

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
Direktor: Prof. Dr. med. Markus M. Lerch

**Thema: Die Wertigkeit der endosonographisch gestützten Feinnadelaspiration
unter der Fragestellung eines Karzinoms
bei verschiedenen suspekten Läsionen des Pankreas**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades eines
Doktors der Medizin
(Dr. med.)
der
Universitätsmedizin
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
2012

vorlegt von: Franziska Hollenders
geb. am: 01.07.1983
in: Werne

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reiner Biffar

1. Gutachter: PD Dr. med. U. Wahnschaffe

2. Gutachter: PD Dr. med. S. Faiss

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum der Klinik und Poliklinik für Chirurgie

Tag der Disputation: 19.11.2012

Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	8
1.1 Die historische Entwicklung und der klinische Stellenwert der Endosonographie	8
1.2 Die Technik der Endosonographie.....	8
1.3 Gerätetypen: Radial- und Longitudinalscanner	9
1.4 Die endosonographisch gestützte Punktion	10
1.5 Bedeutung der diagnostischen EUS.....	10
1.6 Bedeutung der interventionellen EUS.....	12
2 Material und Methoden	14
2.1 Einleitung.....	14
2.2 Patienten und Patientenvorbereitung	14
2.3 Material	15
2.4 Methoden	16
2.5 Probenverarbeitung	16
3 Ergebnisse	17
3.1 Einleitung.....	17
3.2 Vergleichende Untersuchungen des hausinternen Pathologen mit einem hausexternen Pathologen an luftgetrockneten Punktionspräparaten.....	18
3.2.1 Anzahl der Punktionen mit Gewinnung adäquaten Untersuchungsmaterials .	19
3.2.2 Geschlechts- und Altersverteilung der vom hausinternen und hausexternen Pathologen untersuchten Patienten mit Pankreasläsionen.....	19
3.2.3 Anzahl und Lokalisation der Pankreasläsionen.....	19
3.2.4 Anzahl solider und zystischer Pankreasläsionen.....	20
3.2.5 Anzahl maligner und benigner Pankreasläsionen.....	20
3.2.6 Anzahl und Art diagnostizierter Pankreasläsionen.....	20
3.2.7 Anzahl positiver und negativer Befunde nach Befundung durch den hausinternen Pathologen.....	20
3.2.8 Anzahl positiver und negativer Befunde nach Befundung durch den hausexternen Pathologen	21

3.2.9	Korrelation der Befundergebnisse des hausinternen und hausexternen Pathologen	21
3.3	Fortlaufende Untersuchungen luftgetrockneter Punktionspräparate von Patienten mit Pankreasläsionen.....	22
3.3.1	Anzahl der Punktionen mit Gewinnung adäquaten Untersuchungsmaterials .	22
3.3.2	Geschlechts- und Altersverteilung von Patienten mit Pankreasläsionen.....	22
3.3.3	Anzahl und Lokalisation der Pankreasläsionen.....	22
3.3.4	Anzahl solider und zystischer Pankreasläsionen.....	23
3.3.5	Anzahl maligner und benigner Pankreasläsionen.....	23
3.3.6	Anzahl und Art diagnostizierter Pankreasläsionen.....	23
3.3.7	Anzahl positiver und negativer Befunde von Patienten mit Pankreasläsionen	24
3.3.8	Anzahl und Größe der verwendeten Punktionsnadeln	24
3.3.9	Anzahl und Verteilung der Pankreasläsionen in Bezug auf die verwendete Punktionsnadel	24
3.3.10	Anzahl und Verteilung richtiger und falscher Diagnosen in Bezug auf die verwendete Punktionsnadel	24
3.4	Untersuchungen formalinfixierter Punktionspräparate von Patienten mit Pankreasläsionen.....	27
3.4.1	Anzahl der Punktionen mit Gewinnung adäquaten Untersuchungsmaterials .	27
3.4.2	Geschlechts- und Altersverteilung von Patienten mit Pankreasläsionen.....	28
3.4.3	Anzahl und Lokalisation der Pankreasläsionen.....	28
3.4.4	Anzahl solider und zystischer Pankreasläsionen.....	28
3.4.5	Anzahl maligner und benigner Pankreasläsionen.....	29
3.4.6	Anzahl und Art diagnostizierter Pankreasläsionen.....	29
3.4.7	Anzahl positiver und negativer Befunde von Patienten mit Pankreasläsionen	29
3.4.8	Anzahl und Größe der verwendeten Punktionsnadeln	30
3.4.9	Anzahl und Verteilung der Pankreasläsionen in Bezug auf die verwendete Punktionsnadel	30
3.4.10	Anzahl und Verteilung richtiger und falscher Diagnosen in Bezug auf die verwendete Punktionsnadel	30
4	Diskussion	32
5	Zusammenfassung	38
6	Literaturverzeichnis	39

Abkürzungsverzeichnis

BB	Blutbild
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie
EUS	Endosonographischer Ultraschall / Endosonographie
EUS-FNA	Endosonographisch gestützte Feinnadelaspiration
EUS-TNB	Endosonographisch gestützte Trucut- Nadelbiopsie
Ga	Gauche
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
IPMT	Intraduktal papillär muzinöser Pankreastumor
MRCP	Magnet-Resonanz-Cholangio-Pankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NPW	Negativer prädiktiver Wert
OR	Odds Ratio
PPW	Positiver prädiktiver Wert
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RR	Relatives Risiko

1 Einleitung

1.1 Die historische Entwicklung und der klinische Stellenwert der Endosonographie

Die Endosonographie (EUS) wurde zu Beginn der 80er Jahre von Wissenschaftlern aus Japan, Deutschland und den USA entwickelt. Eine der wesentlichen Intentionen war die verbesserte Darstellung der inneren Organe wie des Pankreas, da dessen Beurteilung im transabdominellen Ultraschall häufig aufgrund von Meteorismus und Adipositas erschwert war [1]. Zudem ergab sich in den sich rasch entwickelnden abdominalen Schnittbildverfahren (CT-Abdomen, MRT-Abdomen) häufig eine unzureichende Aussagefähigkeit hinsichtlich der strukturellen Feinauflösung der abdominalen Organe wie Magen, Pankreas und Gallensystem.

