

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. D. Häussinger

**Diagnostischer und therapeutischer Wert der
endosonographisch gesteuerten
Feinnadelpunktion und Pankreaspseudozystendrainage**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Christina Nowack

2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Dekan

Referent: PD Dr. med. Lüthen

Korreferent: PD Dr. med. Cohnen

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Die historische Entwicklung und der klinische Stellenwert der Endosonographie	1
1.2	Die technischen Voraussetzungen der Endosonographie	2
1.3	Die endosonographische Feinnadelpunktion	4
1.4	Die Indikationen der diagnostischen Endosonographie	6
1.4.1	Das Ösophaguskarzinom.....	7
1.4.2	Das Magenkarzinom	8
1.4.3	Lymphome im Bereich des Magens.....	9
1.4.4	Das Pankreaskarzinom.....	9
1.4.5	Andere Erkrankungen des Pankreas	12
1.4.6	Mediastinale Erkrankungen	12
1.4.7	Raumforderungen der Leber, Milz und Nebenniere	15
1.5	Die therapeutische Endosonographie	17
1.5.1	Die endosonographische Drainage von Pankreaspseudozysten.....	17
1.5.2	Andere therapeutische Einsatzmöglichkeiten der Endosonographie	23
1.6	Die Grenzen und Nachteile der Endosonographie.....	24
2	Fragestellung dieser Arbeit	26
3	Material und Methoden	27
3.1	Die diagnostische Endosonographie.....	27
3.2	Die endosonographische Drainage von Pankreaspseudozysten.....	31
4	Ergebnisse.....	34
4.1	Die diagnostische Endosonographie.....	34
4.1.1	Charakteristika der untersuchten Patienten und ihrer zu punktierenden Raumforderungen.....	34
4.1.2	Ergebnisse der diagnostischen Endosonographie.....	35
4.1.3	Ergebnisse der endosonographischen Punktion für die verschiedenen Organsysteme	40
4.1.3.1	Pankreas.....	40
4.1.3.2	Mediastinale Raumforderungen oder Lymphknoten	42
4.1.3.3	Abdominelle Raumforderungen oder Lymphknoten.....	44
4.1.3.4	Andere Organe	46

4.2	Die therapeutische Endosonographie	48
4.2.1	Charakteristika der Patienten und ihrer drainierten Zysten	48
4.2.2	Ergebnisse der endosonographischen Pankreaspseudozysten- Drainage	49
5	Diskussion	53
5.1	Die diagnostische Endosonographie	53
5.1.1	Endosonographische Punktion des Pankreas	59
5.1.2	Endosonographische Punktion mediastinaler Strukturen.....	62
5.1.3	Endosonographische Punktion abdomineller Strukturen	66
5.1.4	Endosonographische Punktion von Lymphknoten	68
5.1.5	Endosonographische Punktion submuköser Raumforderungen	69
5.1.6	Endosonographische Punktion hepatischer Raumforderungen	70
5.1.7	Endosonographische Punktion von Raumforderungen in Projektion auf den D. hepatocholedochus	72
5.1.8	Endosonographische Punktion von Nebennierenraumforderungen.....	73
5.1.9	Komplikationen während der endosonographischen Punktion	74
5.2	Die therapeutische Endosonographie	75
6	Zusammenfassung.....	80
7	Literaturverzeichnis.....	82
8	Danksagung.....	91
9	Abstract.....	92
10	Lebenslauf	93

1 Einleitung

1.1 Die historische Entwicklung und der klinische Stellenwert der Endosonographie

Die Endosonographie wurde zu Beginn der 80er Jahre von Wissenschaftlern in Japan, Deutschland und den USA entwickelt, hauptsächlich um das Pankreas, dessen Beurteilung im transabdominellen Ultraschall aufgrund von Meteorismus und Adipositas häufig schwierig ist, besser darstellen zu können [1]. Durch die Entwicklung von hochfrequenten Ultraschallwandlern ist mit ihr eine exzellente Abbildung von Strukturen in und unmittelbar um den Gastrointestinaltrakt herum möglich. Vor 23 Jahren wurde die Endosonographie zum ersten Mal in der Literatur beschrieben [2, 3].

1992 berichteten Wiersema et al. zum ersten Mal über eine erfolgreich durchgeführte endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion [4]. Seitdem hat die Endosonographie als Untersuchungsmethode - nun auch mit der Möglichkeit, eine zytologische und im weiteren Verlauf mit der technischen Weiterentwicklung der verwendeten Nadeln histologische Diagnose der dargestellten Raumforderungen zu stellen - eine weitere Aufwertung erfahren. Im Jahr 2004 hat sie sich als akkurate Methode für das Staging von gastrointestinalen Tumoren, wie z.B. dem Ösophagus-, Magen- oder Rektumkarzinom, aber auch für das Staging des Pankreas- und Bronchialkarzinoms bewährt. Durch ihr mittlerweile breites Einsatzspektrum steht sie als Untersuchungsmethode nun in vielen spezialisierten Kliniken zur Verfügung.

Im Jahr 1995 wurde sie in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf eingeführt, im Jahr 2000 erfolgte die Anschaffung eines Linearscanner Echoendoskops. In der vorliegenden Arbeit werden alle endosonographischen Punktionen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes von Mai 2001 bis Ende Juli 2003, die hier durchgeführt wurden, beschrieben und retrospektiv ausgewertet.

Seit Beginn der 90er Jahre haben sich die endoskopischen Verfahren als Methode der Wahl bei der Drainage von symptomatischen Pankreaspseudozysten gegenüber den chirurgischen Verfahren durchgesetzt. Mit Einführung der Endosonographie steht dem Gastroenterologen ein Untersuchungsverfahren zur Verfügung, mit dem die Lage und

die Charakteristika der zu drainierenden Zyste deutlich sensitiver als mit dem CT oder dem perkutanen Ultraschall beschrieben werden können. Nach der endosonographisch kontrollierten Drainage, bei der nach endosonographischer Kontrolle endoskopisch die transmurale Drainage einer Zyste durchgeführt wurde, ist die endosonographisch gesteuerte Drainage nun die vorerst letzte Weiterentwicklung in diesem Bereich. Bei dieser wird die Zyste unter permanenter real-time endosonographischer Kontrolle punktiert und anschließend drainiert.

In der vorliegenden Arbeit wurden alle von November 2000 bis Ende Juli 2003 durchgeführten endosonographischen Drainagen von Pankreaspseudozysten in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf beschrieben und retrospektiv ausgewertet.

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Endosonographie die Sicherheit der Diagnose verbessert, eine wichtige Rolle bei der Veränderung von Therapiekonzepten spielt und eine kostengünstige Methode bei Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes ist [5-9]. In diesem Kapitel wird ein Überblick über die technischen Voraussetzungen, die Indikationen und die möglichen Komplikationen der Endosonographie gegeben, des weiteren werden der klinische Einsatz und die ökonomische Stellung dieser Untersuchungsmethode beschrieben. Die Limitierungen der Endosonographie und der endosonographischen Punktion sind abschließend der Gegenstand der Betrachtung.

1.2 Die technischen Voraussetzungen der Endosonographie

Hochfrequente Ultraschallumwandler, die in die Spitze eines flexiblen Echoendoskops eingebaut oder als Minisonden durch den Arbeitskanal eines normalen Endoskops angewendet werden, erlauben die bildliche Darstellung von Strukturen in und um den Gastrointestinaltrakt herum. Aufgrund des hohen Auflösungsvermögens ermöglicht die Endosonographie die Abbildung von 2-3 mm großen anatomischen Details, die mittels Ultraschall oder CT nicht gesehen werden können [2]. Die verwendeten Ultraschallfrequenzen der normalen Echoendoskope liegen zwischen 7,5-12 MHz. Mit diesen Frequenzen können Strukturen, die sich 5-6 cm um den Gastrointestinaltrakt herum befinden, dargestellt werden [3].

Für den oberen Gastrointestinaltrakt stehen zwei Arten flexibler Echoendoskope zur Verfügung: Radialscanner und Sektorscanner, z.B. Linearscanner Echoendoskope. Radialscanner Echoendoskope sind mit einem mechanisch rotierenden 360°Grad Transducer ausgestattet. Dieser liefert ein Querschnittsbild des Gastrointestinaltraktes senkrecht zur langen Achse des Gerätes. Der Ultraschallwandler ist an der Spitze einer Seitblickoptik angebracht und mit einer Ultraschallkonsole verbunden. Das Senden und Empfangen von Ultraschallwellen durch den Transducer wird durch einen den Transducer umhüllenden Wasserballon verstärkt.

Die ersten verfügbaren Echoendoskope waren Radialscanner. Mit ihnen ist die endosonographische Anatomie einfacher zu erlernen und zu verstehen, große Areale des Gastrointestinaltraktes können schnell eingesehen werden.

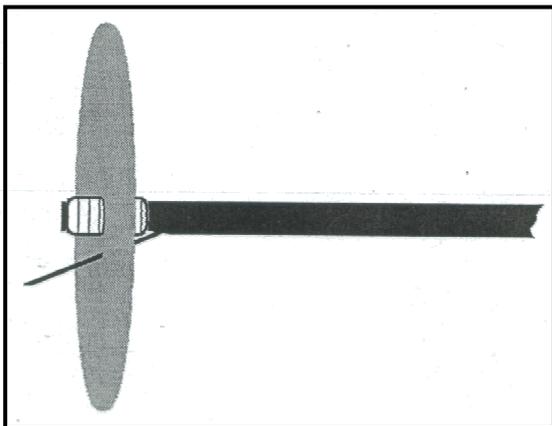


Abb. 1a: Schematische Darstellung eines Radialscanner Echoendoskops (Bild aus [10]).

Die Sektorscanner haben ein limitiertes Darstellungsfeld von 90-120 Grad. Dieses ist parallel zur langen Achse des Instruments ausgerichtet und liefert damit ein sagittales Bild des Gastrointestinaltraktes. Aufgrund dieser Anordnung wird die real-time endosonographische Punktion von Strukturen innerhalb und außerhalb des Gastrointestinaltraktes ermöglicht. Dies bedeutet, dass die Nadel in ihrer gesamten Länge während der Punktion kontinuierlich sichtbar ist. Einige Linearscanner, wie z.B. das UCT-140 der Firma Olympus, bieten zudem die Möglichkeit, ein Dopplersignal abzuleiten.

Das Standardinstrument, mit dem die meisten Studien durchgeführt wurden, ist das Radialscanner Echoendoskop. Obwohl bis jetzt nur wenige Ergebnisse vorliegen, scheinen

die Linearscanner Echoendoskope bei den einzelnen Indikationsstellungen vergleichbare Ergebnisse zu liefern [11-13].

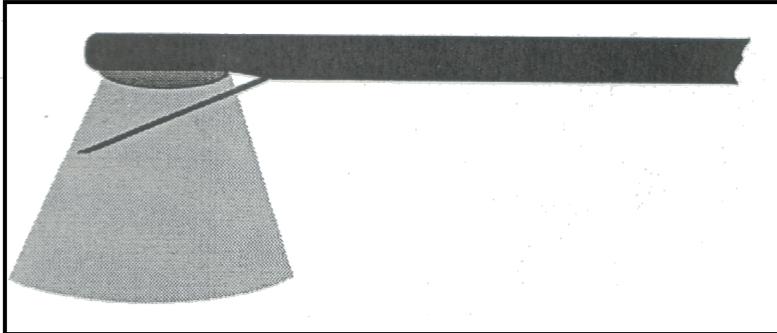


Abb. 1b: Schematische Darstellung eines Linearscanner Echoendoskops (Bild aus [10]).

Seit kurzer Zeit werden Kontrastmittel während der endosonographischen Untersuchung angewandt. Nach Kontrastmittel-Injektion kann ein signifikant verstärktes Doppelsignal verzeichnet werden. Weitere Studien müssen zeigen, ob dies die Genauigkeit der Endosonographie bei der Diagnose einer malignen Gefäßinvasion, eines okkulten Pankreaskarzinom oder einer vaskulären Thrombose verbessert [14].

1.3 Die endosonographische Feinnadelpunktion

Trotz signifikanter technischer Fortschritte war der klinische Einfluss der Endosonographie bis zur Einführung der Feinnadelpunktion limitiert, da eine Differenzierung zwischen benignen und malignen Raumforderungen nicht möglich war.

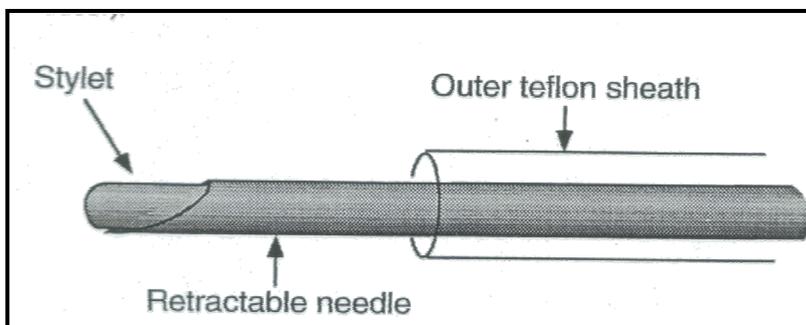


Abb. 2: Punktionsnadelsystem bei der endosonographischen Punktion (Bild aus [10]).

Mit einem Radialscanner Echoendoskop ist es technisch sehr schwierig, eine Punktion durchzuführen. Mit der Einführung des Linearschallkopfes ist eine Punktion von Struktu-

ren sicher und im real-time-Verfahren, d.h. unter kontinuierlicher Ultraschallkontrolle, möglich.

Wiersema et al. berichteten 1993 über die erste erfolgreich durchgeführte endosonographische Feinnadelpunktion eines periösophagealen Lymphknotens bei einem Patienten mit Bronchialkarzinom. Dieser Lymphknoten war weder mittels transbronchialer Feinnadelbiopsie noch mediastinoskopisch oder mittels perkutaner Biopsie erreichbar [15]. Die gleichen Autoren veröffentlichten in einer weiteren Studie von 1994 erfolgversprechende Ergebnisse dieser Methode bei der diagnostischen Punktion von mediastinalen Lymphknoten, pankreatischen und extrapancreatischen Raumforderungen sowie infiltrativ wachsenden luminalen Raumforderungen. Die Sensitivität betrug jeweils 100%, 82%, 100% und 100% [16].

Giovannini et al. veröffentlichten 1995 eine große Studie mit 141 Patienten, die sich einer endosonographischen Feinnadelpunktion unterzogen [17]. Sie zeigten, dass es sich hierbei um eine sichere, praktikable Methode handelt. In 90% der Fälle konnte adäquates Material gewonnen werden, Komplikationen wurden nicht beobachtet. Die Sensitivität und Spezifität einer malignen Diagnose lagen bei 77% bzw. 100%. Die Resultate waren am besten für mediastinale Raumforderungen (88%), gefolgt von mediastinalen Lymphknoten (81%), abdominellen Lymphknoten (80%), pankreatischen Raumforderungen (75%), submukosalen Tumoren (60%) und großen Magenfallen (50%).

In den meisten Fällen ist zur Gewinnung einer Zytologie durch eine endosonographische Punktion die Hilfe eines Assistenten notwendig. Der Untersucher hat während der Punktion die Aufgabe, den Kontakt zwischen Transducer und Darmwand kontinuierlich herzustellen, der Assistent führt diese durch. Das Punktions-Procedere wird so lange wiederholt, bis suffizientes Material aspiriert werden kann. Dies wird entweder vor Ort von einem anwesenden Zytopathologen oder durch den Untersucher selbst beurteilt. Die endgültige zytologische Analyse erfolgt meist am nächsten Tag. Die diagnostische Rate der endosonographischen Punktion liegt zwischen 77-95% [12, 18]. Sie variiert mit der Art des zu punktierenden Gewebes und ist bei mediastinalen Raumforderungen und Lymphknoten am höchsten (83 bis 99%) [19].

Sowohl die Endosonographie als auch die endosonographische Punktion gelten als sehr sichere Untersuchungsmethoden. Die Komplikationsrate endosonographischer Untersuchungen allein betrug in einer großen Studie mit 37.915 eingeschlossenen Untersuchungen 0,05%. Die Mortalitätsrate lag bei 0,03% [20]. Die Komplikationsrate endosonographischer Punktionen liegt zwischen 1-5% für solide Strukturen [21] und bei ca. 14% für zystische Strukturen [22]. Folgende Komplikationen wurden bei der endosonographischen Untersuchung und der endosonographischen Punktion beschrieben:

Komplikationen der endosonographischen Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> - Ösophagus-, Pharynx- und Duodenalperforation [20] - Blutung [20]
Komplikationen der endosonographischen Punktion	<ul style="list-style-type: none"> - Perforation [23, 24] - Blutung [23, 24] - Pankreatitis [25, 26] - duodenale und peripankreatische Hämatome [27] - abdominelle Schmerzen [28] - Fieber [28] - prolongierte Sedierung nach Anästhesie [28] - Candida-Mediastinitis (Einzelfall) [29] - Cholangiosepsis (Einzelfall) [9] - bis jetzt kein Nachweis von Stichkanalmetastasen wie bei der CT- oder ultraschall-gesteuerten Punktion [30, 31]

Tab. 1: Komplikationen der endosonographischen Untersuchung und der endosonographischen Feinnadelpunktion

1.4 Die Indikationen der diagnostischen Endosonographie

Die diagnostische Endosonographie wird für das Staging von malignen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, wie z.B. das Ösophagus-, Magen- oder Rektumkarzinom, verwendet. Andere Indikationen sind die Exploration des Mediastinums bei Bronchialkarzinomen und die Entdeckung, Diagnose und das Staging von Pankreaskarzinomen und Neoplasien des biliären Systems. Des weiteren findet die Endosonographie Anwendung bei der Diagnose der chronischen Pankreatitis, bei der präoperativen Lokalisation von endokrinen Tumoren des Pankreas und bei der Cholezysto- und Choledocholithiasis [32-63]. Auch bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wird die Endosonographie bereits eingesetzt [64]. Endosonographisch darstellbare Raumforderungen im Bereich der Leber und der linken Nebenniere können ebenso punktiert werden wie - mit einer geringeren Erfolgsrate - submuköse Tumore [65-73].

Die hohen Anschaffungskosten endosonographischer Geräte haben in Anbetracht der immer stärkeren Einsparungen im Gesundheitssystem zu einer kritischen Hinterfragung des klinischen Nutzens dieser Methode geführt. Der Einsatz anspruchsvoller präoperativer Untersuchungen ist nur dann gerechtfertigt, wenn aus den Ergebnissen unmittelbare therapeutische Konsequenzen gezogen werden können. Wenn eine chirurgische Intervention die einzige Behandlungsmöglichkeit ist, so profitieren die Patienten von einem präoperativen Staging bei fortgeschrittenen Tumoren nur dann, wenn als Konsequenz z.B. eine Operation vermieden werden kann. Multimodale und stadiumabhängige Behandlungskonzepte erfordern andererseits ein sehr genaues Staging, um Patienten einer primären chirurgischen Intervention oder einer präoperativen Radiochemotherapie zuzuführen. Im folgenden wird ein kurzer Überblick über die häufigsten Indikationen der diagnostischen Endosonographie gegeben.

1.4.1 Das Ösophaguskarzinom

Das Ergebnis des präoperativen Staging beim Ösophaguskarzinom ist von großer Relevanz, seitdem neben dem kurativen chirurgischen Therapieansatz weitere Therapieverfahren, wie z.B. die endoskopische Mukosektomie, die photodynamische Therapie und neoadjuvante Radiochemotherapien, zur Verfügung stehen. Die Endosonographie ist dem CT und dem MRT im lokalen Staging überlegen, umgekehrt bieten CT und MRT Vorteile gegenüber der Endosonographie bei der Darstellung von Fernmetastasen [74].

Hiele et al. fordern aufgrund ihrer Ergebnisse, dass jeder Patient, bei dem Fernmetastasen mittels CT und Ultraschall ausgeschlossen werden konnten, präoperativ endosonographisch untersucht werden sollte, da anhand des Ergebnisses auch prognostische Aussagen getroffen werden können [75]. Zudem kann die Entscheidung beeinflusst werden, ob ein Patient bei bestehendem hohem Operationsrisiko operiert werden soll. Studien in diesem Zusammenhang haben gezeigt, dass Patienten mit endosonographisch festgelegtem T4-Stadium (10% aller Patienten) nicht von einer Operation profitieren [76, 77].

Aktuell erreicht keine andere Darstellungsmethode die Genauigkeitsraten der Endosonographie beim Staging des Ösophaguskarzinoms. 1995 veröffentlichte Rösch eine Li-

teraturübersicht, in der diese Methode in 21 Studien großer Zentren eine durchschnittliche Genauigkeit von 84% beim T-Staging (n=1154) und 77% beim N-Staging (n=1035) erzielte [78].

Durch technische Weiterentwicklungen wurde das frühere Problem der Passage von Tumorstenosen durch die Echoendoskope teilweise gelöst. Durch den Einsatz von Mini- und blinden Ultraschallsonden sowie durch die Durchmesser-Verkleinerung der Echoendoskop-Spitzen sind Tumorstenosen besser passierbar geworden. Die blinden Ultraschallsonden zeigen eine ähnliche Genauigkeit wie die Echoendoskope (89% für das T-Stadium, 79% für das N-Stadium) [79, 80]. 1993 beschreiben Van Dam und Rice eine Ösophagusperforationsrate von 24% [81], Das et al. weisen 2002 nur noch eine 0,03%ige Perforationsrate bei 43.852 Untersuchungen nach [82].

Die Therapie eines Patienten mit Ösophaguskarzinom ist vom Lymphknotenstatus abhängig. Sind abdominelle Lymphknoten befallen, wird dies als Vorhandensein von Fernmetastasen gewertet (M1a Stadium). Die Endosonographie ist auch bei dieser Fragestellung den anderen Methoden, wie z.B. dem CT, mit einer Sensitivität von 75% vs. 10% überlegen [83]. Besteht endosonographisch ein Verdacht, so muss zunächst eine zytologische oder histologische Sicherung erfolgen, bevor der Patient für inoperabel erklärt wird. Dies kann mittels endosonographischer Punktion mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität erfolgen [84, 85]. Eine positive Biopsie schließt in diesem Fall eine kurative Resektion aus [86].

1.4.2 Das Magenkarzinom

Die Endosonographie findet sowohl Anwendung beim lokalen Staging eines fortgeschrittenen Magenkarzinoms als auch beim Magenfrühkarzinom. Nur auf der Basis der endosonographischen Untersuchungsergebnisse werden Patienten mit einem Magenfrühkarzinom für eine lokale Therapie, z.B. eine endoskopische muköse Resektion (EMR) vorgesehen [87]. Die Genauigkeit der Endosonographie beim T-Staging des Magenkarzinoms liegt bei ca. 67-91%, die des N-Staging bei ca. 50-87% [88]. Auch hier konnten die Ergebnisse durch die Einführung der endosonographischen Punktion verbessert werden [22]. Des Weiteren hat sich diese Methode als sehr zuverlässig bei der

Diagnose eines lokalen Tumorrezidivs erwiesen. Eine Wandverdickung oder benachbarte vergrößerte, suspekta Lymphknoten sind hochgradig verdächtig (Vorhersagewert 100% bzw. 88%) [89].

1.4.3 Lymphome im Bereich des Magens

Der Gastrointestinaltrakt ist der häufigste Ort für die Manifestation eines primär extranodalen Lymphoms und über die Hälfte dieser Lymphome sind im Magen lokalisiert. Lymphome des Magens haben eine bessere Prognose als Karzinome, präoperativ diagnostizierte Lymphome eine noch positivere. Die Endosonographie hat sich als sehr nützlich erwiesen, um die lokale Tumorausdehnung und das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen darzustellen [90]. Mit Hilfe der Endosonographie kann zudem die Resektabilität eines Lymphoms vorhergesagt werden. Schüder et al. berichten, dass aufgrund des endosonographischen Befundes die Anzahl der Gastrektomien zurückgegangen ist und die Anzahl der R0 Resektionen gesteigert werden konnte [91].

1.4.4 Das Pankreaskarzinom

Das Pankreaskarzinom ist das vierthäufigste Malignom in den westlichen Ländern [92]. Seine Letalität kann annähernd mit seiner Inzidenz gleichgesetzt werden [93]. Derzeit sind kurative Therapieansätze mittels chirurgischer Intervention (Whipple-Resektion) nur in 15-25% aller Fälle durchführbar, von denen jedoch lediglich maximal 10-15% eine 5-Jahres-Überlebenszeit gewährleisten [94-95]. Dabei ist insbesondere eine Tumorf infiltration der großen Nachbargesäße als limitierender Faktor zu sehen [96]. Eine neue Studie konnte zeigen, dass mittels adjuvanter Chemotherapie nach Tumorsektion eine deutlich verbesserte 5-Jahres-Überlebensprognose (30%) erzielt werden kann [97]. In den meisten Fällen ist ein chirurgischer Eingriff nicht mehr möglich, und es bestehen lediglich palliative Therapieoptionen, die eine mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung von ca. sechs Monaten zulassen [98].

Aufgrund von Meteorismus oder Adipositas ist die Beurteilbarkeit des Pankreas im transabdominellen Ultraschall häufig schwierig und eingeschränkt. Die Einführung des

Echoendoskops in den Magen oder das Duodenum überwindet manche dieser Hindernisse: die Distanz zwischen Schallumwandler und Zielstruktur ist auf ein paar Millimeter reduziert. Die verschiedenen Anteile des Pankreas werden ebenso wie der Pankreasgang im Detail sichtbar.

Bei der Diagnose eines Pankreaskarzinoms ist die Endosonographie anderen Methoden, wie z.B. dem Ultraschall und dem CT, vor allem bei kleinen Raumforderungen überlegen und ergänzt die ERCP [13, 17]. Klinisch ist insbesondere die direkte Darstellung des Tumors im Vergleich zur indirekten bei der ERCP bei negativem Ultraschall und CT-Befund von Interesse [99].

Die Endosonographie allein kann nicht zwischen einer malignen und einer benignen Raumforderung, z.B. einer fokalen chronischen Pankreatitis, unterscheiden. Mit der Entwicklung der Linearscanner und Einführung der endosonographischen Punktion wurde hier die entscheidende Grundlage geschaffen, eine zytologische oder histologische Differenzierung zu treffen.

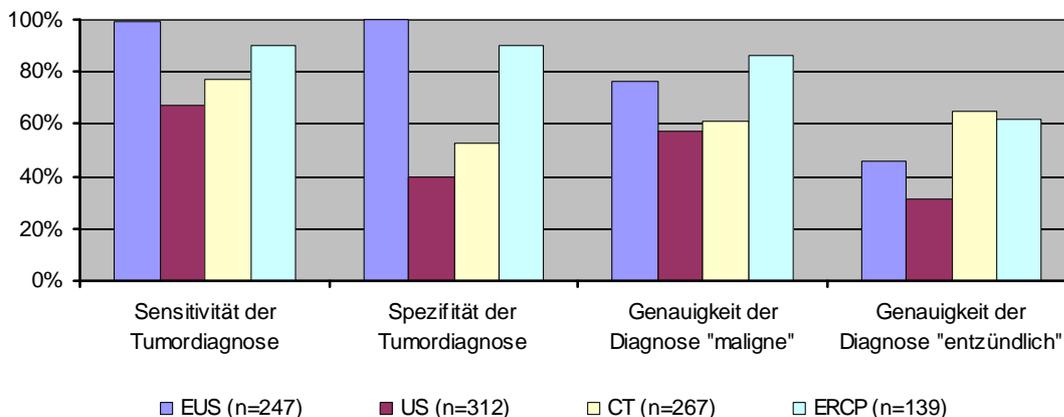


Abb. 3: Wertigkeit der verschiedenen bildgebenden Verfahren am Beispiel des Pankreaskarzinoms (Mittelwerte aus den Ergebnissen in [97-104])

Die Sensitivität der Endosonographie bei der Diagnose von Pankreaskarzinomen übersteigt 95%. Bei kleinen Tumoren liegt die Sensitivität der Endosonographie bei annähernd 100%, dies führt zu einem negativen Vorhersagewert von 95% [100-104]. Aufgrund der vorliegenden Studien muss die Endosonographie aktuell als Referenzmethode für mögliche pankreatische Raumforderungen angesehen werden. Ist ihr Befund

negativ, so kann mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Raumforderung im Bereich des Pankreas ausgeschlossen werden.

Die endosonographische Feinnadelpunktion mit einer Sensitivität von 85-95% und einer Spezifität von 90-100% hat den Nachteil falsch-negativer Befunde bei der Diagnosestellung eines Pankreaskarzinoms, weist jedoch den Vorteil nur weniger falsch-positiver Befunde auf [23, 105-110]. Eine negative Biopsie schließt daher nicht aus, dass tatsächlich kein Karzinom vorliegt. Bei klinisch hochgradigem Verdacht und noch resektablem Befund sollte daher in jedem Fall eine chirurgische Exploration in Erwägung gezogen werden.

Da endosonographisch nicht die vollständige Leber einsehbar ist, ist sie für ein komplettes Staging des Pankreaskarzinoms nicht geeignet [111]. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse sollte die Endosonographie daher nach Durchführung eines CT mit Ausschluss von hepatischen Metastasen und einer Gefäßinvasion durch den Tumor eingesetzt werden. Diese präoperative Festsetzung ist für eine mögliche R0-Resektion mitentscheidend [112]. Zeigt sich endosonographisch ein unresektabler Befund, so kann mittels Feinnadelpunktion in der gleichen Sitzung eine Zytologie oder Histologie gewonnen werden und - nach weiterer Etablierung der Methode - bei vorliegender starker abdomineller Schmerzsymptomatik eine endosonographisch gesteuerte Neurolyse des Plexus coeliacus erfolgen.

Gegenüber dem CT und der CT-gesteuerten Punktion hat die Endosonographie mehrere Vorteile: zum einen können endosonographisch mit einer höheren Sensitivität auch kleinere Raumforderungen des Pankreas entdeckt und damit auch punktiert werden. Studien zeigen, dass ungefähr 60% aller 1-2 cm großen Tumore, die endosonographisch sichtbar werden, im CT nicht dargestellt werden können [103]. Die endosonographische Punktion hat zudem den Vorteil des kürzeren Nadelwegs. Die Verschleppung von malignen Zellen wurde bis jetzt nicht nachgewiesen.

Zystische Neoplasien des Pankreas können ebenfalls endosonographisch punktiert werden. Der gewonnene Zysteninhalt kann zur weiteren Differenzierung zytologisch, bakteriologisch und serologisch untersucht werden [113-116].

1.4.5 Andere Erkrankungen des Pankreas

Verschiedene Studien des Pankreas haben gezeigt, dass die Endosonographie allen anderen Darstellungsmethoden bei der Lokalisierung neuroendokriner Tumoren des Pankreas überlegen ist. Sie liefert in 80% der Fälle ein adäquates Ergebnis - und das selbst dann, wenn der transabdominelle Ultraschall oder das CT einen negativen Befund zeigen [24, 110]. Die Endosonographie kann duktale und parenchymatöse Veränderungen des Pankreas bei der chronischen Pankreatitis zeigen. Ihre diagnostische Genauigkeit ist mit der ERCP bei der moderaten und schweren Form gleichzusetzen. Über die diagnostische Genauigkeit bei der milden Form der chronischen Pankreatitis kann bis jetzt keine Aussage getroffen werden [117, 118]. Weitere prospektive Studien sind notwendig, um den Stellenwert bei dieser klinischen Fragestellung festlegen zu können.

