

**Aus dem Katharinenhospital Stuttgart  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen  
Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie,  
Hepatologie und Infektiologie  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. G. Zoller**

**Wertigkeit der endosonographisch gesteuerten  
Feinnadelpunktion im oberen Gastrointestinaltrakt  
unter klinischen Alltagsbedingungen**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde  
der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Claudia Meier  
aus  
Backnang**

**2013**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. h. c. W. G. Zoller

2. Berichterstatter: Professor Dr. N. P. Malek

## **Meinen Eltern**

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODIK .....</b>	<b>3</b>
2.1 Studiendesign und Patientengut	3
2.1.1 Patientenkollektiv.....	3
2.1.2 Datenerhebung.....	3
2.1.3 Erfasste Parameter.....	3
2.1.4 Ausschlusskriterien.....	4
2.1.5 Übersicht Patientengut nach Ausschluss.....	4
2.1.6 Enddiagnosen.....	4
2.1.7 Komplikationen .....	7
2.2 Technik	8
2.2.1 Durchführung der EUS-FNP.....	8
2.2.3 Geräte und Material.....	9
2.2.4 Auswahl der Punktionsnadeln .....	9
2.3 Zytologie und Histologie	10
2.3.1 Anfertigung der Ausstriche .....	10
2.3.2 Umgang mit Zellverbänden .....	10
2.3.3 Untersuchung der Punktate.....	10
2.4 Labordiagnostik bei Punktionen des zystischen Pankreas	11
2.4.1 Mikrobiologie und Immunhistochemie.....	11
2.4.2 CEA und Alpha-Amylase.....	12
2.5 Statistische Methoden	12
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>14</b>
3.1. Patientenkollektiv	14
3.1.1 Geschlechterverteilung.....	14
3.1.2 Altersverteilung.....	15
3.1.2.1 Gesamtkollektiv.....	15
3.1.2.2 Einzelne Entitäten .....	15
3.1.2.3 Benigne Erkrankungen .....	17
3.1.2.4 Maligne Erkrankungen .....	17

3.2 Punktierte Strukturen	18
3.2.1 Übersicht .....	18
3.2.2 Strukturgröße.....	19
3.3 Komplikationen	19
3.4 Punktionsmaterial und Befunde	20
3.4.1 Gewinnung von adäquatem Material.....	20
3.4.1.1 Lokalisation und Größe .....	20
3.4.1.2 Nadeldicke .....	21
3.4.2 Histologische Befundung.....	21
3.4.3 Weitere Laborbefunde .....	22
3.5 Sensitivität, Spezifität und Accuracy, positiver und negativer Vorhersagewert in der Differenzierung maligner und benigner Befunde	23
3.5.1 Gesamtergebnis aller Punktionen .....	23
3.5.2 Lymphknoten .....	24
3.5.3 Ösophagus und Magen .....	24
3.5.4 Pankreas; Solide Raumforderungen .....	25
3.5.5 Pankreas; Zystische Raumforderungen .....	25
3.5.6 Sonstige Raumforderungen .....	26
3.6 Wertigkeit der EUS-FNP aller auswertbarer Punktate im Bezug zur Strukturgröße	27
3.6.1 Alle Punktionen.....	27
3.6.2 Lymphknotenpunktionen .....	28
3.7 Verschiedene Nadelsysteme und ihre Ausbeute	29
3.8 Die EUS-FNP aller auswertbarer Punktate und ihre Wertigkeit im Zeitverlauf	30
3.8.1 Januar 2002 – Dezember 2006.....	30
3.8.2 Januar 2007 – März 2010 .....	30
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>32</b>
4.1 Allgemeine Ergebnisse	32

4.2 Einzelergebnisse der EUS-FNP	33
4.2.1 Lymphknoten .....	33
4.2.2 Ösophagus und Magen .....	35
4.2.3 Solide Raumforderungen des Pankreas .....	36
4.2.4 Zystische Raumforderungen des Pankreas .....	39
4.3 Adäquate Materialgewinnung	41
4.3.1 On-site-Zytologie .....	42
4.3.2 Einfluss verschiedener Punktionsnadeln auf die Materialgewinnung .....	43
4.3.3 Beeinflussung der zytologischen Ausbeute durch Unterdruck und Anzahl der Nadelpassagen.....	44
4.4 Komplikationen	45
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>46</b>
<b>6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>50</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>52</b>
<b>8. DANKSAGUNG .....</b>	<b>61</b>
<b>9. CURRICULUM VITAE.....</b>	<b>62</b>

## 1. EINLEITUNG

Anfang der 1980er Jahre kam die Endoskopische Ultrasonographie (EUS), oder Endosonographie, erstmals zum Einsatz [23, 70]. Seitdem hat sie sich zu einem wichtigen bildgebenden Verfahren entwickelt, mit dessen Hilfe man benigne und maligne Läsionen des Gastrointestinaltrakts, des Pankreas, des hepatobiliären Systems und anderer Strukturen darstellen, diagnostizieren und im Verlauf kontrollieren kann [12, 35, 47, 51, 69, 72, 73]. Caletti et al. veröffentlichten im Jahr 1991 die Ergebnisse einer endosonographischen Untersuchung submucöser Magentumoren mit zusätzlicher Anwendung einer Guillotine-Nadel zur Gewinnung einer Biopsie [13]. 1992 berichteten Vilmann et al. von ihrer ersten Feinnadelpunktion des Pankreas [75]. Zeitgleich erschien die erste Studie mit 20 Patienten von Wiersema et al. [82].

Seit damals haben sich die Indikationen für eine EUS-FNP enorm erweitert [5, 7, 18, 19, 76]. Mittlerweile werden neben den pankreatischen Läsionen auch alle anderen physiologischen oder pathologisch verdächtigen Raumforderungen, die in unmittelbarer Umgebung des oberen Gastrointestinaltrakts liegen wie z.B. Lymphknoten, punktiert. Die Technik der EUS-FNP ist minimal-invasiv und weist sehr geringe Komplikationsraten von weniger als 2% auf [5, 18, 19].

1995 veröffentlichten Giovanni et al. eine Studie mit 141 Patienten die sich einer EUS-FNP unterzogen hatten [30]. Im Ergebnis zeigte sich, dass es sich hierbei um eine praktikable und fortschrittliche Methode handelt. Es traten keine Komplikationen auf und in 89,4% der Fälle konnte Material für eine zytologische Bestimmung gewonnen werden.

Neben der geringen Komplikationsrate hat die EUS-FNP weitere Vorteile. Im Gegensatz zur Ultraschall (US) gesteuerten oder computertomographisch gesteuerten perikutanen Punktion misst man bei der EUS-FNP einen wesentlich kürzeren Nadelweg [49].

Für pankreatische Raumforderungen die kleiner sind als 25mm ist die Sensitivität der Endosonographie signifikant höher als die der Computertomographie und perkutanen Sonographie [56]. Die zytologische und histologische Untersuchung des Materials welches aus der FNP gewonnen wird, trägt wesentlich zur Differenzialdiagnose von benignen und malignen Raumforderungen bei [71].

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es die Wertigkeit der EUS-FNP unter nicht-optimierten klinischen Alltagsbedingungen zu untersuchen. Für die Beurteilung von Aussagekraft und klinischem Nutzen analysierten wir Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit, sowie den positiven und negativen Vorhersagewert der EUS-FNP im Hinblick auf unterschiedliche Strukturen verschiedener Größe und Lokalisation.

## **2. MATERIAL UND METHODIK**

### **2.1 Studiendesign und Patientengut**

#### **2.1.1 Patientenkollektiv**

Wir erfassten 202 Patienten die im Klinikum Stuttgart, Katharinenhospital, zwischen dem 04.01.2002 und 01.04.2010 im oberen Gastrointestinaltrakt endoskopiert und endosonographisch feinnadelpunktiert wurden.

#### **2.1.2 Datenerhebung**

Die Erhebung der Daten erfolgte retrospektiv vorwiegend aus den Patientenakten des Zentralarchivs. Ein Teil der Informationen lag in elektronischer Form vor, diese waren über die Software ViewPoint® der Firma GE Healthcare und die Betriebssoftware SAP zugänglich, dokumentiert und auswertbar. Bei einigen Patienten war es notwendig den jeweiligen Hausarzt zu kontaktieren um den weiteren Verlauf in Erfahrung zu bringen. Dies erfolgte mittels eines Briefes oder Telefonats.

#### **2.1.3 Erfasste Parameter**

Wir erfassten folgende biographische und klinische Daten:

1. Name, Geburtsdatum, Geschlecht
2. Zeitpunkt der Punktion
3. Indikation der EUS-FNP, Vor- und Begleituntersuchungen (CT, MRT, PET-CT, Szintigrafie, Bronchoskopie)
4. Lokalisation sowie Größe und Ausdehnung des Punktionszieles
5. durchführender Behandler, Nadeldicke, Anzahl der Nadelpassagen, Anwendung von Sog, Komplikationen während des Eingriffs oder unmittelbar danach
6. Ergebnisse der zytologischen und histologischen Untersuchungen des Punktats, immunhistochemische und mikrobiologische Befunde wenn

angefordert, Werte des CEA und der Alpha-Amylase wenn diese im Punktat ermittelt wurden, bei Untersuchung eines zystischen Pankreastumors die Viskosität des Aspirats

7. postoperativer histologischer Befund/endlgültige Diagnose über den Verlauf, Zeitraum bis zur Diagnosefindung

#### **2.1.4 Ausschlusskriterien**

Waren die essentiellen Parameter (pathologische Befunde, weiterer Verlauf der Erkrankung) nicht zu erheben, mussten wir die Punktion aus der Studie ausschließen. Dies war bei 13 Punktionen der Fall.

#### **2.1.5 Übersicht Patientengut nach Ausschluss**

Im oben genannten Zeitraum wurden an 193 Patienten 236 endoskopische Feinnadelpunktionen durchgeführt. In der Regel punktierten wir während einer Sitzung eine Struktur. Bei 31 Patienten wurden zwei Strukturen punktiert (28 davon in derselben Sitzung), bei sechs Patienten punktierten wir drei Strukturen (5 davon in derselben Sitzung).

#### **2.1.6 Enddiagnosen**

Angelegen an die Beurteilung der untersuchten Punktate durch den Pathologen - diese war bei 201/236 Punktionen möglich - wurden auch die Enddiagnosen der einzelnen Patienten zu malignen und benignen Erkrankungen bzw. Strukturen zusammengefasst. Wir kategorisierten bösartig entartete Tumore und Chronisch lymphatische Leukämien (CLL) als maligne. Benigne Erkrankungen waren: Pankreatitiden, Adenome, Sarkoidosen, Pneumonien, Tuberkulosen (TBC), Pankreas-Zysten, Amyloidosen und Dysplasien.

**Tabelle 1: Übersicht: Patientengut nach Ausschluss nicht zytologisch klassifizierbarer Punktate**

sonstige = 5x Nebenniere, 2x Gallengang, 1x mesenteriales Fett

Punktionsort	Anzahl Punktationen gesamt (n)	davon benigne (n)	davon maligne (n)
Lymphknoten	124	80	44
Magen und Ösophagus	17	9	8
Pankreastumore solide	31	6	25
Pankreastumore zystisch	21	10	11
sonstige	8	6	2

**Tabelle 2: Patientengut: Maligne Erkrankungen**

a = Jahr; LK = Lymphknoten; NHL = Non-Hodgkin-Lymphom; GIST = Gastrointestinaler Stromatumor; CLL = Chronisch lymphatische Leukämie; infiltr. = infiltrierendes; v. = von

Punktierte Struktur	Anzahl der Malignome (n=90)	Maligne Erkrankungen der untersuchten Patienten und deren Häufigkeit (n)	Diagnosefindung durch:			
			postoperative Histologie (n)		Klinischer Verlauf (n)	
			< ½ a	> ½ a	< ½ a	> ½ a
abdominale und mediastinale LK	44	Bronchialkarzinom (9)	4	1	3	1
		Ösophaguskarzinom (9)	4	-	5	-
		Adenokarzinom Lunge (6)	5	-	1	-
		NHL (4)	1	-	2	1
		GIST (2)	-	-	2	-
		Keimzelltumor Hoden (2)	-	-	2	-
		Klatskin-Tumor (2)	-	-	-	2
		Sarkom (2)	-	-	-	2
		CLL (1)	-	-	-	1
		Gallenblasenkarzinom (1)	-	-	-	1
		Magenkarzinom (1)	-	-	1	-
		Mammakarzinom (1)	1	-	-	-
		malignes Thymom (1)	-	1	-	-
		Ovarialkarzinom (1)	-	-	1	-
		Pankreaskarzinom (1)	1	-	-	-
Prostatakarzinom (1)	-	-	1	-		
Magen	4	GIST (3)	3	-	-	-
		infiltr. Ösophaguskarzinom (1)	-	-	1	-
Ösophagus	4	Karzinom (4)	-	-	1	3
Pankreastumor solide	25	Adenokarzinom (22)	13	-	6	3
		aggressives B-Zell-NHL (2)	2	-	-	-
		low-grade B-Zell-NHL (1)	-	-	1	-
Pankreastumor zystisch	11	muzinös (11)	9	-	2	-
Nebenniere	2	Metastase v. Bronchialkarzinom (2)	-	-	2	-

**Tabelle 3: Patientengut: Benigne Strukturen und Erkrankungen**

a = Jahr; BOOP = Bronchopneumonie; LK = Lymphknoten; TBC = Tuberkulose; HIV = Humanes Immundefizienz Virus; PBC = Primäre biliäre Zirrhose; chron. = chronisch

Punktierte Struktur	Anzahl (n=87)	Benigne/Unauffällige Strukturen der untersuchten Patienten und deren Häufigkeit (n)	Diagnosefindung durch:			
			postoperative Histologie (n)		Klinischer Verlauf (n)	
			< ½ a	> ½ a	< ½ a	> ½ a
abdominale und mediastinale LK	60	unspezifische Lymphadenitis (26)	5	-	14	7
		Sarkoidose (12)	-	-	11	1
		abdominale TBC (2)	-	-	2	-
		Amyloidose (2)	-	-	1	1
		Cholangitis (2)	-	-	2	-
		HIV (2)	2	-	-	-
		LK bei BOOP (2)	2	-	-	-
		atypische Pneumonie (1)	1	-	-	-
		LK bei Barret-Ösophagus (1)	-	-	1	-
		LK bei Pankreaslipomatose (1)	-	-	-	1
		LK bei seröser Pankreaszyste (1)	-	-	1	-
		Hämangiom Leberpforte (1)	-	-	-	1
		leukozytoplastische Vaskulitis (1)	-	-	1	-
		LK TBC (1)	1	-	-	-
		Pankreas Pseudozyste (1)	-	-	1	-
		Pankreatitis (1)	-	-	1	-
		PBC (1)	-	-	-	1
		Pericarditis (1)	1	-	-	-
Pleuraabszess (1)	1	-	-	-		
Magen	6	benigner GIST (4)	1	-	2	-
		submuköses Leiomyom (2)	2	-	-	-
Ösophagus	3	Dysplasie (2)	1	-	1	-
		Barret-Ösophagus (1)	-	-	1	-
Pankreastumor solide	6	chron. fibröse Pankreatitis (5)	2	1	2	-
		Autoimmunpankreatitis (1)	-	-	-	1
Pankreastumor zystisch	10	Serös (8)	2	-	5	1
		Pseudozyste (2)	-	-	1	1
Gallengang	2	Gallengangstenose (1)	1	-	-	-
		Pankreaslipomatose (1)	-	-	-	1

**Tabelle 4: Patientengut: Benigne Strukturen bei maligner Grunderkrankung**

a = Jahr; LK = Lymphknoten; MALT = Mucosa Associated Lymphoid Tissue; CML = chronisch myelotische Leukämie, DHC = Ductus Hephaistos communis; V.a. = Verdacht auf; mesent. = mesenteriales

