., BERDAH, S., VIVIAND, X. & GRIMAUD, J. C. 2002. Complications of endoscopic sphincterotomy: results from a single tertiary referral center. *Endoscopy*, 34, 991-7.
- CHRISTENSEN, M., MATZEN, P., SCHULZE, S. & ROSENBERG, J. 2004. Complications of ERCP: a prospective study. *Gastrointest Endosc*, 60, 721-31.
- COMMITTEE, A. S. O. P., ANDERSON, M. A., FISHER, L., JAIN, R., EVANS, J. A., APPALANENI, V., BEN-MENACHEM, T., CASH, B. D., DECKER, G. A., EARLY, D. S., FANELLI, R. D., FISHER, D. A., FUKAMI, N., HWANG, J. H., IKENBERRY, S. O., JUE, T. L., KHAN, K. M., KRINSKY, M. L., MALPAS, P. M., MAPLE, J. T., SHARAF, R. N., SHERGILL, A. K. & DOMINITZ, J. A. 2012. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc*, 75, 467-73.
- COTTON, P. B., GARROW, D. A., GALLAGHER, J. & ROMAGNUOLO, J. 2009. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc*, 70, 80-8.
- COTTON, P. B. A. L., JOSEPH 2008. Advanced Digestive Endoscopy: ERCP. In: COTTON, P. B. A. L., JOSEPH (ed.). Wiley-Blackwell.
- DELLINGER, E. P., FORSMARK, C. E., LAYER, P., LEVY, P., MARAVI-POMA, E., PETROV, M. S., SHIMOSEGAWA, T., SIRIWARDENA, A. K., UOMO, G., WHITCOMB, D. C., WINDSOR, J. A., PANCREATITIS ACROSS NATIONS CLINICAL, R. & EDUCATION, A. 2012. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg*, 256, 875-80.
- DEMLING, L., KOCH, H., CLASSEN, M., BELOHLAVEK, D., SCHAFFNER, O., SCHWAMBERGER, K. & STOLTE, M. 1974. [Endoscopic papillotomy and

- removal of gall-stones: animal experiments and first clinical results (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr*, 99, 2255-7.
- DUMONCEAU, J. M., ANDRIULLI, A., DEVIERE, J., MARIANI, A., RIGAUX, J., BARON, T. H., TESTONI, P. A. & EUROPEAN SOCIETY OF GASTROINTESTINAL, E. 2010. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy*, 42, 503-15.
- DUMONCEAU, J. M., ANDRIULLI, A., ELMUNZER, B. J., MARIANI, A., MEISTER, T., DEVIERE, J., MAREK, T., BARON, T. H., HASSAN, C., TESTONI, P. A. & KAPRAL, C. 2014. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. *Endoscopy*, 46, 799-815.
- ELMUNZER, B. J., SCHEIMAN, J. M., LEHMAN, G. A., CHAK, A., MOSLER, P., HIGGINS, P. D., HAYWARD, R. A., ROMAGNUOLO, J., ELTA, G. H., SHERMAN, S., WALJEE, A. K., REPAKA, A., ATKINSON, M. R., COTE, G. A., KWON, R. S., MCHENRY, L., PIRAKA, C. R., WAMSTEKER, E. J., WATKINS, J. L., KORSNES, S. J., SCHMIDT, S. E., TURNER, S. M., NICHOLSON, S., FOGEL, E. L. & ENDOSCOPY, U. S. C. F. O. R. I. 2012. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med*, 366, 1414-22.
- FELUX, J., STURM, E., BUSCH, A., ZERABRUCK, E., GRAEPLER, F., STÜKER, D., MANGER, A., KIRSCHNER, H.-J., BLUMENSTOCK, G., MALEK, N. P. & GOETZ, M. ERCP in infants, children and adolescents is feasible and safe: results from a tertiary care center. *United European Gastroenterology Journal*, 0, 2050640616687868.
- FOLSCH, U. R. 1978. [Functional tests during endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) (author's transl)]. *Z Gastroenterol*, 16, 149-55.
- FREEMAN, M. L., DISARIO, J. A., NELSON, D. B., FENNERTY, M. B., LEE, J. G., BJORKMAN, D. J., OVERBY, C. S., AAS, J., RYAN, M. E., BOCHNA, G. S., SHAW, M. J., SNADY, H. W., ERICKSON, R. V., MOORE, J. P. & ROEL, J. P. 2001. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc*, 54, 425-34.
- GIEFER, M. J. & KOZAREK, R. A. 2015. Technical outcomes and complications of pediatric ERCP. *Surg Endosc*, 29, 3543-50.
- GUELTRUD, M., JAEN, D., MENDOZA, S., PLAZ, J. & TORRES, P. 1991. ERCP in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Gastrointest Endosc*, 37, 522-6.
- HALVORSON, L., HALSEY, K., DARWIN, P. & GOLDBERG, E. 2013. The safety and efficacy of therapeutic ERCP in the pediatric population performed by adult gastroenterologists. *Dig Dis Sci*, 58, 3611-9.
- HATFIELD, A. R., SMITHIES, A., WILKINS, R. & LEVI, A. J. 1976. Assessment of endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) and pure pancreatic juice cytology in patients with pancreatic disease. *Gut*, 17, 14-21.
- KAPRAL, C., MUHLBERGER, A., WEWALKA, F., DULLER, C., KNOFLACH, P., SCHREIBER, F., WORKING GROUPS QUALITY, A., ENDOSCOPY OF AUSTRIAN SOCIETY OF, G. & HEPATOLOGY 2012. Quality assessment of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a running nationwide Austrian benchmarking project after 5 years of implementation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 24, 1447-54.
- KEIL, R., SNAJDAUF, J., RYGL, M., PYCHA, K., KOTALOVA, R., DRABEK, J., STOVICEK, J. & PROCKE, M. 2010. Diagnostic efficacy of ERCP in cholestatic infants and neonates--a retrospective study on a large series. *Endoscopy*, 42, 121-6.