1.4.6 Mediastinale Erkrankungen

Die Differentialdiagnose mediastinaler Raumforderungen ist extrem vielfältig. An diagnostischen Untersuchungsmethoden stehen die CT-gesteuerte Punktion, die Mediastinoskopie, die bronchoskopische transtracheale Feinnadelpunktion, die endosonographische Punktion und die video-assistierte Thorakoskopie oder offene Thorakotomie zur Verfügung. Die Endosonographie erlaubt transösophageal eine hochauflösende Bildgebung des hinteren Mediastinums, so dass in den letzten Jahren zunehmend das Interesse gestiegen ist, diese Untersuchungsmethode in der Entdeckung einer mediastinalen Lymphadenopathie bei Bronchialkarzinomen oder anderen malignen Erkrankungen einzusetzen.

Die Endosonographie stellt Lymphknoten mit einer Größe von 3-4 mm dar. Dabei werden Lymphknoten, die größer als 1 cm, rund und echoarm sind und scharf abgrenzbare Ränder haben, als maligne eingestuft [84]. Anhand dieser Kriterien werden mittels Endosonographie in einer Studie von Gress et al. 84% der mediastinalen Lymphknoten bei bekanntem Bronchialkarzinom als richtig maligne beurteilt. Mittels CT ist dies in dieser Studie nur in 49% möglich [119]. Obwohl diese Kriterien in ungefähr 80% der Fälle einen Befall der Lymphknoten anzeigen, zeigen Bhutani et al., dass alle vier Kriterien nur

auf einen von vier Lymphknoten zutreffen. Das Ergebnis ihrer Studie ist, dass die Endosonographie in Kombination mit der endosonographischen Punktion bessere Ergebnisse erzielt als bei alleiniger Anwendung [120].

Die transösophageale Feinnadelpunktion mediastinal vergrößerter Lymphknoten ist zu einer gebräuchlichen, minimal invasiven Methode für die Entdeckung einer mediastinalen Lymphknotenbeteiligung bei diversen Krebserkrankungen geworden [121]. In ihrer Studie zeigen Fritscher-Ravens et al., dass die diagnostische Genauigkeit der endosonographischen Punktion bei mediastinalen Lymphadenopathie bei 97% liegt [119]. Andere Studien bestätigen dies [120-123].

Die endosonographische Punktion wird heute vor allem beim Staging des Mediastinums bei Patienten mit Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom eingesetzt. Mit 170.000 neuen Fällen und 154.000 Todesfällen pro Jahr ist es die häufigste Todesursache maligner Erkrankungen in den USA [124]. Wie bei den meisten anderen malignen Erkrankungen sind die Prognose und die Therapie vom Stadium der Erkrankung abhängig.

Das CT ist heutzutage die Methode der Wahl, um vergrößerte mediastinale Lymphknoten bei Vorliegen eines Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms darzustellen. Ist das CT unauffällig, so wird der Patient mit einem kurativen Ansatz operiert. Intraoperativ erfolgt dann die Exploration des Mediastinums. In Studien werden in rund 15% der Fälle bei dieser Exploration metastatisch involvierte Lymphknoten gefunden, die im CT nicht zu sehen sind [125].

Mittels Endosonographie werden deutlich sensitiver als z.B. CT-unterstützt suspekter Lymphknoten identifiziert. Lymphknoten, die größer als 1 cm sind, gelten im CT als verdächtig. Jedoch können auch deutlich kleinere Lymphknoten bereits befallen sein. In einer Studie von Bhutani und Nadella unterzogen sich Patienten mit malignen Erkrankungen sowohl einem CT als auch einer Endosonographie [126]. Mittels Endosonographie wurden im posterioren Mediastinum bei einer signifikanten Zahl von Patienten suspekter Lymphknoten entdeckt, die mittels CT nicht gezeigt werden konnten. Nur 50% der Patienten, die endosonographisch punktiert wurden, hatten im CT vergrößerte, suspekter Lymphknoten.

Hat ein Patient im CT verdächtig vergrößerte Lymphknoten und ist eine bronchoskopisch gesteuerte transbronchiale Biopsie negativ, so kann die transösophageale endosonographische Punktion mit einer Genauigkeit von 96% in dieser Frage eingesetzt werden. Gleichzeitig kann ein Staging erfolgen [119]. In einer Studie von Fritscher-Ravens et al. wurden 35 Patienten mit diesem Ansatz aufgenommen. In 25 Fällen konnte mittels endosonographischer Punktion eine Diagnose gestellt werden [18].

Durch eine positive Zytologie oder Histologie können weitere, deutlich invasivere diagnostische Untersuchungen, wie z.B. eine Mediastinoskopie oder eine Thorakoskopie, vermieden werden. Die Mediastinoskopie ist eine kostenaufwendige Methode, die eine Vollnarkose des Patienten erfordert und mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden ist (Komplikationsrate bis zu 5,2%) [127]. Die video-assistierte Thorakoskopie ist ebenfalls nur unter Vollnarkose und mit anschließender stationärer Überwachung durchführbar. Mit ihr kann das komplette untere nicht jedoch das hintere Mediastinum dargestellt werden.

Im Vergleich zu einer Mediastinoskopie oder Thorakoskopie ist die endosonographische Punktion nicht nur die weniger invasive sondern auch die wesentlich kostengünstigere Methode [5, 6, 128]. Suspekte subkarinale, paraösophageale oder im aorto-pulmonalem Fenster gelegene Lymphknoten sind zudem mediastinoskopisch (Zugang zu den Arealen 2, 4, 6 und anterior 7, siehe Abb. 4) nur schwer zu erreichen. Diese Regionen sind für eine endosonographische Punktion jedoch gut zugänglich (Zugang zu den Arealen 2, 4, posterior 5, 7, 8, 9, siehe Abb. 4). Aus diesem Grund sollten die endosonographische Punktion und die Mediastinoskopie als ergänzende, nicht als konkurrierende Methoden angesehen werden.

Die Einführung des endobronchialen Ultraschalls und damit die Möglichkeit der endobronchialen Feinnadelpunktion werden in Zukunft eventuell den transösophagealen Punktionsweg ersetzen [129].

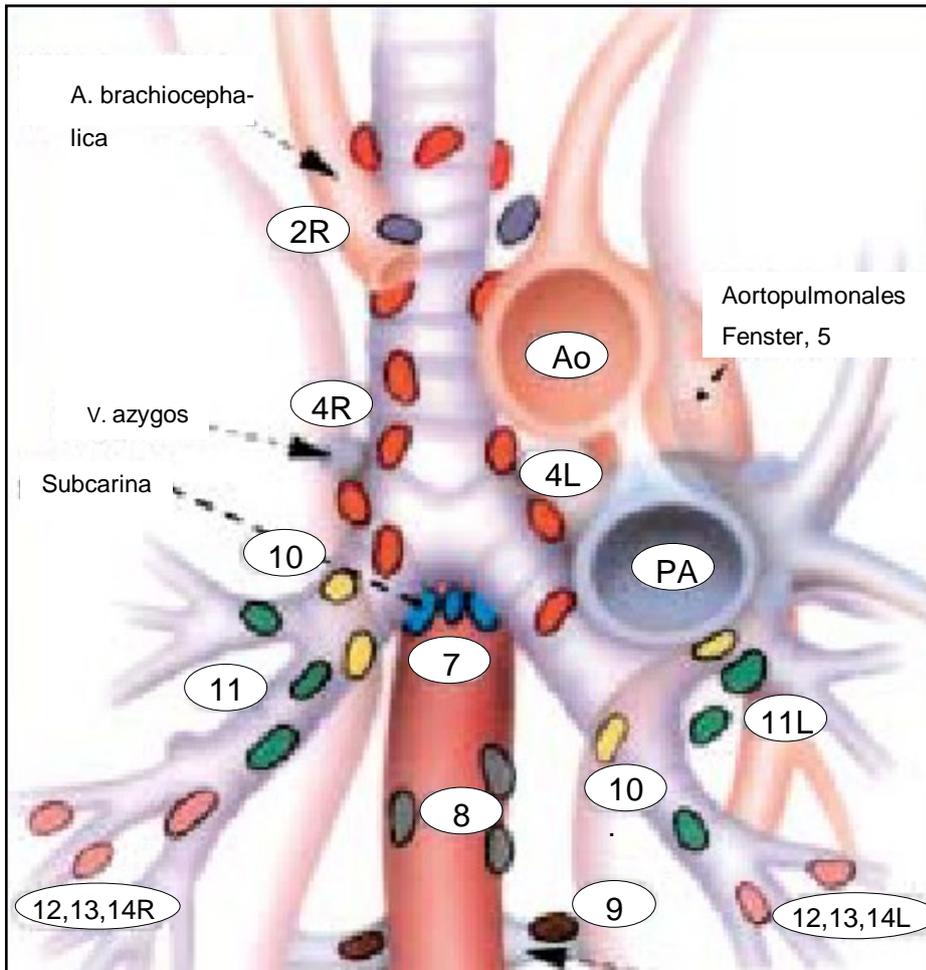


Abb. 4: Lymphknoten Karte des Mediastinums.

Die Lymphknotenstationen sind nach den Kriterien der American Thoracic Society beschriftet (modifiziert nach [130]). Die Zahlen entsprechen dabei den verschiedenen Lymphknotengruppen. Abkürzungen: R rechts, L links, Ao Aorta, PA Pulmonalarterie.

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass die endosonographische Punktion beim Staging von Patienten mit Bronchialkarzinomen und bei der Diagnose mediastinaler Lymphknotenvergrößerungen unklarer Genese eine sichere und genaue Methode ist.

1.4.7 Raumforderungen der Leber, Milz und Nebenniere

Die Rolle der endosonographischen Punktion bei der Diagnose von Lebermetastasen und anderen Raumforderungen der Leber wurde bis jetzt nur in wenigen Studien untersucht [8, 9, 73, 131, 132]. Alle diese Untersuchungen kommen zu dem Schluss, dass die endosonographische Punktion der Leber eine akkurate, wenig invasive und sichere Untersuchungsmethode ist. Wird Malignität nachgewiesen, so hat sie zudem einen signifikanten Einfluss auf die weitere Behandlung des Patienten. Der rechte Leberlappen

kann vom Duodenum, der linke Leberlappen vom proximalen und mittleren Magen aus eingesehen werden. Sie ist vor allem bei kleinen Raumforderungen der Leber, die für eine perkutane Punktion schwer zugänglich sind, hilfreich.

Nguyen et al. berichten, dass mittels CT elf von 14 (79%) der schließlich endosonographisch-punktierten Raumforderungen gar nicht dargestellt werden konnten [73]. Bei Patienten, bei denen während einer aus einem anderen Grund durchgeführten endosonographischen Untersuchung eine Raumforderung im Bereich der Leber auffällt, kann so in einem Schritt ein Staging erfolgen. Die besten Resultate werden erreicht, wenn sowohl Material für die zytologische als auch die histologische Untersuchung gesammelt wird [131].

Der Einsatz der endosonographischen Punktion bei der Diagnose von fokalen Raumforderungen der Milz wird 2003 von Fritscher-Ravens et al. zum ersten Mal in einer größeren Studie mit zwölf Patienten beschrieben [7]. Diese Methode wurde dann eingesetzt, wenn eine zuvor durchgeführte ultraschall- oder CT-gesteuerte Punktion nicht diagnostisch war oder diese Punktionsmethoden aufgrund der Lage der Raumforderung - nahe dem Milzhilus oder peripher gelegen - zu risikoreich waren. Diese Studie zeigt, dass die endosonographische Punktion von Raumforderungen der Milz technisch möglich und sehr sicher ist. Trotz der vielversprechenden Ergebnisse sind weitere Studien notwendig, um die Sicherheit dieser Methode zu bestätigen und die Erfahrungen mit dieser Untersuchungsmethode weiter auszubauen.

In Bezug auf die Indikation, Durchführung und Auswertbarkeit der endosonographischen Punktion von Nebennierenraumforderungen gibt es bis jetzt nur wenige publizierte Daten [17, 133, 134]. Meyer et al. untersuchen 2003 zum ersten Mal einen höheren Prozentsatz an endosonographischen Nebennierenpunktionen qualitativ [135]. Trotz viel versprechender Ergebnisse müssen auch hier weiterführende Studien den Nutzen und die Sicherheit dieser Methode unter Beweis stellen.

1.5 Die therapeutische Endosonographie

1.5.1 Die endosonographische Drainage von Pankreaspseudozysten

Pankreaspseudozysten sind die häufigsten zystischen Strukturen des Pankreas. Sie sind eine lokalisierte Ansammlung Amylase-reicher Flüssigkeit in oder benachbart zur Bauchspeicheldrüse umgeben von einer nicht epithelialisierten Wand [136]. Eine Pseudozyste wird erst dann als solche bezeichnet, wenn eine Flüssigkeitsansammlung länger als vier Wochen besteht. Pankreaspseudozysten entstehen in 16-50% als Folge einer akuten Pankreatitis und in 20-38% als Folge einer chronischen Pankreatitis [137]. Sie können aber auch traumatisch oder idiopathisch entstehen. Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen, die Inzidenz der Pankreaspseudozysten beträgt 1 auf 100.000 Erwachsene pro Jahr [138]. Das mittlere Alter für das Auftreten liegt in der vierten bis fünften Dekade und korreliert eng mit dem Gipfel des Auftretens einer chronischen Pankreatitis.

Der genaue Entstehungsmechanismus einer Pankreaspseudozyste ist bis jetzt noch nicht im Detail geklärt. Jedoch gibt es zwei Theorien: zum einen können Pseudozysten im Rahmen einer akuten Entzündung oder nach einem Trauma entstehen. Nekrosen führen zur Autodigestion des Pankreasgewebes, und dadurch kommt es zu einer Extravasation von Pankreassekret in das Omentum minus, Retroperitoneum oder das Pankreas selbst. Diese Zysten werden als postnekrotische Pseudozysten bezeichnet. Zum anderen kann es durch eine Stenose, z.B. durch eine chronische Entzündung, zu einer Zerstörung des Pankreasganges mit anschließendem Sekretaustritt an dieser Stelle kommen. Diese Zysten werden Retentionszysten genannt. Eine Zerstörung des Pankreasganges, z.B. durch ein Trauma, kann ebenfalls zu einer Pankreaspseudozyste führen [139].

Persistierende Pankreaspseudozysten können zu multiplen Komplikationen führen: Infektion (bis hin zu Abszessen), Kompression des D. hepatocholedochus und des Magen-Darm-Traktes mit begleitendem Gewichtsverlust und postprandialer Übelkeit und Erbrechen als Leitsymptom sind ebenso beschrieben wie Schmerzen aufgrund der lokalen Ausdehnung und Verdrängung anderer Strukturen. Des Weiteren kann eine Ruptur entweder in die Peritonealhöhle mit begleitendem Aszites und reaktivem

Pleuraerguß oder in den angrenzenden Magen-Darm-Trakt mit gleichzeitiger Gefahr der Infektion auftreten.

Nach wie vor ist der Zeitpunkt für ein Drainagemanöver ein viel diskutiertes Thema. In früheren Veröffentlichungen wird die Meinung vertreten, dass Pankreaspseudozysten drainiert werden sollten, die größer als 4-6 cm sind und länger als sechs Wochen bestehen, da ab dieser Größe das spontane Auftreten von Komplikationen steigt und eine spontane Rückbildung nur noch selten beobachtet wird [137]. In einer Studie von Pollock aus dem Jahre 1978 wurde ein Auftreten von Komplikationen in 55% der Fälle beschrieben, in denen eine Pseudozyste nicht behandelt wurde, 11% der Patienten verstarben an diesen Komplikationen [140].

Nichtsdestotrotz scheint diese alte „6 cm-6 Wochen“-Regel ein eher relativer als absoluter Indikator zu sein. Mehrere Studien konnten mittlerweile zeigen, dass auch ein konservatives Vorgehen mit abwartendem Verhalten vertretbar ist [141, 142]. Vitas et al. berichten in einer retrospektiven Studie mit 68 Patienten über 9% ernstere Komplikationen, die jedoch alle während der ersten acht Wochen auftraten [141]. Im Rahmen einer akuten Pankreatitis entstandene Pankreaspseudozysten bedürfen meist dann einer Intervention, wenn sie symptomatisch, groß oder rasch an Größe zunehmend sind. Aufgrund der Schwere ihrer Komplikationen und der geringeren Wahrscheinlichkeit einer spontanen Remission werden Zysten, die als Nebenwirkung einer chronischen Pankreatitis entstehen, meist kurz nach ihrer Diagnose behandelt [143].

Zurzeit stehen drei Drainage-Verfahren für Pankreaspseudozysten zur Verfügung: die perkutane Drainage, die chirurgische Intervention oder endoskopische Verfahren mit oder ohne Einsatz der Endosonographie.

Die externe chirurgische Drainage wurde früher sehr häufig verwendet, hat aber aktuell nur noch sehr wenige Indikationen [143]. Die Rezidivrate ist mit 18% ebenso wie die Mortalitätsrate aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes der meisten auf diesem Weg behandelten Patienten mit 10% sehr hoch [144]. Die interne chirurgische Drainage ist das chirurgische Verfahren der Wahl bei allen reifen, unkomplizierten Pankreaspseudozysten. Eine Zystogastrostomie wird dann durchgeführt, wenn die Zyste der Hinterwand des Magens anliegt und eine Zystoduodenostomie, wenn die Zyste im

Pankreaskopf oder Proc. uncinatus des Pankreas liegt. Eine Zystojejunostomie steht für alle anderen Zysten sowie Zysten größer als 15 mm zur Verfügung [144]. Rückblickend stellten Gumaste und Pitchumoni eine Morbidität von 24% bei einer Mortalität von 5,8% für dieses Verfahren fest [145].

Grundsätzlich werden Drainageverfahren präferiert, da eine Resektion technisch anspruchsvoller ist und mit mehr Verlust der pankreatischen Funktion im Sinne einer sich entwickelnden exokrinen und/oder endokrinen Insuffizienz verbunden ist. In ihrem Rückblick zeigten Gumaste und Pitchumoni in 17 Studien zwischen 1979 und 1992 und 1188 teilnehmenden Patienten eine Morbidität von 34%, eine Mortalität von 8,5% und eine Rezidivrate von 8,5% für dieses Verfahren [145].

Die Mortalitätsrate der chirurgischen Verfahren wurde in den letzten Jahren sukzessive gesenkt. Daten zweier kürzlich veröffentlichter Studien mit 144 eingeschlossenen Patienten zeigen eine Morbiditätsrate von 28%, eine Mortalitätsrate von < 1% und eine Rezidivrate von 6% [146, 147]. Chirurgische Verfahren sind indiziert, wenn präoperativ nicht sicher zwischen einer Pseudozyste, Zyste oder einem zystischen Neoplasma unterschieden werden kann, des weiteren dann, wenn eine Erosion der Milzarterie oder der A. gastroduodenalis zu einer Blutung in die Pseudozyste oder in ihre Wand geführt hat. Zudem sind sie immer dann Verfahren der Wahl, wenn perkutane oder endoskopische Drainagemanöver fehlgeschlagen sind.

Die laparoskopische Pankreaspseudozysten-Drainage befindet sich noch in ihren Anfängen [148]. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurden 14 Patienten auf laparoskopischem Weg drainiert. Zehn der 14 Patienten konnten auf diese Art und Weise suffizient behandelt werden und waren über sechs bis 32 Monate rezidivfrei. Insgesamt erwies sich das laparoskopische Drainageverfahren als gute Alternative, wenn endoskopische oder interventionelle radiologische Verfahren fehlschlügen [148]. Es ist jedoch weniger erfolgreich als offene Verfahren und sollte daher nur in besonderen Fällen zur Anwendung kommen.

Als nicht chirurgische Verfahren stehen seit ca. 1980 die perkutane entweder CT- oder sonographisch-gesteuerte Pankreaspseudozysten-Drainage zur Verfügung [149-152]. Hier unterscheidet man die einfache Aspiration von der prolongierten Drainage. Die

perkutane Aspiration ist aufgrund ihrer erhöhten Rezidivrate von 70% nur als temporäre Maßnahme zu sehen [153]. Die prolongierte, kontinuierliche perkutane Drainage ist mit einer Rezidivrate von 20-25% erfolgreicher. Die Morbidität und Mortalität dieses Drainageverfahrens liegen bei 0-30% bzw. 0-10%. Vorteile dieses Verfahren sind die einfache Technik, die geringe Sedierung des Patienten und die Möglichkeit, mehrere Katheter zu platzieren. Liegen Stenosen im Bereich des Pankreasganges vor, so verbietet sich der perkutane Drainageweg aufgrund des erhöhten Risikos einer permanenten externen Fistel-Bildung (Komplikation in 10-15% der Fälle) [153, 154]. Eine klinisch signifikante Fistelganginfektion wurde dabei in bis zu 48% beobachtet.

Um 1990 gewannen die endoskopischen internen Drainageverfahren zunehmend an Bedeutung. Nachdem bereits 1975 ein erster, jedoch nur für kurze Zeit erfolgreicher endoskopischer Drainageversuch von Rogers et al. [155] beschrieben wurde, berichteten Aranha et al. [156], Khajawa und Goldman [157] und Kozarek et al. [158] zu Anfang der 80er Jahre über weitere, jetzt erfolgreichere erste endoskopische Drainageversuche. Heutzutage hat sich diese Methode mit ca. 600 in der Literatur beschriebenen Fällen als Therapie der Wahl von symptomatischen Pankreaspseudozysten etabliert [144]. Ziel des endoskopischen Verfahrens ist es, entweder die Zyste in das Duodenum (Zy-stoduodenostomie), den Magen (Zystogastrostomie) oder transpapillär durch die Papilla major (Vateri) zu drainieren. Eine transmurale Drainage kann entweder mit oder ohne endosonographische Assistenz oder Steuerung erfolgen.

Eine Kommunikation der Zyste mit dem Pankreasgang ist die Voraussetzung für eine geplante transpapilläre Drainage. Diese ist in ungefähr 60% aller Zysten gegeben und wird deutlich häufiger bei Zysten in Folge einer chronischen als infolge einer akuten Pankreatitis beobachtet [160]. Ernste Komplikationen dieses Verfahrens sind Infektionen und Abszesse im Bereich der Zyste. Neben präventiver Antibiotikagabe ist eine schnelle Stententfernung nach erfolgreicher Rückbildung der Zyste die beste Vorbeugung. In einer Studie mit 117 Patienten wurden 84% erfolgreich mit diesem Verfahren drainiert. Die Rezidivrate betrug 9%, die Morbiditätsrate 12% und die Mortalitätsrate 0%. Die häufigsten Komplikationen, die auftraten, waren eine akute Pankreatitis (5%) und sekundäre Infektionen (2,5%) [161]. In einer weiteren Studie von Lo et al. war die transpapilläre Drainage in 94% der Fälle wirksam, in 85% stellte dieses Verfahren eine

Therapie für die Pankreaspseudozyste dar, die Rezidivrate betrug 15% und die Morbiditätsrate 12% [153].

Bei der transmuralen Drainage ohne endosonographische Unterstützung ist die Zystoduodenostomie der Zystogastrostomie vorzuziehen, da sich erstgenanntes Verfahren als sicherer erwiesen hat und die meisten Zysten aufgrund der anatomischen Lage der Bauchspeicheldrüse eher dem Duodenum anliegen als dem Magen [162]. Blinde Punktionen der Zyste besitzen ein erhöhtes Blutungs- und Perforationsrisiko. Diese beiden Risiken sind neben einer postprozeduralen Pankreatitis, einer Infektion der Pseudozyste und einem Rezidiv auch die häufigsten Komplikationen einer endoskopischen Drainage. Bis 2002 wurden 408 Patienten endoskopisch drainiert, in 90% der Fälle erfolgreich. Die Morbiditätsrate betrug 15% (6% Blutungsrate, 3% Perforationsrate und 6% andere Komplikationen), die Mortalitätsrate 0%, die Rezidivrate lag bei 12% [163]. Insgesamt scheinen endoskopische Drainageverfahren aufgrund dieser Daten eine akzeptable Alternative für chirurgische Verfahren zu sein.

1989 wurde die Endosonographie zum ersten Mal von Cremer et al. als Hilfsmittel bei der endoskopischen Drainage einer Pankreaspseudozysten benutzt [164]. Wiersema et al. führen 1996 die erste vollständig endosonographische Zystenpunktion durch [165]. 1998 gelingt es Vilman, eine Pankreaspseudozyste endosonographisch in einem Schritt zu drainieren [166].

Der Einsatz der Endosonographie hat mehrere Vorteile: der Abstand von Zystenwand zu Darmlumen kann genau bestimmt werden. Distanzen größer als 1 cm gelten als Kontraindikation für endoskopische Drainageverfahren [167]. Endosonographisch kann eine geeignete Punktionsstelle ohne Vorwölbung der Zyste in das Darmlumen identifiziert werden [168]. Umliegende Gefäße und Pseudoaneurysmen können erkannt, nekrotisches Material innerhalb der Pankreaspseudozysten abgebildet werden. Dieses bedingt ein erhöhtes Infektionsrisiko, eine endoskopische Drainage sollte vermieden oder eine nasozystische Sonde als temporäre Zusatzmaßnahme eingelegt werden. Endosonographisch können Pseudozysten von anderen zystischen Raumforderungen differenziert werden. Immerhin 10% aller pankreatischen Zysten sind maligner Genese [113] und in mehreren Publikationen wiesen bis zu einem Drittel aller Patienten mit drainierter Pankreaspseudozyste tatsächlich eine neoplastische Zyste auf [114-116].

Diese Vorteile sollten theoretisch das Risiko von Blutung, Perforation und Infektion vermindern. Obwohl das Blutungsrisiko dank des Einsatzes der Endosonographie tatsächlich geringer geworden ist, ist es nicht obsolet [169].

Bei 99 Patienten, die in 12 Studien endosonographisch-gesteuert punktiert wurden, wurde eine Erfolgsrate von 94%, eine Morbiditätsrate von 1,4% und eine Mortalitätsrate von 0% beobachtet [163].

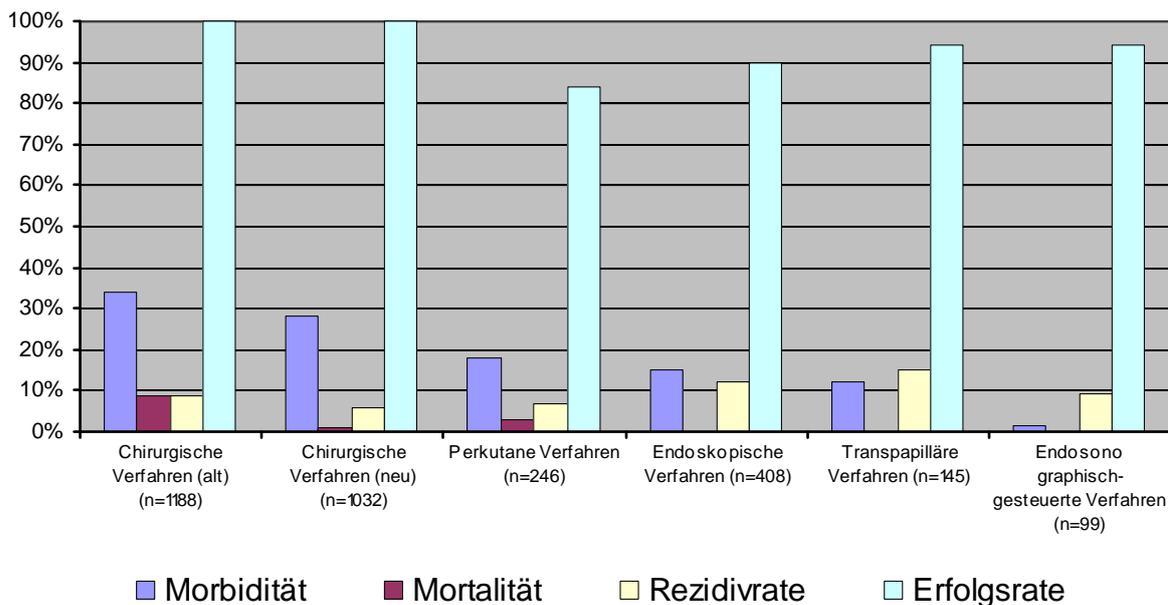


Abb. 5: Vergleich der verschiedenen Verfahren bei der Drainage von Pankreaspseudozysten (modifiziert nach [163]).

Die Durchführung einer Endosonographie wird von vielen Experten als erster Schritt in der Behandlung von Pankreaspseudozysten empfohlen. Liegt die Pankreaspseudozyste im Pankreasschwanzbereich, so sollte zunächst ein transmurales endoskopisches Drainageverfahren durchgeführt werden, da das transpapilläre Verfahren bei diesen Zysten technisch schwer durchführbar ist.

Ist die Zyste im Korpus- oder Kopfbereich des Pankreas lokalisiert, stehen beide endoskopischen Drainageverfahren zur Verfügung. Nach neueren Erkenntnissen sollte zunächst eine ERCP durchgeführt werden. Zeigt sich hier eine Kommunikation der Zyste mit dem Pankreasgang und ist die zu drainierende Zyste klein (gewöhnlich kleiner als 9 cm), so sollte zunächst ein transpapillärer Drainageversuch unternommen werden [167]. Besteht keine Kommunikation zwischen Zyste und Pankreasgang oder hat die transpapilläre Drainage keinen Erfolg, ist eine endosonographische transmurale Punkti-

on der nächste Schritt. Ist diese ebenfalls nicht zielführend, sollte der Patient radiologisch, interventionell oder chirurgisch versorgt werden.

Abb. 6: Algorithmus bei der Drainage von Pankreaspseudozysten (modifiziert nach [163]).

1.5.2 Andere therapeutische Einsatzmöglichkeiten der Endosonographie

Neben der Drainage von Pankreaspseudozysten wurden die Blockade des Plexus coeliacus, die Injektion von Botulinumtoxin bei Patienten mit einer Achalasie oder die Punktion von Aszites und Pleuraergüssen als weitere Einsatzmöglichkeiten der therapeutischen Endosonographie bereits in der Literatur beschrieben [170-172]. Bhutani et al. berichten über den Einsatz der Endosonographie bei der Radiofrequenz Ablation von malignen Raumforderungen sowie über die endosonographisch gesteuerte Injektion von aktivierten T-Lymphozyten oder modifizierten Adenoviren in tumoröse Raumforderungen [173]. Wie erfolgversprechend diese neuen Einsatzmöglichkeiten sind, müssen weitere Studien zeigen.

1.6 Die Grenzen und Nachteile der Endosonographie

Nachteil der endosonographischen Punktion ist eine lange Lernphase der Untersucher. Die Amerikanische Gesellschaft für Gastrointestinale Erkrankungen hat Richtlinien aufgestellt, nach denen ein Untersucher erst dann als kompetent für die endosonographische Untersuchung gilt, wenn er mehr als 150 Untersuchungen mit 75 Feinnadelpunktionen durchgeführt hat [174]. Da die Methode zudem nur in spezialisierten Zentren zur Verfügung steht, können nur wenige Ärzte suffizient ausgebildet werden.

In ca. 10% aller Fälle kann kein diagnostisch auswertbares Material gewonnen werden. Die in der Literatur angegebenen Sensitivitäten und Spezifitäten werden teilweise ohne Einbeziehung dieser Fälle berechnet und die Ergebnisse damit fälschlicherweise verbessert [175]. Es können multiple Fehler bei der Gewinnung von Material auftreten: wird Gewebe aus einer Struktur gesammelt, die benachbart oder hinter einem malignen Tumor gelegen ist (z.B. aus einem Lymphknoten), sollte die Punktion nicht durch den malignen Tumor selbst erfolgen. Eine Kontaminierung des Präparates mit malignen Zellen des primären Tumors wird so vermieden [175].

Die endosonographische Untersuchung mit einer Punktion nimmt generell sehr viel Untersuchungszeit in Anspruch. Die Nadel muss nach jeder Passage gereinigt werden. Sie kann während der ersten oder der nachfolgenden Passagen brechen, was zusätzliche Kosten und eine Verlängerung der Untersuchungszeit zur Folge hat [175].