Punktierte Struktur	Anzahl (n=24)	Benigne/Unauffällige Strukturen der untersuchten Patienten und deren Häufigkeit (n)	Diagnosefindung durch:			
			postoperative Histologie (n)		Klinischer Verlauf (n)	
			< 1/2 a	> 1/2 a	< 1/2 a	> 1/2 a
abdominale und mediastinale LK	20	LK bei Bronchialkarzinom (6)	3	1	1	1
		LK bei Ösophaguskarzinom (6)	1	3	1	1
		MALT Lymphom des Magens (2)	-	2	-	-
		LK bei Cervixkarzinom (1)	-	-	1	-
		LK bei CML (1)	-	-	-	1
		LK bei DHC-Papillenkarzinom (1)	1	-	-	-
		LK bei Magenlymphom (1)	-	1	-	-
		LK bei Pankreaskarzinom (1)	1	-	-	-
		LK bei Pankreastumor (1)	-	-	-	1
Nebenniere	3	unspezifischer Tumor bei V.a. Metastasenbildung u fehlendem Malignitätsnachweis (3)	-	-	2	1
mesent. Fett	1	bei Pankreaskarzinom (1)	1	-	-	-

### 2.1.7 Komplikationen

Während der EUS-FNP aufgetretene Komplikationen wurden eingeteilt in

- leichte Komplikationen: Schwellung der Einstichstelle, Blutung der Einstichstelle, kurzzeitiger Abfall der Sauerstoffsättigung
- schwere Komplikationen: transfusionsbedürftige Blutung, Organblutung mit OP-Notwendigkeit, Intensivüberwachung, Tod
- technische Komplikation: Nadel- und Spiraldefekt

## **2.2 Technik**

### ***2.2.1 Durchführung der EUS-FNP***

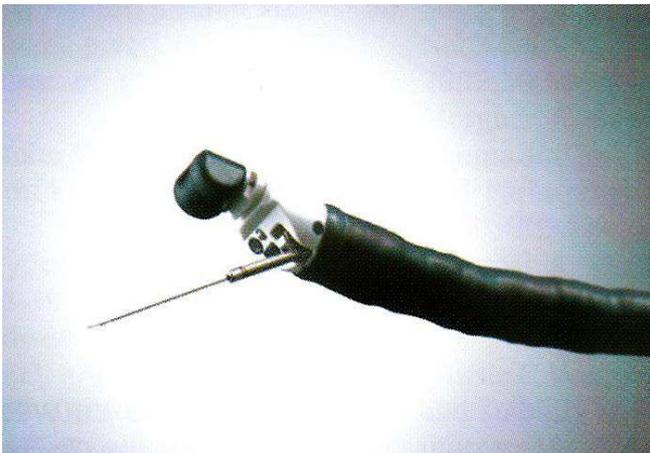
Vor der EUS-FNP wurde der Patient wenigstens sechs Stunden nüchtern belassen. In Linksseitenlage wurde vor dem Eingriff intravenös ein Sedativum in Form von Propofol® (bei kürzeren Eingriffen), Dormicum® oder eine Kombination aus beiden Präparaten (bei längeren Eingriffen) verabreicht. Während der gesamten Behandlung wurde der Kreislauf des Patienten mittels Pulsoxymeter überwacht. Eine zusätzliche Kontrolle des Blutdrucks erfolgt nur nach Gabe von Propofol®.

Nach Einstellen des zu untersuchenden Prozesses erfolgte die Auswahl und Installation der Nadel. Während des eigentlichen Punktionsvorganges musste die absolute Ruhigstellung des Patienten gewährleistet sein. War die Struktur gut endosonographisch dargestellt erfolgte die Punktion unter Sichtkontakt. Durch mehrmaliges Einstechen in das suspekte Gewebe wurde nun Zell- und Gewebematerial gewonnen. In den meisten Fällen wurde zusätzlich mit einem Sog von 5 oder 10ml gearbeitet. So konnte in einigen Fällen auch Zystenflüssigkeit oder Aszites gewonnen werden. Der Punktionsvorgang selbst dauerte nur wenige Sekunden. Anschließend wurde die Nadel zurückgezogen und es musste sofort mit der Anfertigung des Ausstrichs begonnen werden.

Nun konnte ggf. eine weitere Untersuchung und/oder Punktion erfolgen. Die Überwachung im Anschluss an den Eingriff unterschied sich nicht von der einer Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts. Der Patient blieb zwei Stunden nüchtern und je nach Sedierungslage wurden weiterhin Sauerstoffsättigung und Blutdruck überwacht.

### **2.2.3 Geräte und Material**

Im Zeitraum der Studie kamen zwei Endoskope der Firma Olympus zum Einsatz. Das GF-UCT 160 mit mechanischem Ultraschallkopf und dem dazugehörigen Olympus Prozessor EUS Exera EU-C60 sowie das GF-UCT 140 AL5 mit elektronischem Ultraschallkopf in Verbindung mit dem Ultraschallgerät Prosound  $\alpha$ 5 sv der Firma Aloka, Inc.



**Abb. 1: Endoskop mit Ultraschallkopf u. Punktionsnadel (aus *Gastroenterologische Endoskopie* [62])**

Das Nadelsystem umfasste fünf verschiedene Nadeln verschiedener Größe. Während in den Anfangsjahren (2002-2004) ausschließlich die Olympus Nadel 22G verwendet wurde, kamen ab 2005 die Endoskopie-Nadeln der Firma Wilson Cook medical zum Einsatz. Im Einzelnen verwendeten wir hiervon die EchoTip® Ultra ECHO-3-22, ECHO-19, ECHO-25 und die Quick-Core® EUS-Nadel.

### **2.2.4 Auswahl der Punktionsnadeln**

Die Wahl der Punktionsnadel lag im Ermessen des jeweiligen Behandlers. Bei sehr derben Geweben kam meist die dünnste der drei Punktionsnadeln (G25) zum Einsatz, da diese am leichtesten eindringt. Die dickste Nadel (G19) wurde verwendet in der Hoffnung eher einen kleinen Gewebiszylinder zu erhalten, während die G22-Nadel als Standardnadel ihre Verwendung fand.

## **2.3 Zytologie und Histologie**

### ***2.3.1 Anfertigung der Ausstriche***

Der Ausstrich wurde unmittelbar nach der Punktion vom Behandler selbst angefertigt. Hierzu wurde der Mandrin von einer Assistenz langsam in die Nadel zurückgeschoben und der Inhalt der Punktionsnadeln je nach Ergiebigkeit auf einen oder mehrere Objektträger aufgetragen. Anschließend wurde das Punktat mittels eines weiteren Glasträgers flächig ausgestrichen.

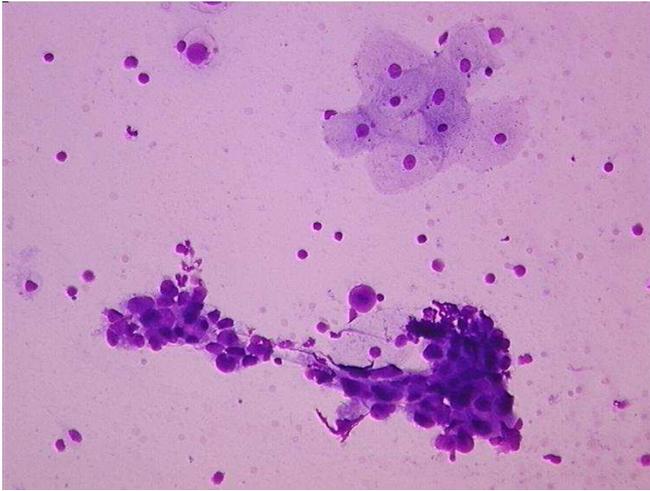
In getrocknetem Zustand wurden die Proben an das hausinterne Pathologische Institut weitergegeben.

### ***2.3.2 Umgang mit Zellverbänden***

Wurde aus der Punktionsnadel ein Gewebefragment gewonnen so wurde dieses zunächst auf ein Filterpapier gegeben welches man dann in 5%igem Formalin aufbewahrte.

### ***2.3.3 Untersuchung der Punktate***

Zur zytologischen und histologischen Beurteilung wurden alle Punktate an die klinikinterne Pathologie (Prof. Dr. med. A. Bosse) weiter gegeben. Dort wurde das Material nach Standardmethoden lichtmikroskopisch untersucht. Die Kategorisierung des Zellmaterials, sofern aufgrund der Ausbeute möglich, erfolgte in „benigne“, „maligne“ und „Verdacht auf Malignität“. In unserer Studie fassten wir die beiden Letzteren zusammen.



**Abb.2: Zytologie: Lymphknotenmetastase bei Bronchialkarzinom**

In drei Fällen wurde das Material zusätzlich an eines folgender externen Labore weiter gereicht:

- Konsultations- und Referenzzentrum für Lymphknoten- und Hämatopathologie, Prof. Dr. med. H. Stein, Berlin (abdominales LK-Punktat)
- Cytologisches Labor Dr. med. Theodoros Topalidis, Hannover (Punktat eines soliden Pankreastumor)
- Medizinische Immunologie, Referenzzentrum für Amyloidkrankheiten, Prof. Dr. med. R. P. Linke, Martinsried (Punktat eines mediastinalen LK)

## **2.4 Labordiagnostik bei Punktionen des zystischen Pankreas**

### ***2.4.1 Mikrobiologie und Immunhistochemie***

Bei Punktionen von Pankreaszysten konnten teilweise mehrere ml Flüssigkeit aspiriert werden. Das Material wurde in einer Spritze aufbewahrt und in dieser Form zur weiteren Untersuchung ans Klinisch-chemische Institut (Prof. Dr. med. E. Wieland) des Katharinenhospital (KCI) weitergegeben. Bei Entnahme konnte vom Behandler eine qualitative Aussage über die Viskosität der aspirierten Flüssigkeit gemacht werden, welche letztlich in die synoptische Beurteilung mit einfluss, ob eine benigne (serös), maligne oder prä maligne Struktur (mucinös)

vorlag. Für die Bewertung des Tumormarkers CEA orientierten wir uns an der Evaluation von Brugge aus dem Jahr 2004 [10].

#### **2.4.2 CEA und Alpha-Amylase**

Bei den zystischen Pankreasprozessen wurde, zur Beurteilung der Dignität, in sieben Punktaten der Tumormarker CEA und bei weiteren sieben Punktaten zusätzlich das Enzym Alpha-Amylase ermittelt. Auch hier dienten die Ergebnisse der im vorherigen Absatz genannten Veröffentlichungen als Richtwerte. Demzufolge spricht eine Konzentration an CEA von unter 5ng/ml für ein seröses Zystadenom, ein Wert von über 192ng/ml für einen muzinösen Prozess. Für eine Amylasekonzentration von mehr als 5000U/ml kommt eine muzinöse Neoplasie oder eine Pseudozyste in Frage. Konzentrationen unter 5000U/ml weisen auf einen serösen Prozess hin.

Die Analyse aller Laborparameter erfolgte ebenfalls im klinikinternen KCI und diente zur weiterführenden Differenzierung der bereits vorliegenden Befunde.

Im Gegensatz zu den anderen punktierten Strukturen setzte sich bei den Punktationen der zystischen Pankreas die endgültige Diagnose der EUS-FNP aus mehreren Parametern zusammen. So flossen neben der zytologischen Befunden auch die im Punktat gemessenen CEA- und Amylasewerte sowie die vom Behandler qualitativ ermittelte Viskosität der punktierten Flüssigkeit mit ein.

### **2.5 Statistische Methoden**

Alle Patienten wurden zur statistischen Auswertung aus Datenschutzgründen mit einer Identifizierungsnummer kodiert. Die einzelnen Parameter wurden mittels der Software Excel (Firma Microsoft®) erfasst. Patienten die mehrfach endosonographisch punktiert wurden, listeten wir entsprechend der Anzahl an Punktationen auf. Über oben genanntes Programm erfolgte auch die Auswertung der Daten. Alle Graphiken und Tabellen wurden ebenfalls mit dieser Software entworfen.

Zytologische und histologische Befunde, sowie andere Laborergebnisse die wir mittels der EUS-FNP ermittelt hatten, stellten wir den endgültigen Diagnosen gegenüber. Hierbei war die Anzahl der Punktionen maßgebend, nicht die Anzahl der punktierten Patienten. Lediglich bei der EUS-FNP von zystisch veränderten Pankreaten fassten wir Mehrfachpunktionen desselben Organs zusammen. Punktate von postpankreatischen Pseudozysten wurden nicht für die Berechnung der Wertigkeit der EUS-FNP bei zystischen Tumoren herangezogen.

Mit Hilfe von Vier-Felder-Tafeln ermittelten wir anhand der richtig negativ, falsch negativ, richtig positiv und falsch positiven Befunde die Sensitivität, Spezifität, Prävalenz und Treffsicherheit (accuracy). Auch berechneten wir den positiven und negativen Vorhersagewert.

Stimmte der per EUS-FNP festgestellte Befund „maligne“ mit der malignen Erkrankung im Endbefund überein wurde dies als richtig positiv gewertet

Folgende Formeln wurden verwendet:

Sensitivität = richtig positiv / (richtig negativ + falsch negativ)

Spezifität = richtig negativ / (richtig negativ + falsch positiv)

Prävalenz = tatsächlich Kranke / Untersuchte

Treffsicherheit (accuracy) = Spezifität + (Sensitivität – Spezifität) x Prävalenz

Positiver Vorhersagewert = richtig positiv / (richtig positiv + falsch positiv)

Negativer Vorhersagewert = richtig negativ / (richtig negativ + falsch negativ)

Für die Ermittlung statistischer Signifikanz wurde ein binomiales Konfidenzintervall von 95% angewandt. Hierbei wurden wir durch das Institut für Medizinische Biometrie (Prof. Dr. M. Eichner) in Tübingen unterstützt.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Patientenkollektiv

##### 3.1.1 Geschlechterverteilung

Wir führten an 68 Frauen und 125 Männern eine EUS-FNP durch. Die Geschlechterverteilung entspricht somit einem Verhältnis von 1:1,8.

Bei 35 Frauen und 86 Männern wurde ein oder wurden mehrere Lymphknoten in Mediastinum und Abdomen per EUS-FNP untersucht. Von den Patienten mit Tumoren im oberen Gastrointestinaltrakt (Ösophagus und Magen) waren acht der insgesamt 18 Patienten weiblich. Solide Tumore des Pankreas wurden bei 19 weiblichen und bei 21 männlichen Individuen punktiert. Das Verhältnis Frauen zu Männer lag sowohl bei den Eingriffen an soliden als auch bei Punktionen der zystischen Pankreastumoren bei 1:1,1.

Die Unstimmigkeit zwischen dem Verhältnis aller Punktionen und der Summe der Verhältnisse der einzelnen Lokalisationen kommt dadurch zustande, dass elf Patienten (5 weiblich, 6 männlich) an zwei und ein Patient (männlich) an drei verschiedenen Strukturen untersucht wurden.