- KEYMLING 2012. Das ERCP-Buch. In: KEYMLING, M. K., BERND M.; LÜBKE, HEINRICH J. (ed.). 2013 Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio.
- KIM, J., LEE, S. H., PAIK, W. H., SONG, B. J., HWANG, J. H., RYU, J. K., KIM, Y. T. & YOON, Y. B. 2012. Clinical outcomes of patients who experienced perforation associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc*, 26, 3293-300.
- KIMURA, Y., TAKADA, T., KAWARADA, Y., NIMURA, Y., HIRATA, K., SEKIMOTO, M., YOSHIDA, M., MAYUMI, T., WADA, K., MIURA, F., YASUDA, H., YAMASHITA, Y., NAGINO, M., HIROTA, M., TANAKA, A., TSUYUGUCHI, T., STRASBERG, S. M. & GADACZ, T. R. 2007. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 14, 15-26.
- KINNEY, T. P. & FREEMAN, M. L. 2005. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic ultrasound in diagnosis and treatment of acute pancreatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 51, 265-88.
- KLAR, E. & WERNER, J. 2000. [New pathophysiologic knowledge about acute pancreatitis]. *Chirurg*, 71, 253-64.
- LARSEN, M. & KOZAREK, R. 2014. Management of pancreatic ductal leaks and fistulae. *J Gastroenterol Hepatol*, 29, 1360-70.
- LIMKETKAI, B. N., CHANDRASEKHARA, V., KALLOO, A. N. & OKOLO, P. I., 3RD 2013. Comparison of performance and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography across pediatric age groups. *Dig Dis Sci*, 58, 2653-60.
- LOPERFIDO, S., ANGELINI, G., BENEDETTI, G., CHILOVI, F., COSTAN, F., DE BERARDINIS, F., DE BERNARDIN, M., EDERLE, A., FINA, P. & FRATTON, A. 1998. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc*, 48, 1-10.
- MASCI, E., TOTI, G., MARIANI, A., CURIONI, S., LOMAZZI, A., DINELLI, M., MINOLI, G., CROSTA, C., COMIN, U., FERTITTA, A., PRADA, A., PASSONI, G. R. & TESTONI, P. A. 2001. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 96, 417-23.
- MCCUNE, W. S., SHORB, P. E. & MOSCOVITZ, H. 1968. Endoscopic cannulation of the ampulla of vater: a preliminary report. *Ann Surg*, 167, 752-6.
- NEGM, A. A., PETERSEN, C., MARKOWSKI, A., LUETTIG, B., RINGE, K. I., LANKISCH, T. O., MANNS, M. P., URE, B. & SCHNEIDER, A. S. 2017. The Role of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Diagnosis of Biliary Atresia: 14 Years' Experience. *Eur J Pediatr Surg*.
- NERI, V., LAPOLLA, F., DI LASCIA, A. & GIAMBAVICCHIO, L. L. 2014. Defining a therapeutic program for recurrent acute pancreatitis patients with unknown etiology. *Clin Med Insights Gastroenterol*, 7, 1-7.
- OTTO, A. K., NEAL, M. D., SLIVKA, A. N. & KANE, T. D. 2011. An appraisal of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for pancreaticobiliary disease in children: our institutional experience in 231 cases. *Surg Endosc*, 25, 2536-40.
- PASPATIS, G. A., DUMONCEAU, J. M., BARTHET, M., MEISNER, S., REPICI, A., SAUNDERS, B. P., VEZAKIS, A., GONZALEZ, J. M., TURINO, S. Y., TSIAMOULOS, Z. P., FOCKENS, P. & HASSAN, C. 2014. Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*, 46, 693-711.
- RABENSTEIN, T. & HAHN, E. G. 2002. Post-ERCP pancreatitis: new momentum. *Endoscopy*, 34, 325-9.