Wie bei anderen Punktionsmethoden auch werden falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse bei der endosonographischen Punktion beobachtet. Schwartz et al. beschreiben 2002 eine 1,6%ige Rate falsch-positiver Ergebnisse (n=577, drei Fälle) für die endosonographische Punktion. Diese ist mit dem prozentualen Anteil falsch-positiver Ergebnisse bei Punktionen der Schilddrüse (2 bis 8%) und der Mamma (0,2-15,5%) vergleichbar [108]. Der Anteil falsch-positiver Ergebnisse bei Pankreaspunktionen (5,1%) war dabei wesentlich höher - wenn auch nicht statistisch signifikant - als bei anderen Punktionen (0 bis 1,4%). Die Ursache, so schlussfolgern die Autoren, ist in der Regel ein Interpretationsfehler des Zytopathologen [108]. Dieses Ergebnis veranschaulicht noch einmal die Schwierigkeit, zytologisch zwischen einer chronischen Pankreatitis und einem Adenokarzinom zu differenzieren. Die Zellveränderungen, die bei einer

chronischen Pankreatitis auftreten, sind nahezu mit denen identisch, die bei einem Adenokarzinom des Pankreas vorkommen. Aus diesem Grund verzeichneten auch Afify et al. zwei [176] und Hunerbein et al. vier falsch positive Ergebnisse [177].

Öfter wurden jedoch falsch-negative Ergebnisse bei der endosonographischen Punktion beobachtet. Neben Fehlpunktionen ist die Nicht-Erfassung einer Mikrometastasierung von Lymphknoten eine häufige Ursache. Wallace et al. berichten über die ersten Versuche, mit Hilfe einer „real-time“ PCR die Mikrometastasierung von mediastinalen Lymphknoten bei Patienten mit Bronchialkarzinomen aufzudecken. Weitere Studien müssen zeigen, ob es sich hierbei um eine vielversprechende Methode handelt [178].

Meining et al. kommen in ihrer kürzlich veröffentlichten Studie zu dem Ergebnis, dass das verblindete endosonographische Staging von Ösophagus- und Magenkarzinomen auch erfahrener Untersucher mit einer niedrigen Treffsicherheit und einer hohen Schwankungsbreite einhergeht [179]. Obwohl ein solcher Sachverhalt im klinischen Alltag äußerst selten vorkommt, ist diese Studie ein Indiz für die starke Variabilität der Endosonographie vom jeweiligen Untersucher. Ihre Ergebnisse zeigen zudem, in welchem Maß die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit einer modernen Untersuchungstechnik von anderen Informationsquellen beeinflusst wird. Die Autoren fordern daher eine kritische Re-Evaluierung einer jeden neuen Technik nach der Einführungsphase [179].

2 Fragestellung dieser Arbeit

Die Endosonographie hat sich als Routinemethode zur Diagnostik maligner und benigner Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, des Mediastinums und der Abdominalorgane etabliert [12, 15, 17, 71, 180-183]. Aus der präoperativen Routinediagnostik ist sie nicht mehr wegzudenken. Eine wesentliche Bereicherung hat die Methode durch die Einführung der endosonographischen Feinnadelpunktion erfahren, die oft gleichzeitig eine zytologische und histologische Sicherung einer Verdachtsdiagnose ermöglicht. Die Endosonographie hat sich zudem als wichtige Therapie symptomatischer Pankreaspseudozysten etabliert [163, 184-187]. Einschlägige Studien beweisen, dass die diagnostische Aussagekraft der Endosonographie hoch und die Komplikationsrate der therapeutischen Endosonographie gering ist.

Erwiesene Nachteile der Endosonographie sind der hohe Zeitaufwand, die hohe Personalbelastung und die starke Abhängigkeit von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers. Diese Variablen spielen insbesondere dann eine Rolle, wenn - wie in der hiesigen Klinik auch - umfangreiche Ausbildungsfunktionen auf dem Gebiet der Endosonographie wahrgenommen werden müssen und eine im Vergleich zum Untersuchungsaufkommen geringe Personalausstattung besteht.

Inhalt der vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Auswertung der endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktionen zwischen Mai 2001 und Juli 2003 im Hinblick auf Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit. Hierbei werden insgesamt 91 Punktionen ausgewertet. Im zweiten Teil der Arbeit werden die zwischen November 2000 und Juli 2003 durchgeführten endoskopisch-endosonographisch gesteuerten Drainagen von Pankreaspseudozysten unter Berücksichtigung des technischen Erfolges, der aufgetretenen Komplikationen sowie Mortalität und Rezidivrate analysiert.

3 Material und Methoden

3.1 Die diagnostische Endosonographie

Zwischen dem 1. Mai 2001 und dem 31. Juli 2003 unterzogen sich 73 Patienten 91 endosonographischen Feinnadelpunktionen. Eine Endosonographie und eine endosonographische Feinnadelpunktion wurden bei allen Patienten aufgrund einer unklaren Raumforderung oder vergrößerter Lymphknoten im Bereich des Mediastinums und/oder Oberbauchs vorgenommen.

Vor der geplanten Untersuchung wurde von allen Patienten ein Gerinnungsstatus erhoben (Quick, PTT und Thrombozytenzahl), um das Vorliegen von Gerinnungsstörungen auszuschließen. Nachdem die Patienten über die Risiken und möglichen Komplikationen der Untersuchung aufgeklärt wurden und ihr Einverständnis gegeben hatten, wurden alle Untersuchungen in Linksseitenlage und unter Sedierung mit Midazolam und/oder Propofol in individuell titrierter Dosis durchgeführt. Die Überwachung der Kreislauf- und Atemverhältnisse erfolgte mit einem Pulsoxymeter. Eine generalisierte Antibiotikaprophylaxe wurde nicht vorgenommen.

Die Untersuchung selbst wurde jeweils von einem von insgesamt fünf sehr erfahrenen Untersuchern mit mindestens 500 endosonographischen Untersuchungen durchgeführt. Der endosonographischen Feinnadelpunktion gingen in allen Fällen eine Ösophagogastroduodenoskopie und eine Untersuchung mit dem Radialscanner Echoendoskop GF-UM 20 der Firma Olympus voraus. Die endosonographische Feinnadelpunktion wurde mit dem Linearscanner-Echoendoskop GF-UCT 140 der Firma Olympus durchgeführt. Für die Feinnadelpunktion wurde die Nadel MAJ 363 und der Apparat NA 103-1 (ebenfalls von der Firma Olympus) verwendet. Ein Doppler-Ultraschall wurde dann eingesetzt, wenn benachbarte oder im Punktionsweg liegende Gefäße dargestellt werden sollten.

Um Raumforderungen im Bereich des Pankreaskopfes oder des Proc. uncinatus zu punktieren, wurde der Ultraschallumwandler des Gerätes im Bulbus duodeni plaziert. Raumforderungen im Pankreaskorpus, -schwanz, peripankreatische Raumforderungen, Raumforderungen im Bereich der linken Nebenniere oder im Bereich der Leber sowie

abdominelle Lymphknoten oder Raumforderungen wurden transgastral mit Platzierung des Ultraschallwandlers im proximalen Magen punktiert. Mediastinale Raumforderungen und vergrößerte mediastinale Lymphknoten wurden transösophageal punktiert. Bei einer Patientin fand auf dem gleichen Weg die Punktion einer pleuralen Raumforderung statt, bei einem Patienten mit Kardia-Karzinom und Z.n. Ösophagogastrektomie und Magenhochzug erfolgte die Punktion einer mediastinalen Raumforderung zweimalig transgastral durch den Restmagen. In drei Fällen wurde die endosonographische Punktion einer submukösen Raumforderung im Duodenum und in einem Fall die Punktion einer Raumforderung im Bereich der Ösophaguswand durchgeführt.

Während der Prozedur der endosonographischen Punktion wurde die Nadel im Instrumentenkanal des Linearscanner Echoendoskopes vorgeschoben. Um das Gerät dabei nicht zu verletzen, wurde sie von einem flexiblen Metallkatheter umgeben. Der Handgriff des Nadelsystems wurde am Eingang des Arbeitskanals fest verschraubt. Dadurch wurden notwendige Führungsstabilität und Sicherheit für die Prozedur erreicht. In der Nadel befand sich ein Edelstahlmandrin mit runder Spitze, der die Nadel versteifte und das unerwünschte Eindringen von Zellgewebe verhindern sollte. Wenn der Metallkatheter das Ende des Instrumentenkanals erreicht hatte, wurde er noch ungefähr 1 cm aus dem Arbeitskanal herausgeschoben. Dann wurde die Nadel unter endosonographischer real-time-Kontrolle bis kurz vor die zu punktierende Struktur geschoben. Bevor die Nadel diese erreichte, wurde der Mandrin, der sich in der Nadel befand, mehrere Zentimeter zurückgezogen, so dass die scharfe Kante der Nadel frei lag. Die Nadel wurde dann vorsichtig in die zu punktierende Struktur vorgeschoben. Der Mandrin wurde nun komplett entfernt, und durch Aspiration mit einer 5 ml Spritze ein Unterdruck in der Nadel aufgebaut. Nun wurde die Nadel ca. fünf bis zehn Mal in der Struktur vor und zurückbewegt und somit die Nadelspitze mit bioptischem Material gefüllt. Nach Ablassen des Sogs wurde die Nadel in ihre Hülle zurückgezogen und anschließend komplett inklusive umgebendem Metallkatheter entfernt.

Bei den Punktionen in der vorliegenden Arbeit wurden jeweils so viele Nadelpassagen durchgeführt, bis der Untersucher der Meinung war, dass adäquates Material zur zytologischen und gegebenenfalls histologischen Untersuchung gewonnen werden konnte. Im Regelfall war mehr als eine Nadelpassage erforderlich. Das gewonnene Aspirat

wurde mit Hilfe einer luftgefüllten 10 ml-Spritze auf mehrere Objektträger aufgebracht, ausgestrichen und nach Fixierung mit Merckofix[®] Fixationsspray luftgetrocknet.

Alle zytologischen Präparate wurden von dem Zytopathologen Herrn Prof. Böcking und/oder seiner Oberärztin Frau Dr. Pomjanski ausgewertet. Beide waren mit Ausnahme einer Untersuchung während der endosonographischen Punktion nicht anwesend. Zur Klassifikation der Präparate wurden beide Zytopathologen über die Vorgeschichte der Patienten in Kenntnis gesetzt. Die zytologischen Ergebnisse wurden zur Auswertung der Daten in vier Untergruppen unterteilt:

- § Kein Anhalt für Malignität / Unzureichendes Untersuchungsmaterial
- § Diagnose einer gutartigen Raumforderung oder Zyste
- § Hochgradiger Verdacht auf das Vorliegen von Tumorzellen
- § Diagnose eines Karzinoms

Das Untersuchungsmaterial wurde von den Zytopathologen als unzureichend eingestuft, wenn keine ausreichende Anzahl der für die punktierte Struktur charakteristischen Zellen in den Präparaten vorhanden war.

In 36 Fällen wurde während der Untersuchung auch Material für die histologische Auswertung gewonnen und dieses bis zur weiteren Aufarbeitung in Behälter mit einer 10%igen Formaldehyd-Lösung übertragen. Die histologische Aufarbeitung der Präparate erfolgte durch erfahrene Pathologen des Institutes für Pathologie des Universitätsklinikum Düsseldorf. Wenn es erforderlich war, wurden sowohl zytologisch als auch histologisch immunohistochemische Untersuchungsmethoden zur näheren Eingrenzung und Tumorzell-Typisierung eingesetzt.

In vier Fällen wurde Material zur mikrobiologischen Untersuchung gewonnen. Die Aufarbeitung der Proben erfolgte im Institut für Mikrobiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf.

Die nach zyto- bzw. histopathologischer Aufarbeitung der Präparate gestellten Diagnosen wurden - falls möglich - mit den histologischen Diagnosen nach chirurgischer Resektion, Biopsie, wiederholten Punktionen oder Autopsie verglichen. Des Weiteren erfolgte ein klinisches Follow-Up über einen Zeitraum von ein bis 30 Monaten (im Mittel 13 Monate) für die Patienten, die ein negatives Punktionsergebnis aufwiesen. Auch die

Patienten, für die ein positives Ergebnis bei der Feinnadelaspiration, jedoch keine histologische Bestätigung des Ergebnisses durch chirurgische Resektion oder Biopsie vorlag, wurden klinisch über einen Zeitraum von im Mittel acht Monaten (ein bis 31 Monate) nachbeobachtet.

Raumforderungen wurden dann als maligne eingestuft, wenn sich eine Progression zeigte und der klinische Verlauf zudem das Vorliegen einer malignen Erkrankung wahrscheinlich machte. Gutartige Raumforderungen wurden dadurch charakterisiert, dass sie sich im Verlauf spontan zurückbildeten oder keine Größenprogression zeigten, und der klinische Verlauf keine Anhaltspunkte für das Vorliegen einer malignen Erkrankung erbrachte.

Das klinische Follow-Up bestand aus Durchsicht der bis Dezember 2003 vorhandenen Patientenakten der MNR-Klinik und der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikum Düsseldorf. Außerdem erfolgte eine Befragung der Hausärzte mit standardisierten Fragebögen, und - in Einzelfällen - die telefonische Kontaktaufnahme mit den Hausärzten bei weiterhin unklarem klinischen Verlauf der Patienten.

Für die statistische Auswertung dieser Arbeit erfolgte die Berechnung der Sensitivitäten, Spezifitäten, der negativen und positiven Vorhersagewerte sowie der diagnostischen Genauigkeiten nach den allgemein gültigen Formeln. Für die Berechnung der Ergebnisse wurden zytologische und falls vorhanden histologische Untersuchungsbefunde zu einem Ergebnis der endosonographischen Feinnadelpunktion zusammengezogen. Die mit „Kein Anhalt für Malignität“-befundeten Präparate und die nicht-diagnostischen Präparate wurden in einer Untergruppe zusammengefasst, da beide nicht zur Diagnose der punktierten Raumforderung führten. Die Fälle, bei denen zytologisch der hochgradige Verdacht auf das Vorliegen von Tumorzellen gestellt wurde, wurden als positive Fälle in die statistische Analyse dieser Arbeit aufgenommen. Jede der endosonographischen Feinnadelpunktionen wurde als Einzelpunktion gewertet, auch wenn bei einem Patienten in zwei Sitzungen dieselbe Raumforderung doppelt oder bei einem Patienten in einer Sitzung zwei unterschiedliche Strukturen punktiert wurden.

3.2 Die endosonographische Drainage von Pankreaspseudozysten

Zwischen dem 1. November 2000 und dem 31. Juli 2003 erfolgte bei 13 Patienten die endosonographisch-kontrollierte oder endosonographisch-gesteuerte Drainage einer Pankreaspseudozyste.

Die Indikation zum drainierenden Eingriff wurde aufgrund des klinischen Bildes gestellt und gründete nicht auf morphologischen (Größe, Wand, „Reife“, Kommunikation mit dem D. Wirsungianus), ätiopathogenetischen (Entstehung postakut, chronisch, traumatisch oder postoperativ) oder anamnestischen (Alter) Charakteristika der Pseudozysten. Völlegefühl, Erbrechen, Schmerzen, Fieber oder Ikterus waren Gründe zum therapeutischen Eingriff.

Der Punktion ging in der Regel eine sonographische und eine CT-Untersuchung des Abdomens zur Abbildung der Lage, Anzahl und Größe der Pankreaspseudozysten voraus. Eine ERCP zur Aufdeckung einer möglichen Kommunikation der Pseudozyste mit dem Pankreasgang, möglicher Fistelgänge und Leckagen sowie zur Darstellung von Gangobstruktionen sowohl des Pankreas- als auch des Gallenganges wurde ebenfalls vor der geplanten transmuralen Punktion durchgeführt.

Wurde eine endoskopische transmurale Drainage als Therapie der Wahl angesehen, so erfolgte nach Aufklärung des Patienten über mögliche Risiken der Punktion und nach Gabe seines Einverständnisses unmittelbar vor der geplanten Drainage eine endosonographische Untersuchung mit dem Radialscanner Echoendoskop GF-UM 20 der Firma Olympus. Sowohl während dieser Untersuchung als auch während der anschließend durchgeführten Punktion und Drainage erfolgte die kontinuierliche Überwachung der Atem- und Kreislaufverhältnisse mit einem Pulsoxymeter. Zur Sedierung erhielten die Patienten Midazolam und/oder Propofol. Die Untersuchung erfolgte in Linksseitenlage.

Endosonographisch wurden die genaue Lagebeziehung der Zysten zur enteralen Wand, Punktionsdistanz Zyste-Darmwand, das Vorhandensein von interponierten oder in der Zystenwand gelegenen Gefäßen, Septierungen, Verkalkungen, Zelltrümmer und Kalzifikationen innerhalb der Zyste und Gangunregelmäßigkeiten des D. wirsungianus

beurteilt. Ziel war hier vor allem, neoplastische Zysten zu identifizieren. Lagten keine Kontraindikationen vor, so erfolgte eine transmurale Drainage. In der vorliegenden Arbeit wurde aufgrund der Zystenlage in allen 13 Fällen der transgastrale Zugangsweg gewählt.

Vier der dreizehn Patienten wurden mit Hilfe eines endosonographisch-kontrollierten Verfahrens drainiert. Bei diesem Verfahren wurde die Punktionsstelle endosonographisch mit einer Biopsiezange markiert und dann das Echoendoskop gegen ein therapeutisches Duodenoskop ausgetauscht. Nach Punktion der Zyste mit einem Nadelpapillotom oder einem Fistulotom wurde ein Führungsdraht eingelegt und der Zugangsweg durch ein Papillotom oder durch einen Ballonkatheter (8 mm) erweitert. Anschließend erfolgte die Einlage eines 8,5 F-Pigtail-Katheters über den Führungsdraht. In allen Fällen entleerte sich Zystenflüssigkeit über den liegenden Katheter, in zwei Fällen wurde Material für eine zytologische Untersuchung gewonnen.

In acht Fällen erfolgte eine endosonographisch gesteuerte, d.h. unter sonographischer real-time Kontrolle durchgeführte, Drainage der Zyste mit dem Linearscanner Echoendoskop GF-UCT 140 der Firma Olympus. An der endosonographisch bestimmten Stelle wurde dazu mit einem von einem Polyethylenkatheter umgebenen Stahldraht und mit Hilfe von 60 Watt Diathermiestrom (Erbotom) die Zyste punktiert. In vier Fällen wurde Zysteninhalt zur Durchführung einer zytologischen, in zwei Fällen einer bakteriologischen und in einem Fall zur Durchführung einer laborchemischen (Amylase-, Lipase-Gehalt, CEA, Ca 19-9) Untersuchung aspiriert. Nach Injektion von Kontrastmittel zur Verifizierung der korrekten Position wurde ein J-Wire oder ein Zebradraht zur Sicherung des Zugangsweges verwendet. Nach fakultativer Dilatation der Zystogastrostomie durch einen Ballon wurde nun ein 7 F-Doppel-Pigtailkatheter in die Zyste eingelegt. Je nach Zystengröße wurde in fünf Fällen ein zweiter Drainagekatheter der gleichen Größe eingesetzt, in einem Fall erfolgte die endosonographisch gesteuerte Einlage eines 10 F-Drainagekatheter bei einem Patienten mit einer Pankreaskopfpseudozyste.

Zeigten sich wie bei einer Patientin bei der endosonographischen Untersuchung und bei der Aspiration von Zystenflüssigkeit Zelltrümmer oder zähflüssiges Sekret, so erfolgte neben der Einlage von zwei 7 F-Stents die Einlage einer nasozystischen Sonde zur Er-

möglichkeit einer externen Spülbehandlung und zur Vermeidung eines vorzeitigen Drainageverschlusses.

Alle Patienten, die nicht unmittelbar im Anschluss an die endosonographische Drainage einer chirurgischen Intervention bedurften, wurden über einen Zeitraum von im Mittel 19 Monaten (zwischen vier bis 37 Monaten) nachbeobachtet.

Wurde nach initial erfolgreicher Drainage mit Nachweis einer kompletten Zystenrückbildung erneut eine Zyste in dem drainierten Bereich diagnostiziert, so wurde dies als ein Rezidiv der Pankreaspseudozyste eingestuft. Eine während der Drainageprozedur aufgetretene Blutung oder Perforation, eine Infektion der Zyste sowie die Dislokation von eingebrachten Stents wurden als Komplikation des Verfahrens bewertet. Die Punktion wurde als technisch erfolgreich angesehen, wenn eine Zystogastrostomie hergestellt werden konnte.

4 Ergebnisse

4.1 Die diagnostische Endosonographie

4.1.1 Charakteristika der untersuchten Patienten und ihrer zu punktierenden Raumforderungen

Von den 73 Patienten, die mittels endosonographischer Punktion untersucht wurden, waren 51 Männer und 22 Frauen. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 66 Jahre (Alter zwischen 29 und 88 Jahre). Die endosonographischen Punktionen verteilten sich wie folgt:

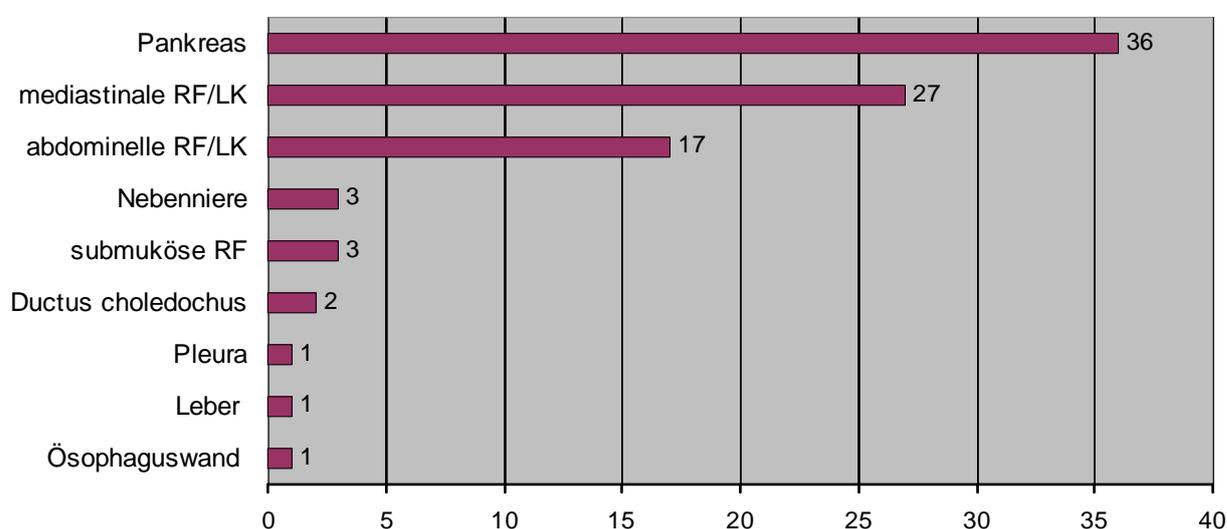


Abb. 7: Lokalisation der endosonographisch-punktierten Raumforderungen

Abkürzungen: RF Raumforderungen, LK Lymphknoten

Bei sieben Patienten lagen an zwei verschiedenen Stellen suspekte Strukturen oder Raumforderungen vor, so dass bei diesen jeweils zwei getrennte endosonographische Punktionen durchgeführt wurden. Bei sechs der Patienten erfolgte die endosonographische Punktion der zwei Strukturen in einer Untersuchung, bei einem Patienten in zwei Untersuchungen. Bei elf Patienten wurde die gleiche Struktur in einer weiteren Untersuchung ein zweites Mal punktiert (viermal Pankreaskopf, einmal Pankreaskopf/-korpus-Übergang, dreimal abdominelle und mediastinale Raumforderungen/Lymphknoten).

Die Größe aller punktierten Raumforderungen lag im Mittel bei 31,6 mm \pm 18 mm (Größe zwischen 7-100 mm). In sechs Fällen konnte keine Raumforderung identifiziert werden, in sieben Fällen wurde keine Größe der Raumforderung angegeben.

25 der Punktionen wurden transösophageal, 30 transgastral und 31 transduodenal durchgeführt. In drei Fällen erfolgte die endosonographische Punktion einer submukösen Raumforderung, in einem Fall wurde eine Raumforderung im Bereich der Ösophaguswand punktiert. Bei einem Patienten mit Kardia-Karzinom und Z.n. Ösophagogastrrektomie und Magenhochzug wurde eine mediastinale Raumforderung zweimal transgastral durch den Restmagen punktiert.

Es wurden ein bis drei Nadelpassagen bei den hier beschriebenen endosonographischen Punktionen durchgeführt, im Mittel sind dies 1,6 Nadelpassagen.

4.1.2 Ergebnisse der diagnostischen Endosonographie

Bei allen 91 endosonographischen Punktionen wurden zytologische Ausstrichpräparate und in 36 Fällen histologisch aufzuarbeitende Präparate gewonnen, so dass insgesamt 127 Präparate zur Auswertung herangezogen werden konnten. In 15 Fällen (17,4%) wurde zytologisch und in zwölf Fällen (32,4%) histologisch nur unzureichendes Untersuchungsmaterial gewonnen. In elf Fällen lag weder zytologisch noch histologisch adäquates Material zur Auswertung vor (12,8%).

Dabei wurde am häufigsten unzureichendes Untersuchungsmaterial bei der Punktion mediastinaler Strukturen (sechsmal, n=27), gefolgt von viermal bei der Punktion abdominaler Strukturen (n=17) gewonnen. Nur bei einer Punktion im Bereich des Pankreas lag nicht-diagnostisches Material vor (n=36).

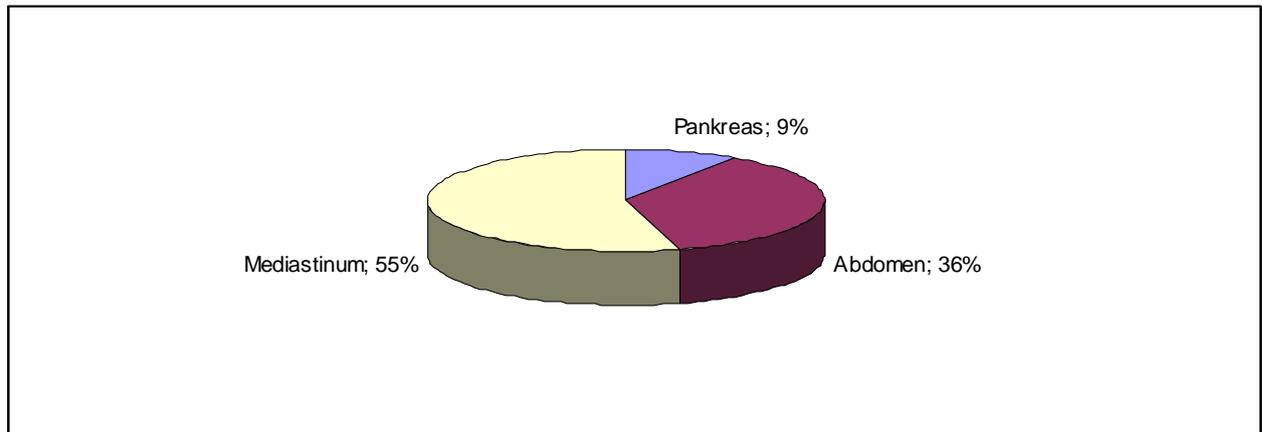


Abb. 8: Verteilung nicht-diagnostischer Ergebnisse hinsichtlich der punktierten Organsysteme

Nur in drei von 59 Fällen, in denen aufgrund der endosonographischen Punktion die richtige Diagnose gestellt wurde, erbrachte die Histologie allein das richtige Ergebnis. In 41 Fällen wurde die richtige Diagnose aufgrund des zytologischen Ergebnisses gestellt, in 15 Fällen aufgrund des zytologischen und histologischen Befundes.

In vier Fällen konnte das Ergebnis der endosonographischen Punktion weder durch ein klinisches Follow-Up noch eine Histologie überprüft werden. In einem Fall verstarb der Patient kurz nach Durchführung der Punktion, eine Obduktion zur Verifizierung des Punktionsergebnisses wurde nicht durchgeführt. In einem Fall konnte kein Follow-Up und in einem weiteren Fall nur ein zu kurzes Follow-Up (sechs Monate) durchgeführt werden. Ein Patient, bei dem sich endosonographisch multiple Leberherde zeigten, wurde endosonographisch in diesem Bereich punktiert. Bei negativem Punktionsergebnis und fehlenden weiteren diagnostischen Möglichkeiten zur Abklärung dieser Herde (keine Darstellung im CT) erhielt der Patient aufgrund von ebenfalls neu aufgetretenen inguinalen Lymphknotenschwellungen bei bekanntem Burkitt-Lymphom eine weitere Chemotherapie. Nach dieser waren die Leberherde endosonographisch nicht mehr nachweisbar. Diese vier Patienten und die an ihnen durchgeführten Punktionen (n=5) wurden bei der Berechnung der Ergebnisse in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

In drei Fällen, in denen sich durch das klinische Follow-Up das Vorliegen einer benignen Erkrankung zeigte, war die gewonnene Zytologie nicht-diagnostisch aufgrund von unzureichendem Untersuchungsmaterial. Histologische Präparate zur Aufarbeitung lagen nicht vor. Auch diese drei Fälle wurden nicht in die statistische Analyse einbezogen. Bei sieben weiteren Untersuchungen lag ebenfalls bei fehlender oder nicht-

diagnostischer Histologie zytologisch nicht-diagnostisches Material vor. In diesen Fällen wurde jedoch letztendlich die Diagnose einer malignen Erkrankung gestellt und die nicht-diagnostischen Ergebnisse als falsch-negative Befunde statistisch erfasst.

Die pathologische Befundung der verbliebenen 75 Präparate führte zu einer definitiven Diagnose. In 43 Fällen wurde das gewonnene Material als benigne und in 32 Fällen als maligne eingestuft.

In 26 von 86 Fällen (31,4%) konnte das Ergebnis der endosonographischen Punktion mit dem Ergebnis einer chirurgischen Resektion oder Biopsie und in einem Fall mit dem einer Autopsie verglichen werden. Dabei konnte neun Mal das für Malignität positive und acht Mal das negative Punktionsergebnis bestätigt werden. In zehn Fällen wurde das negative Ergebnis der Punktion widerlegt und das Vorliegen einer malignen Erkrankung nachgewiesen. In den verbleibenden 60 Fällen erfolgte die Überprüfung des endosonographischen Punktionsergebnisses anhand eines klinischen Follow-Up.

Nur zwei Patienten mit einem positiven Punktionsergebnis wurden mit einem kurativen Therapieansatz operiert. Bei einem Patienten wurde ein Karzinoid des Duodenums operativ entfernt, bei einem zweiten Patienten mit Pankreaskopfkarzinom erfolgte aufgrund des fortgeschrittenen Befundes anstatt der geplanten Pankreatikoduodenotomie nach Whipple eine biliodigestive Anastomose nach Y-Roux. Bei einem dritten Patienten, ebenfalls mit einem Karzinoid des Duodenums, erfolgte eine endoskopische Schlingenabtragung des Befundes. Ein Patient mit potentiell kurativ zu operierendem Pankreaskopfkarzinom lehnte den Eingriff nach ausführlicher Aufklärung ab.

Insgesamt bestätigte sich das für Malignität positive endosonographische Punktionsergebnis in allen 32 Fällen. Ein falsch-positives Ergebnis lag damit nicht vor. Von den 43 negativen Punktionsergebnissen bestätigten sich 27 im weiteren Verlauf. In 16 Fällen wurde aufgrund des endosonographischen Punktionsergebnisses eine falsch-negative Diagnose gestellt, in acht Fällen kam eine falsch-negative Diagnose aufgrund nicht-diagnostischen Untersuchungsmaterials hinzu.