**Tabelle 5: Geschlechterverteilung**

sonstige: 5x Nebenniere, 2x Gallengang, 1x mesenteriales Fett

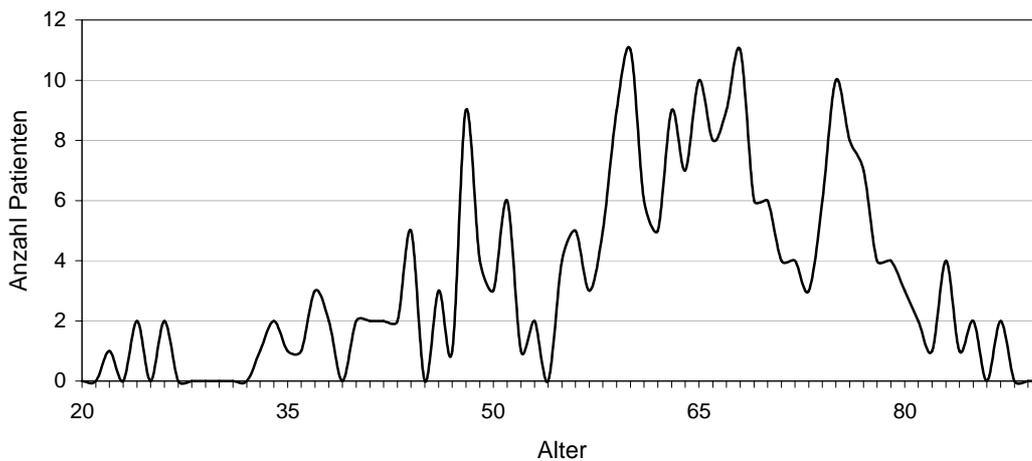
Ort der Punktion	weiblich	männlich	Verhältnis
alle	68	125	1:1,8
Lymphknoten	35	86	1:2,5
Magen und Ösophagus	8	10	1:1,25
solide Pankreastumore	19	21	1:1,1
zystische Pankreastumore	9	10	1:1,1
sonstige	2	6	1:3

### 3.1.2 Altersverteilung

#### 3.1.2.1 Gesamtkollektiv

Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt des Eingriffs 22, der älteste 87 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt lag bei 62,2 Jahren.

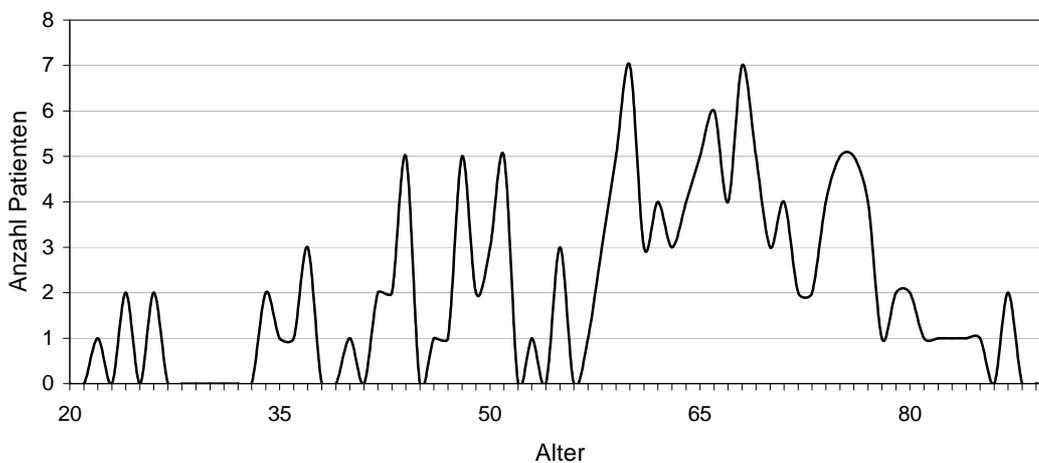
Abb.1: Alterskurve; Gesamtkollektiv



#### 3.1.2.2 Einzelne Entitäten

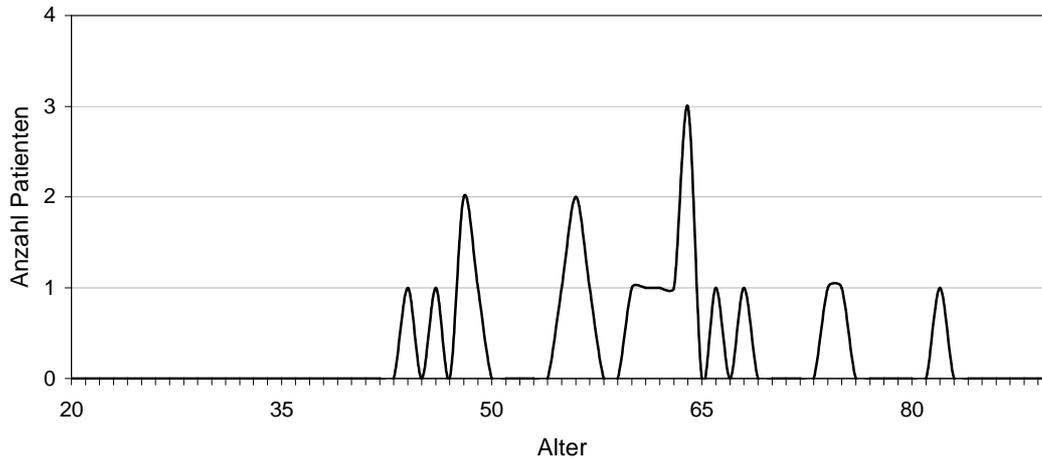
Der Altersdurchschnitt der Patienten bei welchen wir einen oder mehrere Lymphknoten punktierten lag bei 61,5 Jahren. Der älteste Patient war 87 Jahre alt, der jüngste 22.

Abb.2: Alterskurve; Lymphknoten-Punktionen



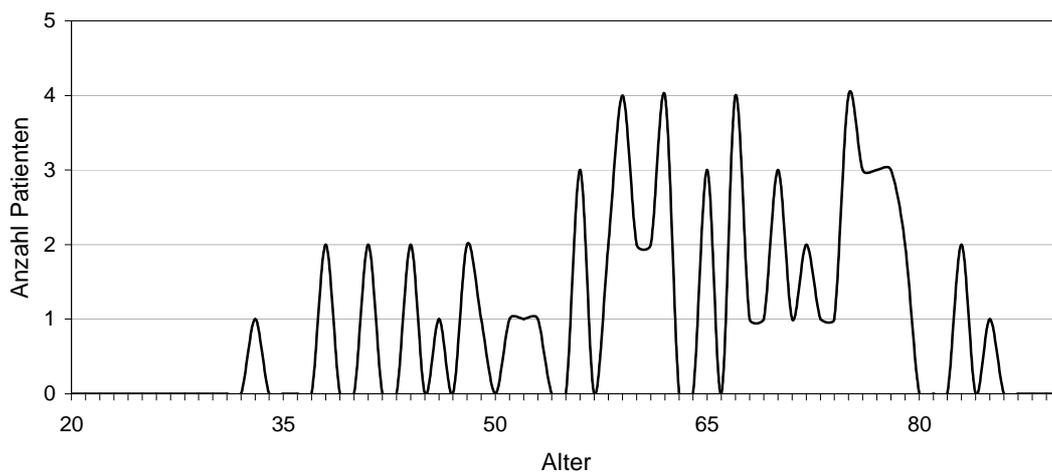
Bei den Punktionen von Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts hingegen war der jüngste Patient 44 und der älteste 82 Jahre. Der Durchschnitt lag hier bei 60,1 Jahren.

**Abb.3: Alterskurve; Punktionen von Ösophagus und Magen**



Der Altersdurchschnitt der Patienten die am Pankreas punktiert wurden lag bei 63,9 Jahren. Der älteste Patient war zum Zeitpunkt des Eingriffs 85, der jüngste 33 Jahre alt.

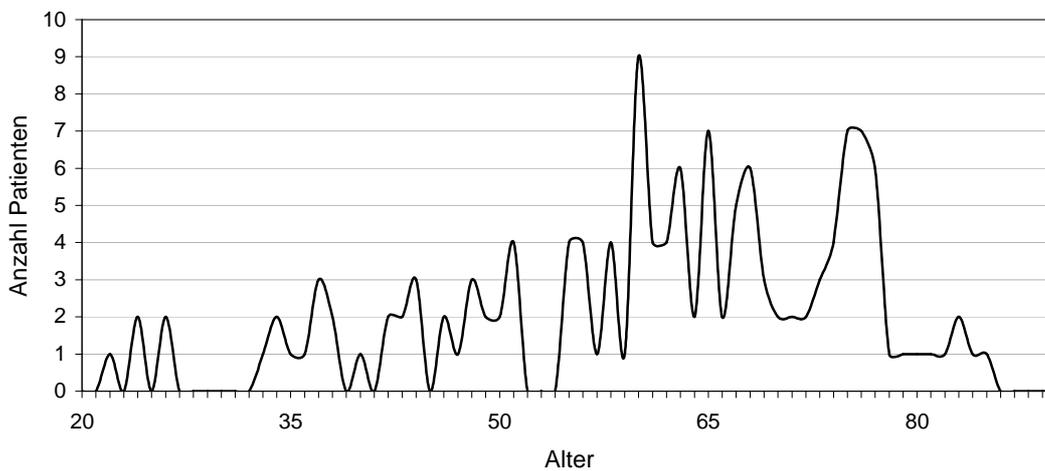
**Abb.4: Alterskurve; Punktionen des Pankreas**



### 3.1.2.3 Benigne Erkrankungen

Der jüngste benigne erkrankte Patient war zum Zeitpunkt der Untersuchung 21 Jahre alt, der älteste 85 Jahre. Der Altersdurchschnitt betrug hier 60,8 Jahre.

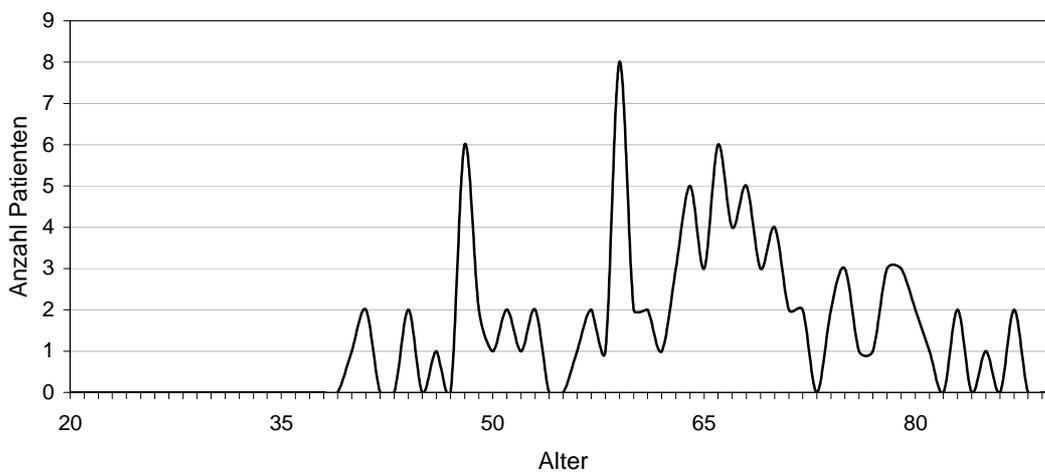
**Abb.5: Alterskurve; benigne Erkrankungen**



### 3.1.2.4 Maligne Erkrankungen

Der Altersdurchschnitt bei den Patienten mit malignen Erkrankungen lag bei 64,2 Jahren. Der jüngste Untersuchte war 40, der älteste 87 Jahre alt.

**Abb.6: Alterskurve; maligne Erkrankungen**



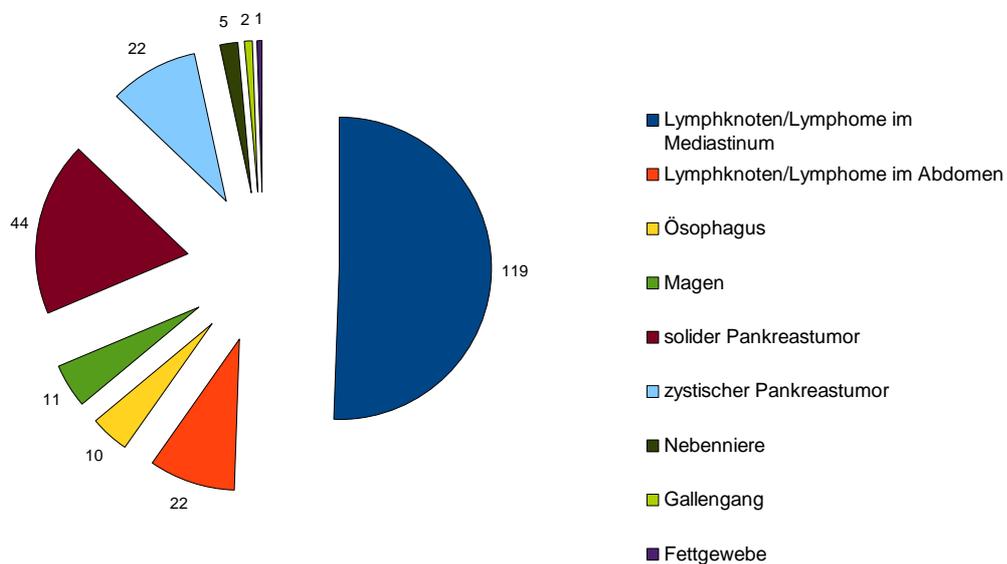
## 3.2 Punktierte Strukturen

### 3.2.1 Übersicht

An 193 Patienten wurden im untersuchten Zeitraum 236 endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktionen durchgeführt.

Wir punktierten 141 suspekte Lymphknoten, davon 119 im Mediastinum und 22 im Abdomen. Unmittelbar am oberen Gastrointestinaltrakt punktierten wir 21 Tumore an Ösophagus (10) und Magen (11). Es wurden 65 Pankreas feinnadelpunktiert, darunter 44 mit solider und 22 mit zystischer Veränderung. Bei fünf Patienten untersuchten wir mittels EUS-FNP eine Nebenniere, bei zwei Fällen einen Gallengang und einmal mesenteriales Fett.

**Abb.7: Übersicht punktierte Strukturen inklusive der Punktionen ohne zytologische Ausbeute**



### 3.2.2 Strukturgröße

24/236 Zielstrukturen maßen 10mm oder weniger, die restlichen Strukturen waren in ihrer Ausdehnung z.T. deutlich größer. Die mittlere Größe aller punktierten Strukturen betrug 26,6 x 17,6mm.

**Tabelle 6: Größe der punktierten Strukturen**

sonstige: 5x Nebenniere, 2x Gallengang, 1x mesenteriales Fett

Punktierte Struktur	<= 10mm Anzahl (n)	> 10mm Anzahl (n)	mittlere Größe in mm
Lymphknoten	18	123	25,8 x 15,6
Magen und Ösophagus	0	21	30,5 x 17,4
Pankreas	5	61	28,3 x 24,6
sonstige	1	7	21 x 16

### 3.3 Komplikationen

In 7/236 Fällen traten während oder unmittelbar nach der EUS-FNP Komplikationen auf. Sechs leichte Komplikationen und ein technischer Defekt wurden beobachtet. Bei vier Patienten kam es zu einem kurzzeitigen Abfall der Sauerstoffsättigung, die sich jedoch in allen Fällen wieder selbst regulierte. Bei einem Untersuchten trat im Anschluss an die Punktion eine Sickerblutung auf. Diese wurde nach dem Eingriff beobachtet, kam allerdings von selbst wieder zum Stillstand. Keine dieser Komplikationen zog einen weiteren Eingriff nach sich. Bei einem Patienten wurde eine geringgradige Schwellung der Einstichstelle beobachtet, welche ebenfalls keine weiteren Konsequenzen hatte. Als technische Komplikation wurde ein Nadel- und Spiralddefekt dokumentiert, der keine Auswirkung auf den Gesundheitszustand des Patienten hatte, sondern lediglich den Eingriff um wenige Minuten in die Länge zog.

Die Komplikationsrate insgesamt beträgt in unserer Studie 3%.

Schwere Komplikationen, wie z.B. akute Pankreatitis oder Tumorzellverschleppung, wurden nicht beobachtet.

### 3.4 Punktionsmaterial und Befunde

#### 3.4.1 Gewinnung von adäquatem Material

Das gewonnene Punktat war adäquat, wenn es sich zytologisch klassifizieren lässt. Bei den von uns durchgeführten EUS-FNP war in 85,2% adäquates Material vorhanden. In 14,8% (35/236) der gewonnenen Substanz wurden keine organoiden Zellbestandteile nachgewiesen, bzw. war aufgrund des spärlichen Zellmaterials keine valide Aussage zu treffen.