- RABENSTEIN, T., SCHNEIDER, H. T., NICKLAS, M., RUPPERT, T., KATALINIC, A., HAHN, E. G. & ELL, C. 1999. Impact of skill and experience of the endoscopist on the outcome of endoscopic sphincterotomy techniques. *Gastrointest Endosc*, 50, 628-36.
- RABENSTEIN, T. & SCHULZ, H. J. 2014. Komplikationen nach ERCP. *Der Gastroenterologe*, 9, 222-236.
- SUISSA, A., YASSIN, K., LAVY, A., LACHTER, J., CHERMECH, I., KARBAN, A., TAMIR, A. & ELIAKIM, R. 2005. Outcome and early complications of ERCP: a prospective single center study. *Hepatogastroenterology*, 52, 352-5.
- TROENDLE, D. M., ABRAHAM, O., HUANG, R. & BARTH, B. A. 2015. Factors associated with post-ERCP pancreatitis and the effect of pancreatic duct stenting in a pediatric population. *Gastrointest Endosc*, 81, 1408-16.
- TROENDLE, D. M. & BARTH, B. A. 2013. ERCP can be safely and effectively performed by a pediatric gastroenterologist for choledocholithiasis in a pediatric facility. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 57, 655-8.
- TSUJINO, T., KOMATSU, Y., ISAYAMA, H., HIRANO, K., SASAHIRA, N., YAMAMOTO, N., TODA, N., ITO, Y., NAKAI, Y., TADA, M., MATSUMURA, M., YOSHIDA, H., KAWABE, T., SHIRATORI, Y. & OMATA, M. 2005. Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 3, 376-83.
- UEKI, T., OTANI, K., KAWAMOTO, K., SHIMIZU, A., FUJIMURA, N., SAKAGUCHI, S. & MATSUI, T. 2007. Comparison between ulinastatin and gabexate mesylate for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a prospective, randomized trial. *J Gastroenterol*, 42, 161-7.
- USATIN, D., FERNANDES, M., ALLEN, I. E., PERITO, E. R., OSTROFF, J. & HEYMAN, M. B. 2016. Complications of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Pediatric Patients; A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *J Pediatr*, 179, 160-165 e3.
- VANDERVOORT, J., SOETIKNO, R. M., THAM, T. C., WONG, R. C., FERRARI, A. P., JR., MONTES, H., ROSTON, A. D., SLIVKA, A., LICHTENSTEIN, D. R., RUYMANN, F. W., VAN DAM, J., HUGHES, M. & CARR-LOCKE, D. L. 2002. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc*, 56, 652-6.
- VARADARAJULU, S., RANA, S. S. & BHASIN, D. K. 2013. Endoscopic therapy for pancreatic duct leaks and disruptions. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 23, 863-92.
- VARADARAJULU, S., WILCOX, C. M., HAWES, R. H. & COTTON, P. B. 2004. Technical outcomes and complications of ERCP in children. *Gastrointest Endosc*, 60, 367-71.
- YILDIRIM, A. E., ALTUN, R., OCAL, S., KORMAZ, M., OZCAY, F. & SELCUK, H. 2016. The safety and efficacy of ERCP in the pediatric population with standard scopes: Does size really matter? *Springerplus*, 5, 128.

8. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Inneren Medizin I, Universitätsklinikum Tübingen von Jasmin Felux

unter Betreuung von Prof. Dr. med. Martin Götz durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. M. Götz und Dr. E. Sturm.