Die Anzahl falsch-negativer Ergebnisse war mit zwölf von 24 Fällen (50%) bei den endosonographischen Punktionen des Pankreas am höchsten, gefolgt von sieben falsch-

negativen Ergebnissen (29,2%) bei der Punktion mediastinaler und fünf falsch-negativen Ergebnissen (20,8%) bei der Punktion abdomineller Strukturen.

Insgesamt wurden 32 richtig-positive, 27 richtig-negative und 24 falsch-negative Diagnosen, acht aufgrund nicht-diagnostischen Untersuchungsmaterials, mit Hilfe der endosonographischen Punktion in dieser Arbeit gestellt.

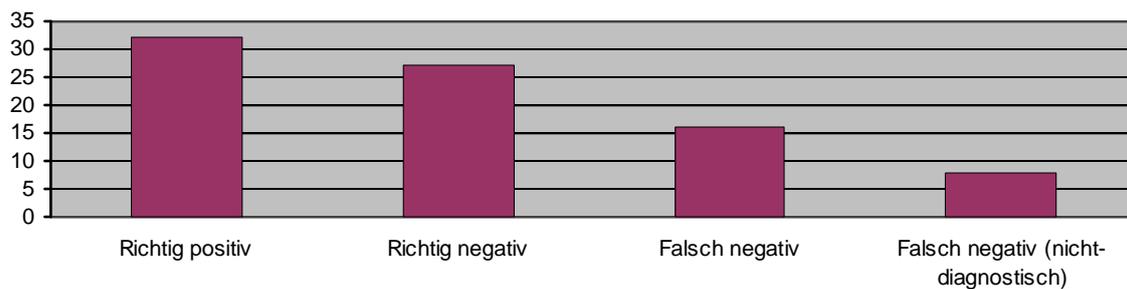


Abb. 9: Ergebnisse der endosonographischen Punktion in der vorliegenden Arbeit

Damit lagen die Sensitivität der endosonographischen Punktion in dieser Arbeit bei 58,2%, die Spezifität bei 100%, der positive und negative Vorhersagewert bei 100% bzw. 47,1%. Die diagnostische Genauigkeit betrug 71,1%.

Bei den 91 endosonographischen Punktionen traten insgesamt fünf Komplikationen auf. In vier Fällen kam es nach der Punktion zu einer kurzen, sich selbst limitierenden Schleimhautblutung und in einem Fall zu einer Duodenalperforation nach Punktion einer Struktur in Projektion auf den D. hepatocholedochus. Die Komplikationsrate der endosonographischen Punktion betrug in dieser Studie unter Einbeziehung auch der leichteren Komplikationen 5,5%, ohne diese 1,1%.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der diagnostischen Endosonographie in dieser Arbeit. Neben einer Gesamtübersicht sind die Punktionsergebnisse für die Organsysteme im einzelnen aufgeführt.

	Gesamt	Pankreas	Mediastinale RF/LK	Abdominelle RF/LK	Nebenniere	submuköse RF
Anzahl FNP	n=91	n=36	n=27	N=17	n=3	N=3
Alter	66(29-88)	69(40-81)	64(37-86)	60(29-78)	67(59-74)	71(66-76)
m/w	51/22	21/10	20/3	7/6	0/3	3/0
Größe in mm	31,6	33	40,4	21	46	18
Anzahl der NP	1,6	1,69	1,54	1,38	2	1
N-d UM in %	12,8	5,6	29,2	29,4	0	0
K.-rate in %	5,5/1,1	2,8/0	0/0	0/0	0	0
Sensitivität in %	58,2	47,8	58,5	28,6	100	100
NVW in %	47,1	50	46,2	61,5	100	100
DG in %	71,1	65,7	69,9	66,7	100	100

Tab. 2: Übersicht der Ergebnisse der diagnostischen Endosonographie in dieser Arbeit.

Abkürzungen: FNP Feinnadelpunktion, N-d UM Nicht-diagnostisches Untersuchungsmaterial, K.-rate Komplikationsrate mit/ohne Einbeziehung der kleineren Komplikationen, NVW Negativer Vorhersagewert, DG Diagnostische Genauigkeit.

Insgesamt wurden die 86 endosonographischen Feinnadelpunktionen von fünf verschiedenen Untersuchern durchgeführt. Der Untersucher A führte dabei mit 68 von 86 nahezu 80% aller Untersuchungen durch. Die folgende Tabelle stellt die Ergebnisse der einzelnen Untersucher bei den endosonographischen Punktionen der Patienten in der vorliegenden Arbeit dar. Bei den Punktionen des erfahrensten Untersuchers A wurden die Punktionen von Mai 2001 bis Juni 2002 denen von Juli 2002 bis Juli 2003 gegenübergestellt, um eine eventuelle Verbesserung der Ergebnisse mit steigender Erfahrung dieses Untersuchers mit der Methode ermitteln zu können. Der Untersucher E wurde in dieser Tabelle nicht aufgeführt. Er führte nur eine Punktion durch, die zu einer falsch-negativen Diagnose führte.

	U. A 5/01-6/02	U. A 7/02-7/03	U. B	U. C	U. D
Anzahl der Punktionen	30	38	6	6	5
N.-d. UM	5 (16,7%)	4 (10,5%)	0	1 (17%)	1 (20%)
Sensitivität in %	56	70	40	33	50
NVW in %	41	74	25	60	Nb
DG in %	67	84	50	67	50

Tab. 3: Ergebnisse der endosonographischen Punktion in Abhängigkeit vom Untersucher.

Erklärung siehe Text. Abkürzungen: U. Untersucher, N.-d. UM Nicht-diagnostisches Untersuchungsmaterial, NVW Negativer Vorhersagewert, DG Diagnostische Genauigkeit, nb nicht berechenbar.

4.1.3 Ergebnisse der endosonographischen Punktion für die verschiedenen Organsysteme

4.1.3.1 Pankreas

Einunddreißig Patienten (21 Männer und zehn Frauen mit einem mittleren Alter von 69 Jahren, 40-81 Jahre) wurden 36 Mal im Bereich des Pankreas endosonographisch punktiert. Bei einem Patienten konnte weder histologisch noch durch klinisches Follow-Up das Punctionsergebnis überprüft werden, so dass er in die Ergebnisdarstellung nicht einbezogen wurde.

Vier Strukturen im Bereich des Pankreaskopfes und eine Struktur im Bereich des Pankreaskorpus/-schwanz-Überganges wurden in verschiedenen Sitzungen zweimal punktiert. Insgesamt erfolgten 25 Punctionen transduodenal (24 Mal Pankreaskopf und einmal Proc. uncinatus) und elf Punctionen transgastral (sechsmal Pankreaskorpus, zweimal Pankreasschwanz und dreimal Pankreaskorpus/-schwanz-Übergang). Der Durchmesser der zu punktierenden Raumforderungen lag im Durchschnitt bei 33 mm \pm 12 mm, in vier Fällen wurde keine Größe der punktierten Struktur angegeben. Im Durchschnitt wurden 1,69 Nadelpassagen (ein bis drei Nadelpassagen) pro Punction durchgeführt. In allen 35 Fällen wurde Material für die zytologische Untersuchung, in zwölf Fällen zudem Material für die histologische Aufarbeitung gewonnen. In zwei Fällen wurde bei einer Punction des Pankreaskopfes und in einem Fall bei einer Punction des Pankreaskorpus/-schwanz-Überganges unzureichendes zytologisches Untersuchungsmaterial gewonnen (5,6%). In sechs Fällen wurde unzureichendes histologisches Untersuchungsmaterial gewonnen (50%).

In 13 von 35 Fällen (37%) erfolgte eine histologische Sicherung der durch die endosonographische Punction gestellten Diagnose. Diese konnte in acht (vier positive und vier negative Befunde) Fällen bestätigt werden. In fünf Fällen wurde die Diagnose revidiert und ein falsch-negatives Ergebnis der Punction verzeichnet. In den restlichen 22 Fällen wurde die Diagnose mit Hilfe eines klinischen Follow-Up über einen Zeitraum von 12,2 Monaten (ein bis 31 Monate) überprüft. In diesem Zeitraum wurden acht richtig-negative und sieben richtig-positive Diagnosen bestätigt. Sieben Diagnosen stellten sich als falsch-negativ heraus.

Insgesamt wurden durch die endosonographische Punktion elf richtig-positive Diagnosen gestellt. In acht Fällen lag eine Adenokarzinom des Pankreas vor. Dieses war in fünf Fällen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits inoperabel (dreimal Leberfiliae, einmal Nachweis eines malignen Pleuraergusses und einmal endosonographischer Nachweis eines Einwachsens des Tumors in den Truncus coeliacus und hochgradiger Verdacht auf eine Peritonealkarzinose). In drei Fällen war der Befund grundsätzlich lokal operabel, bei zwei multimorbiden Patienten wurde jedoch davon abgesehen. Ein Patient lehnte den Eingriff ab.

In zwei Fällen wurde mittels Feinnadelpunktion die Metastase eines Bronchial- und eines Prostatakarzinoms im Bereich des Pankreaskopfes diagnostiziert. Bei einem der Patienten wurde bereits zuvor bronchoskopisch das Vorliegen eines zentralen Bronchialkarzinoms histologisch gesichert, der andere Patient entwickelte bei bekanntem ossär metastasierenden Prostatakarzinom einen schmerzlosen Ikterus. Nachdem die Diagnose durch das endosonographische Punktionsergebnis gestellt worden war, erfolgte eine explorative Laparotomie, in der die Diagnose histologisch bestätigt wurde. Auf eine Resektion wurde verzichtet und eine biliodigestive Anastomose nach Y-Roux angelegt.

Bei einer weiteren Patientin wurde die Diagnose eines muzinösen Zystadenom gestellt. Aufgrund des Alters der Patientin wurde auf eine Resektion verzichtet. Der Befund wird regelmäßig kontrolliert, die Patientin weist weiterhin einen guten Allgemeinzustand auf.

In zwölf Fällen wurde aufgrund des endosonographischen Punktionsergebnisses ein falsch-negatives Ergebnis gestellt, in einem Fall aufgrund nicht-diagnostischen Untersuchungsmaterials. Bei zwei Patienten musste das falsch-negative Ergebnis nach einer zweiten Punktion mit positivem Befund korrigiert werden. In sieben weiteren Fällen zeigte sich im klinischen Nachbeobachtungszeitraum das Vorliegen einer malignen Erkrankung. In drei Fällen erbrachte eine anschließend durchgeführte Histologie den Nachweis von Malignität. Bei sieben Patienten lag ein Adenokarzinom des Pankreas vor. Zytologisch wurden bei allen endosonographischen Punktionen bei diesen Patienten keine Tumorzellen nachgewiesen. Auch bei den zwei Patienten, bei denen sich im Nachhinein die Spätmetastase eines anamnestisch bekannten Nierenzellkarzinoms nachweisen ließ, wurde zytologisch der Verdacht auf eine chronische Pankreatitis gestellt.

Insgesamt wurden bei den 35 Punktionen des Pankreas elf richtig-positive, zwölf richtig-negative und zwölf falsch-negative Diagnosen gestellt. Eine falsch-positive Diagnose kam nicht vor. Damit lagen die Sensitivität der endosonographischen Punktion bei 47,8%, die Spezifität und der positive Vorhersagewert bei 100% und der negative Vorhersagewert bei 50%. Die diagnostische Genauigkeit betrug 65,7%.

Bei den 36 endosonographischen Punktionen des Pankreas trat eine leichte, sich selbst limitierende Schleimhautblutung auf (Komplikationsrate 2,8% bzw. 0,0% ohne Einbeziehung dieser leichten Komplikation).

4.1.3.2 Mediastinale Raumforderungen oder Lymphknoten

Insgesamt wurden 23 Patienten (20 Männer und drei Frauen, mittleres Alter 64 Jahre, zwischen 37-86 Jahren) 27 Mal an Strukturen des Mediastinums endosonographisch punktiert. Bei drei Patienten konnte weder histologisch noch durch das klinische Follow-Up das Punktionsergebnis überprüft werden, so dass sie nicht in die Analyse einbezogen wurden. Ein weiterer Patient, bei dem aufgrund von nicht-diagnostischem Material keine Diagnose durch die endosonographische Punktion gestellt wurde und dessen Erkrankung benigne war, wurde ebenfalls nicht berücksichtigt.

Dreimal wurde in zwei separaten Sitzungen dieselbe Raumforderung eines Patienten, in einem Fall in einer Sitzung sowohl eine mediastinale Raumforderung als auch ein vergrößerter mediastinaler Lymphknoten eines Patienten punktiert. Dabei erfolgte die Punktion in 22 Fällen transösophageal und in zwei Fällen transgastral. Diese zwei transgastralen Punktionen erfolgten bei einem Patienten mit Kardia-Karzinom und Z.n. Ösophagogastrektomie und Magenhochzug. Die punktierten Strukturen waren im Durchschnitt $40,4 \text{ mm} \pm 26,15 \text{ mm}$ (zwischen 7-100 mm) groß. In drei Fällen wurde die Größe der punktierten Struktur nicht angegeben. Im Durchschnitt erfolgten pro Punktion 1,54 Nadelpassagen (zwischen ein bis drei Nadelpassagen). In allen 24 Fällen wurde Material für die zytologische, in 12 Fällen für die histologische Aufarbeitung gewonnen. In sieben Fällen wurde nicht-diagnostisches zytologisches (29,2%), in einem Fall nicht-diagnostisches histologisches Material (8,3%) gewonnen.

In drei von 24 Fällen (12,5%) erfolgte eine histologische Sicherung der Diagnose. Bei zwei Patienten mit einer langjährigen AIDS-Erkrankung und dem Verdacht auf ein Lymphom bei mediastinalen Raumforderungen wurde bei negativer Punktion eine Mediastinoskopie durchgeführt. Bei beiden bestätigte sich das negative Ergebnis der Punktion. In einem der Fälle wurde die Diagnose einer Kryptokokken-Infektion, die bereits histologisch durch die endosonographische Punktion gestellt wurde, bestätigt. Im zweiten Fall wurde zytologisch der Verdacht auf eine granulomatöse Entzündung, wie z.B. eine Tuberkulose, gestellt. Auch diese Diagnose wurde histologisch verifiziert. Unter einer tuberkulostatischen Therapie zeigte sich die mediastinale Raumforderung größenregredient. Die histologische Sicherung des dritten Punktionsergebnisses, das falsch-negativ war, erbrachte die Diagnose einer Lymphknotenmetastase eines Karzinoms im Bereich des linken Lungenunterlappens. Dieses wurde ebenso wie die Lymphknotenmetastase chirurgisch reseziert. Im weiteren Verlauf blieb der Patient rezidivfrei.

In den verbleibenden 21 Fällen wurde die Diagnose der endosonographischen Punktion durch ein klinisches Follow-Up über einen mittleren Zeitraum von 7,2 Monaten (zwischen ein und 24 Monaten) überprüft. In diesem Zeitraum wurden vier richtig-negative und zehn richtig-positive Diagnosen bestätigt. Sieben Diagnosen stellten sich als falsch-negativ heraus, in fünf dieser Fälle wurde aufgrund nicht-diagnostischen Untersuchungsmaterials die falsch-negative Diagnose gestellt. Die neun richtig-positiven Diagnosen umfassten sieben Bronchialkarzinome, zwei mediastinale Lymphknotenmetastasen eines Pankreaskarzinoms und eine Lymphknotenmetastase eines Kardialkarzinoms. In vier Fällen, in denen das Vorliegen eines Bronchialkarzinoms mittels endosonographischer Punktion gesichert wurde, hatte eine zuvor durchgeführte Bronchoskopie keine histologische Sicherung der Verdachtsdiagnose erbracht. Sowohl mehrere endo- und transbronchiale Biopsien als auch mehrfache zytologische Untersuchungen des Bronchialsekrets waren negativ. Bei einem Patienten konnte neben der Sicherung der Diagnose durch Punktion des Primärtumors in der gleichen Sitzung das Vorliegen einer Lymphknotenmetastase zytologisch nachgewiesen werden.

Sieben Diagnosen der endosonographischen Punktion waren falsch negativ. In zwei Fällen (Lymphknotenmetastase eines Kardial- und eines Bronchialkarzinoms) war eine Wiederholungspunktion notwendig, um die richtig-positive Diagnose zu erhalten. Eine 40x70x100 mm große mediastinale Raumforderung eines Patienten wurde ebenfalls

zweimal in separaten Sitzungen punktiert. Zytologisch wurde in beiden Fällen nur unzureichendes Untersuchungsmaterial gewonnen. Das histologische Material, das nur bei der ersten Punktion gewonnen wurde, zeigte ebenfalls keinen Anhalt für Malignität. Letztendlich wurde bei diesem Patienten durch eine Punktion der Leber die Diagnose eines CUP (Cancer of unknown primary)-Syndroms mit mediastinaler und hepatischer Metastasierung gestellt. Der Patient verstarb einen Monat nach der Punktion. In zwei weiteren Fällen wurden mediastinale Lymphknoten mit einem für Malignität negativen Ergebnis endosonographisch punktiert. Bei einem der Patienten lag ein Bronchialkarzinom mit mediastinaler Lymphknotenmetastasierung vor, im zweiten Fall Lymphknotenmetastasen eines Ösophaguskarzinoms. Beide Patienten verstarben innerhalb der klinischen Nachbeobachtungszeit.

Durch die endosonographische Punktion von mediastinalen Strukturen wurde in zehn Fällen eine richtig-positive, in sechs Fällen eine richtig-negative und in sieben Fällen eine falsch-negative Diagnose gestellt. Insgesamt lagen die Sensitivität der endosonographischen Punktion für Strukturen im Bereich des Mediastinums bei 58,8%, die Spezifität und der positive und der negative Vorhersagewert bei 100%, 100% bzw. 46,15%. Die diagnostische Genauigkeit betrug 69,6%, die Komplikationsrate 0%.

4.1.3.3 Abdominelle Raumforderungen oder Lymphknoten

Insgesamt wurden 17 endosonographische Punktionen abdomineller Raumforderungen oder Lymphknoten bei 13 Patienten (sieben Männer und sechs Frauen mit einem mittleren Alter von 60 Jahren, zwischen 29-78 Jahren) durchgeführt. Zwei Patienten, bei denen zytologisch unzureichendes Untersuchungsmaterial vorlag und deren Erkrankung aufgrund des weiteren klinischen Follow-Up als benigne eingestuft wurde, wurden in die Ergebnisberechnung nicht einbezogen.

In drei Fällen wurde eine abdominelle Struktur wiederholt punktiert, in einem Fall zwei abdominelle Strukturen eines Patienten in der gleichen Sitzung. Die Größe der abdominell punktierten Strukturen lag im Mittel bei 21 mm \pm 9,2 mm (zwischen 9-45 mm). Im Durchschnitt wurden 1,38 (zwischen ein bis zwei) Nadelpassagen pro Punktion durchgeführt. In allen 17 Fällen lagen Präparate für die zytologische Untersuchung, in acht Fällen für eine histologische Aufarbeitung vor. Fünf der 17 zytologischen Präparate wa-

ren nicht-diagnostisch (29,4%), ebenso zwei der histologischen (25%). Bei nicht-diagnostischem zytologischen Untersuchungsmaterial wurde in einem Fall allein aufgrund des histologischen Befundes die richtig-negative Diagnose gestellt. In drei Fällen erfolgte die Punktion transduodenal, in 14 Fällen transgastral.

Fünf der durch die endosonographische Punktion gestellten Diagnosen wurden histologisch überprüft (29,4%). In zwei Fällen wurde das positive zytologische Punktionsergebnis bestätigt, in drei Fällen musste die Diagnose korrigiert, und das Ergebnis der Punktion als falsch-negativ bewertet werden.

Bei einer Patientin mit einer paraduodenalen Raumforderung wurde zytologisch die Diagnose einer mesenchymalen, nach weiteren immunohistochemischen Untersuchungen einer neuroektodermalen Raumforderung bei bekannter Neurofibromatose gestellt. Diese Raumforderung wurde operativ entfernt, und es zeigte sich histologisch ein gastrointestinaler Stromatumor (GIST), dessen Verhalten histologisch als nicht mehr sicher benigne eingestuft wurde. Im zweiten Fall wurde die Diagnose einer Peritonealkarzinose bei unklarem Primärtumor durch Einwachsen einer Metastase in das Coecum gesichert. Hier lag bei der zuvor erfolgten endosonographischen Punktion einer paragastralen Raumforderung kein diagnostisch-verwertbares Material vor. Auch bei der endosonographischen Punktion eines perigastral gelegenen, vergrößerten Lymphknotens wurde nur unzureichendes Untersuchungsmaterial gewonnen. Nachdem durch endoskopische Biopsien das Vorliegen von Mikrokarzinoiden des Magens histologisch gesichert werden konnte, erfolgte eine Magenteilresektion nach Billroth I im Verlauf. Bei dieser wurden histologisch Lymphknotenmetastasen des Karzinoids gesichert. Die Diagnose der endosonographischen Punktion war somit falsch-negativ.

In den beiden Fällen, in denen die positive Diagnose der endosonographischen Punktion histologisch bestätigt werden konnte, wurde sowohl das Rezidiv eines Gallenblasenkarzinoms als auch das Rezidiv eines Adenokarzinoms des Magens aufgrund einer abdominalen Lymphknotenmetastase nachgewiesen. Beide Patienten unterzogen sich im weiteren Verlauf einer chirurgischen Intervention.

In den verbleibenden zehn Fällen erfolgte eine Sicherung der Diagnose durch ein klinisches Follow-Up von im Mittel 17 Monaten (zwischen ein und 31 Monaten). In diesem

Zeitraum wurden sechs richtig-negative Diagnosen bestätigt, drei Diagnosen stellten sich als falsch-negativ heraus. Für zwei Patienten, bei denen zunächst aufgrund nicht-diagnostischen Untersuchungsmaterials in der ersten Punktion keine Diagnose gestellt werden konnte, erbrachte eine Wiederholungspunktion das richtig-negative Ergebnis. Die zweifache endosonographische Punktion eines abdominell vergrößerten Lymphknotens bei einem 78jährigen Patienten zeigte zytologisch jeweils nur Zeichen einer Lymphadenitis. Bei dringendem Verdacht auf das Vorliegen eines Lymphoms wurde schließlich zur weiteren Abklärung ein retroperitonealer Lymphknoten CT-gesteuert punktiert. Hier bestätigte sich die Verdachtsdiagnose.

Insgesamt wurden durch die endosonographische Punktion abdomineller Strukturen zwei richtig-positive, acht richtig-negative und fünf falsch-negative Diagnosen gestellt, wobei hier in zwei Fällen nicht-diagnostisches Untersuchungsmaterial vorlag. Damit lagen die Sensitivität der endosonographischen Punktion bei nur 28,6%, die Spezifität und der positive Vorhersagewert bei 100% und der negative Vorhersagewert bei 61,5%. Die diagnostische Genauigkeit betrug 66,7%, die Komplikationsrate 0%.

4.1.3.4 Andere Organe

Bei drei Patienten (drei Frauen, durchschnittliches Alter 67 Jahre, zwischen 59-74 Jahre) erfolgte eine endosonographische Punktion einer Raumforderung im Bereich der linken Nebenniere. In allen drei Fällen wurde die linke Nebenniere transgastral punktiert, es konnte jeweils Material zur zytologischen, in einem Fall auch zur histologischen Untersuchung gewonnen werden. Die mittlere Größe dieser Raumforderungen betrug $46 \text{ mm} \pm 27 \text{ mm}$ (zwischen 27-65 mm), bei einer Raumforderung wurde keine Größenangabe gemacht. Durchschnittlich wurden zwei (ein bis drei) Nadelpassagen pro Raumforderung durchgeführt.

In allen drei Fällen war das zytologische Ergebnis der Punktion richtig-positiv. Bei einer Patientin wurde die Diagnose durch Obduktion gesichert. Hier zeigte sich bei der histologischen Untersuchung ein malignes fibrosierendes Histiozytom. Bei der zweiten Patientin konnte bereits vor der Punktion die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus endoskopisch und histologisch gesichert werden. Die Raumforderung im Bereich der Nebenniere wurde zytologisch als Metastase dieses Karzinoms identifiziert.

Nach der zytologischen Diagnose eines malignen Pleuraergusses bei der dritten Patientin erfolgte im Rahmen der Primärtumorsuche bei unauffälliger Gastro- und Koloskopie eine endosonographische Untersuchung, um vor allem das Pankreas näher beurteilen zu können. Bei dieser Untersuchung zeigte sich als Zufallsbefund eine Raumforderung im Bereich der linken Nebenniere, die punktiert wurde. Auch in diesem Fall ließ sich zytologisch die Metastase eines Adenokarzinoms bestätigen. Alle drei Patienten verstarben innerhalb des klinischen Nachbeobachtungszeitraums von maximal zwölf Monaten.

Bei drei Patienten (drei Männer, durchschnittliches Alter 71 Jahre, zwischen 66-77 Jahren) wurde eine submuköse Raumforderung des Duodenums endosonographisch punktiert. Im Durchschnitt waren diese Raumforderung $18 \text{ mm} \pm 3 \text{ mm}$ (zwischen 15-20 mm) groß, in allen drei Fällen wurde sowohl Material für die zytologische als auch die histologische Untersuchung gewonnen. Jede Raumforderungen wurde genau einmal punktiert. Es konnte jeweils eine richtig-positive Diagnose gestellt werden. Zweimal erfolgte die Exzision des diagnostizierten Karzinoids, in beiden Fällen wurde die Diagnose bestätigt. Der dritte Patient war aufgrund multipler Begleiterkrankungen inoperabel und verstarb zwei Monate nach der Punktion an einer Pneumonie.

Bei zwei Patienten (ein Mann, 79 Jahre und eine Frau, 76 Jahre) erfolgte eine endosonographische Punktion einer Struktur in Projektion auf den D. hepatocholedochus. Eine der beiden Strukturen war 15 mm groß, bei der zweiten Struktur erfolgte keine Größenangabe. Beide Strukturen wurden genau einmal transduodenal punktiert. In beiden Fällen wurde die richtige Diagnose zytologisch gestellt. Die Punktion der 76jährigen Patientin führte zu einer richtig-positiven Diagnose. Zytologisch zeigte sich ein gut differenziertes Adenokarzinom. Das Punktionsergebnis des 79jährigen Patienten war richtig-negativ. Bei ebenfalls in der ERCP nachweisbarer papillennaher Stenose bestand bei ihm die Verdachtsdiagnose eines Gallengangkarzinoms. Während der endosonographischen Punktion kam es zu einer Perforation des Duodenums. Der Patient wurde daraufhin in die chirurgische Klinik verlegt, und der Defekt intraoperativ übernäht. Nach Anlage einer biliodigestive Anastomose erfolgte die histologische Sicherung des benignen Befundes.

In zwei weiteren Fällen erfolgte eine Punktion einer pleuralen Raumforderung und einer Raumforderung im Bereich der Ösophaguswand. Bei einer 61jährigen Patientin wurde

eine pleurale Raumforderung einmal transösophageal punktiert. Hier wurde zytologisch und histologisch die Metastase eines hochdifferenzierten Adenokarzinoms diagnostiziert. Diese Diagnose bestätigte sich durch den weiteren klinischen Verlauf. Bei einem 71jährigen Patienten mit Barrett-Karzinom und Z.n. subtotaler Ösophagoektomie und retromediastinalem Magenhochzug wurde eine erneut aufgetretene Raumforderung im Bereich der Ösophaguswand einmal punktiert. Zytologisch ließ sich ein Rezidiv des bekannten Karzinoms nachweisen. Auch hier bestätigte sich die Diagnose im weiteren Verlauf.

Bei allen zehn in diesem Abschnitt beschriebenen Punktionen wurde diagnostisch-verwertbares Material gewonnen. In allen zehn Fällen bestätigte sich die gestellte Diagnose histologisch oder durch das klinischen Follow-Up.

4.2 Die therapeutische Endosonographie

4.2.1 Charakteristika der Patienten und ihrer drainierten Zysten

Von den 13 Patienten, die endosonographisch-kontrolliert oder -gesteuert drainiert wurden, waren drei Frauen und zehn Männer. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 51 Jahre (zwischen 28 und 79 Jahre).

Die Pankreaspseudozysten entwickelten sich

- § nach einer akuten biliären Pankreatitis (n=3),
- § nach einem akuten Schub einer nutritiv-toxischen Pankreatitis (n=1),
- § als Komplikation einer chronischen äthyltoxischen Pankreatitis (n=5),
- § als Komplikation einer rezidivierenden biliären Pankreatitis (n=1),
- § als Komplikation einer chronisch idiopathischen Pankreatitis (n=2),
- § als Folge einer Flüssigkeitsretention bei Z.n. Pankreaslinksresektion und Splenektomie mit einer Leckage des D. wirsungianus und Ausbildung einer Fistel zwischen diesem und dem ehemaligen Pankreaskorpus/-schwanz-Gebiet (n=1).

Mit Ausnahme zweier Patienten wiesen alle Patienten zum Zeitpunkt der endosonographischen Drainage nur eine Pseudozyste auf. Der Durchmesser der punktierten Zy-

sten lag im Mittel bei 91 mm \pm 43,8 mm (Größe zwischen 40-200 mm). Die drainierten Zysten waren wie folgt lokalisiert:

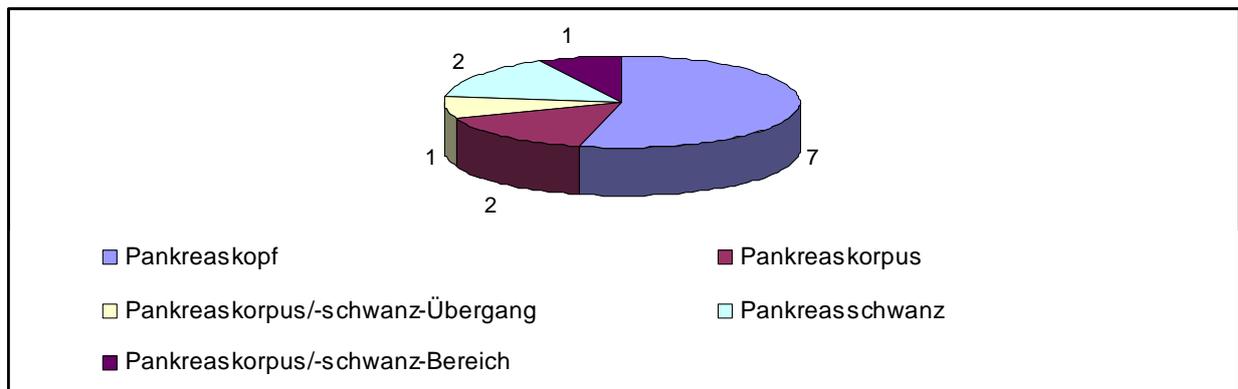


Abb. 10: Lokalisation der drainierten Zysten der Patienten in dieser Arbeit

Bei den neun primär erfolgreich endosonographisch-drainierten Patienten verblieb der Stent im Mittel 50,44 Tage \pm 39,10 Tage (zwischen 4-127 Tage) in situ.