Durch den Pathologen wurden 141 Proben als benigne und 41 Punktate als maligne beurteilt. Bei 19 Punktaten wurde das Material als malignitätsverdächtig eingestuft.

##### 3.4.1.1 Lokalisation und Größe

Während die Lymphknotenpunktate mit einer zytologischen Ausbeute von 87,9% (124/141) abschnitten, war bei den intramuralen Punktationen das vorliegende Material in 81% (17/21) der Fälle klassifizierbar. Bei den Punktationen des Pankreas (solide Tumore) waren es 70,5% (31/44)). Die zystischen Pankreastumore ließen sich in 95,2% (20/21) der Fälle einteilen.

Bei den 24 Strukturen die kleiner als 11mm waren wurde in 91,7% (22/24) adäquates Material erlangt. Die 212 punktierten Strukturen mit einer Größe von mehr als 10mm konnten zu 84,4% (179/212) zytologisch einem benignen oder malignen Befund zugeordnet werden.

**Tabelle 7: Adäquates Material: Übersicht**

\*ohne Pseudozysten (2) und zweifach (1) oder dreifach (1) punktierte Patienten; sonstige: 5x Nebenniere, 2x Gallengang, 1x mesenteriales Fett

Ort der Punktion	Anzahl der Punktationen (n)	Anzahl zytologisch klassifizierbarer Punktate (n)	%
alle	236	201	85,2
Lymphknoten	141	124	87,9
Magen und Ösophagus	21	17	81
solide Pankreastumore	44	31	70,5
zystische Pankreastumore*	17	16	94,1
sonstige	8	8	100

### 3.4.1.2 Nadeldicke

Mit dem Einsatz der 25G-Nadel wurde in 97,7% (43/44) adäquates Material gewonnen, ein histologisch verifizierbares Material konnte nur in 11,4% (5/44) der Fälle erfolgen.

Die am meisten verwendete Nadel der Stärke G22 verhalf in 81,9% (136/166) der Punktionen zu zytologisch verifizierbarem Material und in 27,1% (45/166) zu einer Histologie.

Mit Hilfe der 19G-Nadel wurde in 88% (22/25) der Punktionen zytologisch und lediglich in 8% (2/25) histologisch verwertbare Substanz gewonnen.

Die bei einem Patienten verwendete Boston-Scietific-Quick-Core® Nadel erbrachte kein adäquates Material.

**Tabelle 8: Adäquates Material: Übersicht**

Nadeldicke	Anzahl der Punktionen (n)	Anzahl zytologisch klassifizierbarer Punktate (n)	%	histologisch auswertbares Material (%)
19-gauge	25	22	88	8
22-gauge	166	136	81,9	27,1
25-gauge	44	43	97,7	11,4

### 3.4.2 Histologische Befundung

Zellverbände die histologisch begutachtet werden konnten wurden mit 22% (52/236) nur in weniger als einem Viertel aller Punktionen gewonnen. Hiervon wurden 33 als benigne und 19 als maligne eingestuft. In 50/52 Fällen stimmten die zytologischen Befunden mit der Histologie überein. In einem Fall wurde zytologisch ein kleinzelliges Pankreaskarzinom diagnostiziert, während im histologischen Schnittbild keine Tumorzellnester nachzuweisen waren. Bei einem weiteren Patienten wurde zytologisch keine Malignität festgestellt, in der Histologie stellte sich jedoch ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus dar.

### 3.4.3 Weitere Laborbefunde

Von drei Patienten mit Verdacht auf eine infizierte Pseudozyste des Pankreas wurde die während der EUS-FNP aspirierte Flüssigkeit mikrobiologisch untersucht. Tabelle 9 stellt die Ergebnisse dar.

**Tabelle 9: Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen**

Punktion	gefundene Keime
1	Lactobacillus species Candida dubliniensis
2	Streptococcus anginosus Beta-hämolyisierende Streptokokken der Sero-Gruppe B
3	Candida glabrata

Eine Immunhistochemische Untersuchung der bei der EUS-FNP erlangten Zellen wurde bei sieben Patienten durchgeführt. Die Resultate trugen wesentlich zur Diagnose bei und stimmten in 5/7 Fällen mit dem zytologischen Ergebnis überein. In zwei Fällen wurde ein Punktat immunhistochemisch als benigne bewertet, während die zytologische Aussage des Pathologen einen malignen Verdacht äußerte. Auch im Verlauf stellten sich diese beiden Strukturen tatsächlich als bösartig heraus.

Jeweils sieben Punktate zystischer Pankreastumore wurden auf CEA- und Alpha-Amylase-Konzentration untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 (Kapitel 3.5.5) dargestellt.

### 3.5 Sensitivität, Spezifität und Accuracy, positiver und negativer Vorhersagewert in der Differenzierung maligner und benigner Befunde

Für die Auswertung wurden die zytologisch klassifizierbaren Punktate (n=201) und nicht die gesamte Anzahl (n=236) der Punktaten herangezogen.

#### 3.5.1 Gesamtergebnis aller Punktationen

Die 201 auswertbaren Punktationen erlangten eine Sensitivität von 66,7%, eine Spezifität von 99,1% und eine Treffsicherheit (accuracy) von 84,8%. Für alle punktierten Strukturen betrug der positive Vorhersagewert 98,4%, der negative Vorhersagewert 78,6%.

**Tabelle 10: Diagnostisches Feld aller Punktationen**

GIT = Gastrointestinaltrakt; sol. = solider; TU = Tumor; zyst. = zystischer; \*ohne Pseudozysten (2) und zweifach (1) oder dreifach (1) punktierte Patienten; sonstige Strukturen: 5x Nebenniere, 2x Gallengang, 1x mesenteriales Fett

Ergebnisse (n)	Lymphknoten (n=124)	oberer GIT (n=17)	sol. Pankreas TU (n=31)	zyst. Pankreas TU* (n=16)	sonstige Strukturen (n=8)	gesamt (n=201)
richtig positiv	34	5	9	7	2	60
falsch positiv	0	0	1	0	0	1
richtig negativ	80	9	5	8	6	110
falsch negativ	10	3	16	1	0	30
<b>diagnostische Treffsicherheit (%)</b>						
Sensitivität	77,3	62,5	36	87,5	100	66,7
Spezifität	100	100	83,3	100	100	99,1
positiver Vorhersagewert	100	100	90	100	100	98,4
negativer Vorhersagewert	88,9	75	23,8	88,9	100	78,6
Treffsicherheit (accuracy)	92,1	82,4	45	93,8	100	84,8

### **3.5.2 Lymphknoten**

Bei den Lymphknotenpunktaten (n=124) erreichten wir eine Sensitivität für Malignität von 77,3% und eine Spezifität von 100%. Die Treffsicherheit (accuracy) betrug 92,1%. Positiver und negativer Vorhersagewert betragen bei den Lymphknoten-Punktaten 100% und 88,9%.



**Abb.3: EUS-FNP eines mediastinalen Lymphknotens**

### **3.5.3 Ösophagus und Magen**

Bei den intramuralen Raumforderungen (n=17) in Magen und Ösophagus erreichten wir eine Sensitivität für Malignität von 62,5%, eine Spezifität von 100% und eine Treffsicherheit (accuracy) von 82,4%. Als positiver Vorhersagewert ermittelten wir einen Wert von 100%, als negativen Vorhersagewert 75%.

### **3.5.4 Pankreas; Solide Raumforderungen**

Für die soliden Pankreas-Prozesse (n=31) wurden eine Sensitivität für Malignität von 36%, eine Spezifität von 83,3% und eine Treffsicherheit von 45% erreicht. Der positive Vorhersagewert betrug 90%, der negative 23,8%.

16 falsch-negative Diagnosen und eine falsch-positive Diagnose wurden gestellt. In letzterer wurde eine Autoimmunpankreatitis als malignitätsverdächtig bewertet.



**Abb.4: EUS-FNP eines soliden Pankreastumors**

### **3.5.5 Pankreas; Zystische Raumforderungen**

Bei den zystischen Pankreaspunktaten ermittelten wir eine Sensitivität für Malignität bzw. für prämaligne IPMN in der Abgrenzung von serösen Veränderungen von 97,5%. Es ergab sich eine Spezifität von 100% und eine Treffsicherheit (accuracy) von 93,8%. Hier lag der positive Vorhersagewert bei 100%, der negative bei 88,9%.

**Tabelle 11: Ergebnisse der zystischen Tumore des Pankreas**

FNP = Feinnadelpunktion; n.e. = nicht erhoben; norm. = normal; + = erhöht (<5000U/l); ++ = stark erhöht (>5000U/l); explor. OP = explorative OP; +\* = erhöht (>192ng/ml); muz. = muzinös; postop. Histo. = postoperative Histologie; Ca. = Karzinom; V.a. = Verdacht auf; IPMN = intraduktal papilläre muzinöse Neoplasie

Punktion	Zytologie aus FNP	Aspirat			synoptische Beurteilung	Enddiagnose	Goldstandard
		Viskosität	CEA	Amylase			
1	benigne	serös	n.e.	n.e.	benigne	benigne	Verlauf
2	benigne	serös	norm.	n.e.	benigne	benigne	Verlauf
3	benigne	serös	norm.	++	benigne	benigne	Verlauf
4	benigne	serös	norm.	++	benigne	benigne	Verlauf
5	benigne	serös	norm.	n.e.	benigne	benigne	explor. OP
6	benigne	serös	norm.	++	benigne	benigne	Verlauf
7	benigne	serös	+*	n.e.	benigne	benigne	Verlauf
8	benigne	serös	norm.	+	benigne	nicht malignes muz. Zystadenom	postop. Histo.
9	benigne	serös	norm.	++	benigne	Adeno-Ca.	postop. Histo.
10	V.a. Malignität	muz.	+*	n.e.	maligne	muz. Pankreas-Ca.	postop. Histo.
11	V.a. Malignität	muz.	norm.	++	maligne	neuroendokrines Pankreas-Ca.	postop. Histo.
12	benigne	muz.	norm.	norm.	maligne	Adeno-Ca.	postop. Histo.
13	benigne	muz.	+*	n.e.	maligne	prämaligne IPMN	Verlauf.
14	benigne	muz.	n.e.	n.e.	maligne	prämaligne IPMN	postop. Histo.
15	benigne	muz.	n.e.	n.e.	maligne	prämaligne IPMN	Verlauf.
16	benigne	muz.	n.e.	n.e.	maligne	prämaligne IPMN	postop. Histo.

### 3.5.6 Sonstige Raumforderungen

Bei den übrigen Strukturen (n=8) wurden 2/2 als richtig positiv und 6/6 als richtig negativ erkannt. Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit (accuracy), sowie positiver und negativer Vorhersagewert lagen hier bei 100%.

## 3.6 Wertigkeit der EUS-FNP aller auswertbarer Punktate im Bezug zur Strukturgröße

### 3.6.1 Alle Punktationen

22 von 201 punktierten Strukturen waren  $\leq 10\text{mm}$ . Die übrigen 179 Zielstrukturen waren zum Zeitpunkt der FNP  $> 10\text{mm}$ .

Bei den kleineren Strukturen ermittelten wir eine Sensitivität von 42,9% und eine Spezifität von 100%. Die Treffsicherheit (accuracy) lag bei 81,7%. Der positive Vorhersagewert betrug 100%, der negative Vorhersagewert hingegen lag bei 78,9%.

Bei Strukturen mit einem Durchmesser  $>10\text{mm}$  erzielten wir eine Sensitivität von 68,7%, eine Spezifität von 99% und eine Treffsicherheit (accuracy) von 85,1%. Während der positive Vorhersagewert 98,3% betrug, ermittelten wir einen negativen Vorhersagewert von 78,5%.

Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

**Tabelle 12: Diagnostisches Feld aller Punktate in Abhängigkeit von der Strukturgröße**

Ergebnisse (n)	$\leq 10\text{mm}$ (n=22)	$> 10\text{mm}$ (n=179)
richtig positiv	3	57
falsch positiv	0	1
richtig negativ	15	95
falsch negativ	4	26
<b>diagnostische Treffsicherheit (%)</b>		
Sensitivität	42,9	68,7
Spezifität	100	99
positiver Vorhersagewert	100	98,3
negativer Vorhersagewert	78,9	78,5
Treffsicherheit (accuracy)	81,7	85,1
<b>zytologische Ausbeute (n/X)</b>	22/24	179/212
<b>zytologische Ausbeute (%)</b>	91,7	84,4

### 3.6.2 Lymphknotenpunktionen

17 Lymphknoten waren in ihrer Größe  $\leq 10\text{mm}$ . Hier ermittelten wir eine Sensitivität für Malignität von 50%, eine Spezifität von 100% und eine Treffsicherheit (accuracy) von 92,6%. Der positive Vorhersagewert lag bei 100%, der negative bei 86,7%.

Die übrigen 107 Lymphome waren  $> 10\text{mm}$ . Es ergaben sich eine Sensitivität für Malignität von 80% und eine Spezifität von 100%. Die Treffsicherheit (accuracy) betrug 88%, der positive Vorhersagewert 100% und der negative Vorhersagewert 98,3%. Auch hier findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

**Tabelle 13: Diagnostisches Feld der Lymphknotenpunkate in Abhängigkeit von der Strukturgröße**

Ergebnisse (n)	$\leq 10\text{mm}$ (n=17)	$> 10\text{mm}$ (n=107)
richtig positiv	2	32
falsch positiv	0	0
richtig negativ	13	67
falsch negativ	2	8
<b>diagnostische Treffsicherheit (%)</b>		
Sensitivität	50	80
Spezifität	100	100
positiver Vorhersagewert	100	100
negativer Vorhersagewert	86,7	89,3
Treffsicherheit (accuracy)	88	92,6
<b>zytologische Ausbeute (n/X)</b>	17/18	107/123
<b>zytologische Ausbeute (%)</b>	94,4	87

### 3.7 Verschiedene Nadelsysteme und ihre Ausbeute

Die endoskopischen Punktionen wurden mit drei verschiedenen Nadelgrößen (G25, G22, G19) durchgeführt. In einem Fall wurde die Boston-Scientific-Quick-Core® Nadel verwendet, hierbei erlangten wir jedoch keine Ausbeute.

Am wenigstens häufig (n=22) wurde die größte der drei Nadeln, die 19-gauge-Nadel verwendet. Die Sensitivität lag bei 57,1%, während die Spezifität 100% betrug. Die Treffsicherheit (accuracy) bei diesem Nadelsystem lag bei 86,3%.

Bei 136/201 Punktionen kam eine G22-Nadel zum Einsatz. Die Sensitivität betrug hierbei 66,1% bei einer Spezifität von 98,6% und einer Treffsicherheit (accuracy) von 84%.

In 43/201 Untersuchungen wurde eine G25-Nadel verwendet. Die Sensitivität betrug 71,4%, die Spezifität lag bei 100% und die Treffsicherheit (accuracy) bei 86%.

Da die Auswahl der Nadel nicht zufällig erfolgte, sondern im Ermessen des jeweiligen Behandlers lag, kann keine Aussage zur diagnostischen Wertigkeit im Vergleich getroffen werden. Tabelle 15 dient der Übersicht.