Die Datenerhebung wurde von mir durchgeführt. Die untersuchten ERCPs an Kindern erfolgten durch Prof. Dr. M. Götz, Priv.-Doz. Dr. med. F. Graepler und Dr.med. D. Stüker sowie der Fachpflege der Endoskopie in Tübingen unter Leitung von Emanuel Zerabruck.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie (Gunnar Blumenstock) durch mich mithilfe von Prof. Dr. med. M. Götz.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Prof. Dr. med. M. Götz verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Nicht spezifisch wurde grundlegendes Lehrbuchwissen deklariert wie beispielsweise die Anatomie der untersuchten Strukturen. Auch wurde bemüht, in regelmäßigen Abständen die veröffentlichten Anteile der Studie kenntlich zu machen, wenngleich der Großteil der hier vorliegenden Daten für eine Veröffentlichung benutzt wurde.

Tübingen, den 12.05.2018

9. Veröffentlichungen und Kongresse

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen

veröffentlicht:

1. ERCP in infants, children and adolescents is feasible and safe: results from a tertiary care center; Autoren: Jasmin Felux · Ekkehard Sturm · Andreas Busch · Emanuel Zerabruck · Martin Goetz, veröffentlicht im Januar 2017 in United European Gastroenterology Journal 2017, 5 (7): 1024-1029
2. ERCP in infants, children and adolescents is feasible and safe – results from a tertiary care center, Autoren: J Felux · E Sturm · A Busch · E Zerabruck · M Götz; veröffentlicht im August 2016 in der Zeitschrift für Gastroenterologie, Kongressbeitrag DGVS 2016
3. Sa1178 ERCP in infants, children and adolescents is feasible and safe – results from a tertiary care center, Autoren Jasmin Felux · Ekkehard Sturm · Andreas Busch · Emanuel Zerabruck · Martin Goetz, veröffentlicht im Mai 2016 in Gastrointestinal Endoscopy, Kongressbeitrag beim ESPGHAN Meeting in Athen

Kongresse

Posterpräsentation am 25.05.2016 –beim ESPGHAN Meeting in Athen durch J. Felux, Young Investigator Award mit einem Reisestipendium

Präsentation am bei United European Gastroenterology Week 2016 durch Prof. Dr. M. Götz

10. Danksagungen

Ich danke allen voran meinem Betreuer und Doktorvater Prof. Dr. med. Martin Götz für die großartige Betreuung während meines ersten und nun zweiten Projektes rund um die ERCP. Ich bedanke mich auch sehr für die Chance zu publizieren (und das als Erstautorin) und sogar selbst nach Athen reisen zu dürfen, um meine Arbeit als Poster vorstellen zu können. Das war ein fantastisches Erlebnis. Danke!!!

Herrn Prof. N. Malek der Inneren Medizin I in Tübingen danke ich, dass ich die Möglichkeit hatte, in der Endoskopie zu promovieren.

Herrn Dr. med. E. Sturm möchte ich im Besonderen nochmals für das wunderbare Empfehlungsschreiben und die Unterstützung während des ESPGHAN Meetings in Athen danken.

Meinen Co-Autoren A. Busch, E. Zerabruck, Florian Graepler, Dietmar Stüker, S. Warmann, J. Fuchs, Nisar P. Malek danke ich für die kritische Durchsicht der Publikation und den durchführenden Endoskopikern natürlich für die gute Dokumentation der ERCPs.

Herrn Dr. Gunnar Blumenstock und dem Institut für Biometrie in Tübingen möchte ich für die gute Beratung hinsichtlich meiner Dissertation danken.

Danke an die gesamte Interdisziplinäre Endoskopie, vor allem vielen lieben Dank an die Pflege, ohne die all das nicht möglich gewesen wäre.

Ein großes Dankeschön an Philipp Lautner, der mich nicht nur moralisch durch die Höhen und Tiefen in dieser Zeit begleitet hat, sondern sich mit mir und für mich in die unendlichen, manchmal chaotischen Tiefen von Word (in jeglichen uralten Versionen) und Co gestürzt hat und mich tatkräftig in allem unterstützt und motiviert hat. Danke!!!!

Ich danke meinen Eltern für die unendliche Geduld, Unterstützung und Liebe, die sie mir während beider Studienzeiten entgegengebracht haben. Ohne euch wäre all das nie möglich gewesen. Danke.