4.2.2 Ergebnisse der endosonographischen Pankreaspseudozysten-Drainage

In allen 13 Fällen wurde eine endoskopische Zystogastrostomie (100%) durchgeführt. In zwölf von 13 Fällen war eine endoskopische Zystogastrostomie technisch möglich (technische Erfolgsrate 92%). In sechs von 13 Fällen (46%) wurde Zystenflüssigkeit zur zytologischen Untersuchung gewonnen. In allen sechs Fällen waren keine Tumorzellen nachweisbar, und das zytologische Bild mit dem Inhalt einer Pankreaspseudozyste vereinbar. In zwei Fällen (15%) erfolgte primär die mikrobiologische Untersuchung der Zystenflüssigkeit. In beiden Fällen wurde ein Erreger identifiziert und der Patient resistenzgerecht antibiotisch behandelt. In beiden Fällen kam es zu einer konservativen Ausheilung der infizierten Pankreaspseudozyste. In einem Fall (8%) wurde der Inhalt der Pankreaspseudozyste auch laborchemisch (Amylase, Lipase, CEA, Ca 19-9) untersucht. Die Befunde zeigten jedoch keinen Anhalt für das Vorliegen einer neoplastischen Zyste.

In allen 13 Fällen erfolgte vor der endosonographischen Punktion und Drainage der Pankreaspseudozyste eine ERCP. In zwölf Fällen wies die Zyste keine Kommunikation mit dem Pankreasgangsystem auf, so dass eine zusätzliche transpapilläre Drainage der Zyste nicht sinnvoll erschien. In einem Fall war nach Pankreaslinksresektion und

Splenektomie eine Leckage im Bereich des D. wirsungianus nachweisbar. Hier entwickelte sich postoperativ eine Fistel zwischen Pankreasgang und ehemaligen Schwanzgebiet des Pankreas. Diese führte zu einer Flüssigkeitsretention in diesem Bereich. In einer Sitzung wurde die Pankreaspseudozyste transmural drainiert und die Leckage mit einem Endocoil verschlossen. Postinterventionell konnte kein Austritt von Kontrastmittel aus dem Pankreasgang mehr nachgewiesen werden.

Von neun primär erfolgreich endosonographisch-drainierten Patienten hatten drei innerhalb des klinischen Nachbeobachtungszeitraumes ein Rezidiv (Rezidivrate 33%). Bei einem Patienten war die Rezidiv-Pseudozyste nur halb so groß wie die ursprünglich drainierte und konnte im weiteren Verlauf konservativ behandelt werden. Ein Patient, dessen Pseudozyste bereits fünf Monate zuvor perkutan drainiert wurde, entwickelte zehn Monate nach der endoskopischen Drainage eine im Vergleich zur ursprünglichen deutlich größer gewordene Pseudozyste (40 mm vs. 80 mm). Aufgrund von erneut einsetzenden Oberbauchbeschwerden erfolgte nun schließlich eine chirurgische Zystogastrostomie mit unkompliziertem postoperativen Verlauf. Ein zweiter Patient entwickelte neun Monate nach der endosonographischen Drainage ein symptomatisches Rezidiv seiner Pankreaspseudozyste und wurde unter Erhaltung des Duodenums in der Chirurgischen Klinik der Heinrich-Heine Universität Pankreaskopf reseziert. Zwei der drei Patienten, bei denen nach der transmuralen Pankreaspseudozysten-Drainage ein Rezidiv auftrat, hatten eine äthyltoxische chronische Pankreatitis, ein Patient eine chronische Pankreatitis unklarer Ätiologie als Grunderkrankung. Alle drei Rezidiv-Pankreaspseudozysten befanden sich im Bereich des Pankreaskopfes.

Für die anderen sechs Patienten war die endosonographisch-kontrollierte (drei von vier, 75%) oder -gesteuerte (drei von neun, 33%) transgastrale Drainage eine kurative Therapie (Erfolgsrate 46%, unter Einbeziehung des nicht symptomatischen Rezidivs 54%).

Die Komplikationsrate betrug bei den drainierten Patienten in der vorliegenden Arbeit 46%. Dabei wurden folgende Komplikationen im einzelnen beobachtet:

- § Schleimhautblutung im Bereich des Magens nach Punktion der Zyste (endoskopische Stillung)
- § Magenperforation nach Dislokation der eingebrachten Drainagekatheter in die freie Bauchhöhle in zwei Fällen (in einem Fall endoskopische Bergung und Clip-

pfung des Defektes, im anderen Fall chirurgische Katheter-Bergung und Zystojejunostomie nach Y-Roux)

- § Einblutung in die Zystenwand nach Punktion der Zyste mit schnell auftretender Schocksymptomatik des Patienten (chirurgische Stillung der Blutung unmittelbar nach der versuchten Drainage, intraoperative Diagnose eines bereits in die Mesenterialwurzel eingewachsenen muzinösen Zystadenokarzinoms)
- § Infektion der Zyste nach primär erfolgreicher Zystogastrostomie in zwei Fällen (chirurgische Zystojejunostomie nach Y-Roux sechs und acht Tage nach der Drainage)

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Patienten, deren Pankreaspseudozyste in der vorliegenden Arbeit endosonographisch drainiert wurde:

Nr.	Alter/ m/w	Genese der Pseudozyste	Lokalisation	Größe in mm	Follow- Up-Zeit	Verlauf
1	79/w	Akute biliäre Pankreatitis	Kopf	80	480d	Asymptomatisch
2	28/m	Chronisch äthyltoxische Pankreatitis	Kopf	Na	270d	Rezidiv nach 9 Monaten, Pankreas-kopfresektion
3	43/m	Chronisch äthyltoxische Pankreatitis	Kauda	80	900d	Asymptomatisch
4	61/m	Chronisch äthyltoxische Pankreatitis	Kopf	60	120d	Rezidiv nach 3 Monaten, konservative Therapie
5	53/m	Akute biliäre Pankreatitis	Kopf	40	300d	Rezidiv nach 10 Monaten, chirurgische Zystogastrostomie
6	46/m	Retentionszyste nach Pankreaslinksresektion	Korpus-/ Kauda	75	300d	Asymptomatisch
7	66/m	Chronische Pankreatitis unklarer Genese	Kauda	80		Einblutung in die Zystenwand, intraoperativ Diagnose eines muzinösen Zystadenokarzinoms
8	40/m	Chronisch idiopathische Pankreatitis	Kopf	72		Nach 3d Zystojejunostomie nach Y-Roux bei Katheter-Dislokation
9	47/m	Chronisch äthyltoxische Pankreatitis	Kopf	100		Nach 6d Zystojejunostomie nach Y-Roux bei Infektion der Zyste
10	57/w	Chronisch äthyltoxische Pankreatitis	Kopf	200	1050d	Asymptomatisch
11	36/m	Chronisch rezidivierende Pankreatitis	Korpus	54	1110d	Asymptomatisch
12	46/w	Akute biliäre Pankreatitis	Korpus-/ Kauda	100	600d	Asymptomatisch
13	62/m	Akute äthyltoxische Pankreatitis	Korpus	147		Nach 8d Zystojejunostomie nach Y-Roux bei Infektion der Zyste

Tab. 4: Zusammenstellung der endosonographisch-drainierten Patienten in dieser Arbeit. Angabe der Follow-Up-Zeit in Tagen. Abkürzungen: na nicht angegeben.

Insgesamt ergaben sich für die endosonographische Drainage von Pankreaspseudozysten folgende Ergebnisse: die technische Erfolgsrate lag bei 92%, d.h., die endosonographische Drainage war bei zwölf von 13 Patienten technisch durchführbar. Nur bei einem Patienten, bei dem es während der Punktion zu einer Einblutung in die Zystenwand kam, konnten endosonographisch keine Katheter in der Zyste platziert werden. Die Komplikationsrate betrug 46%, die Mortalitätsrate 0%. Die Rezidivrate betrug 33% und die Erfolgsrate der endosonographischen Drainage 46% bzw. 54% (inkl. komplikationslosem Rezidiv einer Pankreaspseudozyste).

In sechs von 13 Fällen (46%) wurde als ultima ratio eine chirurgische Pankreaspseudozystendrainage durchgeführt, in vier dieser Fälle (31%) aufgrund aufgetretener Komplikationen (Blutung, Perforation, zweimal Infektion) und in zwei Fällen (15%) aufgrund symptomatischer Rezidive der Pankreaspseudozyste. Vier der sechs Patienten, deren Pseudozyste chirurgisch drainiert wurde, waren postoperativ über einen mittleren Zeitraum von 5,75 Monaten (zwischen drei und neun Monaten) rezidiv- und beschwerdefrei. Für einen Patienten konnte kein Follow-Up durchgeführt werden, ein Patient verstarb drei Monate nach seiner Operation aufgrund eines intraoperativ diagnostizierten muzinösen Pankreaskarzinoms.

5 Diskussion

5.1 Die diagnostische Endosonographie

In der vorliegenden Arbeit wurden alle an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführten endosonographischen Feinnadelpunktionen von Mai 2001 und alle endosonographischen Pankreas-pseudozysten-Drainagen von November 2000 bis zum 31. Juli 2003 retrospektiv ausgewertet. Die diagnostische Genauigkeit der endosonographischen Punktion betrug 71,1%, die Sensitivität und die Spezifität für Malignität 58,2% und 100%. Der positive und negative Vorhersagewert lagen bei 100% bzw. 47,1%. Dabei war die Sensitivität bei Feinnadelaspiraten des Mediastinums, des Pankreas, der Nebenniere und submuköser Raumforderungen deutlich höher als jene bei anderen abdominellen Strukturen. In der vorliegenden Literatur wurden Werte von 79-97% für die diagnostische Genauigkeit und von 73-89% für die Sensitivität dieser Methode beschrieben [12, 17, 188-190].

Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Resultate und die Rate inadäquater Proben von der Erfahrung und der Geschicklichkeit der Untersucher abhängig sind [12, 191]. Harewood et al. verglichen die Ergebnisse der endosonographischen Punktion von Raumforderungen des Pankreas der gleichen Untersucher vor und nach einer intensiven zweimonatigen Trainingsperiode. Die diagnostische Genauigkeit dieser Untersuchungsmethode lag vor der Trainingsperiode bei 33% und stieg nach dieser auf 91% an. In multivariaten Analysen war die Erfahrung der Untersucher die einzige signifikante Variable, die laut Harewood et al. die diagnostische Genauigkeit der endosonographischen Punktion beeinflusst. Die Fehler, die vor der Trainingsperiode gemacht wurden, hatten einen großen Einfluss auf die Materialgewinnung und führten zu einer erhöhten Anzahl nicht-diagnostischer Präparate. Nach der Trainingsperiode war hier ein signifikanter Rückgang zu verzeichnen [192].

Hühnerbein et al. hatten in ihrer 1998 durchgeführten Studie eine hohe Rate von 12% inadäquater Proben [177]. Auch Vilman und Giovannini berichteten 1995 über eine technische Erfolgsrate von nur 84-89% bei der Zytologiegewinnung [17, 193]. Fritscher-Ravens et al. konnten in ihrer 1999 durchgeführten Studie bereits in 95% der Fälle adäquat gesammelte zytologische Präparate verzeichnen [18]. Auch sie schlussfolgern,

dass die Resultate von der Geschicklichkeit und der Erfahrung der Untersucher abhängig sind. In der nicht in ihre Studie einbezogenen Anfangsphase der Endosonographie in ihrer Klinik von 1994 bis 1997 verzeichneten auch sie mehr inadäquates Punktionsmaterial.

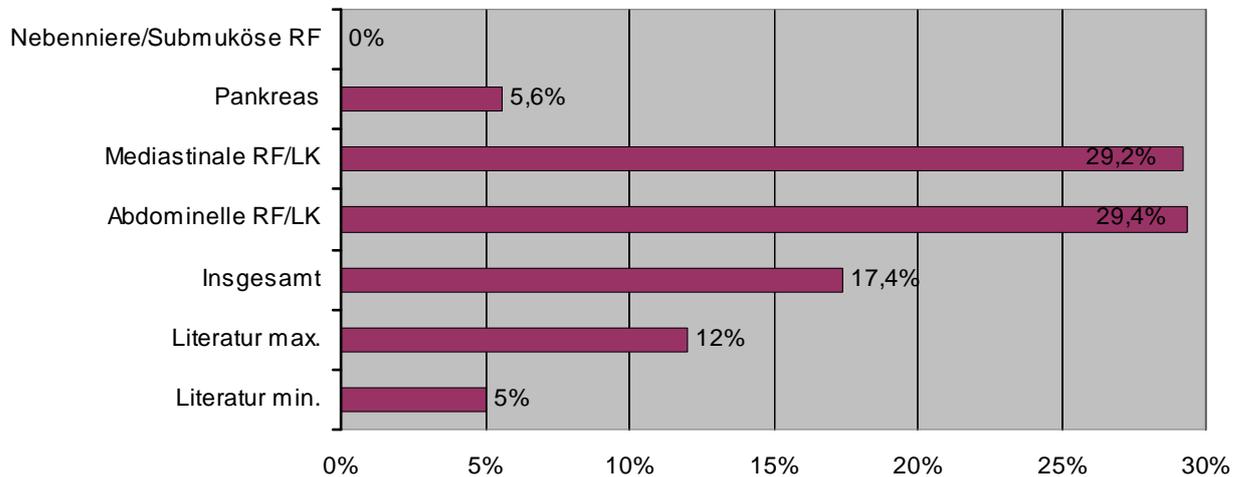


Abb. 11: Nicht-diagnostisches Untersuchungsmaterial bei der endosonographischen Punktion. (Literaturwerte aus [18] und [177]).

Durch die Einführung der Endosonographie 1995 an der hiesigen Klinik waren alle Untersucher, deren Resultate in der vorliegenden Arbeit analysiert wurden, mit der endosonographischen Untersuchung vertraut. Doch obwohl der Einsatz der endosonographischen Punktion in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf tendenziell im Verlauf zugenommen und sich in der klinischen Routine mittlerweile etabliert hat, steht noch nicht jeden Tag eine endosonographische Punktion routinemäßig auf dem Programm, so dass die Erfahrung der einzelnen Untersucher mit dieser Methode teilweise eingeschränkt war.

Der erfahrenste Untersucher führte insgesamt 68 von 85 Untersuchungen (80%) und 72 Feinnadelpunktionen durch. Alle anderen Untersucher kamen auf maximal eine bis sechs Untersuchungen mit der entsprechenden Anzahl an Feinnadelpunktionen. In diesem Zusammenhang ist noch einmal zu erwähnen, dass die Amerikanische Gesellschaft für Gastrointestinale Erkrankungen einen Untersucher erst dann als erfahren einstuft, wenn er 150 endosonographische Untersuchungen mit 75 Feinnadelpunktionen durchgeführt hat [174]. Vergleicht man die endosonographischen Punktionen des erfahrensten Untersuchers von Mai 2001 bis Juni 2002 mit denen von Juli 2002 bis Juli

2003, so zeigt sich, dass mit steigender Erfahrung auch ein Anstieg der diagnostischen Genauigkeit und der Sensitivität der endosonographischen Punktionen und eine Abnahme des nicht-diagnostischen Materials verzeichnet werden konnte.

Ein weiterer Faktor, der die von der Literatur abweichenden Resultate erklären könnte, könnte die fehlende Anwesenheit eines Zytopathologen während der Untersuchung sein. Bereits zwei frühere Studien beweisen, dass die Anwesenheit eines Zytopathologen während der endosonographischen Punktion von Nutzen sein kann. Chang et al. [194] werteten die Ergebnisse zweier Zentren aus. Von allen 17 Patienten, die in Anwesenheit eines Zytopathologen feinnadelpunktiert wurden, wurden diagnostisch verwertbare Proben gewonnen. Im Vergleich dazu konnte bei sechs von 21 Patienten (29%), die ohne Anwesenheit eines Zytopathologen untersucht wurden, kein adäquates Material gewonnen werden, so dass eine erneute Untersuchung notwendig wurde. Ursache dieser unterschiedlichen Ergebnisse ist nach Meinung der Autoren die sofortige Analyse der gewonnenen Präparate durch einen anwesenden Zytopathologen.

Auch Binmoeller et al. führen ihre niedrige diagnostische Rate von 89% auf die Abwesenheit eines Zytopathologen während der endosonographischen Punktion zurück [195]. Erickson et al. schlussfolgern in ihrer 2000 veröffentlichten Studie mit 109 durchgeführten endosonographischen Punktionen, dass die Abwesenheit eines Zytopathologen die Untersuchungszeit verlängert und die Anzahl der Nadelpassagen erhöht. Des Weiteren kommen sie zu dem Schluss, dass ohne anwesenden Zytopathologen die Wahrscheinlichkeit einer definitiven zytologischen Diagnose um 10-15% sinkt [28].

Das Ziel einer von Klapman et al. durchgeführten Studie ist die Überprüfung, ob die Anwesenheit eines Zytopathologen einen direkten Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit der endosonographischen Feinnadelpunktion hat [196]. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Resultate der zuvor durchgeführten Untersuchungen: die Anwesenheit eines Zytopathologen erhöht die Anzahl diagnostisch-verwertbarer Proben. Eine definitive Diagnose, ob ein Patient eine maligne oder benigne Erkrankung hat, kann wesentlich häufiger als in Abwesenheit eines Zytopathologen gestellt werden.

In den beiden bei dieser Studie verglichenen Zentren wurden in Anwesenheit eines Zytopathologen doppelt so viele definitive Diagnosen wie in Abwesenheit eines Zytopatho-

logen gestellt, nur zwei Untersuchungen mussten - im Vergleich zu sechs im anderen Zentrum - wiederholt werden. Die Ursache für die Diskrepanz der Feinnadelpunktions-ergebnisse liegt nach Ansicht der Autoren am ehesten an der Limitierung von falsch-negativen Diagnosen, die am häufigsten durch Materialgewinnungsfehler entstanden. Als häufigster Grund für Materialgewinnungsfehler wurde die Gewinnung von zu wenig und/oder zu spärlichem, nicht interpretierbarem Material angesehen. Wurde das gewonnene Aspirat direkt durch einen anwesenden Zytopathologen ausgewertet, so veranlasste dieser bei spärlichem, diagnostisch nicht verwertbarem Material solange weitere Nadelpassagen durch den Untersucher, bis diagnostisch-verwertbares Material vorlag. Obwohl die mittlere Anzahl der Nadelpassagen in beiden Zentren nicht wesentlich differierte (2,46 vs. 2,26), gab es dennoch einen wesentlichen Unterschied: in Anwesenheit eines Zytopathologen wurden ein bis sieben Nadelpassagen pro Punktion durchgeführt, in Abwesenheit eines Zytopathologen nur zwei bis drei. Hier wurde durch grobe Inspektion entschieden, ob diagnostisch verwertbares Material vorlag.

In Zeiten der Kostenoptimierung und Budgetreduzierung stellt sich die Frage, ob die Anwesenheit eines Zytopathologen während einer endosonographischen Feinnadelpunktion nicht mehr Kosten verursacht, als sie einspart. Nasuti et al. beschäftigten sich bereits 2002 mit dieser Frage [197]. Dazu werteten sie über einen Zeitraum von fünf Jahren 5688 Fälle aus, bei denen ein während der Untersuchung anwesender Zytologe das mittels Feinnadelpunktion gewonnene Material auswertete. Sie erhielten einen Anteil von 0,98% nicht verwertbarer Proben, deren Ursache zu wenig diagnostisch aussagekräftige Zellen waren. Diesen Anteil nicht-diagnostischer Präparate verglichen sie mit einem 20%igen Anteil nicht-diagnostischer Proben, der in mehreren Studien beschrieben wurde, wenn kein Zytologe während der Untersuchung anwesend war [198, 199]. Da die Anwesenheit eines Zytopathologen die Anzahl von Wiederholungsuntersuchungen reduziert, können laut Nasuti et al. pro Jahr ca. \$ 404.000 in der analysierten Institution eingespart werden. Obwohl Klapman et al. keine Wirtschaftlichkeitsanalyse durchführen, kommen sie in ihrer Studie zu dem Schluss, dass die Anwesenheit eines Zytopathologen aufgrund der Reduktion von Wiederholungsuntersuchungen oder weiterer diagnostischer Prozeduren wirtschaftlich ist [196].

Bei den Punktionen in der vorliegenden Arbeit wurde in 15 Fällen (17,4%) unzureichendes zytologisches Untersuchungsmaterial gewonnen. In fünf Fällen war aufgrund unzu-

reichenden Untersuchungsmaterials in der ersten Punktion eine zweite Punktion notwendig, in sieben Fällen wurde aufgrund nicht-diagnostischen Untersuchungsmaterials eine falsch-negative Diagnose gestellt. Aufgrund der vorliegenden Studien und der gewonnenen Erfahrungen ist es sehr wahrscheinlich, dass die Anwesenheit eines Zytopathologen die Ergebnisse der diagnostischen Endosonographie bei den Patienten in der vorliegenden Arbeit verbessert hätte. Zu überdenken ist, ob es zukünftig sinnvoll ist, dieser Strategie zu folgen und die Punktion in Anwesenheit eines Zytopathologen durchzuführen.

Erickson et al. untersuchen in der oben bereits erwähnten Studie zudem die Anzahl von Nadelpassagen, die im Durchschnitt für eine definitive zytologische Diagnosestellung pro punktierter Struktur notwendig sind [28]. Ist ein Zytopathologe anwesend, so kann bei der endosonographischen Feinnadelpunktion mit der von ihm festgesetzten Anzahl an Nadelpassagen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eine Diagnose, die einen hohen Grad an Genauigkeit aufweist, erzielt werden. In Abwesenheit eines Zytopathologen, so schlussfolgern die Autoren aufgrund ihrer Ergebnisse, könne nur die Art der zu punktierenden Struktur die Anzahl der Nadelpassagen vorgeben: fünf bis sechs Nadelpassagen müssen bei Raumforderungen des Pankreas durchgeführt werden, bis mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eine zytologische Diagnose gestellt werden kann. Bei Punktionen von Lymphknoten oder Leberumherden scheinen hingegen zwei bis drei Nadelpassagen ausreichend zu sein. Grundsätzlich bestätigen auch andere Studien, dass bei Punktionen von Lymphknoten zur definitiven zytologischen Diagnosestellung eine geringere Anzahl von Nadelpassagen notwendig sind als z.B. bei Raumforderungen des Pankreas [200].

Überträgt man nun auch diese Ergebnisse auf die vorliegende Arbeit, so ist festzustellen, dass mit durchschnittlich 1,6 Nadelpassagen (zwischen ein und drei Nadelpassagen) pro zu punktierende Struktur in Abwesenheit eines Zytopathologen wahrscheinlich in den meisten Fällen zu wenige Nadelpassagen durchgeführt wurden. Mit durchschnittlich 1,7 durchgeführten Nadelpassagen bei Raumforderungen des Pankreas lag die Anzahl deutlich unter den von Erickson et al. geforderten fünf bis sechs Nadelpassagen. Aufgrund der Aussage der Studien ist zu vermuten, dass eine höhere Anzahl von Nadelpassagen die Ergebnisse der diagnostischen Endosonographie in der vorliegenden Arbeit wahrscheinlich verbessert hätte. Für eine Verbesserung der Ergebnisse scheint

es daher in Zukunft sinnvoll, die Anzahl der Nadelpassagen bei Nicht-Anwesenheit eines Zytopathologen während der endosonographischen Punktion in Abhängigkeit der zu punktierenden Struktur zu erhöhen.

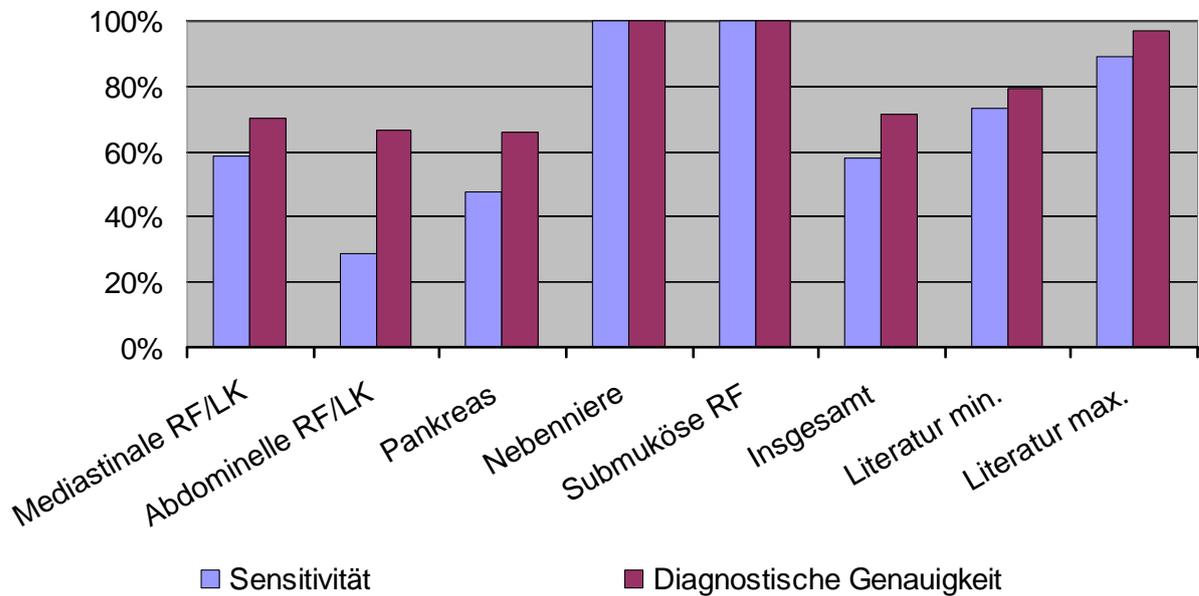


Abb. 12: Sensitivität und diagnostische Genauigkeit der endosonographischen Punktion in dieser Arbeit und der Literatur in % (Werte für die Literatur aus [12] und [18]).

Insgesamt sind damit drei Hauptgründe zu bilanzieren, mit denen eine Verbesserung der Qualität der Ergebnisse der diagnostischen Endosonographie zukünftig zu erreichen ist:

- § Spezialisierung weniger Untersucher auf die endosonographische Feinnadelpunktion und Nutzung individueller Lernkurveneffekte
- § Anwesenheit eines Zytopathologen
- § Erhöhung der durchgeführten Nadelpassagen pro Punktion.

Der Einfluss der Nadelgröße auf die erzielten Ergebnisse kann vernachlässigt werden, da sowohl in den Referenzarbeiten als auch bei den Punktionen in der vorliegenden Arbeit eine Nadel der Größe 22-G verwendet wurde.

5.1.1 Endosonographische Punktion des Pankreas

Das Pankreaskarzinom muss in einem möglichst frühen Stadium entdeckt werden, damit es kurativ reseziert werden kann. Da die Pankreatikoduodenektomie nach Whipple mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden ist, sollten unnötige Operationen, z.B. bei tatsächlich vorliegendem benignen Befund oder bei bereits vorliegender metastasierender Erkrankung, vermieden werden [201].

Insgesamt ist die Endosonographie dem CT und dem MRT bei der Entdeckung von kleinen Raumforderungen des Pankreas überlegen (94% vs. 68% vs. 83%), vor allem, wenn diese kleiner als 3 cm groß sind [202]. Gress et al. beschreiben in ihrer Studie eine diagnostische Genauigkeit von 85% bzw. 72% für die Festsetzung des T- und N-Stadiums bei pankreatischen Raumforderungen für die Endosonographie im Vergleich von 30% bzw. 55% für das CT [203]. In der gleichen Studie zeigen sie, dass auch bezüglich der Resektabilität einer Raumforderung die Endosonographie dem CT überlegen ist (93% vs. 60%). Die Spezifität der Endosonographie ist mit der der Angiographie bei der Festsetzung einer Gefäßinvasion durch einen Pankreastumor vergleichbar [203]. Die Endosonographie ist, wie aus einer Studie von Ahmad et al. 2001 hervorgeht, sogar sensitiver und genauer als die Angiographie (86% vs. 21% und 81% vs. 38%) bei dieser Fragestellung [204].

Die angestrebten Ziele der endosonographischen Punktion von Raumforderungen des Pankreas sind in erster Linie, die Verdachtsdiagnose einer malignen Erkrankung zu erhärten und eine chirurgische Intervention mit Biopsieentnahme durch die Möglichkeit einer alternativen zytologischen oder histologischen Sicherung des Befundes überflüssig zu machen. Durch die präoperative Punktion kann bei vorliegendem unresektablen Befund die Einleitung einer palliativen Chemotherapie ermöglicht werden.

Harewood et al. kommen zu dem Schluss, dass die endosonographische Punktion aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität die Kosten für Patienten mit einem Adenokarzinom des Pankreas minimiert. Sie verweisen darauf, dass dies darauf zurückgeführt werden kann, dass nur die Patienten operiert werden, bei denen tatsächlich ein resektabler Befund vorliegt. Die anderen Patienten können, so die Autoren, ohne weiterfüh-

rende diagnostische Prozeduren bei vorliegender histologischer Diagnose einer stadiengerechten palliativen Therapie zugeführt werden [205].

Insgesamt wurde bei elf Patienten in der vorliegenden Arbeit das Vorliegen einer malignen Erkrankung richtig diagnostiziert. In neun Fällen konnte zytologisch ein Adenokarzinom des Pankreas, in zwei Fällen die Metastase eines anamnestisch bekannten Karzinoms (Bronchial-, Prostatakarzinom) nachgewiesen werden. In sechs Fällen wurde durch das Punktionsergebnis bei nicht mehr resektablem Befund nach zytologischer und/oder histologischer Sicherung eine Chemotherapie eingeleitet. Aufgrund des Nachweises einer Metastase im Bereich des Pankreaskopfes wurde bei einem Patienten mit Bronchialkarzinom ebenfalls eine palliative Chemotherapie begonnen. Bei bereits vorliegenden Knochenmetastasen führte die Diagnose einer Pankreaskopfmetastase eines Prostatakarzinoms bei dem zweiten Patienten zu keiner Änderung der Therapie. Die Punktion einer teils zystischen, teils soliden Raumforderung im Bereich des Pankreaskopfes lieferte zytologisch die richtige Diagnose eines muzinösen Zystadenoms. Aufgrund des fortgeschrittenen Alters der Patientin wurde trotz der hohen malignen Entartungswahrscheinlichkeit auf eine Resektion des Befundes verzichtet. In regelmäßigen Kontrollen zeigte sich bis jetzt keine Größenprogression.

Zwölfmal war das Ergebnis der endosonographischen Punktion falsch-negativ. Hier lag in sieben Fällen ein Adenokarzinom des Pankreas und in zwei Fällen die Spätmetastase eines Nierenzellkarzinoms vor. Diese hohe Zahl falsch-negativer Ergebnisse verdeutlicht die Problematik bei der endosonographischen Punktion des Pankreas. Die Vielfältigkeit der Veränderungen an einer chronisch-entzündlich veränderten Drüse lässt in vielen Fällen kein homogenes Organ mit einer sich klar demarkierenden Raumforderung, sondern bereits vorgeschädigtes Gewebe mit multiplen Inhomogenitäten erkennen. Es ist daher häufig nicht erkennbar, welcher der Herde das mögliche Karzinom repräsentiert. Zudem sind Pankreaskarzinome häufig induriert und für eine gewöhnliche Punktionsnadel schwer zu penetrieren. Das Gewebe ist sowohl bei Vorliegen eines Pankreaskarzinoms als auch bei einer chronischen Pankreatitis sehr bindegewebsreich. Neben Schwierigkeiten bei der Punktion führt dies zu einer erschwerten Beurteilbarkeit der zytologischen Präparate [206].

Die Ergebnisse stellen sich in der Literatur dementsprechend uneinheitlich dar. Während Chang et al. eine Sensitivität von 92% erreichen [181], berichten Giovannini und Seitz über eine Sensitivität von 75% für die diagnostische Endosonographie [12]. Bhutani et al. erreichen sogar nur eine Sensitivität von 64% bei 47 Patienten mit einer Raumforderung des Pankreas [23]. Die Sensitivität beträgt in der vorliegenden Arbeit 47,8%, die diagnostische Genauigkeit 65,7%.