**Tabelle 14: Diagnostisches Feld verschiedener EUS-FNP Nadeln**

Ergebnisse (n)	19-gauge (n=22)	22-gauge (n=136)	25-gauge (n=43)
richtig positiv	4	41	15
falsch positiv	0	1	0
richtig negativ	15	73	22
falsch negativ	3	21	6
<b>diagnostische Treffsicherheit (%)</b>			
Sensitivität	57,1	66,1	71,4
Spezifität	100	98,6	100
positiver Vorhersagewert	100	97,6	100
negativer Vorhersagewert	83,3	77,7	78,6
Treffsicherheit (accuracy)	86,3	84	86

### **3.8 Die EUS-FNP aller auswertbarer Punktate und ihre Wertigkeit im Zeitverlauf**

Während des ersten Untersuchungszeitraums von 48 Monaten führten wir ca. zwei (1,92) Punktationen im Monat durch. Im zweiten Abschnitt (39 Monate) stieg die Anzahl auf fast drei (2,79) Punktationen pro Monat an.

#### ***3.8.1 Januar 2002 – Dezember 2006***

In diesem Zeitraum wurden insgesamt 92 EUS-FNP durchgeführt die sich zytologisch klassifizieren ließen. Wir ermittelten eine Sensitivität von 65,9%, eine Spezifität von 98% und eine Treffsicherheit (accuracy) von 83,2%. Der positive Vorhersagewert betrug 96,4%, der negative Vorhersagewert lag bei 78,1%.

Wir erzielten bei 54 Lymphknotenpunktationen eine Sensitivität für Malignität von 72,2%, eine Spezifität von 100% und eine Treffsicherheit (accuracy) von 90,8%. Der positive Vorhersagewert lag bei 100%, während der negative Vorhersagewert 87,8% betrug.

#### ***3.8.2 Januar 2007 – März 2010***

Bei den aktuelleren Punktationen (n=109) ermittelten wir eine Sensitivität von 67,3%, eine Spezifität von 100% bei einer Treffsicherheit (accuracy) von 85,3%. Positiver und negativer Vorhersagewert betragen 100% und 78,9%.

In diesem Zeitraum wurden 70 Lymphknoten punktiert und zytologisch klassifiziert. Dabei ergaben sich eine Sensitivität von 80,8% und eine Spezifität von 100%. Die Treffsicherheit (accuracy) betrug 92,9% bei einem positiven Vorhersagewert von 100% und einem negativen Vorhersagewert von 89,8%.

**Tabelle 15: Diagnostisches Feld aller Punktionen im Zeitverlauf**

<b>Ergebnisse (n)</b>	<b>2002-2006 (n= 92)</b>	<b>2007-2010 (n=109)</b>
richtig positiv	27	33
falsch positiv	1	0
richtig negativ	50	60
falsch negativ	14	16
<b>diagnostische Treffsicherheit (%)</b>		
Sensitivität	65,9	67,3
Spezifität	98	100
positiver Vorhersagewert	96,4	100
negativer Vorhersagewert	78,1	78,9
Treffsicherheit (accuracy)	83,2	85,3

**Tabelle 16: Diagnostisches Feld der Lymphknotenpunktate im Zeitverlauf**

<b>Ergebnisse (n)</b>	<b>2002-2006 (n=54)</b>	<b>2007-2010 (n=70)</b>
richtig positiv	13	21
falsch positiv	0	0
richtig negativ	36	44
falsch negativ	5	5
<b>diagnostische Treffsicherheit (%)</b>		
Sensitivität	72,2	80,8
Spezifität	100	100
positiver Vorhersagewert	100	100
negativer Vorhersagewert	87,8	89,8
Treffsicherheit (accuracy)	90,8	92,9

## **4. DISKUSSION**

### **4.1 Allgemeine Ergebnisse**

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die retrospektive Auswertung aller endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktionen im oberen Gastrointestinaltrakt die zwischen dem 04.01.2002 und 01.04.2010 im Klinikum Stuttgart, Katharinenhospital, durchgeführt wurden.

Die Treffsicherheit (accuracy) in unserer Studie betrug im Schnitt 84,8%. Die Sensitivität und Spezifität für Malignität lagen bei 66,7% und 99,1%. Auffallend waren die schlechten Resultate der Untersuchungen der soliden Pankreasläsionen (Sensitivität: 36%, Spezifität: 83,3%, Treffsicherheit: 45%), sehr gute Ergebnisse hingegen erhielten wir bei den zystischen Pankreasprozessen (Sensitivität: 87,5, Spezifität: 100%, Treffsicherheit: 93,8%).

Unser Gesamtergebnis stellt sich gegenüber anderen Veröffentlichungen, ähnlich gestalteter Studien, deutlich schlechter dar [17, 30, 32, 51, 53, 71, 83, 85, 86, 88]. Im Vergleich zeigen zehn Studien mit insgesamt 1339 Patienten und 1347 Punktionen eine Sensitivität zwischen 77,3% und 91%, die Treffsicherheit wird mit 78,7-93% angegeben.

Ausschlaggebend für die erniedrigte Sensitivität in unserem Gesamtergebnis ist das schlechte Ergebnis der Punktionen von soliden Raumforderungen des Pankreas. Diese Tatsache wird zu einem späteren Zeitpunkt (4.2.3) diskutiert.

Bereits 1994 wollten Chang et al. in einer klein angelegten Studie mit 38 Patienten die Sicherheit und Wirksamkeit der EUS-FNP für Diagnose und Staging bei Patienten mit Neoplasien im oder in der Umgebung des oberen Gastrointestinaltrakt ermitteln. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass es sich bei dieser Untersuchung um eine sichere Methode für die Bewertung von extraluminalen und submukösen Läsionen handelt [17]. Auch die Autoren Moehler et al. gelangen mit ihrer aktuellen Studie aus dem Jahr 2011 zu der Erkenntnis, dass die EUS-FNP effektiv in der Diagnostik von unklaren

karzinomverdächtigen Raumforderungen im Mediastinum und oberen Gastrointestinaltrakt ist [51].

Die Patienten wurden für unsere Studie nicht selektiert, wie das bei anderen experimentellen Arbeiten der Fall ist, so dass sich hierdurch ein breites Spektrum an Krankheitsbildern ergab.

Hinzu kommt, dass in einem großen und gut frequentierten städtischen Krankenhaus wie dem Katharinenhospital andere Rahmenbedingungen zugrunde liegen. Der klinische Alltag kann diversen störenden Einflüssen unterliegen und ist somit nicht mit Studienbedingungen vergleichbar. So führen beispielsweise Zeitmangel durch zusätzliche klinische Aufgaben oder akute Notfälle zu entsprechenden Engpässen im klinischen Ablauf, die sich auch auf die Untersuchungsqualität auswirken können.

## **4.2 Einzelergebnisse der EUS-FNP**

### ***4.2.1 Lymphknoten***

Lymphknoten sind neben dem Pankreas die wohl häufigsten Strukturen die mittels endosonographischer Feinnadelpunktion untersucht werden.

Die Resultate verhelfen zu Diagnosen bei Lymphomen [22] und mediastinalen Erkrankungen [63], z.B. Sarkoidose [50]. Sie sind hilfreich im Staging primärer Lungentumoren [78] und Karzinomen des Ösophagus, sowie bei der Einordnung mediastinaler Erkrankungen wie z.B. paraösophagealer bronchogenetischer Zysten [46].

In acht Studien mit insgesamt 555 EUS-FNP von Lymphknoten zeigt sich eine Sensitivität zwischen 76%-95%, eine Spezifität zwischen 93%-100% und eine diagnostische Treffsicherheit (accuracy) zwischen 83,3% und 95% [18, 28, 30, 32, 71, 84, 86, 88].

Im Zeitraum 01/2002 – 04/2010 wurden in unserer Klinik 124 Lymphknoten in Mediastinum und Abdomen endoskopisch feinnadelpunktiert. Wir ermittelten eine Sensitivität für Malignität von 77,3% und eine diagnostische Treffsicherheit von 92,1%. Spezifität und positiver Vorhersagewert lagen bei jeweils 100%, der negative Vorhersagewert betrug 88,9%. Damit sind unsere Resultate gut mit den Ergebnissen ähnlicher gestalteter Studien vergleichbar, auch wenn wir uns mit unseren Ergebnissen z.T. weit im unteren Bereich der Durchschnittswerte befinden. Hauptgrund für diese Abweichung liegt wohl darin, dass unsere Studie retrospektiv und die endoskopischen Feinnadelpunktionen unter den klinischen Alltagsbedingungen eines städtischen Krankenhauses durchgeführt wurden.

Die Kollegen Südhoff et al. untersuchten 2004 ebenfalls den Wert endosonographisch durchgeführter Feinnadelpunktionen im klinischen Alltag. Dabei gelangten sie zu recht ähnlichen Resultaten wie wir. Bei der Untersuchung von 40 Lymphknoten ermittelten sie eine Sensitivität für Malignität von 76%, eine Spezifität von 100% und eine Genauigkeit von 87% [71]. Dies legt die Schlussfolgerung nahe, dass die Ergebnisse der EUS-FNP allgemein schlechter abschneiden, wenn sie unter klinischen Alltagsbedingungen vorgenommen wird.

**Tabelle 17: Ergebnisse verschiedener Autoren bei der EUS-FNP von Lymphknoten**

k.A. = keine Angabe; med. = mediastinal; abd. = abdominal

Erstautor/Jahr	Anzahl adäquater Punktionen (n)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Diagnostische Treffsicherheit (%)
Chang 1997 [18]	13	83	100	88
Fritscher-Ravens 1999 [28]	56	95	100	k.A.
Giovannini 1995 [30]	24	81,4	100	83,3
Gress 1997 [32]	43 (med.)/13 (abd.)	k.A.	k.A.	95 (med.)/85 (abd.)
Südhoff 2004 [71]	40	76	100	87
Wiersema 1997 [84]	192	92	93	92
Williams 1999 [86]	160	85	100	89
Yamao 1998 [88]	14	91	100	92
Meier 2012	124	77,3	100	92,1

### *EUS-FNP im Zeitverlauf*

Unsere positive Lernkurve bei Durchführung der endosonographischen Feinnadelpunktion wird vor allem durch die Ergebnisse der Lymphknotenpunktionen deutlich. Im zweiten Untersuchungszeitraum der vorliegenden Arbeit verbesserte sich die Sensitivität im Vergleich zur ersten Zeitspanne um 8,6%. Im Schnitt führten wir 2,3 EUS-FNP im Monat durch, darunter 1,43 Punktionen der Lymphknoten.

In der Literatur finden sich keine direkt vergleichbaren Studien zur Wertigkeit von Lymphknotenpunktionen im Zeitverlauf. Lernkurven bezüglich der Anzahl an Nadelpassagen und adäquaten Zellen wurden bisher lediglich für solide Pankreasläsionen erhoben [25, 33]. Mertz et al. konnten für Adenokarzinome des Pankreas bezüglich der Sensitivität einen Anstieg um 47% nachweisen [48].

### **4.2.2 Ösophagus und Magen**

Bereits 1984 erkannten Caletti und Kollegen, dass die EUS eine große Hilfe bei der Diagnostizierung von submukösen Tumoren ist und dass durch sie die Größe und Tiefe einer Magenläsion definiert werden kann [12]. Einige Jahre später führte er erstmals endoskopische Punktionen mit einer sog. Guillotine-Nadel durch, denn bislang war es nicht möglich gewesen Leiomyome von Leiomyosarkomen allein mittels EUS zu unterscheiden. Mit Hilfe dieser Biopsie wurden 19 der insgesamt 21 (19 benigne, 2 maligne) richtig diagnostiziert. Lediglich die Punktionen zweier Leiomyome erbrachten kein zytologisch verifizierbares Ergebnis [13].

Moehler et al. sind der Meinung, dass die EUS-FNP für karzinomverdächtige Strukturen im oberen Gastrointestinaltrakt ein effektives Mittel zur Diagnostik ist [51]. Williams et al. hingegen befanden die EUS-FNP von intramuralen Tumoren als weniger nützlich. Sie führten Punktionen an acht Raumforderungen durch und ermittelten lediglich eine Sensitivität für Malignität von 25%. Spezifität und diagnostische Genauigkeit betragen 38% und 50% [86].

Im Vergleich dazu stellen sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zunächst besser dar. Es wurden insgesamt 17 Punktionen an Ösophagus (n=7) und Magen (n=10) durchgeführt. 8/17 Läsionen waren bösartig, bei den anderen handelte es sich um benigne Tumoren oder Dysplasien. Die Sensitivität und Spezifität für Malignität betragen 62,5% und 100%. Treffsicherheit, positiver und negativer Vorhersagewert lagen bei 82,4% und bei 100% bzw. 75%. Jedoch handelte es sich bei acht der von uns punktierten Raumforderungen um extramurale Läsionen und nicht ausschließlich um intramurale Tumoren wie in den anderen uns vorliegenden wissenschaftlichen Studien.

Die Sensitivität für Malignität beträgt in den Arbeiten von Gress, Sepe, Watson, Yamao und Kollegen [32, 64, 81, 88] zwischen 78,4% und 92%. Spezifität und diagnostische Genauigkeit liegen bei 100% und zwischen 81% und 93%. Während wir bezüglich der Treffsicherheit zu vergleichbaren Ergebnissen gelangen, stellt sich die Sensitivität unserer Studie hier schlechter als der Durchschnitt. Wir führen dies auf das Fehlen eines spezialisierten Zytopathologen an unserer Klinik zurück.

**Tabelle 18: Ergebnisse verschiedener Autoren bei der EUS-FNP von intramuralen Läsionen des Magen und Ösophagus**

k.A. = keine Angabe; \* = inklusive 8 extramuraler Tumoren

Erstautor/Jahr	Anzahl adäquater Punktionen (n)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Diagnostische Treffsicherheit (%)
Gress 1997 [32]	27	k.A.	k.A.	81
Sepe 2009 [64]	37	78,4	k.A.	k.A.
Watson 2011 [81]	65	82	100	86
Williams 1999 [86]	8	25	38	50
Yamao 1998 [88]	36	92	100	93
Meier 2012*	17*	62,5	100	82,4

#### **4.2.3 Solide Raumforderungen des Pankreas**

Erst kürzlich berichteten Hewitt et al. eine Meta-Analyse von bereits veröffentlichten Studien über das diagnostische Potential der endoskopischen Feinnadelpunktion bei soliden Tumoren des Pankreas. Eingeschlossen waren 33 Studien, die zwischen 1997 und 2009 erschienen sind. Insgesamt wurden die

Daten von 4984 Patienten analysiert. Zusammenfassend fanden sich eine Sensitivität für Malignität von 85%, und eine Spezifität von 98%, bzw. einer Sensitivität von 91% und einer Spezifität von 94% wenn auch suspektes oder atypisches Zellmaterial als maligne gewertet wurde [34]. Die Spannweite zwischen den einzelnen Studien lag bei der Sensitivität zwischen 64% und 94%, bei der Spezifität zwischen 71% und 100%.

Giovannini und Kollegen untersuchten 43 Patienten mit Tumoren des Pankreas, sie berichteten über eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von ebenfalls 100% [30].

Im Vergleich dazu stellen sich unsere Ergebnisse der 44 Punktionen solider Pankreasläsionen schlecht dar. Die Sensitivität für Malignität in unserer Untersuchung beträgt lediglich 36%. Die Spezifität und diagnostische Treffsicherheit liegen bei 83,3% und 45%.

Auffällig ist, dass in unserer Studie generell weniger Punktate des soliden Pankreas auswertbar waren als es bei Proben der anderen untersuchten Läsionen der Fall war (70,5% vs. 95,5%, 81%, 87,9%)

Durch die hohe Anzahl der falsch-negativen Ergebnisse in unserer Studie wird die Problematik endosonographischer Punktionen des Pankreas deutlich.

Während sich bei zystischen Prozessen des Pankreas meist muzinöse oder seröse Flüssigkeit aspirieren lässt, ist das Pankreasgewebe bei soliden Prozessen meist derb. Beim Einstechen in die Läsion weicht der Tumor häufig aus, so wird zwar Pankreasgewebe aber kein Tumorgewebe entnommen. Ebenso muss bei Pankreaskarzinomen mit einem ausgedehnten fibrösen Strom gerechnet werden, was zu einem Stichprobenfehler (sampling error) führen kann.