In einer Multizenter Studie, bei der die diagnostische Aussagekraft endosonographischer Punktionen von Raumforderungen des Pankreas untersucht wurde, waren diagnostische Genauigkeit, Sensitivität, Spezifität und die Rate an diagnostisch verwertbaren Proben in den beiden Zentren am höchsten, in denen ein Zytologe die angefertigten Präparate während der Untersuchung interpretierte und gegebenenfalls bei unzureichendem Untersuchungsmaterial weitere Nadelpassagen durchführen ließ [27].

Erickson et al. kommen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass in Abwesenheit eines Zytopathologen mindestens fünf bis sechs Nadelpassagen pro Raumforderung des Pankreas durchgeführt werden müssen, um mit einer hohen Genauigkeit ein Pankreaskarzinom diagnostizieren zu können. Selbst dann, so die Autoren, ist die Rate nicht adäquat gewonnenen Untersuchungsmaterials noch immer um zehn bis 15% höher als in Anwesenheit eines Zytopathologen. Aus diesem Grund kommen sie zu dem Ergebnis, dass grundsätzlich bei allen endosonographischen Punktionen ein Zytologe anwesend sein sollte. Auch dann sollten aber erst nach fünf bis sechs Nadelpassagen, bei denen zytologisch eindeutig pankreatische Zellen ohne Hinweise auf Malignität nachgewiesen werden konnten, die Punktionsversuche eingestellt werden [28]. Zu diesem Schluss kamen Wiersema et al. bereits in ihrer drei Jahre zuvor durchgeführten Studie [22]. Aufgrund der vorliegenden Studien kann angenommen werden, dass sich mit steigender Anzahl durchgeführter Nadelpassagen auch die Wahrscheinlichkeit erhöht, maligne Zellen zytologisch nachzuweisen.

Die diagnostische Endosonographie ist aufgrund der immer wieder vorkommenden falsch-negativen Ergebnisse bei der Punktion von Raumforderungen des Pankreas nicht in der Lage, das Vorliegen von Malignität komplett auszuschließen. Deshalb sollte in Fällen, in denen der hochgradige klinische Verdacht auf Vorliegen eines malignen

Geschehens besteht, alternative Methoden eingesetzt werden, um eine Biopsie zu gewinnen. Bei jungen Patienten sollte sogar trotz erhöhter Morbidität und Mortalität dieser Maßnahme aufgrund der ansonsten sehr schlechten Prognose die operative Freilegung mit offener Biopsie erwogen werden.

5.1.2 Endosonographische Punktion mediastinaler Strukturen

Mediastinale Raumforderungen stellen eine diagnostische Herausforderung dar. Sie liegen anatomisch zum einen an einer großen Anzahl kritischer Strukturen, zum anderen ist der Zugang zu ihnen schwierig. Die Gewinnung einer Biopsie ist jedoch aufgrund der Vielzahl der zugrunde liegenden Ursachen zur Diagnosestellung unumgänglich. Neben Krankheiten in der unmittelbaren Umgebung können auch systemische oder metastasierende Erkrankungen zu einer mediastinalen Lymphknotenvergrößerung führen.

Der Einsatz der endosonographischen Feinnadelpunktion hat sich als beim Staging von Bronchial- und Ösophaguskarzinomen, bei der Diagnose von benignen mediastinalen Veränderungen (wie z.B. der Sarkoidose) und bei der Entdeckung von primären mediastinalen Raumforderungen (wie bronchogenen, paraösophagealen Zysten) als sinnvoll erwiesen [200, 207-208]. Des Weiteren kann sie suffizient die mediastinale Beteiligung auch anderer maligner Erkrankungen nachweisen [209].

Liegt anamnestisch ein Bronchialkarzinom vor oder besteht klinisch der hochgradige Verdacht, so kann eine mediastinale Lymphadenopathie auf eine Metastasierung hinweisen. Bei Patienten mit vorliegenden Lymphknotenmetastasen ist eine chirurgische Therapie des Primärtumors allein nicht kurativ, so dass eine adjuvante Radio-/Chemotherapie eingesetzt werden sollte. Sind kontralaterale Lymphknoten metastatisch befallen, so handelt es sich um ein N3-Stadium; eine chirurgische Resektion ist nicht mehr sinnvoll, eine palliative Radiochemotherapie die Therapie der Wahl.

Aktuell werden in den meisten Kliniken minimal-invasive Techniken wie die CT-gesteuerte Punktion oder die bronchoskopische endo- oder transbronchiale Feinnadelpunktion eingesetzt, um Biopsien des Primärtumors oder vorliegender metastatischer Lymphknoten zu gewinnen. In früheren Studien erreichte die transbronchiale Feinna-

delpunktion eine Sensitivität von 50-91%, eine Spezifität von 96-100% und eine diagnostische Genauigkeit von 78-91% bei der Diagnose metastasierender Bronchialkarzinome [210, 211]. Das CT allein erwies sich in den meisten Studien als relativ unzuverlässiges Staging-Instrument des Mediastinums mit einer Sensitivität von nur 50-70%. Insbesondere Raumforderungen, die kleiner als 1 cm waren, konnten nicht dargestellt werden [212-214]. Die CT-gesteuerte Feinnadelpunktion von mediastinal vergrößerten Lymphknoten erreichte in zwei Studien eine Sensitivität von 88-96% [215, 216].

Obwohl die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in verschiedenen Studien konventionellen bildgebenden Verfahren bei der Darstellung von mediastinalen Lymphknotenmetastasen überlegen sein soll [217, 218], muss festgestellt werden, dass es sich um eine Methode handelt, deren Eingang in die klinische Routine unter Kostengesichtspunkten kritisch gesehen wird. Allen bildgebenden Verfahren gemeinsam ist, dass sie keine histologische Sicherung bieten können.

Die diagnostische Endosonographie ist nicht nur eine Alternative für Patienten, bei denen keine histologische oder zytologische Diagnosesicherung mit herkömmlichen Untersuchungsmethoden erzielt werden konnte [18, 219, 220]. Vielmehr scheint sie auch bei denjenigen Patienten anwendbar, bei denen eine Diagnose bereits gestellt wurde, aber weitere diagnostische Untersuchungen notwendig sind, um das therapeutische Vorgehen stadiengerecht festzulegen [119, 122, 221]. In der vorliegenden Literatur liegt die Sensitivität der diagnostischen Endosonographie bei der Entdeckung mediastinaler Lymphknotenmetastasen zwischen 89-100%. Die Spezifität beträgt ebenfalls nahezu 100%. Falsch-positive Ergebnisse sind bei erfahrenen Zytopathologen so gut wie ausgeschlossen. Insgesamt erreicht die diagnostische Genauigkeit dieser Untersuchungsmethode laut vorliegender Quellen Werte zwischen 94-100% [119-122].

In vielen Studien wird die endosonographische Punktion mit dem CT verglichen. Allen Untersuchungen ist dabei gemeinsam, dass die Ergebnisse des CT signifikant unter denen der diagnostischen Endosonographie (Sensitivität 64-89%, Spezifität 32-54% und diagnostische Genauigkeit 49-79%) liegen [119, 122]. Obwohl die PET dem CT überlegen ist, zeigt eine kürzlich veröffentlichte Studie, dass auch sie der endosonographisch-gesteuerten Punktion unterlegen ist (Sensitivität 88 vs. 73%, Spezifität 100 vs. 83% und diagnostische Genauigkeit 91 vs. 82%). Auch die Kombination aus CT und

PET erreicht nicht die Ergebnisse der endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion (81%, 94% und 88%) [222].

Neben diesen nicht-invasiven Untersuchungsverfahren stehen zur Materialgewinnung suspekter mediastinaler Lymphknoten zusätzlich die invasiven Untersuchungsverfahren der Mediastinoskopie, der video-assistierten Thorakoskopie sowie als ultimative Möglichkeit die Thorakotomie zur Verfügung. Lopes et al. berichten für die zervikale Mediastinoskopie eine Sensitivität von 83% und eine diagnostische Genauigkeit von 97% bei dieser Fragestellung [223]. Subkarinale, paraösophageale und Lymphknoten im Bereich des aortopulmonalen Fensters sind für die Mediastinoskopie nur schwer zugänglich. Die Thorakoskopie kann das untere Mediastinum bis zum Abgang der Hauptbronchien aus der Trachea jedoch nicht das hintere Mediastinum suffizient darstellen. Beide Untersuchungsmethoden sind von den Ergebnissen und damit von der Sensitivität des CT bei der Darstellung suspekter mediastinaler Lymphknoten abhängig. Zudem erfordern sie eine Vollnarkose und - aufgrund ihrer Invasivität - eine stationäre Behandlung des Patienten.

In der vorliegenden Arbeit konnte die diagnostische Endosonographie in vier Fällen die Diagnose eines Bronchialkarzinoms bei zuvor durchgeführter nicht-diagnostischer Bronchoskopie mit endo- und transbronchialen Biopsien sichern. Bei einem Patienten konnte neben der Diagnose eines Bronchialkarzinoms auch die bereits erfolgte Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen und so eine nicht mehr kurative operative Resektion vermieden werden. In zwei weiteren Fällen wurde durch die Punktion eines vergrößerten mediastinalen Lymphknotens das Rezidiv eines bereits anamnestisch bekannten Kardia-Karzinoms nachgewiesen, sowie die Erstdiagnose eines mediastinal metastasierenden Pankreaskarzinoms gestellt.

Siebenmal war das Ergebnis der endosonographischen Feinnadelpunktion von mediastinalen Strukturen falsch-negativ. In fünf dieser Fälle lag zytologisch unzureichendes Untersuchungsmaterial vor. Mit insgesamt sieben nicht-diagnostischen Präparaten ist diese Rate in der vorliegenden Arbeit für alle punktierten Organsysteme am höchsten. Wie bereits oben ausgeführt, hätte die Anwesenheit eines Zytopathologen während der Punktion und/oder eine höhere Anzahl von Nadelpassagen mit hoher Wahrscheinlichkeit dazu geführt, mehr diagnostisch-verwertbares Untersuchungsmaterial zu sammeln.

Bereits Fritscher-Ravens et al. haben gezeigt, dass mittels endosonographischer Punktion nicht nur maligne, sondern auch benigne Erkrankungen, die mit einer mediastinalen Lymphknotenvergrößerung einhergehen, diagnostiziert werden können [224]. In ihrer Studie konnte bei 18 von 19 Patienten die Diagnose einer Sarkoidose gestellt werden, die sich histologisch oder durch ein klinisches Follow-Up in allen Fällen bestätigen ließ. Auch bei den Patienten in der vorliegenden Arbeit gelang es in zwei Fällen, die entzündliche Genese ihrer mediastinalen Raumforderungen durch die diagnostische Endosonographie zu sichern. Beide waren seit vielen Jahren an AIDS erkrankt und zeigten nun im CT neu aufgetretene mediastinale Raumforderungen, die der endosonographischen Punktion zugänglich waren. In beiden Fällen waren zytologisch keine Tumorzellen nachweisbar. Im ersten Fall gelang mit Hilfe des histologisch gewonnenen Materials der Nachweis einer Kryptokokken-Infektion bei anamnestisch bekannter Kryptokokkose. Im zweiten Fall zeigte sich zytologisch das Bild einer granulomatösen Entzündung, wie z.B. bei einer Tuberkulose. Bei hochgradigem Verdacht auf eine maligne Erkrankung wurde bei beiden Patienten zur weiteren Abklärung eine Mediastinoskopie mit Exstirpation eines mediastinalen Lymphknotens durchgeführt. Die histologische Untersuchung der Lymphknoten konnte die gestellte Diagnose in beiden Fällen bestätigen.

Obwohl in der vorliegenden Arbeit mit einer Sensitivität von 58,8% und einer diagnostischen Genauigkeit von 69,6% die Ergebnisse nicht so eindrucksvoll wie die in der Literatur aufgezeigten waren, beweisen sie trotzdem, dass die endosonographische Feinnadelpunktion bei der Evaluation von mediastinalen Raumforderungen und Lymphknoten eine sehr nützliche und hilfreiche Untersuchungsmethode ohne relevante Komplikationen ist (Komplikationsrate 0,0%).

Die diagnostische Endosonographie könnte dementsprechend in Zukunft den Einsatz der invasiveren diagnostischen Prozeduren, wie z.B. der Mediastinoskopie, Thorakoskopie und Thorakotomie, verringern. Zumindest in Fällen, bei denen zytologisch oder auch histologisch Malignität nachgewiesen wird, ist aufgrund der hohen Spezifität und der nahezu ausgeschlossenen falsch-positiven Ergebnisse von dem tatsächlichen Vorliegen einer malignen Erkrankung auszugehen. Wenn das Ergebnis der endosonographischen Punktion negativ ist und klinisch weiterhin der hochgradige Verdacht auf eine maligne Erkrankung besteht, so sollten aufgrund der häufig vorkommenden falsch-negativen Ergebnisse weitere, invasivere diagnostische Möglichkeiten, wie z.B. die Me-

diastinoskopie oder die Thorakoskopie, ausgeschöpft werden, da häufig nur die komplette histologische Untersuchung eines Lymphknotens eine bereits erfolgte Mikrometastasierung nachweisen kann.

Seit kurzem steht zudem der endobronchiale Ultraschall, der während einer Bronchoskopie eingesetzt werden kann, zur Verfügung. Mit Hilfe dieser Untersuchungsmethode können parabronchiale Lymphknoten, mediastinale Tumore und in das Mediastinum einwachsende Bronchialkarzinome dargestellt werden. Der endobronchiale Ultraschall ermöglicht eine genaue und sichere transbronchiale Biopsie und ermöglicht den Zugang zum vorderen Mediastinum [129, 211]. Studien müssen den Stellenwert dieser Methode zeigen.

Catalano et al. demonstrieren den Kostenvorteil der endosonographischen Feinnadelpunktion gegenüber den anderen oben aufgeführten diagnostischen Prozeduren. Nur die CT-gesteuerte Punktion ist von der Durchführung her kostengünstiger [128, 225]. Vergleichbare europäische Studien zu dieser Frage stehen noch aus.

	Aufenthaltsart	Summe aller Kosten
CT-gesteuerte Biopsie	Ambulant	\$ 2005,17
Endosonographische Punktion	Ambulant	\$ 3573,75
Transbronchiale Biopsie	Ambulant	\$ 4076,69
Mediastinoskopie	Stationär (1Tag)	\$ 7013,88
Thorakotomie	Stationär (5Tage)	\$ 35138,88

Tab. 5: Kostenvergleich der zur Diagnose einer mediastinalen Lymphadenopathie eingesetzten Methoden (in Anlehnung an [128], amerikanische Studie mit amerikanischem Kostenprofil).

5.1.3 Endosonographische Punktion abdomineller Strukturen

Die Sensitivität der endosonographischen Punktion abdomineller Strukturen lag bei den Patienten in der vorliegenden Arbeit bei 28,6%, die diagnostische Genauigkeit bei 66,7%. Mit 29,4% war der Anteil an diagnostisch nicht-verwertbarem zytologischen Untersuchungsmaterial der höchste hinsichtlich der untersuchten Organsysteme in dieser Arbeit. Generell ist die endosonographische Feinnadelpunktion vergrößerter Lymphknoten oder anderer Raumforderungen des Abdomens aufgrund der zur Verfügung ste-

henden Doppler-Sonographie ohne Probleme möglich. Auch in der vorliegenden Studie traten keine Komplikationen bei Punktionen in diesem Bereich auf.

Der Bereich um den Truncus coeliacus stellt eine Lymphknoten-Abflussstation für viele intra- und retroperitoneale Organe dar. Von besonderer klinischer Relevanz kann die diagnostische Endosonographie in diesem Bereich bei Vorliegen eines Ösophaguskarzinoms sein. Der Nachweis einer abdominellen Lymphknotenmetastasierung wird als Fernmetastasierung des Ösophaguskarzinoms eingestuft (M1a-Stadium), so dass nur noch eine palliative Therapie in Betracht kommt [86]. Giovannini et al. zeigen, dass die endosonographische Punktion eine hochsensitive (97%) und hochspezifische (100%) Methode bei dieser Fragestellung ist [206]. Das Ergebnis der endosonographischen Punktion verändert in ihrer Studie in 77,5% der Fälle das Staging-Stadium, in 60% der Fälle wird aufgrund dieser Veränderung eine Operation verhindert.

Auch andere Studien kommen zu dem Schluss, dass die endosonographische Punktion vergrößerter Lymphknoten im Bereich des Truncus coeliacus, aber auch paragastraler und peripankreatischer Raumforderungen eine akkurate und sichere Untersuchungsmethode ist. Wiersema et al. beschreiben eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 95% für die endosonographische Punktion abdomineller Lymphknoten bzw. Raumforderungen [22]. Giovannini et al. erhalten für die Punktion abdomineller Strukturen eine Sensitivität von 80% [34]. Fritscher-Ravens et al. weisen bislang die besten Ergebnisse auf. Die von ihnen erreichte Sensitivität liegt bei 100%, bei einem falsch-positiven Ergebnis beträgt die Spezifität nur 67% [219]. In allen drei Studien liegt die Rate an nicht-diagnostischem Untersuchungsmaterial deutlich unter der in der vorliegenden Arbeit (7% vs. 11% vs. 5% vs. 17,4%).

Auch bei der endosonographischen Punktion abdomineller Strukturen hätten die oben aufgeführten Maßnahmen wahrscheinlich zu einer Verbesserung der Ergebnisse in dieser Arbeit geführt. Vor allem hier verspricht der Einsatz des endosonographischen Schussapparates, der ein Ausweichen der zu punktierenden Struktur erschwert, die Rate an diagnostischem Untersuchungsmaterial zu erhöhen [206].

5.1.4 Endosonographische Punktion von Lymphknoten

Die Ergebnisse von Wallace et al., die in ihrer 2001 durchgeführten Studie den Einfluss der Technik der endosonographischen Punktion von Lymphknoten auf den Zellgehalt des gewonnenen Materials untersuchen, sind sowohl für die durchgeführten Punktionen mediastinaler als auch abdomineller Lymphknoten bei den Patienten in dieser Arbeit relevant. Sie kommen zu dem Schluss, dass der Einsatz eines Unterdrucks zwar den Zellgehalt gleichzeitig aber auch den Blutgehalt des aspirierten Materials erhöht. Vermehrtes Blut erschwert eine Interpretation des gewonnenen Materials, so dass letztendlich der Einsatz eines Unterdrucks die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Diagnose nicht erhöht. In ihrer Studie kommen die Autoren zu dem weiteren Schluss, dass diagnostisches Material während der ersten drei Nadelpassagen gesammelt wird [200].

Bei den Patienten in der vorliegenden Arbeit wurde sowohl bei Punktionen mediastinaler als auch abdomineller Lymphknoten ein Unterdruck bei der Materialgewinnung verwendet. In beiden Untergruppen lagen mit 29,2% bzw. 29,4% die höchsten Prozentwerte an nicht-diagnostischem Material vor. Nach den Ergebnissen von Wallace et al. kann der verwendete Unterdruck eine zytologische Beurteilung erschweren und neben den bereits aufgeführten Gründen für die hohe Rate nicht-diagnostischen Untersuchungsmaterials mitverantwortlich sein. Trotz eindeutiger Zahlen in der Studie von Wallace et al. müssen weiterführende prospektive Studien durchgeführt werden, um ihre Aussage zu festigen.

Jhala et al. [226] erhalten für die endosonographische Punktion abdomineller und mediastinaler Lymphknoten eine Sensitivität von 98,5% und eine Spezifität von 100%. Der positive und negative Vorhersagewert liegen bei 100% bzw. 98,8%. Die Autoren schlussfolgern aufgrund dieser Ergebnisse, dass diese Untersuchungsmethode für die Entdeckung von Lymphknotenmetastasen bei Bronchial-, Ösophagus- und Pankreaskarzinomen sehr nützlich ist. Sie geben zu bedenken, dass, obwohl in ihrer Studie kein falsch-positives Ergebnis vorliegt, dieses durchaus vorkommen kann, z.B. wenn die Nadel während der Punktion durch den Tumor in die zu punktierende extraluminale Struktur vorgeschoben wird (z.B. bei einem Ösophaguskarzinom). Falsch-positive Ergebnisse wurden in der vorliegenden Arbeit bei der Punktion abdomineller und mediastinaler Lymphknoten nicht verzeichnet.

Falsch-negative Ergebnisse kommen dagegen häufiger vor. Liegt eine Mikrometastasierung des zu punktierenden Lymphknotens vor, so ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass keins der betroffenen Areale von der Punktionsnadel erfasst wird [227]. Bei der geringen Anzahl durchgeführter Nadelpassagen bei den Punktionen in der vorliegenden Arbeit konnte eine Mikrometastasierung eines Lymphknotens eher übersehen werden als bei einer höheren Anzahl von Nadelpassagen.

5.1.5 Endosonographische Punktion submuköser Raumforderungen

Submuköse Tumore des Gastrointestinaltraktes sind eine diagnostische und therapeutische Herausforderung für den Untersucher. Submuköse Raumforderungen können gewöhnlich nicht durch eine Bürstenzytologie und in den wenigsten Fällen durch eine Zangenbiopsie diagnostiziert werden. Diese bleibt in den meisten Fällen zu oberflächlich, um eine Histologie zu gewinnen. Seitdem die Endosonographie eingeführt wurde, ist die Diagnostik submuköser Tumore zuverlässiger geworden [228].

Die Endosonographie erlaubt die Unterscheidung zwischen einem intramural gelegenen Tumor und einer extramuralen Kompression. Sie ermöglicht es, die Lage, Größe und die Ausdehnung einer submukösen Raumforderung festzulegen. Einige dieser Faktoren können auf die Dignität dieser Raumforderung hinweisen. Die Gewinnung von Material für die histologische Aufarbeitung bleibt jedoch der einzig sichere Weg, um einen malignen submukösen Tumor zu identifizieren [229, 230].

Seit Einführung der endosonographischen Punktion können submuköse Raumforderungen nun direkt punktiert werden. In den wenigen vorliegenden Studien wird ihr Nutzen jedoch teilweise als gering beschrieben. Williams et al. führten acht endosonographische Punktionen submuköser Raumforderungen durch [188]. Dabei erhielten sie in drei Fällen diagnostisch nicht-verwertbares Material, in zwei Fällen wurde eine richtig-positive und ebenfalls in zwei Fällen eine falsch-negative Diagnose gestellt. Trotz einer generell richtig-negativen Diagnose im letzten Fall konnte das gewonnene Material jedoch zu keiner Identifizierung der Raumforderung führen. Insgesamt wurde die diagnostische Genauigkeit der endosonographischen Punktion submuköser Tumore in diesem Artikel mit 50%, die Sensitivität und die Spezifität mit 25% bzw. 38% ausge-

wiesen. Williams et al. stufen die diagnostische Endosonographie aufgrund dieser Ergebnisse als nicht nützlich für die Diagnose submuköser Raumforderungen ein. Chang et al. stellen dagegen keinen Unterschied bei der Gewinnung diagnostischen Untersuchungsmaterials bei extra- und intramuralen Raumforderungen fest. In allen zwölf Fällen erhielten sie bei der Punktion submuköser Raumforderungen diagnostisch-verwertbares Material. Obwohl sie keine Ergebnisse für diese punktierte Untergruppe berechnen, kommen sie zu der Schlussfolgerung, dass die endosonographische Feinnadelpunktion mit einer hohen Genauigkeit submuköse Raumforderungen des oberen Gastrointestinaltraktes diagnostizieren kann [180].

Auch bei den Patienten in der vorliegenden Arbeit konnten gute Ergebnisse mit der endosonographischen Punktion von drei submukösen Raumforderungen erzielt werden. Außer einer kurzen, sich selbst limitierenden Schleimhautblutung traten keine Komplikationen auf. Sowohl die diagnostische Genauigkeit als auch die Sensitivität der endosonographischen Punktion submuköser Raumforderungen betragen 100% und legen damit die Schlussfolgerung nahe, dass diese Methode in Einzelfällen durchaus bei der Diagnose submuköser Raumforderungen hilfreich sein kann.

Bei den Patienten in der vorliegenden Arbeit wurde in einem Fall eine Raumforderung im Bereich der Ösophaguswand punktiert. Auch bei dieser Punktion konnte diagnostisch-verwertbares Material gewonnen werden. Bei anamnestisch bekanntem Adenokarzinom des Ösophagus und Z.n. subtotaler Ösophagektomie und retromediastinalem Magenhochzug konnte zytologisch ein Rezidiv desselben nachgewiesen werden. Endoskopisch lag hier lediglich eine Anastomosenstenose vor. Mehrere Biopsien in diesem Bereich zeigten zuvor keinen Anhalt für Malignität. Aufgrund des Befundes erhielt der Patient eine palliative Radio-/ Chemotherapie. Auch diese Punktion verlief komplikationslos.

5.1.6 Endosonographische Punktion hepatischer Raumforderungen

Das MRT, das CT und der perkutane Ultraschall werden in der Regel zur Entdeckung hepatischer Raumforderungen und anschließend zur Steuerung der Feinnadelpunktion eingesetzt [231, 232]. Verschiedene Studien haben sich bis jetzt mit dem Einsatz der

Endosonographie bei der Diagnose hepatischer Raumforderungen beschäftigt. So zeigen Nguyen et al., dass mittels Endosonographie Raumforderungen in der Leber dargestellt werden, die mittels CT nicht entdeckt werden können [73]. In einer weiteren, größeren Studie verbessert die endosonographische Punktion die diagnostische Genauigkeit in 89% der Fälle, in denen eine zuvor erfolgte perkutane Punktion nicht diagnostisch war [9]. In einer weiteren Studie wird durch die endosonographische Punktion ein hepatozelluläres Karzinom in einem Frühstadium diagnostiziert, so dass es kurativ reseziert werden kann [233]. Studien, in denen das MRT der Endosonographie gegenübergestellt wird, liegen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung nicht vor.

All diese Studien zeigen, dass die endosonographische Punktion in Zukunft eine bedeutende Rolle bei der Diagnosestellung von primären und sekundären Raumforderungen der Leber einnehmen könnte. Nguyen et al. sehen die Nützlichkeit der diagnostischen Endosonographie darin, dass die Diagnose einer malignen Erkrankung gesichert, das Staging präzisiert, eine chirurgische Intervention aufgrund eines Metastasennachweises vermieden, und damit Kosten eingespart werden können [73]. Nachteil der Endosonographie ist jedoch, dass nicht alle Segmente der Leber dargestellt werden können. Die Segmente 4a, 6, 7 und 8 können aufgrund ihrer Entfernung vom Gastrointestinaltrakt nicht eingesehen werden.

Bei den Patienten in der vorliegenden Arbeit wurde nur eine endosonographische Punktion der Leber durchgeführt. Diese Punktion wurde in der Ergebnisdarstellung jedoch nicht berücksichtigt, da eine Überprüfung des Punktionsergebnisses nicht erfolgen konnte. Grund dafür war, dass die endosonographisch nachgewiesenen Leberherde im CT nicht dargestellt werden konnten. Bei negativem Punktionsergebnis jedoch klinisch hochgradigem Verdacht auf ein Rezidiv des bekannten Burkitt-Lymphoms im Bereich der Leber bei seit Jahren bekannter AIDS-Erkrankung wurden keine weiteren diagnostischen Mittel wie z.B. das MRT eingesetzt, um die Dignität dieses Befundes abzuklären. Bei ebenfalls progredienten inguinalen Lymphknotenschwellungen erhielt der Patient eine weitere Chemotherapie nach bereits sechs durchgeführten Zyklen nach dem CHOP-Schema. Im Anschluss an diese waren die Leberherde endosonographisch nicht mehr nachweisbar. Dieser Fall weist tendenziell in dieselbe Richtung wie die in kontrollierten Studien gewonnenen Erkenntnisse. Die Endosonographie ist deutlich sensitiver als das CT bei der Darstellung von kleinen Leberherden [9]. In der vorlie-

genden Arbeit war der endosonographisch entdeckte Herd 20 mm groß. Nguyen et al. fordern aufgrund dieser Tatsache in ihrer Studie, dass Patienten, die Lebermetastasen haben könnten, noch vor dem CT eine endosonographische Untersuchung erhalten sollten [73].

5.1.7 Endosonographische Punktion von Raumforderungen in Projektion auf den D. hepatocholedochus

Die Endosonographie ist eine brauchbare Alternative zur ERCP und wird zunehmend für Studien der Gallenwege und der Gallenblase eingesetzt. Erickson und Garza kommen zu dem Ergebnis, dass 50% der ERCP-Untersuchungen eingespart werden können, wenn man die diagnostische Endosonographie als erste Untersuchungsmethode bei einem Verschlussikterus unklarer Genese einsetzt [75]. Andere Studien zeigen, dass bei nicht diagnostischer ERCP-gesteuerter Bürstenzytologie die endosonographische Punktion Informationen liefern kann, die zu einer definitiven Diagnose einer malignen Erkrankung führen [234].

Bei den Patienten in der vorliegenden Arbeit wurden zwei endosonographische Punktionen von Strukturen in Projektion auf den D. hepatocholedochus durchgeführt. In beiden Fällen wurde aufgrund des Punktionsergebnisses die richtige Diagnose gestellt. Bei einer Patientin ließen sich sicher Tumorzellen nachweisen. Bei zytologisch vorliegenden schleimbildenden Zellen eines Adenokarzinoms konnte so die Verdachtsdiagnose eines cholangiozellulären Karzinoms bestätigt werden. Hier war eine zuvor durchgeführte ERCP mit multiplen Biopsien und einer Bürstenzytologie im Bereich des D. hepatocholedochus ohne Anhalt für Malignität geblieben. Bei endosonographisch nachweisbaren suspekten Lymphknotenvergrößerungen in der Umgebung wurde von einer operativen Sanierung des Befundes abgesehen. Bei dem zweiten Patienten zeigte sich zytologisch kein Anhalt für Malignität. Bei dieser Punktion kam es jedoch zu der schwersten Komplikation bei den Punktionen in der vorliegenden Arbeit. Nach der Untersuchung wurde eine Perforation des Duodenums festgestellt, und der Patient daraufhin zur operativen Sanierung in die Chirurgische Klinik verlegt. Intraoperativ erfolgte eine Übernähung des entstandenen Defektes und nach histologischer Sicherung des benignen Befundes die Anlage einer biliodigestiven Anastomose nach Y-Roux.

Da in der Literatur bis jetzt nur einige wenige endosonographische Punktionen von Strukturen in Projektion auf den D. hepatocholedochus beschrieben wurden [234], kann noch nicht abschließend über einen Nutzen der diagnostischen Endosonographie in diesem Bereich geurteilt werden. Ob eine Punktion dieser Strukturen grundsätzlich mit einem höheren Komplikationsrisiko verbunden ist, müssen weitere Studien an größeren Patientenkollektiven zeigen.

5.1.8 Endosonographische Punktion von Nebennierenraumforderungen

Endosonographisch ist nur die linke Nebenniere darstellbar. Chang et al. untersuchten 31 Patienten endosonographisch und konnten bei 30 Patienten die linke Nebenniere darstellen [133]. Ein Patient wurde bei nachgewiesener Raumforderung endosonographisch punktiert. Dieser Patient, bei dem das Vorliegen eines Bronchialkarzinoms bereits histologisch gesichert war, war bereits zuvor ohne Ergebnis CT-gesteuert im Bereich der linken Nebenniere punktiert worden. Mit Hilfe der endosonographischen Punktion wurde nun das Vorliegen einer Nebennierenmetastase nachgewiesen, und der Patient einer palliativen Chemotherapie statt einer nicht mehr kurativ durchzuführenden operativen Resektion des Primärtumors zugeführt [133]. Chang et al. geben daher die Empfehlung, dass bei einer endosonographischen Untersuchung von Patienten mit Bronchialkarzinom oder bei bestehendem hochgradigen klinischen Verdacht die linke Nebenniere mitdargestellt werden sollte. Zeigt sich hier eine Raumforderung, so sollte diese in der gleichen Sitzung endosonographisch punktiert werden. Patienten mit einem Bronchialkarzinom haben laut Chang et al. in 16% der Fälle eine Nebennierenmetastase. Kann diese nachgewiesen werden, so liegt bereits ein metastasierendes Tumorleiden vor, und eine operative Sanierung des Primärtumors ist nicht mehr sinnvoll [133].

Bei den Patienten in der vorliegenden Arbeit wurde in drei Fällen die linke Nebenniere komplikationslos punktiert. In allen drei Fällen konnten zytologisch maligne Zellen nachgewiesen werden. Mit einer Sensitivität und diagnostischen Genauigkeit von jeweils 100% waren die Ergebnisse für die endosonographische Punktion der linken Nebenniere in der vorliegenden Arbeit sehr gut.

Auch Meyer et al., die zum ersten Mal eine größere Anzahl endosonographischer Punktionen der linken Nebenniere durchführen, erzielen sehr vielversprechende Ergebnisse [135]. Trotz allem liegen bis jetzt keine umfassenden Erfahrungen mit endosonographischen Punktionen in diesem Bereich vor, so dass über einen generellen Nutzen dieser Methode noch keine Aussage getätigt werden kann. In Einzelfällen sollte bei nachgewiesener Raumforderung im Bereich der linken Nebenniere durchaus eine endosonographische Punktion erwogen werden.

5.1.9 Komplikationen während der endosonographischen Punktion

Bei den 91 endosonographischen Punktionen, die Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind, wurden bis auf vier sich selbstlimitierende, kleine Schleimhautblutungen und eine Duodenalperforation keine Komplikationen verzeichnet. Die Komplikationsrate lag somit bei 5,5%, die für schwere Komplikationen bei 1,1%. Diese niedrige Komplikationsrate hat sich bereits in mehreren anderen Studien gezeigt. In der größten Multizenterstudie mit 457 beteiligten Patienten betrug sie 1,1%. Die aufgetretenen Komplikationen wie Blutungen, Infektionen oder Perforationen bei Stenosen des Ösophagus oder Duodenum traten dabei vorwiegend in der Anfangsphase auf [12]. Chang et al. berichten über eine Komplikationsrate von bis zu 2,5% [17, 181].

Eine häufig diskutierte Problematik befasst sich mit der Frage der Aussaat von Tumorzellen, da bei der perkutanen ultraschall-gesteuerten Punktion in wenigen Fällen über Hautmetastasen berichtet wurde [235]. Bis jetzt gibt es in der vorliegenden Literatur keine Berichte darüber, dass die endosonographische Punktion zum Auftreten von Stichkanalmetastasen führt und auch in der vorliegenden Arbeit wurden Komplikationen dieser Art nicht beobachtet. Das Risiko der Tumorzellverschleppung ist bei der endosonographischen Punktion generell wegen der kürzeren Entfernung zum Zielorgan geringer als bei der perkutan-transabdominalen Feinnadelpunktion und nach Ansicht der meisten Autoren daher zu vernachlässigen [227].

5.2 Die therapeutische Endosonographie

Bei den Patienten in der vorliegenden Arbeit wurden 13 Zysten endosonographisch punktiert und anschließend drainiert. Die Komplikationsrate lag bei 46%. Die Rezidivrate betrug 33% und die Mortalitätsrate 0%.

Über den Zeitpunkt und die beste Methode der Pankreaspseudozystendrainage gibt es in der vorhandenen Literatur keine offensichtlich einheitliche Meinung. Fockens vertritt in seinem Übersichtsartikel die Meinung, dass die alte Regel, Pseudozysten, die größer als 6 cm sind und länger als sechs Wochen bestehen, drainiert werden sollen, überholt ist [236]. Eine Drainage sollte erst dann erfolgen, wenn sie Beschwerden macht oder bei engmaschiger Kontrolle an Größe zunimmt. Hat der Patient keine Beschwerden und ist die Zyste klein, so hat sich nach Meinung des Autors die „watch and wait“-Strategie als die Methode der Wahl erwiesen.

In der vorliegenden Arbeit wurden nur Pankreaspseudozysten drainiert, die zum Zeitpunkt der Intervention symptomatisch waren. In den meisten Fällen erfolgte vor der geplanten Drainage eine längere asymptomatische Beobachtungszeit, in der die Zysten regelmäßig kontrolliert wurden.

Ist eine Drainage indiziert, so gibt es viele verschiedene Möglichkeiten. Diese umfassen operative Methoden, transkutane, transpapilläre und transmurale endoskopische Verfahren mit und ohne Einsatz der Endosonographie. Welche Methode die Beste ist, wird ebenfalls sehr kontrovers diskutiert. Frühere Berichte über die chirurgische Drainage von Pankreaspseudozysten weisen die höchsten Komplikations- und Mortalitätsraten für diese Methode auf [146]. Gumaste et al. beschrieben eine Komplikationsrate von 35%, eine Rezidivrate von 9% und eine Letalität von ebenfalls 9% bei 1142 Patienten [237]. Mit dem Fortschritt der chirurgischen Techniken und dem besseren Management sowohl der intra- als auch der postoperativen chirurgischen Komplikationen konnte die Mortalitätsrate in den späteren Studien dramatisch gesenkt werden. Trotz allem sind die Komplikationsraten für die chirurgische Drainage von Pankreaspseudozysten noch immer sehr hoch (Morbiditätsrate 26%, Mortalitätsrate < 1%, Rezidivrate 6%) [163].

Endoskopische Verfahren, wie die transpapilläre oder die transmurale Drainage von Pankreaspseudozysten, haben eine niedrige Komplikations- und Mortalitätsrate sowie eine akzeptable Erfolgs- und Rezidivrate und haben sich seit Beginn der 90iger Jahre als Methode der Wahl bei der Pankreaspseudozystendrainage etabliert. Aufgrund der bis heute vorliegenden Ergebnisse fordern Vosoghi et al. in ihrer Studie [163], dass die chirurgischen Verfahren für diejenigen Zysten vorbehalten bleiben, die endoskopisch nicht erfolgreich drainiert werden konnten. Des Weiteren sollten komplizierte Pseudozysten, Zysten, bei denen Malignität nicht sicher ausgeschlossen werden kann, multiple und separierte Zysten primär einer chirurgischen Therapie zugeführt werden. Zysten, bei denen während oder nach einer endoskopischen Drainage konservativ nicht beherrschbare Komplikationen, wie z.B. eine unkontrollierte Blutung, auftreten, sind auch eine Indikation für die Anwendung chirurgischer Verfahren.

Seit ihrer Einführung wird die Endosonographie bei der transmuralen Drainage von Pankreaspseudozysten entweder als assistierendes Verfahren oder nach Einführung der endosonographischen Punktion auch als primär ausführendes Verfahren eingesetzt. Diese Technik ermöglicht es dem Untersucher, die morphologischen Charakteristika der Zyste und ihre Ausdehnung sowie ihre Lage zur Darmwand darzustellen. Des Weiteren ist endosonographisch nekrotisches Material in der Zyste nachweisbar. Ist dies der Fall, so sollte eine nasozystische Sonde mit der Möglichkeit, die Zyste von außen regelmäßig zu spülen, eingelegt werden. Dies erhöht den Behandlungserfolg und beugt einer Zysteninfektion durch einen vorzeitigen Drainageverschluss vor [236].

Bei den 13 Patienten, die in der vorliegenden Arbeit endosonographisch drainiert wurden, wurde in einem Fall nekrotisches Material in der Zyste nachgewiesen. Neben zwei 7 F-Pigtailkathetern wurde bei dieser Patientin eine nasozystische Sonde eingelegt. Die Zyste wurde über diese regelmäßig von außen gespült und konnte ohne Nachweis einer Infektion erfolgreich drainiert werden.

Entsteht eine Pankreaspseudozyste ohne eine vorhergehende Episode einer akuten Pankreatitis oder ohne klinische Anhaltspunkte für eine chronische Pankreatitis, dann ist es essentiell, vor der geplanten Drainage eine zystische Neoplasie auszuschließen. Auch hier ist die Endosonographie hilfreich. Sie kann die Wand der Zyste inklusive fokaler Wandverdickungen und Septierungen sowie solide Strukturen in der Zyste selbst

darstellen. Zudem kann durch die endosonographische Punktion zytologisch untersuchbare Zystenflüssigkeit gewonnen werden.

Dies wurde in der vorliegenden Arbeit in vier Fällen praktiziert. Zytologisch zeigte sich jeweils ein Befund, der mit dem Vorliegen einer Pankreaspseudozyste vereinbar war. In allen Fällen bestätigte sich die Benignität dieser Zysten auch im weiteren klinischen Verlauf. Die Zytologie allein reicht jedoch manchmal nicht aus, um zystische Strukturen des Pankreas hinreichend zu diagnostizieren. Aus diesem Grund kann gleichzeitig der Zysteninhalt laboratoriumsdiagnostisch (Amylase, Lipase, CEA, Ca 125, Ca 19-9) untersucht werden - in der Hoffnung, die Sensitivität und Spezifität der Diagnose zu steigern [238, 239]. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit einmal durchgeführt. Bei deutlich erhöhten Amylase- und Lipase-Werten und niedrigem CEA und Ca 19-9-Spiegel war der Befund mit dem Vorliegen einer Pseudozyste vereinbar.

In mehreren Studien konnte der Nutzen der Endosonographie bei der Drainage von Pankreaspseudozysten bereits unter Beweis gestellt werden. In einer Studie von Fokkens et al. veränderte die Endosonographie bei zwölf von 32 Patienten (37,5%) das weitere Vorgehen. Zwei Zysten wurden endosonographisch nicht mehr nachgewiesen, in zwei Fällen wurde der Verdacht auf eine zystische Neoplasie gestellt. Bei drei Patienten stellten sich Blutgefäße innerhalb der Zyste dar, in vier Fällen war die Distanz zwischen Darm- und Zystenwand größer als die zulässigen 10 mm [186]. In einer ähnlichen Studie der Mayo Clinic veränderte die endosonographische Untersuchung in drei Fällen das geplante Vorgehen (18%) [184]. Eine endoskopische Drainage war in allen drei Fällen nicht angeraten, da in einem Fall die Entfernung von Pankreaspseudozyste zur Darmwand mehr als 10 mm betrug. In einem zweiten Fall zeigten sich multiple, den Magen umgebende Kollateralgefäße und im letzten Fall eine spontane Größenregredienz der Zyste [184]. Grimm et al. beschreiben ihre Erfahrungen mit der Endosonographie bei 86 Patienten mit Pankreaspseudozysten. 17 (20%) Patienten konnten mit Hilfe der Endosonographie als nicht geeignet für endoskopische Drainageverfahren identifiziert werden [185].

In drei Fällen kam es trotz vollständiger Ableitung der Zyste bei den Patienten in der vorliegenden Arbeit zu einem Rezidiv der Pankreaspseudozyste. In zwei Fällen wurde bei neu aufgetretener Beschwerdesymptomatik schließlich eine Pankreaskopfresektion

und eine chirurgische Zystogastrostomie durchgeführt. Im dritten Fall war das Rezidiv der Pseudozyste asymptomatisch und wurde konservativ behandelt. Die Rezidivrate betrug in der vorliegenden Arbeit 33%. Der niedrigste Literaturwert wird mit 9%, der höchste mit 19% angegeben [163]. Somit liegt die Rezidivrate der endosonographischen Pankreaspseudozystendrainage in der vorliegenden Arbeit über der in der aufgeführten Literatur. Ob die Dauer der Drainagezeit oder die Größe der Öffnungsfläche zwischen Zyste und Darmwand Einfluss auf die Rezidiv-Häufigkeit hat, wurde bis jetzt nicht in Studien untersucht und kann damit nicht als Beurteilungskriterium herangezogen werden.

Singer und Forssmann folgern aus den vorliegenden Ergebnissen der endoskopischen Drainage, dass die Zystogastrostomie das Verfahren ist, bei dem deutlich häufiger Rezidive auftreten und das mit mehr Komplikationen einhergeht als die Zystoduodenostomie [161]. In allen 13 Fällen in dieser Arbeit erfolgte die Pankreaspseudozystendrainage transgastral als Zystogastrostomie. Da der Zugang der Zyste nicht frei wählbar, sondern von den anatomischen Gegebenheiten abhängig ist, kann hier im Einzelfall der Zugangsweg nicht beliebig geändert werden. Liegt jedoch eine Zyste vor, die aufgrund ihrer Lage und Größe sowohl vom Duodenum als auch vom Magen aus drainiert werden kann, so ist die Zystoduodenostomie der -gastrostomie vorzuziehen.

Die endosonographische Pankreaspseudozystendrainage hat mit 1,4% die niedrigste Komplikationsrate in der Literatur. Obwohl die Komplikationsrate geringer ist als die der endoskopischen Drainageverfahren sind die auftretenden Komplikationen wesentlich ernster. In der vorliegenden Arbeit traten zwei Blutungen, zwei Perforationen und zwei Infektionen auf. Die Komplikationsrate lag bei 46%. In vier Fällen erfolgte aufgrund dieser Komplikationen eine chirurgische Intervention, in zwei Fällen konnte die Komplikation konservativ behandelt werden.

Insgesamt wurde in sechs von 13 Fällen letztendlich eine chirurgische Maßnahme zur definitiven Therapie der Pankreaspseudozyste eingesetzt, die in allen Fällen ohne intra- oder postoperative Komplikationen durchgeführt werden konnte. Damit lag die definitive Erfolgsrate der endosonographischen Drainage von Pankreaspseudozysten in dieser Arbeit bei 46% (bzw. 54% inklusive dem asymptomatischem Rezidiv). In der Literatur wird eine Erfolgsrate von 94% für die endosonographische Drainage beschrieben.

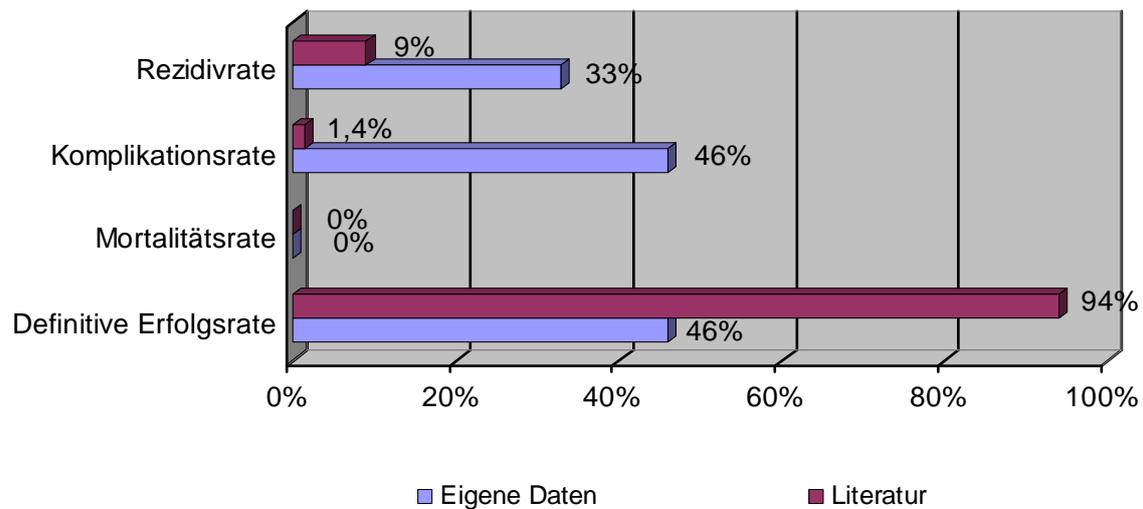


Abb. 13: Vergleich der Drainageergebnisse von Pankreaspseudozysten in der vorliegenden Arbeit mit den besten Literaturwerten (in Anlehnung an [163]).

Hauptursache für die Diskrepanz zwischen den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen und denen in dieser Arbeit könnte die niedrige Untersuchungszahl sein. Bei 13 Drainagen innerhalb von 32 Monaten kann noch nicht von einem klinischen Routineverfahren die Rede sein. Ob weitere Kriterien wie die Drainagezeit oder die Größe der Öffnungsfläche zwischen Zyste und Darmwand Einfluss auf den Erfolg einer endosonographischen Pankreaspseudozystendrainage haben, wurde bis jetzt nicht in Studien untersucht und muss damit offen gelassen werden.

Trotz der Ergebnisse bei den Patienten in der vorliegenden Arbeit ist bei den dafür geeigneten Patienten eine endoskopische Drainage mit Einsatz der Endosonographie einer chirurgischen Drainage zunächst vorzuziehen. Chirurgische Verfahren stehen wie in der vorliegenden Arbeit dann zur Verfügung, wenn Komplikationen oder Rezidive bei den endoskopisch-endosonographischen Verfahren auftreten. Die Risiken aller Drainagetechniken, auch der endoskopischen, sprechen für eine strenge Indikationsstellung, die sich eindeutig am klinischen Bild des Patienten orientieren sollte. Generell sollten bei der Planung einer Pankreaspseudozysten-Drainage aufgrund der Vielfältigkeit der zur Verfügung stehenden Verfahren und der Vielfalt der möglichen Komplikationen Radiologen, Gastroenterologen und Chirurgen zusammen arbeiten. Jedem Patienten kann so eine individuell angepasste und die für den Einzelfall vielversprechendste und komplikationsärmste Pankreaspseudozysten-Drainage ermöglicht werden.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Einordnung des diagnostischen und therapeutischen Wertes der endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion und der endosonographisch gesteuerten Drainage von Pankreaspseudozysten. Hierzu wurden 91 endosonographische Feinnadelpunktionen zwischen Mai 2001 und Juli 2003 und 13 Zystendrainagen zwischen November 2000 und Juli 2003 ausgewertet.

Die diagnostische Genauigkeit der endosonographischen Feinnadelpunktionen betrug 71,1%, die Sensitivität 58,2% und die Spezifität 100%. Nach Analyse der Ergebnisse und Vergleich mit den aktuellen Studien wurden folgende Ursachen identifiziert, deren Abschaffung zu einer Verbesserung der Ergebnisse geführt hätten: Obwohl alle Untersucher bereits mehrere 100 endosonographische Untersuchungen durchgeführt haben, konnte nur ein Untersucher eine größere Anzahl von endosonographischen Punktionen aufweisen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungsmethode korrelieren jedoch eng mit der Erfahrung des Untersuchers, so dass für die Zukunft eine Spezialisierung von wenigen Untersuchern mit mehr Erfahrung des Einzelnen erfolgversprechend erscheint.

Die Anwesenheit eines Zytopathologen während der endosonographischen Punktion - die hier nicht gegeben war - hätte nach Literaturangaben den Anteil diagnostischer Präparate um 10-15% erhöht. Die geringe Anzahl durchgeführter Nadelpassagen pro Punktion konnte ebenfalls als verbesserungswürdig identifiziert werden. Eine Erhöhung der Anzahl der Nadelpassagen - angepasst an die zu punktierende Struktur - scheint einen positiven Einfluss auf die erzielten Ergebnisse zu haben.

Nach anfänglicher Euphorie und zu hohen Erwartungen in die diagnostische Endosonographie mit Feinnadelpunktion konnte das Einsatzspektrum dieser Untersuchungsmethode mittlerweile auf einige nützliche Indikationen reduziert werden. Sie kann in Zukunft vor allem dann eine große Rolle spielen, wenn konventionelle Untersuchungstechniken zu keiner Diagnose führen oder technisch nur schwer durchzuführen sind. Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass neben der Diagnose von Pankreas- und Bronchialkarzinomen in Einzelfällen auch unklare mediastinale und abdominelle, Nebennieren- und submuköse Raumforderungen untersucht werden können.

Auf dem Gebiet der therapeutischen Endosonographie hat sich bis jetzt nur die endosonographische Pankreaspseudozysten-Drainage durchsetzen können. Angesichts der geringen Fallzahl in der hiesigen Klinik ist eine Beurteilung der Wertigkeit der Pankreaspseudozystendrainage via Endosonographie in der klinischen Routine nicht endgültig möglich. Die Komplikationsrate lag bei 46%, die Rezidivrate bei 33% und die definitive Erfolgsrate bei 46%. Sechs von 13 Patienten mussten sich letztlich innerhalb von zehn Monaten einer chirurgischen Maßnahme unterziehen. Die Mortalitätsrate lag bei 0%. Die Zystogastrostomie konnte primär in zwölf von 13 Fällen hergestellt werden. Es traten zwei erhebliche Komplikationen auf. Die publizierten Studien aus einschlägigen Zentren berichten über bessere Ergebnisse. Dies mag neben dem höheren Patientenaufkommen in den jeweiligen Kliniken an dem größeren Erfahrungsschatz der Untersucher liegen. Möglicherweise kann dies aber auch einen Selektionsbias widerspiegeln.

Abschließend kann festgehalten werden, dass diese Methode das Spektrum der gastroenterologischen Diagnostik und Therapie bereichert. Die Einsatzmöglichkeiten der therapeutischen Endosonographie scheinen noch nicht erschöpft, ihr Nutzen und ihre Wirtschaftlichkeit sollte jedoch in allen Fällen kritisch hinterfragt werden.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Soetikno RM, Chang K. Endoscopic ultrasound-guided diagnosis and therapy in pancreatic disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998; 8: 237-47.
- [2] DiMagno EP, Buxton JL, Regan PT. Ultrasonic endoscope. *Lancet* 1980; 1: 629-631.
- [3] Strohm WD, Philip J, Hagenmuller F, Classen M. Ultrasonic tomography by means of ultrasonic fiberoscope. *Endoscopy* 1980; 12: 241-244.
- [4] Wiersema MJ, Hawes RH, Tao LC, Wiersema LM. Endoscopic ultrasonography as an adjunct to fine needle aspiration cytology of the upper and lower gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 35-39.
- [5] Aabakken L, Silvestri G, Hawes R. Cost-efficacy of endoscopic ultrasonography with fine needle aspiration vs. mediastinotomy in patients with lung cancer and suspected mediastinal adenopathy. *Endoscopy* 1999; 31: 707-711.
- [6] Harewood GC, Wiersema MJ, Edell ES, Liebow M. Cost-minimization analysis of alternative diagnostic approaches in a modeled patient with non-small-cell lung cancer and subcarinal lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc* 2002; 77(2): 155-64.
- [7] Fritscher-Ravens A, Mylonaki M, Pantas A, Topalidis T, Thonke F, Swain P. Endoscopic ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of focal lesions of the spleen. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1022-7.
- [8] Dewitt J, LeBlanc J, McHenry L, Ciaccia D, Imperiale T, Chappo J, Cramer H, McGreevy K, Chriswell M, Sherman S. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of solid liver lesions: a large single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1976-81.
- [9] TenBerge J, Hoffman BJ, Hawes RH, Van Enckevort C. EUS-guided fine-needle aspiration of the liver: indications, yield, and safety based on an international survey of 167 cases. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(7): 859-62.
- [10] Binmoeller KF, Seifert H, Soehendra N. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of lymph nodes. *Endoscopy* 1994; 26: 780-783.
- [11] Gress F, Savides T, Cummings O. Radial scanning and linear array endosonography for staging pancreatic cancer: A prospective randomized comparison. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 138-142.
- [12] Giovannini M, Seitz JF. Endoscopic ultrasonography with a linear-type echoendoscope in the evaluation of 94 patients with pancreato-biliary disease. *Endoscopy* 1994; 26: 579-585.
- [13] Rösch TH. Endoscopic ultrasonography in pancreatic cancer. *Endoscopy* 1994; 26: 806-7.
- [14] Bhutani MS, Hoffmann BJ, Van Velse A, Hawes RH. Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography with galactose microparticles: SHU508A (Levovist). *Endoscopy* 1997; 29: 635-9.
- [15] Wiersema MJ, Kochman ML, Chak A. Real-time endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of a mediastinal lymph node. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 429-31.
- [16] Wiersema MJ, Kochman ML, Cramer HM, Tao LC, Wiersema LM. Endosonography-guided real-time fine-needle aspiration biopsy. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 700-707.
- [17] Giovannini M, Seitz JF, Monges G. Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography. Results in 141 patients. *Endoscopy* 1995; 27: 171-7.
- [18] Fritscher-Ravens A, Petrasch S, Reinacher-Schick A. Diagnostic value of endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology of mediastinal masses in patients with intrapulmonary lesions and nondiagnostic bronchoscopy. *Respiration* 1999; 515: 150-5.
- [19] Brugge WR. Endoscopic ultrasonography the current status. *Gastroenterology* 1998; 115: 1577-1583.
- [20] Rösch TH, Dittler T, Fockens L, Yasuda A. Major complications of endoscopic ultrasonography: results of a survey of 42105 cases. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: A370.
- [21] Raut CP, Grau AM, Staerkel GA, Kaw M, Tamm EP, Wolff RA, Vauthey JN, Lee JE, Pisters PW, Evans DB. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 118-26.
- [22] Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M. Endosonographic guided fine-needle aspiration biopsy: Diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997; 112: 1087-1096.
- [23] Bhutani MS, Hawes RH, Baron PL. Endoscopic ultrasonography guided fine-needle aspiration of malignant pancreatic lesions. *Endoscopy* 1997; 29: 854-858.
- [24] Voss M, Hammel P, Molas G. Value of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000; 46: 244-9.
- [25] Cotton P, Williams C. *Practical Gastrointestinal Endoscopy* Oxford: Blackwell, 1996: p 169.
- [26] Gress FG, Michael H, Gelrud D. EUS guided fine needle aspiration of the pancreas: evaluation as a complication. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 864-7.

- [27] Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M, Chang K. Prospective multicenter evaluation of EUS-guided fine needle aspiration biopsy (FNA): Diagnostic accuracy and complication. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: S50.
- [28] Erickson RA, Sayage-Rabie L, Beissner S. Factors predicting the number of EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 184-90.
- [29] Prasad VM, Erickson RA, Contreras ED. Spontaneous candida mediastinitis diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1087-95.
- [30] Edoute Y, Ben-Haim SA, Malberger E. Value of direct fine needle aspirative cytology in diagnosing palpable abdominal masses. *Am J Med* 1991; 91: 377-382.
- [31] Ohlsson B, Nilsson J, Stenram U. Percutaneous fine-needle aspiration cytology in the diagnosis and management of liver tumors. *Br J Surg* 2002; 89: 757-62.
- [32] Irisawa A, Obara K, Sato Y. EUS analysis of collateral veins inside and outside the esophageal wall in portal hypertension. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 374-350.
- [33] Parasher VK, Meroni E, Malesci A. Observation of thoracic duct morphology in portal hypertension by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 588-592.
- [34] Ruzsniowski P, Amouyal P, Amouyal G. Localization of gastrinomas by endoscopic ultrasonography in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surgery* 1995; 117: 629-635.
- [35] Rösch TH, Lightdale CJ, Botet JF. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992; 326: 1721-1776.
- [36] Palazzo L, Roseau G, Salmeron M. Endoscopic ultrasonography in the preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Endoscopy* 1992; 24 (Suppl 1): 350-353.
- [37] Palazzo L, Borotto E, Napoleon B. Is endoscopic ultrasonography accurate for the localization of pancreatic and duodenal tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1? *Gastroenterology* 1994; 106: A313.
- [38] Thompson NW, Czako PF, Fritts LL. Role of endoscopic ultrasonography in the localization of insulinomas and gastrinomas. *Surgery* 1994; 116: 1131-1138.
- [39] Pitre J, Soubrane O, Palazzo L, Chapuis Y. Endoscopic ultrasonography for the preoperative localization of insulinomas. *Pancreas* 1996; 13: 55-60.
- [40] Proyce C, Malvaux P, Pattou F. Non-invasive imaging of insulinomas and gastrinomas with endoscopic ultrasonography receptor scintigraphy. *Surgery* 1998; 124: 1134-1144.
- [41] Boyce GA, Sivak MV, Lavery IC. Endoscopic ultrasound in the preoperative staging of rectal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 468-471.
- [42] Rösch TH, Lorenz R, Classen M. Endoscopic ultrasonography in the evaluation of colon and rectal disease. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: S33-S39.
- [43] Rösch TH, Lorenz R, Suchy R. Colonic endoscopic ultrasonography: first results of a new technique. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 382-386.
- [44] Kobayashi K, Katsumata T, Yokoyama K. Evaluation of endoscopic ultrasonography for the diagnosis of early colorectal cancer invasion. *Endoscopy* 1996; 28: S10.
- [45] Hildebrandt U, Schuder G, Feifel G. Preoperative staging of rectal and colonic cancer. *Endoscopy* 1994; 26: 810-812.
- [46] Prat F, Amouyal G, Amouyal P. Prospective controlled study of EUS and ERC in patients with suspected common bile duct lithiasis. *Lancet* 1996; 347: 75-79.
- [47] Chak A, Hawes RH, Cooper GS. Prospective assessment of the utility of EUS in the evaluation of gallstones pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 599-604.
- [48] Dahan P, Andant C, Levy P. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and microscopic examination of duodenal bile in the diagnosis of cholecystolithiasis in 45 patients with normal conventional ultrasonography. *Gut* 1996; 38: 277-281.
- [49] Amouyal P, Amouyal G, Levy P. Diagnosis of choledocholithiasis by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology* 1994; 106: 1062-1067.
- [50] Palazzo L, Girollet PP, Salmeron M. Value of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of common bile duct stones: comparison with surgical exploration and ERCP. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 225-231.
- [51] Canto MI, Chak A, Stellato T, Sivak MV. Endoscopic ultrasonography versus cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 439-448.
- [52] Chan YL, Chan AC, Lam WW. Choledocholithiasis: comparison of MR cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. *Radiology* 1996; 200: 85-89.
- [53] De Ledinghen V, Lecesne R, Raymond JM, Gense V. Diagnosis of choledocholithiasis: EUS or magnetic resonance cholangiography? A prospective controlled study. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 26-31.
- [54] Erickson RA, Chavez A. EUS versus ERCP for choledocholithiasis. How much additional information is provided by EUS. *Endoscopy* 2000; 32: A38.