Bei chronisch-entzündlich verändertem Pankreasgewebe handelt es sich nicht um ein homogenes Organ mit klaren begrenzten Raumforderungen, vielmehr präsentieren sich multiple Inhomogenitäten, die das Erkennen des potentiellen

Tumors erschweren. Im endosonographischen Ultraschallbild ist es nahezu unmöglich Entzündung von Tumorinfiltration zu unterscheiden [17].

Savides ist der Meinung, dass Läsionen des Pankreaskopfes und des Processus uncinatus im Gegensatz zu Lymphknoten und submukösen Läsionen am schwersten zu punktieren sind, da aufgrund der Positionierung des Schallkopfs das Austreten der Nadel erschwert sein kann. Manchmal werden während einer EUS-FNP keine malignen Zellen gewonnen, selbst wenn sich das Endoskop in einer guten Position befindet. Dies kann besonders bei sklerotischen Pankreastumoren der Fall sein, wenn nur wenig maligne Zellen in der üppigen bindegewebsreichen Kapsel eingebettet sind [63]. Das erschwert zum einen die Punktion selbst, zum anderen bringt es bei der zytologischen Begutachtung der zytologischen Präparate Schwierigkeiten mit sich.

Savides erwähnt außerdem, dass es bezüglich der Diagnose eines Karzinoms anhand von einzelnen Zellen Schwankungen in den Fertigkeiten der Pathologen gibt. Besonders schwierig sei dies bei Pankreaskarzinomen. Viele Pathologen seien nur schwerlich in histopathologischen Auswertungen trainiert, wenn die Gewebestruktur der auszuwertenden Läsion erhalten bleibt [63].

Möller und Kollegen berichten in ihrer retrospektiven Studie von 2009 über 192 Punktionen solider Raumforderungen des Pankreas die von versierten Zyto- und Histopathologen untersucht wurden. Die Autoren fanden heraus, dass die Zytologie eine höhere, wenn auch statistisch nicht relevante, Sensitivität erbrachte als die rein histologische Untersuchung (74,2% vs. 69,8%). Aus der Kombination dieser beiden Methoden resultierte jedoch eine statistisch relevant erhöhte Sensitivität für Malignität von 82,9%. Möller et al. kommen in ihrer Arbeit aber auch zu dem Schluss, dass die histologische Untersuchung bei der Differenzierung von Pankreastumoren (außer bei Adenokarzinomen) der Zytopathologie überlegen ist [52].

**Tabelle 19: Ergebnisse verschiedener Autoren bei der EUS-FNP solider Pankreastumoren**

k.A. = keine Angabe; \* = Metaanalyse aus insgesamt 33 Studien; \*\* = inkl. 4 Pseudozysten

Erstautor/Jahr	Anzahl adäquater Punktionen (n)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Diagnostische Treffsicherheit (%)
Fritscher-Ravens 1999 [28]	45	80	100	k.A.
Giovannini 1995 [30]	43	75	100	79,1
Gress 1997 [32]	121	k.A.	k.A.	85
Hewitt 2012* [34]	4984	85-91	94-98	k.A.
Moehler 2010 [51]	73**	75,7	100	87,7
Möller 2009 [52]	190	82,9	98,2	87,5
Will 2010 [85]	26	80,8	68	k.A.
Yamao 1998 [88]	77	80	100	86
Meier 2012	44	36	83,3	45

#### **4.2.4 Zystische Raumforderungen des Pankreas**

Es wird vermutet, dass rund 1% der Allgemeinbevölkerung von zystischen Läsionen des Pankreas betroffen sind [67]. In unserer Studie waren 22/236 Patienten solche mit zystischen Pankreasläsionen.

Bei einem Großteil der Zysten des Pankreas handelt es sich um entzündliche Pseudozysten. Da sie kein auskleidendes Epithel besitzen und in Verbindung mit einer akuten oder chronischen Pankreatitis auftreten, entsprechen sie nicht einer zystische Neoplasie [80]. Auch in der vorliegenden Studie wurden Pseudozysten nicht in die Auswertung der zystischen Pankreastumoren mit einbezogen.

Durch die synoptische Beurteilung von Zytologie, CEA, Amylase und Viskosität der aspirierten Flüssigkeit ermittelten wir eine Sensitivität für Malignität bzw. für prämaligne IPMN in der Abgrenzung von serösen Veränderungen von 97,5%. Auffallend ist, dass die Zytologie allein nicht immer zur richtigen Enddiagnose führte, denn bei den IPMN wurde das gewonnene Zellmaterial als benigne befunden. Erst durch die Beurteilung der Viskosität des Aspirats war eine genauere Klassifizierung möglich.

Schon andere Autoren maßen dem Vorhandensein von Muzin eine große Bedeutung zu [44, 66]. Während Shami et al. die bei der Punktion gewonnene Flüssigkeit im Labor auf extrazelluläres Muzin hin untersuchen ließ [66],

beurteilten Leung und Kollegen das Aspirat allein anhand der Länge eines Schleimfadens („string sign“) [44].

Auch wir können uns der Meinung der Kollegen anschließen und befinden diese überaus einfache, kosten- und zeitgünstige Methode für äußerst nützlich bei der Einschätzung der Viskosität der aspirierten Flüssigkeit.

Die Laborwerte CEA und Amylase wurden in unserer Studie zu selten erhoben, als dass man hier Rückschlüsse auf deren Nutzen ziehen könnte. Verschiedene Autoren gelangten zu recht kontroversen Ergebnissen, v.a. im Bezug auf den Tumormarker CEA und seine Konzentration endoskopisch durchgeführter Feinnadelpunktionen [10, 29, 44, 66]. Während Brugge und Kollegen eine Konzentration von  $>192\text{ng/ml}$  optimal für die Unterscheidung muzinöser vs. seröser Pankreaszysten befand [10], waren Leung et al. wenig überzeugt von dieser Konzentrationsgrenze, da diese in ihrer Studie nicht zufrieden stellende Ergebnisse erbrachte [44].

Auch andere Laborparameter, wie der Tumormarker CA-19-9 oder Lipase, scheinen bei der Diagnose zystischer Pankreasläsionen hilfreich zu sein. Leung et al. befanden den CA-19-9-Gehalt des Zysteninhalts für nicht nützlich [44]. Auch andere Kollegen an, dass das Screening des CA-19-9 im Serum von Risikopatienten nicht sonderlich sinnvoll ist [61].

Die ASGE fasst in ihrem Leitfaden zusammen, dass Amylase, Lipase und Tumormarker zwar wichtige Informationen über die punktierte Zyste liefern, aber dass es nicht möglich ist, aufgrund dieser Ergebnisse, eine sichere Aussage darüber zu treffen, ob die vorliegende Läsion maligne ist [37].

Seit mehreren Jahren wird eine Mutation des K-ras Onkogens mit einem erhöhten Pankreaskrebsrisiko in Verbindung gebracht. Mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist es möglich Zellen, die von Ausstrichen aus einer EUS-FNP gewonnen wurden, hinsichtlich dieses Biomarkers einzuschätzen [61]. Apple et al. erforschte diese Methode und fand heraus, dass die Sensitivität mit 96% höher war als die Sensitivität der herkömmlichen zytologischen Untersuchungen (89%) [4]. Als klinisch routinemäßiger Standart hat sich diese Untersuchungsmethode bisher jedoch nicht etabliert.

### 4.3 Adäquate Materialgewinnung

Mit 85,2% zytologischer Ausbeute stellt sich unser Ergebnis im Vergleich zu den Angaben in der vorliegenden Fachliteratur etwas schlechter dar. Andere Autoren berichten von einer Ausbeute zwischen 87,4% und 100% [6, 18, 21, 28, 30, 32, 51, 71, 85].

**Tabelle 20: Übersicht vergleichbarer Literatur**

\* technischer Komplikationen ausgeschlossen

Erstautor/Jahr	Publikationstyp	Anzahl Patienten/Punktionen	Komplikationsrate [%]	Adäquates Material [%]
Berger 2009 [6]	retrospektiv	70	keine Angabe	90
Chang 1997 [18]	prospektiv	44/61	2	95
Cleveland 2010 [21]	retrospektiv	523	keine Angabe	94
Fritscher-Ravens 1999 [28]	prospektiv	122/125	0	95
Giovannini 1995 [30]	retrospektiv	141	0	89,4
Gress 1997 [32]	prospektiv	208	2*	91
Moehler 2011 [51]	prospektiv	167	0,6	87,4
Südhoff 2004 [71]	prospektiv	101/106	1	94,4
Will 2010 [85]	prospektiv	139	keine Angabe	100
Meier 2012	retrospektiv	193/236	3	85,2

In der vorliegenden Arbeit erhielten wir die beste zytologische Ausbeute bei den zystischen Pankreaspunktaten. Hier lies sich in 94,1% der Fälle adäquates Material gewinnen, während dies bei den soliden Pankreasläsionen lediglich in 70,5% der Punktionen der Fall war.

Die zytologische Ausbeute der Lymphknotenpunktate betrug in unserer Studie 87,9%. Berger et al. erlangten bei 70 endosonographisch durchgeführten Feinnadelpunktionen von mediastinalen Lymphknoten zu einer zytologischen Ausbeute von 90% [6]. Die von den Kollegen punktierten Strukturen waren allesamt größer als 20mm und entsprachen einer mittleren Größe von 43,8 x 23,9mm. Die von uns punktierten Lymphknoten maßen im Mittel 25,8 x 15,6mm. Die Tatsache, dass wir trotz wesentlich kleinerer Strukturgröße zu annähernd gleichen Ergebnissen gelangt sind zeigt, dass wir im Vergleich zu ähnlicher Literatur sehr gut abschneiden.

#### **4.3.1 On-site-Zytologie**

Mehrere Studien zeigen, dass die Anwesenheit eines Zytopathologen während der EUS-FNP einen wesentlichen Einfluss auf die Gewinnung adäquaten Materials hat und dadurch Folgeeingriffe zur Materialerlangung vermieden werden können [16, 17, 21, 41, 58].

Verschiedene Autoren berichten über eine Materialgewinnsteigerung [9, 21] und über eine Reduktion der Nadelpassagen [27, 58], wenn während der Punktionen ein Zytopathologe anwesend ist. Laut Erickson und Kollegen ist die Untersuchungszeit bei Abwesenheit eines Pathologen erhöht und die Wahrscheinlichkeit einer definitiven zytologischen Diagnose um 10-15% reduziert [27].

Savides zufolge kann die Anwesenheit eines Zytopathologen auch einen positiven Einfluss auf die Untersuchungstechnik des Behandlers nehmen. So kann bei zu viel Blut im Aspirat der Sog verringert werden oder, wenn zu wenig Zellen im Punktionsmaterial sind, der Unterdruck erhöht werden [63].

Möller et al. analysierten 2009 retrospektiv die Daten von insgesamt 192 Patienten aus drei deutschen Zentren [52]. Bei allen Patienten wurde eine solide Veränderung des Pankreas punktiert. Verwertbares Material wurde bei 92,7% der Punktionen gewonnen, obwohl in keinem Zentrum ein On-site-Zytologe anwesend war.

In unserer Studie wurden alle Präparate an das hausinterne Pathologische Institut weitergeleitet. Dieses Institut bearbeitet neben denen des Klinikum Stuttgart auch noch Proben anderer Krankenhäuser und Arztpraxen, so dass sich ein breites Spektrum an zu untersuchenden Geweben und Ausstrichen ergibt, das unmöglich in allen Bereichen durch einen Spezialisten abgedeckt werden kann.

Auch die Telezytologie stellt laut Kim et al. einen angemessenen Ersatz für die On-site-Zytologie dar. Bei insgesamt 40 Punktionen solider Pankreasläsionen wurde die zelluläre Ausbeute sowohl von einem On-site-Zytologen, als auch von einem zeitgleich mittels eines telezytopathologischen Systems zugeschalteten

Zytopathologen begutachtet. Die Autoren berichten, dass sich zwischen den Diagnosen der beiden Pathologen im Vergleich zur endgültigen Diagnose kein signifikanter Unterschied ergab. Kim und Kollegen berichten weiter über eine Kostensenkung (der zugeschaltete Zytologe benötigte pro Diagnose/Patient 7,5min). Nachteil jedoch ist der erhöhte Zeitaufwand, den das Einscannen der Ausstriche mit sich bringt (2min/Objekträger) [40].

Ist kein Zytopathologe während der EUS-FNP anwesend, kann das Aspirat auf den Objekträgern auch durch den Untersucher selbst auf seine Validität hin untersucht werden. Hikichi et al. führten diesbezüglich eine prospektive Studie durch. Zunächst wurden die Untersucher durch einen Zytopathologen in der Betrachtungsweise adäquater Proben unterrichtet. Während der ersten Studienperioden wurde das aspirierte Material vom Untersucher selbst mittels Rapid on-site Evaluation (ROSE) unter dem Mikroskop begutachtet. In der zweiten Studienperiode untersuchte ein On-site-Zytologe das gewonnene Material. Mit einer zytologischen Ausbeute von 97,4% waren der Einsatz der in ROSE geschulten Untersucher ebenso erfolgreich wie der des On-site-Zytologen mit 97,1% [36].

Diese Studie zeigt die Möglichkeit die zytologische Ausbeute während der EUS-FNP zu erhöhen, auch ohne einen anwesenden Zytopathologen.

#### ***4.3.2 Einfluss verschiedener Punktionsnadeln auf die Materialgewinnung***

Interessant ist, dass wir mit der routinemäßig verwendeten 22-gauge Nadel weniger zytologisch verifizierbares Material erlangten als mit der dünneren 25-gauge Nadel (88% vs. 97,7%). Auch die 19-gauge Nadel, die bei 25 Eingriffen zum Einsatz kam, brachte weniger adäquates Material hervor (81,9%). Zwar sind diese Ergebnisse statistisch nicht signifikant, aber dennoch lässt sich hier die Tendenz erkennen, dass mit Hilfe Nadeln größeren Durchmessers nicht zwangsläufig mehr adäquates Material gewonnen wird.

Dickere Nadeln verursachen einen größeren Stichkanal aus dem mehr Blut aspiriert wird als es bei dünneren Nadeln der Fall ist. Die wenigen Zellen die während des Eingriffs aspiriert wurden sind auf den vielen blutigen Ausstrichen

schwieriger zu identifizieren. Auch Nguyen und Kollegen sind der Meinung, dass ein Aspirat einer 25G-Nadel weniger mit Blut kontaminiert ist und so leichter vom Zytologen interpretiert werden kann [54].

Die Autoren Camellini et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass die 25G-Nadel für solide Läsionen nicht effektiver ist als die 22G-Nadel. Allerdings ist bekannt, dass die Punktion von Läsionen im distalen Duodenum mit Hilfe der 25G-Nadel erleichtert ist, da die Spitze des Endoskops komplett abgewinkelt ist [14].

Unsere Punktion eines mediastinalen Lymphknotens mittels einer Tru-cut-Nadel (Stanznadel) erbrachte kein adäquates Material.

In der Fachliteratur jedoch finden sich zahlreiche Berichte in welchen das System der FNP mit dem der Tru-cut-Biopsie (TCB) oder einer Kombination aus beiden Techniken verglichen wurde [45, 65, 68, 87]. Zudem wurde vor wenigen Jahren wurde eine Cytobrush entwickelt, die sich bei Punktionen von zystischen Pankreastumoren in gemeinsamer Nutzung mit einer 19G-Nadel bewährt hat [1, 2, 11]. Die Komplikationsrate ist mit 19% unerwartet hoch [1].

Die EUS-FNP kann mit oder ohne vorgeschobenen Trokar durchgeführt werden. Wani et al. stellten fest, dass es weder in der Zellbeschaffenheit, der Kontamination mit Blut oder in der Treffsicherheit signifikante Unterschiede zwischen den beiden Techniken gibt [79].