- [55] Liu CL, Lo CM, Chan JKF. EUS for detection of occult cholelithiasis in patients with idiopathic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 28-32.
- [56] Materne R, Van Beers BE, Gigot JF. Extrahepatic biliary obstruction: magnetic resonance imaging compared with endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2000; 32: 3-9.
- [57] Napoleon B, Keriven-Souquet O, Pujol B. Does normal endoscopic ultrasound really avoid ERCP in patients with suspicion of common bile duct stones? Study in 238 patients. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: A426.
- [58] Erickson RA, Sayage-Rabie L, Avots-Avotins. A Clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Acta Cytol* 1997; 41: 1647-53.
- [59] Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Lehman GA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 243-50.
- [60] Williams DB, Sahai AV, Aabakken L. Endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy: A large single center experience. *Gut* 1999; 44: 720-26.
- [61] Bentz JS, Kochman ML, Faigel DO. Endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration. Clinicopathologic features of 60 patients. *Diagn Cytopathol* 1998; 18: 98-109.
- [62] Catalano MF, Nayar R, Gress F, Scheimann J. EUS-guided fine-needle aspiration in mediastinal lymphadenopathy of unknown etiology. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(7): 863-9.
- [63] Chang KJ. Endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic tumors. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995; 5: 724-34.
- [64] Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001; 121: 1064-1072.
- [65] Caletti G, Fusaroli P, Bocus P. Endoscopic ultrasonography in large gastric folds. *Endoscopy* 1998; 30 (Suppl 1): A72-A75.
- [66] Songur Y, Okai T, Watanabe H. Endosonographic evaluation of giant gastric folds. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 468-474.
- [67] Chen TK, Wu CH, Lee CL. Endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of giant gastric folds. *J Formos Med Ass* 1999; 98: 261-264.
- [68] Caletti GC, Brocchi E, Ferrari A. Guillotine needle biopsy as a supplement to endosonography in the diagnosis of gastric submucosal tumors. *Endoscopy* 1991; 23: 251-254.
- [69] Wegener M, Adamek R. Puncture of submucosal and extrinsic tumors: is there a clinical need? Puncture techniques and their accuracy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995; 5: 615-623.
- [70] Matsui M, Goto H, Niwa Y. Preliminary results of fine needle aspiration biopsy histology in upper gastrointestinal submucosal tumors. *Endoscopy* 1998; 30: 750-755.
- [71] Chang KJ, Erickson RA, Nguyen P. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration of the left adrenal gland. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 568-72.
- [72] Ginès A, Vasquez-Sequeiros E, Soria MT, Clain JE, Wiersema MJ. Usefulness of EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in the diagnosis of functioning neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 291-295.
- [73] Nguyen P, Feng JC, Chang KJ. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration (FNA) of liver lesions. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 357-361.
- [74] Caletti F, Ferrari A. Endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1996; 28: 156-173.
- [75] Hiele M, de Leyn P, Schurmans P. Relation between endoscopic ultrasound findings and outcome of patients with tumors of the esophagus or esophagogastric junction. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 381-386.
- [76] Chak A, Canto M, Gerdes H. Prognosis of esophageal cancers preoperatively staged to be locally invasive (T4) by endoscopic ultrasound (EUS): a multicenter retrospective cohort study. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 501-506.
- [77] Fockens P, Kisman K, Merkus MP. The prognosis of esophageal carcinoma staged irresectable (T4) by endosonography. *Am Coll Surg* 1998; 186: 17-23.
- [78] Rösch TH. Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995; 5: 537-47.
- [79] Glover JR, Sargeant IR, Bown SG, Lees WR. Non-optic endosonography in advanced carcinoma of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 194-198.
- [80] Binmoeller KF, Seifert H, Seitz U. Ultrasonic esophagoprobe for TNM staging of highly stenosing esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 547-552.
- [81] Van Dam J, Rice TW, Catalano MF. High-grade malignant stricture is predictive of esophageal tumor stage: risk of endosonographic evaluation. *Cancer* 1993; 71: 2910-2917.
- [82] Das A, Sivak MV, Chak A. Cervical esophageal perforation during EUS. A national survey. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 599-602.

- [83] Reed CE, Mishara G, Sahai AV, Hoffman BJ, Hawes RH. Esophageal cancer staging: improved accuracy by endoscopic ultrasound of celiac lymph nodes. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 319-21.
- [84] Catalano MF, Sivak MV Jr, Rice T, Gragg LA. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 442-6.
- [85] Eloubeidie MA, Wallace MB, Reed CE. The utility of EUS and EUS guided fine needle aspiration in detecting celiac lymph node metastasis in patients with esophageal cancer: a single center experience. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 714-9.
- [86] Stotland BR, Kochman ML. Diagnostic and therapeutic endosonography. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in clinical practice. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 329-31.
- [87] Kida M, Tanabe S, Watanabe M. Staging of gastric cancer with endoscopic ultrasonography and endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 1998; 30 (Suppl): A64-A68.
- [88] Rösch T. Endosonographic staging of gastric cancer: a review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995; 5(3): 549-557.
- [89] Fockens P, Manshanden CG, Van Lanschot JJB. Prospective study on the value of endosonographic follow-up after surgery for esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 487-491.
- [90] Caletti GC, Ferrari A, Brocchi E, Barbara L. Accuracy of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of gastric cancer and lymphoma. *Surgery* 1993; 113: 14-27.
- [91] Schüder G, Hildebrandt U, Ecker KW. Role of endosonography in the surgical management of Non-Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Endoscopy* 1993; 25: 509-512.
- [92] Brennan MF, Kinsella TJ, Casper ES. Cancer of the pancreas in *Cancer: Principles and Practice of Oncology* eds. Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Lippincott, Philadelphia 1996; 849-882.
- [93] Riker A, Libutti SK, Bartlett DL. Advances in the early detection, diagnosis, and staging of pancreatic cancer. *Surgical Oncology* 1998; 6: 157-169.
- [94] Wagner M, Dikopoulos N, Kulli C. Standard surgical treatment in pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1999; 10: 247-251.
- [95] Snady H, Bruckner H, Siegel J, Cooperman A, Neff R, Kiefer L. Endoscopic ultrasonographic criteria of vascular invasion by potentially resectable pancreatic tumors. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 326-333.
- [96] Nattermann C, Dancygier H. Endosonographie bei Tumoren des Pankreas und der Gallenwege. *Leber Magen Darm* 1993; 1: 13-23.
- [97] Neoptolemos JP. *N Engl J Med* 2004; 350: in press.
- [98] Fölsch UR, Schäfer H. Das Pankreaskarzinom : eine besondere Herausforderung in der Onkologie. *Med Klin* 2004; 99: 183-4.
- [99] Rösch TH, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Siewert JR, Classen M. Endosonographische Diagnostik bei Pankreastumoren. *Dtsch. med. Wschr.* 1990; 115: 1339-1347.
- [100] Yasuda K, Mukai H, Fujimoto S, Nakajima M, Kawai K. The diagnosis of pancreatic cancer by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 1-8.
- [101] Rösch TH, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Siewert JR, Schudziarra V. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 347-52.
- [102] Rösch TH, Braig C, Gain T, Feuerbach C, Siewert JR, Schudziarra V. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology* 1992; 102: 188-99.
- [103] Palazzo L, Roseau G, Gayet B, Vilfrain V, Belgithi J, Fekete F. Endoscopic ultrasonography in adenocarcinoma of the pancreas. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan. *Endoscopy* 1993; 25: 143-50.
- [104] Snady H, Cooperman A, Siegel JH. Assessment of vascular involvement by pancreatic disease-a comparison of endoscopic ultrasonography to computerized tomography and angiography. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: A197.
- [105] Faigel DO, Ginsberg GG, Kadish SL. Endoscopic ultrasound (EUS) guided fine needle aspiration (FNA) of extraluminal masses. *Gastroenterology* 1996; 110: A511.
- [106] Suits J, Frazee R, Erickson RA. Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration for the evaluation of pancreatic masses. *Arch Surg* 1999; 134: 639-643.
- [107] Gress F, Gottlieb K, Sherman S, Lehman G. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2001; 134: 459-464.
- [108] Schwartz DA, Unni K, Levy MJ, Wiersema MJ. The rate of false positive results with EUS guided fine needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 868-872.
- [109] Chang KJ, Wiersem MJ, Giovannini M. Multicenter collaborative study on endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine-needle aspiration (FNA) of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: A507.
- [110] Williams DB, Sahai AV, Aabakken L. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: A large single center experience. *Gut* 1999; 44: 720-726.
- [111] Rösch TH. Staging of pancreatic cancer. Analysis of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995; 5: 735-739.

- [112] Brugge WR, Lee MJ, Kelsey PB. The EUS to diagnose malignant portal venous system invasion by pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 561-7.
- [113] Michael H, Gress F. Diagnosis of cystic neoplasms with endoscopic ultrasound. *Gastrointestinal Endosc Clin N Am* 2002; 12: 719-733.
- [114] Warshaw AL, Rutledge PL. Cystic tumors mistaken for pancreatic pseudocysts. *Ann Surg* 1987; 205: 393-8.
- [115] Warshaw A, Compton C, Lewandrowski K. Cystic tumors of the pancreas: new, clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients. *Ann Surg* 1990; 212: 432-445.
- [116] Yeo LJ, Sarr MG. Cystic and pseudocystic diseases of the pancreas. *Ann Probl Surg* 1994; 31: 167-243.
- [117] Catalano MF, Lahoti S, Geenen JE, Hogan WJ. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 11-17.
- [118] Sahai AV, Zimmermann M, Aabakken L. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 18-25.
- [119] Gress F, Savides TJ, Sandler A. Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography, and computed tomography in the preoperative staging of non-small-cell-lung cancer. A comparison study. *Ann Intern Med* 1997; 127: 604-616.
- [120] Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 474-479.
- [121] Bhutani MS. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided mediastinal lymph node aspiration. *Chest* 2000; 117: 298-301.
- [122] Silvestri GA, Hoffman BJ, Bhutani MS. Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1441-1446.
- [123] Huhnerbein M, Ghadimi BM, Haensch W, Schlag PM. Transesophageal biopsy of mediastinal and pulmonary tumors by means of endoscopic ultrasound guidance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 554-559.
- [124] Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.
- [125] Martini N. Operable lung cancer. *CA Cancer J Clin* 1993; 43: 201-214.
- [126] Bhutani MS, Nadella P. Comparison of endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration with computed tomography for the detection of mediastinal lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc*, 1998; 47: AB26.
- [127] Hujala KT, Sipila JL, Grenman R. Mediastinoscopy - its role and value today in the differential mediastinal pathology. *Acta Oncol* 2001; 40: 79-82.
- [128] Catalano MF, Nayar R, Gress F, Scheimann J. EUS-guided fine-needle aspiration in mediastinal lymphadenopathy of unknown etiology. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(7): 863-9.
- [129] Herth FJ, Becker HD, Ernst A. Ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: an experience in 242 patients. *Chest* 2003; 123: 604-7.
- [130] Wallace MB, Fritscher-Ravens A, Savides TJ. Endoscopic ultrasound for the staging of non-small-cell lung cancer. *Endoscopy* 2003; 35(7): 606-610.
- [131] Hollerbach S, Willert J, Topalidis T, Reiser M, Schmiegel W. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of liver lesions: histological and cytological assessment. *Endoscopy* 2003; 35: 743-9.
- [132] Hollerbach S, Reiser M, Topalidis T, König M, Schmiegel W. Diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC) in a high-risk patient by using transgastric EUS-guided fine needle biopsy (EUS-FNA). *Z Gastroenterol* 2003; 41: 995-8.
- [133] Chang KJ, Erickson RA, Nguyen P. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration of the left adrenal gland. *Gastrointest Endosc* 1996; 44(5): 568-72.
- [134] Chhieng DC, Jhala D, Jhala N. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: a study of 103 cases. *Cancer* 2002; 96: 232-239.
- [135] Meyer S, Bitteringer F, Keth A, Von Mach MA, Kann PH. Endosonographically controlled transluminal fine needle aspiration biopsy: diagnostic quality by cytologic and histopathologic classification. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 1585-91.
- [136] Bradley EI III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993; 128: 585-590.
- [137] Barthet M, Bugallo M, Moreira LS, Bastid C. Management of cysts and pseudocysts complicating chronic pancreatitis: a retrospective study of 143 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: 270-6.
- [138] Bodker A, Kjaergaard J, Schmidt A, Tilma A. Pancreatic pseudocysts. *Ann Surg*, 1981; 194: 80-4.

- [139] Bradley EL, Clements JL, Gonzales AC. The natural history of pancreatic pseudocysts: a unified concept of management. *Am J Surg*, 1979; 137: 135-41.
- [140] Pollack EW, Michas CA, Wolfman EF. Pancreatic pseudocyst management in fifty-four patients. *Am J Surg*, 1978; 135: 199-201.
- [141] Vitas GJ, Sarr MG. Selected management of pancreatic pseudocyst. Operative versus expectant management. *Surgery* 1992; 111: 123-130.
- [142] Yeo CJ, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 441-447.
- [143] Bumpers HL, Bradley EL III. Treatment of pancreatic pseudocysts. In Howard J, Izeduki Y, Ihes I eds. *Surgical diseases of the pancreas*. Baltimore: Williams&Wilkins 1998; 423-32.
- [144] Pitchumoni CS, Agarwal N. Pancreatic pseudocysts, when and how should drainage be performed. *Gastro Clin of North Am* 1999; 28: 615-639.
- [145] Gumaste V, Pitchumoni CS. Pancreatic pseudocysts. *Gastroenterologist* 1996; 4: 33-34.
- [146] Usatoff V, Brancatisano R, Willimason RC. Operative treatment of pseudocysts in patients with chronic pancreatitis. *Br J Surg* 2000; 87: 1494-1499.
- [147] Spivak H, Galloway JR, Fink AS. Management of pancreatic pseudocysts. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 507-511.
- [148] Mori T, Abe N, Sugiyama M, Atomi Y. Laparoscopic pancreatic cystogastrostomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7: 28-34.
- [149] Barkin JS, Smith FR, Pereiras RJ. Therapeutic percutaneous aspiration of pancreatic pseudocysts. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 585-86.
- [150] Bennardino ME, Amerson JR. Percutaneous gastrocystostomy: a new approach to pancreatic pseudocyst drainage. *AJR* 1984; 143: 1096-7.
- [151] Ho CS, Taylor B. Percutaneous transgastric drainage for pancreatic pseudocyst. *AJR* 1984; 143: 623-5.
- [152] Isaacs P, Pinden C, Jourdan M. Therapeutic aspiration of pseudocysts: a cautionary tale of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 1087-90.
- [153] Lo SK, Rowe A. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts. *Gastroenterologist* 1997; 5: 10-25.
- [154] D'Egidio A, Schein M. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implications. *Br J Surg* 1991; 78: 981-84.
- [155] Rogers BM, Cicurel NJ, Seed RW. Transgastric needle aspiration of pancreatic cysts through an endoscope. *Gastrointest Endosc* 1975; 21: 132-3.
- [156] Aranha GV, Prinz RA, Freeark RJ, Kruss DM. Evaluation of therapeutic options for pancreatic pseudocysts. *Arch Surg* 1982; 117(5): 717-21.
- [157] Khawaja FI, Goldman LP. Endoscopic drainage of a pseudocystogastric fistula. *Gastrointest Endosc* 1983; 29: A171.
- [158] Kozarek RA, Brayko CM, Harlan J. Endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 1985; 31: 322-28.
- [159] Vidyarthi G, Steinberg S. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts. *Surg Clin N Am* 2001; 81(2): 405-410.
- [160] Barkin JS, Hyder SA. Changing concepts in the management of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 62-4.
- [161] Beckingham IJ, Krige JE, Bomman PC. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts. *Br J Surg* 1997; 84: 1638-1645.
- [162] Singer MV, Forssmann K. Non-surgical therapy of pancreatitis complications (pseudocysts, abscesses, stenoses). *Schweiz Rundsch Med Prax* 1994; 83(32): 865-9.
- [163] Vosoghi M, Sial S, Garrett B, Feng J. Endoscopic ultrasound guided pancreatic pseudocyst drainage: review and experience at Harbor-UCLA Medical center. *MedGenMed* 2002; 4: 2.
- [164] Cremer M, Deviere J, Engelholm L. Endoscopic management of cysts and pseudocysts in chronic pancreatitis: long term follow-up after 7 years of experience. *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 1-9.
- [165] Wiersema MJ. Endosonography-guided cystoduodenostomy with a therapeutic ultrasound endoscope. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 614-17.
- [166] Vilmann P, Hancke S, Pless T. One-Step endosonography-guided drainage of a pancreatic pseudocyst: a new technique of stent delivery through the echo endoscope. *Endoscopy* 1998; 30: 730-733.
- [167] Kozarek RA. Endoscopic treatment of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc Clin Am* 1997; 7: 271-283.
- [168] Chak A. Endosonographic-guided therapy for pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2000; 52, (6Suppl): S23-S27.

- [169] Binmoeller KF, Seifert H, Walter A. Transpapillary and transmural drainage of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 1995; 43: 219-224.
- [170] Wiersema MJ, Wiersema LM. Endosonography-guided celiac plexus neurolysis. *Gastrointest Endosc* 1997; 44: 656-62.
- [171] Hoffman BJ, Knapple WL, Bhutani WS, Verne GN, Hawes RH. Treatment of achalasia by injection of botulinum toxin under endoscopic ultrasound guidance. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 77-9.
- [172] Schmulewitz N, Hawes R. EUS-guided celiac plexus neurolysis – technique and indications. *Endoscopy* 2003; 35 (Suppl 1): S49-S53.
- [173] Bhutani MS. Endoscopic ultrasound guided antitumor therapy. *Endoscopy* 2003; 35 (Suppl 1): S54-56.
- [174] Eisen G, Baron T, Dominitz J. Methods of granting hospital privileges to perform gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 780-783.
- [175] Tio TL. EUS-guided FNA: a few caveats. *Gastrointest Endosc* 1998; 47(5): 421-3.
- [176] Afify AM, al-Khafaji BM, Kim B, Scheiman JM. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreas. Diagnostic utility and accuracy. *Acta Cytol* 2003; 47: 341-8.
- [177] Hunerbein M, Dohmoto M, Haensch W, Schlag PM. Endosonography-guided biopsy of mediastinal and pancreatic tumors. *Endoscopy* 1998; 30: 32-6.
- [178] Wallace MB, Hoffman B, Hawes RH. Detection of lymph node micrometastases with EUS-FNA and real-time PCR. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: AB79.
- [179] Meining A, Rösch T, Wolf A, Lorenz R, Allescher HD, Kauer W. High interobserver variability in endosonographic staging of upper gastrointestinal cancers. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 391-394.
- [180] Chang KJ, Katz KD, Durbin TE. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 694-9.
- [181] Chang KJ, Nuygen P, Erickson RA. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 387-93.
- [182] Wiersema MJ, Hawes RH, Tao LC, Wiersema LM. Endoscopic ultrasonography as an adjunct to fine needle aspiration cytology of the upper and lower gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 35-39.
- [183] Vilmann P, Jacobsen GK, Henriksen FW. EUS with guided FNA biopsy in pancreatic disease. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 172-3.
- [184] Norton ID, Clain JE, Wiersem MJ, DiMagno EP. Utility of endoscopic ultrasonography in endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts in selected patients. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 794-98.
- [185] Grimm HA, Marek J. The application of endoscopy in pancreatic pathology. Presented at the Congreso Argentino de Gastroenterologia Endoscopia Digestiva. September 25-30, 1999, Cordoba, Spain.
- [186] Fockens P, Johnson TG, van Dullemen HM, Huibregtse K, Tytgat GN. Endosonographic imaging of pancreatic pseudocysts before endoscopic transmural drainage. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 412-16.
- [187] Grimm H, Binmoeller KF, Soehendra N. Endosonography-guided drainage of a pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 170-1.
- [188] Williams DB, Sahai AV, Aabakken L. Endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy: A large single center experience. *Gut* 1999; 44: 720-26.
- [189] Shin HJ, Lahoti S, Sneige N. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in 179 cases: the M.d. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2002; 96: 174-80.
- [190] Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Lehman GA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 243-50.
- [191] American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Technology assessment status evaluation. Tissue sampling during endosonography. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 576-8.
- [192] Harewood GC, Wiersema LM, Halling AC, Keeney GL. Influence of EUS training and pathology interpretation on accuracy of EUS-guided fine-needle aspiration of pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(6): 669-73.
- [193] Vilmann P, Hancke S, Henriksen FW, Jacobsen GK. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of lesions in the upper gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 1995; 41(3): 230-5.
- [194] Chang KJ, Katz KD, Durbin TE. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 694-9.
- [195] Binmoeller KF, Thul R, Rathod V. Endoscopic ultrasound-guided, 18 gauge, fine-needle aspiration biopsy of the pancreas using a 2,8 mm channel convex array echoendoscope. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 121-7.

- [196] Klapman JB, Logrono R, Dye CE, Waxman I. Clinical impact of on-site cytopathology interpretation on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1289-94.
- [197] Nasuti JF, Gupta PK, Baloch ZW. Diagnostic value and cost-effectiveness of on-site evaluation of the needle aspiration specimens: Review of 5688 cases. *Diagn Cytopathol* 2002; 27: 1-4.
- [198] Palombini L, Fulciniti F, Vertani A. Fine needle aspiration of breast masses: a critical review of 1956 cases in 8 years (1977-1984). *Cancer* 1988; 61: 2273-77.
- [199] Nasuti JF, Yu G, Boudousquie M. Diagnostic value of lymph node fine needle aspiration cytology: An institutional experience of 387 cases observed over a 5 year period. *Cytopathology* 2000; 11: 18-31.
- [200] Wallace MB, Kennedy T, Durkalski V. Randomized controlled trial of EUS-guided fine-needle aspiration techniques for the detection of malignant lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc* 2001; 54(4): 441-7.
- [201] Riker A, Libutti SK, Bartlett DL. Advances in early detection, detection, diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Surg Oncol* 1997; 6: 157-69.
- [202] Muller M, Meyenberger C, Bertschinger P. Pancreatic tumors: Evaluation with endoscopic US, CT and MR. *Radiology* 1994; 190: 745-57.
- [203] Gress FG, Hawes RH, Savides TJ. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: A large single center experience. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 786-91.
- [204] Ahmad NA, Kochman ML, Lewis JD. Endosonography is superior to angiography in the preoperative assessment of vascular involvement among patients with pancreatic carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 54-58.
- [205] Harewood GC, Wiersema MJ. A cost analysis of endoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic head adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2651-6.
- [206] Binmoeller KF, Jabusch HC, Seifert H, Soehendra N. Endosonography-guided fine-needle biopsy of indurated pancreatic lesions using an automated biopsy device. *Endoscopy* 1997; 29: 384-388.
- [207] Giovannini M, Monges G, Seitz JF, Moutardier V. Distant lymph node metastases in esophageal cancer: impact of endoscopic ultrasound-guided biopsy. *Endoscopy* 1999; 31: 536-40.
- [208] Mishra G, Sahai AV, Penman ID, Williams DB. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration: an accurate and simple diagnostic modality for sarcoidosis. *Endoscopy* 1999; 31(5):377-82.
- [209] Deveraux BM, Leblanc JK, Yousif E, Kesler K. Clinical utility of EUS-guided fine-needle aspiration of mediastinal masses in the absence of known pulmonary malignancy. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(3): 397-401.
- [210] Schenk DA, Bower JH, Bryan CL. Transbronchial needle aspiration staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 146-148.
- [211] Shannon JJ, Bude RO, Orens JB. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration of mediastinal adenopathy. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153: 1424-1430.
- [212] Kiernan PD, Sheridan MJ, Lamberti J. Mediastinal staging of non-small lung carcinoma using computed and positron-emission tomography. *South Med J* 2002; 95: 1168-72.
- [213] von Haag DW, Follette DM, Roberts PF. Advantages of positron-emission tomography over computed tomography in mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *J Surg Res* 2002; 193: 160-4.
- [214] Gupta N, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1cm), intermediate (1-3cm) and large (>3cm) lymph node lesions. *Chest* 2000; 117: 773-8.
- [215] Akamatsu H, Terashima M, Koike T. Staging of primary lung cancer by computed tomography-guided percutaneous needle cytology of mediastinal lymph nodes. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 352-55.
- [216] Protopapas Z, Westcott JL. Transthoracic needle biopsy of mediastinal lymph nodes for staging lung and other cancers. *Radiology* 1996; 199: 489-496.
- [217] Pietermann RM, van Putten JWG, Meuzelaar JJ. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. *New Engl J Med* 2000; 343: 254-61.
- [218] Boiselle PM, Patz EF, Vining DJ. Imaging of mediastinal lymph nodes: CT, MR and FDG PET. *Radiographics* 1998; 18: 1061-9.
- [219] Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L. Role of transesophageal endosonography guided fine needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 2000; 117: 339-45.
- [220] Fritscher-Ravens A, Sriram PV, Bobrowski C. Mediastinal lymphadenopathy in patients with or without previous malignancy: EUS-FNA-based differential cytodiagnosis in 153 patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2278-84.
- [221] Wiersema MJ, Vasquez-Sequeiros E, Wiersema LM. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with endoscopic US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology* 2001; 219: 252-57.

- [222] Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brand L. Comparison of CT, PET, EUS and EUS-FNA in mediastinal lymphnode involvement in potentially resectable lung cancer. *Chest*; 2003; 123: 442-51.
- [223] Lopes L, Varela A, Freixinet J. Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 555-7.
- [224] Fritscher-Ravens A, Sriram PV, Topalidis T, Hauber HP. Diagnosing sarcoidosis using endosonography-guided fine-needle aspiration. *Chest* 2000; 118(4): 928-35.
- [225] Gardner D, Van Sonnenberg E, Dagostino I. CT-guided transthoracic needle biopsy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1991; 14: 17-31.
- [226] Jhala NC, Jhala DN, Chhieng DC, Eloubeidi MA, Eltoum IA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. A cytopathologist's perspective. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 351-67.
- [227] Fritscher-Ravens A, Schirrow L, Atay Z. Indications and results of endosonography guided fine-needle aspiration cytology. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 343-51.
- [228] Caletti G, Fusaroli P, Bocus P. Endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1998; 30:198-221.
- [229] Ando N, Goto H, Niwa Y. The diagnosis of GI stromal tumor with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analyses. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 37-43.
- [230] Gu M, Ghafari S, Nguyen PT. Cytologic diagnosis of gastrointestinal stromal tumors of the stomach by endoscopic-ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy; cytomorphologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Diagn Cytopathol* 2001; 25: 343-350.
- [231] Granados R, Aramburu JA, Murillo N. Fine-needle aspiration biopsy of liver masses: diagnostic value and reproducibility of cytological criteria. *Diagn Cytopathol* 2001; 25: 365-375.
- [232] Logrono R, Rampy BA, Adeboyega PA. Fine needle aspiration cytology of hepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stroma. *Cancer* 2002; 96: 37-42.
- [233] Bogstad J, Vilmann P, Burcharth F. Early detection of recurrent hepatocellular carcinoma by endosonographically guided fine-needle aspiration biopsy. *Endoscopy* 1997; 29: 322-324.
- [234] Fritscher-Ravens A, Broering DC, Sriram PV. EUS-guided fine-needle aspiration cytodagnosis of hilar cholangiocarcinoma: a case series. *Gastrointest Endosc* 2000; 52(4): 534-40.
- [235] Fornari F, Civardi G, Cavanna L. Complications of ultrasonically-guided fine-needle abdominal biopsy. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 949-955.
- [236] Fockens P. EUS in drainage of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(Suppl 4): S93-7.
- [237] Gumaste VV, Dave PB. Pancreatic pseudocyst drainage-the needle or the scalpel. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 500-5.
- [238] Lewandrowski KB, Southern JF, Pins MR, Compton CC, Warshaw AL. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts. *Ann Surg* 1993; 217: 41-7.
- [239] Pinto MM, Meriano FV. Diagnosis of cystic pancreatic lesions by cytologic examinations and carcinoembryonic antigen and amylase assays of cyst contents. *Acta Cytol* 1991; 35: 456-463.

8 Danksagung

Bei dem Unternehmen Doktor-Arbeit wurde ich von vielen Personen begleitet, die dazu beigetragen haben, dass dieses lang ersehnte Ziel endlich in Erfüllung geht. Zuallererst möchte ich meinen Eltern danken. Nachdem Ihr Euch mit meinem Studienwunsch abgefunden habt, habt Ihr mir ein Umfeld geschaffen, in dem ich mich voll und ganz auf die Medizin konzentrieren konnte. Neben dem immer offenen Ohr habt Ihr viel Geduld in den Prüfungsphasen - und auch zwischendurch - aufgebracht, in denen meine Launen bestimmt nicht immer einfach zu ertragen waren. Diese Arbeit ist Euch gewidmet - vielen Dank für alles.

An zweiter Stelle geht mein Dank an PD Dr. Reinhard Lüthen, der die Idee für diese Arbeit hatte und ein wirklich hervorragender und engagierter Doktor-Vater war. Ich glaube, viele Studenten würden sich so einen Betreuer wie Sie wünschen. An dieser Stelle möchte ich mich auch bei Professor vom Dahl bedanken, der mit vielen Anregungen zu dieser Arbeit beigetragen und mir in der Uni ein reibungsfreies Stöbern in den Archiven ermöglicht hat.

Martin, vielen Dank für die Formatierung dieser Arbeit und das Korrektur-Lesen. Deine geduldige Hilfe hat den PC vor größeren Schäden bewahrt.

Ohne Freunde, die mir in Zeiten des Zweifels und Aufgeben Wollen zur Seite gestanden haben, wäre diese Arbeit wohl auch nicht vollendet worden. Kerstin, vielen Dank für's Zuhören, Motivieren und das Einbringen Deiner grammatikalischen und sprachlichen Fähigkeiten beim Korrektur-Lesen der Arbeit. Christina, Dein Optimismus und Deine gute Laune haben mir immer wieder neuen Schwung gegeben, lieben Dank von QK. Ein herzlicher Dank geht auch an die Familie Schiefbahn/Thienelt/Herrmann für die jahrzehntelange „familiäre“ Begleitung.

Um mit Hermann Hesse zu sprechen: Wieder eine Stufe geschafft....

9 Abstract

In der vorliegenden Arbeit wurden alle endosonographischen Feinnadelpunktionen (n=91) an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf von Mai 2001 bis Ende Juli 2003 beschrieben und retrospektiv ausgewertet. Insgesamt wurden dabei eine diagnostische Genauigkeit von 71,1%, eine Sensitivität von 58,2% und Spezifität von 100% erzielt. Der positive und negative Vorhersagewert lag bei 100% bzw. 47,1%, die Rate für schwere Komplikationen bei 1,1%.

Drei Hauptgründe, die die Abweichungen von den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen erklären könnten, sind: a) Spezialisierung weniger Untersucher auf die endosonographische Feinnadelpunktion, damit der Einzelne bei individuell vorhandenen Lernkurven eine umfassendere Erfahrung sammeln kann, b) Anwesenheit eines Zytopathologen während der endosonographischen Punktion und c) Erhöhung der durchgeführten Nadelpassagen. Insgesamt konnte die vorliegende Arbeit aber die vielversprechenden Einsatzmöglichkeiten der diagnostischen Endosonographie bestätigen.

Zur Beurteilung der interventionellen Endosonographie wurden alle an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführten endosonographischen Pankreaspseudozysten-Drainagen von November 2000 bis Ende Juli 2003 beschrieben und retrospektiv ausgewertet (n=13). Mit einer Komplikationsrate von 46% (Letalitätsrate 0%), einer Rezidivrate von 33% und einer definitiven Erfolgsrate von 46% konnte auch hier der klinische Nutzen der Endosonographie bei der Drainage von Pankreaspseudozysten unter Beweis gestellt werden.

Publizierte Daten aus einschlägigen Zentren zeigen bessere Ergebnisse. Dies mag neben den höheren Patientenzahlen und der größeren Erfahrung der Untersucher möglicherweise aber auch einen Selektionbias widerspiegeln. Dennoch ist die endosonographische Pankreaspseudozysten-Drainage im Einzelfall bei den dafür geeigneten Patienten die Methode der Wahl, um eine Pankreaspseudozyste zu drainieren, da sie minimal invasiv und patientenschonend ist.

10 Lebenslauf

Name: Christina Nowack
Geburtstag/-ort: 16.Juli 1975 in Neuss
Familienstand: ledig
Konfession: römisch-katholisch
Nationalität: deutsch

09/1981-06/1985 Katholische Grundschule Büttgen

08/1985-05/1994 Erzbischöfliches Gymnasium Marienberg Neuss

05/1994 Allgemeine Hochschulreife

10/1994 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

04/2000-02/2001 Praktisches Jahr im Marien-Hospital Düsseldorf mit dem Wahlfach Neurologie

03.05.2001 Abschluss des Studiums der Humanmedizin mit der Gesamtnote „sehr gut“ durch das 3.Staatsexamen

06/2001-12/2002 Ärztin im Praktikum in der Inneren Abteilung des Marien-Hospitals Düsseldorf

12/2002-12/2003 Assistenzärztin in der Inneren Abteilung des Marien-Hospitals Düsseldorf

seit 01/2004 Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik des Kreiskrankenhauses Grevenbroich St. Elisabeth