#### ***4.3.3 Beeinflussung der zytologischen Ausbeute durch Unterdruck und Anzahl der Nadelpassagen***

Aufgrund unzureichender Dokumentation in unseren Patientenunterlagen können wir keine Aussage darüber treffen wie oft und wie viel Unterdruck im Schnitt angewandt wurden. Die Anzahl der Nadelpassagen wurden zwar dokumentiert, jedoch nicht analysiert.

In der Literatur finden sich nur wenige Studien, die die Verwendung von Unterdruck während einer endosonographisch durchgeführten Feinnadelpunktion

explizit untersucht haben [8, 42, 60, 77]. Bei wenig Unterdruck wird von besserer Zell- und Probenqualität berichtet [8, 77], aber auch von mehr Blut, welches wiederum die diagnostische Ausbeute senken kann [77].

Auch die Anzahl der Nadelpassagen nimmt Einfluss auf die Qualität des Materials. So lässt sich laut Cleveland et al. ein Trend zu höherer zytologischer Ausbeute bei mehr als drei durchgeführten Nadelpassagen erkennen [21].

Savides räumt ein, dass – bis zu einer bestimmten Grenze – die zytologische Ausbeute mit der Anzahl an Nadelpassagen steigt. Die meisten Studien würden eine maximale Ausbeute bei durchschnittlich drei (Lymphknoten) oder fünf Nadelpassagen (Pankreas) zeigen [63].

#### **4.4 Komplikationen**

Die EUS-FNP ist ein sicheres Verfahren mit einer Komplikationsrate von etwa 1%. Zu den häufigsten Komplikationen gehören neben Infektionen und Blutungen der Einstichstellen auch schwerere klinische Komplikationen wie z.B. eine akute Pankreatitis [59].

In unserer Studie traten während 3% der Eingriffe Komplikationen auf. In vergleichbarer Literatur liegt die Komplikationsrate zwischen 0% und 2,3% [17, 28, 30, 51, 55, 71, 88].

Hauptgrund für unsere - im Vergleich zu anderen Studien - etwas erhöhte Komplikationsrate von 3% (7/236) ist wahrscheinlich der, dass wir auch Komplikationen mit einbezogen haben, die nicht auf die Untersuchung selbst zurück zu führen sind. So lassen sich die vier aufgetretenen kurzzeitigen Sauerstoffabfälle auf die Sedierung während des Eingriffs zurückführen und nicht auf die EUS-FNP selbst. Auch bezogen wir einen technischen Nadel- und Spiralfekt in unsere Berechnung mit ein, während andere Autoren technische Defekte nicht erwähnten [55], separat aufführten [32] oder die jeweiligen Datensätze gar nicht erst in die Studie mit einbezogen [17].

Das Risiko nach einer EUS-FNP des Pankreas an einer akuten Pankreatitis zu erkranken beträgt zwischen 0,29% und 2% [24, 26, 31, 32]. Todesfälle, die auf den Eingriff zurück zu führen sind, treten äußerst selten auf. Eloubeidi et al. entdeckten bei einer großen Multicenterstudie (4909 Punktionen), lediglich einen Todesfall nach Lungenembolie bei Pankreatitis [24].

Generell sind die Risiken bei zystischen Pankreasprozessen leicht erhöht [55]. In den publizierten Studien traten bei 0,96% - 6% der Untersuchten mehr oder minder schwere Blutungen, sowie andere Komplikationen (z.B. Schmerzen) auf [3, 15, 43, 74]. In einem Fall führte eine Perforation des Zwölffingerdarms zum Tod [15].

Nach einem Bericht von Kien-Fong et al. haben die Einnahmen von Aspirin® und NSAIDs (nichtsteroidale Antirheumatika) keine signifikante Auswirkung auf die Blutungsneigung nach einer endosonographischen Feinnadelpunktion. Die Autoren empfehlen jedoch einen Eingriff unter der Einnahme von Heparin gründlich zu überdenken, da sie in 2/6 Punktionen eine Blutungskomplikation beobachteten [39].

In der deutsch- und englischsprachigen Literatur finden sich bisher lediglich zwei Fallberichte über die Streuung von Tumorzellen durch eine endoskopisch durchgeführte Feinnadelpunktion bei einem Adenokarzinom des Pankreas [20, 57]. Sowohl bei Paquin et al. als auch bei Chong und Kollegen unterzog sich die Patientin einer distalen Pankreatektomie, nach dem dort mittels EUS-FNA ein Adenokarzinom diagnostiziert wurde. Innerhalb von weniger als zwei Jahren entwickelte sich bei beiden Patientinnen an der Hinterwand des proximalen Magens eine Läsion welche in ihrer Biopsie ebenfalls ein Adenokarzinom darstellte. Die Histologie stimmte mit der des Primärtumors am Pankreas überein und wurde in beiden Fällen für inoperabel befunden [20, 57].

Auch wenn die Streuung von malignen Zellen durch die FNA im Vergleich zu perkutanen Punktionen vermeintlich niedrig erscheint [49], so sollte sie nicht außer Acht gelassen werden [84]. Aufgrund der geringen postoperativen

Überlebensrate nach Resektion eines Adenokarzinoms des Pankreas (24% in 3 Jahren [38]), liegt die Vermutung nahe, dass viele Patienten versterben bevor eine solche Tumorzellstreuung überhaupt entdeckt werden kann.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Studie war es, die Wertigkeit der EUS-FNP unter den klinischen Alltagsbedingungen unserer Klinik zu untersuchen. Dazu erhoben wir retrospektiv die Daten von allen Patienten die zwischen dem 04.01.2002 und dem 01.04.2010 endosonographisch feinnadelpunktiert wurden. In diesem Zeitraum wurden an 193 Patienten 236 endoskopische Feinnadelpunktionen durchgeführt. Hauptsächlich wurden Lymphknoten und Tumoren des Pankreas, sowie Veränderungen in Magen und Ösophagus untersucht.

Bei 85,2% der Punktate erhielten wir durch die Punktion adäquates Material. Mit den 201 auswertbaren Punktionen erlangten wir eine Sensitivität von 66,7%, eine Spezifität von 99,1% und eine diagnostische Treffsicherheit von 84,8%. Positiver und negativer Vorhersagewert lagen bei 98,4% und 78,6%. Im Ergebnis bestehen organabhängige Unterschiede, so schnitten die Punktionen der Lymphknoten deutlich besser ab als die der soliden Pankreasläsionen. Die aufgetretenen Komplikationen in unserer Studie waren nicht klinisch relevant und die Komplikationsrate lag bei 3%

Im Vergleich mit anderer Fachliteratur ist erkennbar, dass die Methode der EUS-FNP im klinischen Alltag schlechter abschneidet als unter Studienbedingungen. Dennoch ist sie ein wesentlicher Bestandteil gastroenterologischer Untersuchungen und ein wertvolles Hilfsmittel zur Stellung von Differentialdiagnosen. Zudem ist die EUS-FNP eine wichtige, strahlenfreie und risikoarme Ergänzung zu den herkömmlichen Untersuchungsmethoden (CT, MRT, US) mit sehr hoher Spezifität. In vorliegender Arbeit kommt dies besonders bei den zystischen Pankreastumoren zum Vorschein. Hier verhalf die Beurteilung der Viskosität der AspiRATE zu einer hohen Sensitivität (97,5%).

Die vorliegende Arbeit zeigt außerdem, dass insbesondere bei Punktionen von Lymphknoten über den o.g. Zeitraum eine Erhöhung der Sensitivität und somit eine positive Lernkurve vorhanden ist.

Abschließend lässt sich sagen, dass es sich bei der EUS-FNP um ein minimalinvasives Verfahren mit einer geringen Komplikationsrate handelt. Innerhalb der letzten 30 Jahre seit Einführung der EUS-FNP haben sich die Indikationen stets erweitert und die Technik hat sich kontinuierlich verbessert. Die Risiken des Eingriffs, wenn auch klein, müssen dennoch berücksichtigt werden. Weitere Untersuchungen werden von Nöten sein um die Höhe dieser Risiken, speziell die der Tumorzellstreuung, genauer zu bestimmen.

## 6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

a	Jahr
Abb.	Abbildung
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy
BOOP	bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (Bronchopneumonie)
bzw.	beziehungsweise
Ca.	Carcinoma (Karzinom)
CA-19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9 (Tumormarker)
CEA	Carcino-Embryonales Antigen (Tumormarker)
chron.	chronisch/e/er/es
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
et al.	et alia (und andere)
EUS	endoscopic ultrasound (Endosonographie)
EUS-FNP	endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion)
explor.	explorativ
FNA	fine needle aspiration (Feinnadelpunktion/-aspiration)
FNP	Feinnadelpunktion
G	Gauge
ggf.	gegebenenfalls
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GIT	Gastrointestinaltrakt
Histo.	Histologie
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
infiltr.	Infiltrierend
inkl.	inklusive
IPMN	intraduktal papilläre muzinöse Neoplasie
KCI	Klinisch-Chemisches Institut
K-ras Onkogen	Kirsten rat sarcoma oncogen (Biomarker)
LK	Lymphknoten

mesent.	mesenterial
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
muz.	muzinös
n	Anzahl
n.e.	nicht erhoben
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
ng	Nanogramm
norm.	normal
NSAIDs	non steroidal anti inflammatory drugs (nichtsteroidale Antirheumatika)
o.g.	oben genannt
OP	Operation
PCB	Primär biliäre Cholangitis
PCR	polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
postop.	postoperativ
ROSE	Rapid on-site Evaluation (schnelle Beurteilung vor Ort)
sol.	solide
TBC	Tuberkulose
TCB	True-cut Biopsie
TU	Tumor
U	Unit = $\mu\text{mol}/\text{min}$ (Enzymaktivität)
u.	und
v.a.	vor allem
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus
X	Gesamtzahl
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
zyst.	zystisch

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Al-Haddad M, Gill KR, Raimondo M, Woodward TA, Krishna M, Crook JE, Skarvinko LN, Jamil LH, Hasan M, Wallace MB (2010) Safety and efficacy of cytology brushings versus standard fine-needle aspiration in evaluating cystic pancreatic lesions: a controlled study. *Endoscopy* 42:127-132
2. Al-Haddad M, Raimondo M, Woodward T, Krishna M, Pungpapong S, Noh K, Wallace MB (2007) Safety and efficacy of cytology brushings versus standard FNA in evaluating cystic lesions of the pancreas: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 65:894-898
3. Al-Haddad M, Wallace MB, Woodward TA, Gross SA, Hodgens CM, Toton RD, Raimondo M (2008) The safety of fine-needle aspiration guided by endoscopic ultrasound: a prospective study. *Endoscopy* 40:204-208
4. Apple SK, Hecht JR, Novak JM, Nieberg RK, Rosenthal DL, Grody WW (1996) Polymerase chain reaction-based K-ras mutation detection of pancreatic adenocarcinoma in routine cytology smears. *Am J Clin Pathol* 105:321-326
5. Ardengh JC, Rosenbaum P, Ganc AJ, Goldenberg A, Lobo EJ, Malheiros CA, Rahal F, Ferrari AP (2000) Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral CT. *Gastrointest Endosc* 51:552-555
6. Berger LP, Scheffer RC, Weusten BL, Seldenrijk CA, de Bruin PC, Timmer R, Stolk MF (2009) The additional value of EUS-guided Tru-cut biopsy to EUS-guided FNA in patients with mediastinal lesions. *Gastrointest Endosc* 69:1045-1051
7. Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ (1997) A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc* 45:474-479
8. Bhutani MS, Suryaprasad S, Moezzi J, Seabrook D (1999) Improved technique for performing endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of lymph nodes. *Endoscopy* 31:550-553
9. Binmoeller KF, Thul R, Rathod V, Henke P, Brand B, Jabusch HC, Soehendra N (1998) Endoscopic ultrasound-guided, 18-gauge, fine needle aspiration biopsy of the pancreas using a 2.8 mm channel convex array echoendoscope. *Gastrointest Endosc* 47:121-127

10. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, del Castillo CF, Warshaw AL (2004) Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 126:1330-1336
11. Bruno M, Bosco M, Carucci P, Pacchioni D, Repici A, Mezzabotta L, Pellicano R, Fadda M, Saracco GM, Bussolati G, Rizzetto M, De Angelis C (2009) Preliminary experience with a new cytology brush in EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 70:1220-1224
12. Caletti G, Bolondi L, Labo G (1984) Ultrasonic endoscopy--the gastrointestinal wall. *Scand J Gastroenterol Suppl* 102:5-8
13. Caletti GC, Brocchi E, Ferrari A, Bonora G, Santini D, Mazzoleni G, Barbara L (1991) Guillotine needle biopsy as a supplement to endosonography in the diagnosis of gastric submucosal tumors. *Endoscopy* 23:251-254
14. Camellini L, Carlinfante G, Azzolini F, Iori V, Cavina M, Sereni G, Decembrino F, Gallo C, Tamagnini I, Valli R, Piana S, Campari C, Gardini G, Sassatelli R (2011) A randomized clinical trial comparing 22G and 25G needles in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid lesions. *Endoscopy* 43:709-715
15. Carrara S, Arcidiacono PG, Mezzi G, Petrone MC, Boemo C, Testoni PA (2009) Pancreatic endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: complication rate and clinical course in a single centre. *Dig Liver Dis* 42:520-523
16. Chang KJ (2002) Maximizing the yield of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 56:S28-34
17. Chang KJ, Katz KD, Durbin TE, Erickson RA, Butler JA, Lin F, Wuerker RB (1994) Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 40:694-699
18. Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD (1997) The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 45:387-393
19. Chang KJ, Wiersema MJ (1997) Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and interventional endoscopic ultrasonography. *Emerging technologies. Gastrointest Endosc Clin N Am* 7:221-235
20. Chong A, Venugopal K, Segarajasingam D, Lisewski D (2011) Tumor seeding after EUS-guided FNA of pancreatic tail neoplasia. *Gastrointest Endosc* 74:933-935

21. Cleveland P, Gill KR, Coe SG, Woodward TA, Raimondo M, Jamil L, Gross SA, Heckman MG, Crook JE, Wallace MB (2010) An evaluation of risk factors for inadequate cytology in EUS-guided FNA of pancreatic tumors and lymph nodes. *Gastrointest Endosc* 71:1194-1199
22. Creemers K, van der Heiden O, Los J, van Esser J, Newhall D, Djamin RS, Aerts JG (2011) Endoscopic ultrasound fine needle aspiration in the diagnosis of lymphoma. *J Oncol* 2011:785425
23. DiMagno EP, Buxton JL, Regan PT, Hattery RR, Wilson DA, Suarez JR, Green PS (1980) Ultrasonic endoscope. *Lancet* 1:629-631
24. Eloubeidi MA, Gress FG, Savides TJ, Wiersema MJ, Kochman ML, Ahmad NA, Ginsberg GG, Erickson RA, Dewitt J, Van Dam J, Nickl NJ, Levy MJ, Clain JE, Chak A, Sivak MV, Jr., Wong R, Isenberg G, Scheiman JM, Bounds B, Kimmey MB, Saunders MD, Chang KJ, Sharma A, Nguyen P, Lee JG, Edmundowicz SA, Early D, Azar R, Etemad B, Chen YK, Waxman I, Shami V, Catalano MF, Wilcox CM (2004) Acute pancreatitis after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a pooled analysis from EUS centers in the United States. *Gastrointest Endosc* 60:385-389
25. Eloubeidi MA, Tamhane A (2005) EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a learning curve with 300 consecutive procedures. *Gastrointest Endosc* 61:700-708
26. Eloubeidi MA, Tamhane A, Varadarajulu S, Wilcox CM (2006) Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc* 63:622-629
27. Erickson RA, Sayage-Rabie L, Beissner RS (2000) Factors predicting the number of EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 51:184-190
28. Fritscher-Ravens A, Schirrow L, Atay Z, Petrasch S, Brand B, Bohnacker S, Soehendra N (1999) [Endosonographically controlled fine needle aspiration cytology--indications and results in routine diagnosis]. *Z Gastroenterol* 37:343-351
29. Frossard JL, Amouyal P, Amouyal G, Palazzo L, Amaris J, Soldan M, Giostra E, Spahr L, Hadengue A, Fabre M (2003) Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Am J Gastroenterol* 98:1516-1524
30. Giovannini M, Seitz JF, Monges G, Perrier H, Rabbia I (1995) Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients. *Endoscopy* 27:171-177
31. Gress F, Michael H, Gelrud D, Patel P, Gottlieb K, Singh F, Grendell J (2002) EUS-guided fine-needle aspiration of the pancreas: evaluation of pancreatitis as a complication. *Gastrointest Endosc* 56:864-867

32. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Lehman GA (1997) Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointest Endosc* 45:243-250
33. Harewood GC, Wiersema LM, Halling AC, Keeney GL, Salamao DR, Wiersema MJ (2002) Influence of EUS training and pathology interpretation on accuracy of EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 55:669-673
34. Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ (2012) EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 75:319-331
35. Heyder N, Lutz H, Lux G (1983) [Ultrasound diagnosis via the gastroscope]. *Ultraschall Med* 4:85-91
36. Hikichi T, Irisawa A, Bhutani MS, Takagi T, Shibukawa G, Yamamoto G, Wakatsuki T, Imamura H, Takahashi Y, Sato A, Sato M, Ikeda T, Hashimoto Y, Tasaki K, Watanabe K, Ohira H, Obara K (2009) Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid pancreatic masses with rapid on-site cytological evaluation by endosonographers without attendance of cytopathologists. *J Gastroenterol* 44:322-328
37. Jacobson BC, Baron TH, Adler DG, Davila RE, Egan J, Hirota WK, Leighton JA, Qureshi W, Rajan E, Zuckerman MJ, Fanelli R, Wheeler-Harbaugh J, Faigel DO (2005) ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 61:363-370
38. Kent TS, Sachs TE, Sanchez N, Vollmer CM, Jr., Callery MP (2011) Conditional survival in pancreatic cancer: better than expected. *HPB (Oxford)* 13:876-880
39. Kien-Fong Vu C, Chang F, Doig L, Meenan J (2006) A prospective control study of the safety and cellular yield of EUS-guided FNA or Trucut biopsy in patients taking aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or prophylactic low molecular weight heparin. *Gastrointest Endosc* 63:808-813
40. Kim B, Chhieng DC, Crowe DR, Jhala D, Jhala N, Winokur T, Eloubeidi MA, Eltouni IE (2006) Dynamic telecytopathology of on site rapid cytology diagnoses for pancreatic carcinoma. *Cytojournal* 3:27
41. Klapman JB, Logrono R, Dye CE, Waxman I (2003) Clinical impact of on-site cytopathology interpretation on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Am J Gastroenterol* 98:1289-1294

42. Larghi A, Noffsinger A, Dye CE, Hart J, Waxman I (2005) EUS-guided fine needle tissue acquisition by using high negative pressure suction for the evaluation of solid masses: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 62:768-774
43. Lee LS, Saltzman JR, Bounds BC, Ponerros JM, Brugge WR, Thompson CC (2005) EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic cysts: a retrospective analysis of complications and their predictors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3:231-236
44. Leung KK, Ross WA, Evans D, Fleming J, Lin E, Tamm EP, Lee JH (2009) Pancreatic cystic neoplasm: the role of cyst morphology, cyst fluid analysis, and expectant management. *Ann Surg Oncol* 16:2818-2824
45. Levy MJ, Jondal ML, Clain J, Wiersema MJ (2003) Preliminary experience with an EUS-guided trucut biopsy needle compared with EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 57:101-106
46. Lim LL, Ho KY, Goh PM (2002) Preoperative diagnosis of a paraesophageal bronchogenic cyst using endosonography. *Ann Thorac Surg* 73:633-635
47. Lux G, Heyder N, Lutz H, Demling L (1982) Endoscopic ultrasonography--technique, orientation and diagnostic possibilities. *Endoscopy* 14:220-225
48. Mertz H, Gautam S (2004) The learning curve for EUS-guided FNA of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 59:33-37
49. Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, Hurwitz H, Pappas T, Tyler D, McGrath K (2003) Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 58:690-695
50. Mishra G, Sahai AV, Penman ID, Williams DB, Judson MA, Lewin DN, Hawes RH, Hoffman BJ (1999) Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration: an accurate and simple diagnostic modality for sarcoidosis. *Endoscopy* 31:377-382
51. Moehler M, Voigt J, Kastor M, Heil M, Sengespeick C, Biesterfeld S, Dippold W, Kanzler S, Galle PR (2011) [Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) as primary diagnostic tool for unclear lesions in the upper gastrointestinal tract]. *Dtsch Med Wochenschr* 136:303-308
52. Moller K, Papanikolaou IS, Toermer T, Delicha EM, Sarbia M, Schenck U, Koch M, Al-Abadi H, Meining A, Schmidt H, Schulz HJ, Wiedenmann B, Rosch T (2009) EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: high yield of 2 passes with combined histologic-cytologic analysis. *Gastrointest Endosc* 70:60-69

53. Mortensen MB, Pless T, Durup J, Ainsworth AP, Plagborg GJ, Hovendal C (2001) Clinical impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in patients with upper gastrointestinal tract malignancies. A prospective study. *Endoscopy* 33:478-483
54. Nguyen TTH, Lee CE, Whang CS (2008) A comparison of the diagnostic yield and specimen adequacy between 22 and 25 gauge needles for endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 67:AB100
55. O'Toole D, Palazzo L, Arotcarena R, Dancour A, Aubert A, Hammel P, Amaris J, Ruszniewski P (2001) Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 53:470-474
56. Palazzo L, Roseau G, Gayet B, Vilgrain V, Belghiti J, Fekete F, Paolaggi JA (1993) Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan. *Endoscopy* 25:143-150
57. Paquin SC, Gariépy G, Lepanto L, Bourdages R, Raymond G, Sahai AV (2005) A first report of tumor seeding because of EUS-guided FNA of a pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 61:610-611
58. Pellise M, Castells A, Gines A, Sole M, Mora J, Castellvi-Bel S, Rodriguez-Moranta F, Fernandez-Esparrach G, Llach J, Bordas JM, Navarro S, Pique JM (2003) Clinical usefulness of KRAS mutational analysis in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma by means of endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 17:1299-1307
59. Polkowski M, Larghi A, Weynand B, Boustiere C, Giovannini M, Pujol B, Dumonceau JM (2012) Learning, techniques, and complications of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline. *Endoscopy* 44:190-206
60. Puri R, Vilmann P, Saftoiu A, Skov BG, Linnemann D, Hassan H, Garcia ES, Gorunescu F (2009) Randomized controlled trial of endoscopic ultrasound-guided fine-needle sampling with or without suction for better cytological diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 44:499-504
61. Riker A, Libutti SK, Bartlett DL (1997) Advances in the early detection, diagnosis, and staging of pancreatic cancer. *Surg Oncol* 6:157-169
62. Rösch T, Kassem AM (2004) Endosonographie; aus *Gastroenterologische Endoskopie*. Band 2. herausgegeben von: Classen M, Tytgat GNJ, Lightdale CJ. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York. 177-197
63. Savides TJ (2009) Tricks for improving EUS-FNA accuracy and maximizing cellular yield. *Gastrointest Endosc* 69:S130-133

64. Sepe PS, Moparty B, Pitman MB, Saltzman JR, Brugge WR (2009) EUS-guided FNA for the diagnosis of GI stromal cell tumors: sensitivity and cytologic yield. *Gastrointest Endosc* 70:254-261
65. Shah SM, Ribeiro A, Levi J, Jorda M, Rocha-Lima C, Sleeman D, Hamilton-Nelson K, Ganjei-Azar P, Barkin J (2008) EUS-guided fine needle aspiration with and without trucut biopsy of pancreatic masses. *JOP* 9:422-430
66. Shami VM, Sundaram V, Stelow EB, Conaway M, Moskaluk CA, White GE, Adams RB, Yeaton P, Kahaleh M (2007) The level of carcinoembryonic antigen and the presence of mucin as predictors of cystic pancreatic mucinous neoplasia. *Pancreas* 34:466-469
67. Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA, Kiely JM, Nakeeb A, Komorowski RA, Wilson SD, Pitt HA (2004) Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg* 239:651-657; discussion 657-659
68. Storch I, Jorda M, Thurer R, Raez L, Rocha-Lima C, Vernon S, Ribeiro A (2006) Advantage of EUS Trucut biopsy combined with fine-needle aspiration without immediate on-site cytopathologic examination. *Gastrointest Endosc* 64:505-511
69. Strohm WD, Classen M (1984) [Endosonography using a gastrofiberscope]. *Ultraschall Med* 5:84-93
70. Strohm WD, Phillip J, Hagenmuller F, Classen M (1980) Ultrasonic tomography by means of an ultrasonic fiberendoscope. *Endoscopy* 12:241-244
71. Sudhoff T, Hollerbach S, Wilhelms I, Willert J, Reiser M, Topalidis T, Schmiegel W, Graeven U (2004) [Clinical utility of EUS-FNA in upper gastrointestinal and mediastinal disease]. *Dtsch Med Wochenschr* 129:2227-2232
72. Tio TL, Tytgat GN (1984) Endoscopic ultrasonography in the assessment of intra- and transmural infiltration of tumours in the oesophagus, stomach and papilla of Vater and in the detection of extraoesophageal lesions. *Endoscopy* 16:203-210
73. Tio TL, Tytgat GN (1986) Endoscopic ultrasonography of an arteriovenous malformation in a gastric polyp. *Endoscopy* 18:156-158
74. Varadarajulu S, Eloubeidi MA (2004) Frequency and significance of acute intracystic hemorrhage during EUS-FNA of cystic lesions of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 60:631-635
75. Vilmann P, Jacobsen GK, Henriksen FW, Hancke S (1992) Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. *Gastrointest Endosc* 38:172-173

76. Volmar KE, Vollmer RT, Jowell PS, Nelson RC, Xie HB (2005) Pancreatic FNA in 1000 cases: a comparison of imaging modalities. *Gastrointest Endosc* 61:854-861
77. Wallace MB, Kennedy T, Durkalski V, Eloubeidi MA, Etamad R, Matsuda K, Lewin D, Van Velse A, Hennesey W, Hawes RH, Hoffman BJ (2001) Randomized controlled trial of EUS-guided fine needle aspiration techniques for the detection of malignant lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc* 54:441-447
78. Wallace MB, Silvestri GA, Sahai AV, Hawes RH, Hoffman BJ, Durkalski V, Hennesey WS, Reed CE (2001) Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 72:1861-1867
79. Wani S, Gupta N, Gaddam S, Singh V, Ulusarac O, Romanas M, Bansal A, Sharma P, Olyae MS, Rastogi A (2011) A comparative study of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration with and without a stylet. *Dig Dis Sci* 56:2409-2414
80. Warshaw AL, Rutledge PL (1987) Cystic tumors mistaken for pancreatic pseudocysts. *Ann Surg* 205:393-398
81. Watson RR, Binmoeller KF, Hamerski CM, Shergill AK, Shaw RE, Jaffee IM, Stewart L, Shah JN (2011) Yield and performance characteristics of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for diagnosing upper GI tract stromal tumors. *Dig Dis Sci* 56:1757-1762
82. Wiersema MJ, Hawes RH, Tao LC, Wiersema LM, Kopecky KK, Rex DK, Kumar S, Lehman GA (1992) Endoscopic ultrasonography as an adjunct to fine needle aspiration cytology of the upper and lower gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 38:35-39
83. Wiersema MJ, Kochman ML, Cramer HM, Tao LC, Wiersema LM (1994) Endosonography-guided real-time fine-needle aspiration biopsy. *Gastrointest Endosc* 40:700-707
84. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM (1997) Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 112:1087-1095
85. Will U, Mueller A, Topalidis T, Meyer F (2010) Value of endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration (FNA) in the diagnosis of neoplastic tumor(-like) pancreatic lesions in daily clinical practice. *Ultraschall Med* 31:169-174
86. Williams DB, Sahai AV, Aabakken L, Penman ID, van Velse A, Webb J, Wilson M, Hoffman BJ, Hawes RH (1999) Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut* 44:720-726

87. Wittmann J, Kocjan G, Sgouros SN, Deheragoda M, Pereira SP (2006) Endoscopic ultrasound-guided tissue sampling by combined fine needle aspiration and trucut needle biopsy: a prospective study. *Cytopathology* 17:27-33
88. Yamao K, Ohashi K, Mizutani S, Furukawa T, Watanabe Y, Nakamura T, Suzuki T, Takeda K (1998) Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) for the diagnosis of digestive diseases. *Endoscopy* 30 Suppl 1:A176-178

## **8. DANKSAGUNG**

Für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit die Erstellung dieser Arbeit bedanke ich mich recht herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Wolfram Zoller.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Wolfram Bohle für die hervorragende und geduldige Betreuung.

Für die hilfreiche Beratung bei der statistischen Auswertung der Daten möchte ich Herrn Dr. Gunnar Blumenstock aus dem Biometrischen Institut der Universität Tübingen meinen Dank aussprechen.

Ein großes Dankeschön gilt meinen Großeltern, die mir bei finanziellen Engpässen während des Studiums stets zur Seite standen.

Nicht zuletzt möchte ich auch meinen Freunden und Kollegen, allen voran aber meinen Eltern und meinem Bruder für ihre moralische Unterstützung von Herzen danken. Ein besonders herzlicher Dank gilt meinem Vater, der es nie Leid war diese Arbeit Korrektur zu lesen.

## 9. CURRICULUM VITAE

Name: Claudia Meier  
Geburtsdatum: 06.11.1982  
Geburtsort: Backnang  
Familienstand: ledig  
Eltern: Elke Meier (geb. Wallisser), Ulrich Michael Paul Meier  
Geschwister: Oliver Meier

### Schulische und universitäre Ausbildung

1993 - 1999 Mittlere Reife, Friedrich-Schiller-Gymnasium Marbach am Neckar  
1999 - 2001 Ausbildung zur Zahnärztlichen Fachangestellten, Oscar-Walcker-Berufsschule Ludwigsburg und Dr.med.dent. Bernhard Frey, Marbach am Neckar  
2003 - 2006 Abitur, Kolping Kolleg Stuttgart  
2006 - 2013 Studium der Zahnmedizin, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

- 09/2007 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
- 12/2009 Zahnärztliche Vorprüfung
- 16.05.2013 Approbation

### Beruflicher Werdegang

01/2002 - 06/2013 Zahnärztliche Fachangestellte, Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Katharinenhospital, Klinikum Stuttgart

## Publikationen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

1. Bohle W, Meier C, Zoller WG (2011) EUS-FNP of Cystic Pancreatic Tumors: Impact for Treatment Decision. *Ultrasound Med Biol* 37:S92-93
2. Bohle W, Meier C, Zoller WG (2012) EUS-FNP bei mediastinalen und abdominalen Lymphknotenvergrößerungen – Ergebnisse im klinischen Alltag. Kongress der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Freiburg, 15.-16.6.2012
3. Meier C, Bohle W, Zoller WG (2012) EUS-FNP bei mediastinalen und abdominalen Lymphknotenvergrößerungen – Ergebnisse im klinischen Alltag. Kongress der Südwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Baden-Baden, 6.-7.7.2012
4. Bohle W, Meier C, Zoller WG (2013) Endosonographisch gesteuerte Feinadelpunktion bei mediastinalen und abdominalen Lymphknotenvergrößerungen – Ergebnisse im klinischen Alltag. *Dtsch Med Wochenschr* 138:412-417