Rasch zeigte sich, dass der Endoskopische Ultraschall eine nützliche Untersuchungstechnik ist und aufgrund seiner hohen Nahauflösung besonders geeignet ist, um gerade frühe Stadien von Karzinomen im Ösophagus, Magen, Rektum und Pankreas zu bestimmen. Kriterien, die zur Beurteilung von Malignomen herangezogen wurden, berücksichtigten dabei insbesondere die Größe, die Form und die Echogenität der Läsion [2].

Während sich in den darauf folgenden Jahren der Endoskopische Ultraschall zunehmend als diagnostisches Untersuchungsverfahren etablierte [3], erlangte die Technik nochmals einen erheblichen Akzeptanzgewinn durch die Einführung einer zweiten Gerätebauweise, die es ermöglicht, endosonographisch gestützte Punktionen durchzuführen.

1.2 Die Technik der Endosonographie

Die Endosonographie ist eine Kombination aus Endoskopie und Sonographie. An der Spitze des Endoskops befindet sich ein miniaturisierter Ultraschallkopf, von dem aus bei dem sogenannten B-Mode-Verfahren (B für englisch brightness = Helligkeit) Ultraschallwellen fächerförmig in die gewünschte Schnittebene abgegeben und an Grenzflächen unterschiedlicher Durchlässigkeit und Dichte entsprechend stark reflektiert werden. Nach elektronischer Verarbeitung der reflektierten Schallwellen ist es möglich, die vier Schichten des Gastrointestinaltraktes (Tunica mucosa, Tela submucosa, Tunica muscularis und Tunica serosa) voneinander abzugrenzen und pathologische Veränderungen wie z.B. adenomatöse Prozesse in der Wand von Hohlorganen und in angrenzenden Strukturen darzustellen und vor deren Abtragung zu beurteilen [4].

Darüber hinaus gibt die Echostruktur Hinweise auf die Dignität der Läsionen, auch wenn die Diagnose nur durch die EUS-FNA, die Resektion bzw. Operation gesichert werden kann [5]. Die EUS ist hier der flexiblen, fiberoptischen Endoskopie überlegen und entscheidend für die Diagnosefindung und die Operabilität [6]. Auch im Staging maligner Tumore und hier insbesondere bezüglich der Infiltrationstiefe des Malignoms ist die EUS hilfreich und lässt sich aufgrund der hohen Auflösung besonders gut mit der Computertomographie kombinieren. Darüber hinaus kann in der neuen Gerätegeneration ergänzend zum B-Bild-Modus ein Doppler-Modus hinzugeschaltet werden, was die Abgrenzung vaskulärer Strukturen erheblich erleichtert. So lassen sich Gefäße (Arterien, Venen) durch ihr Flusssignal von anderen Gangstrukturen ohne Flusssignal (z.B. Gallengang, Pankreasgang) gut differenzieren, wodurch im Setting der interventionellen Endosonographie die Blutungskomplikationen durch Anpunktion von Gefäßen nahezu komplett vermieden werden können. Darüber hinaus erlauben die Erscheinung und Menge der Durchblutung eines Tumors oftmals Rückschlüsse auf die Dignität der Läsion [7].

1.3 Gerätetypen: Radial- und Longitudinalscanner

Zur Durchführung einer Endosonographie stehen prinzipiell zwei unterschiedliche Gerätetypen zur Verfügung. Bei dem sogenannten Radialscanner verläuft die Schallebene als zirkuläre Scheibe senkrecht zum Ultraschallkopf. Dies ergibt eine Rundumsicht, welche gerade in Hohlorganen eine gute und rasche Orientierung ermöglicht. In der Untersuchung mit einem Radialscanner können so beispielsweise im Ösophagus zirkulär alle Wandschichten beurteilt werden, wobei ergänzend das Vorschieben und Zurückziehen des Geräts die Organdarstellung in seiner Längsausdehnung anzeigt. Hingegen ist beim sogenannten Longitudinal- oder auch Sektorscanner die Schallebene mehr parallel zum Ultraschallkopf angeordnet, wodurch vornehmlich ein keilförmiger Ultraschallausschnitt erzeugt wird, der je nach Gerätehersteller einen Bogen zwischen 120° und 140° umspannt [1, 3]. Somit ist in der Untersuchung mit einem Longitudinalscanner in einem Hohlorgan wie beispielsweise dem Ösophagus oder Magen neben dem Vorschieben und Zurückziehen des Gerätes für die Längsausdehnung zusätzlich ein Drehen des Ultraschallgerätes um seine Längsachse notwendig, um die zirkulären 360° des gesamten Organs zu erfassen. Während Radialscanner Vorteile in der Orientierung insbesondere in Hohlorganen haben, ist es nicht möglich, mit dieser Gerätegruppe endosonographisch gestützte Interventionen durchzuführen. Da das Werkzeug die zirkuläre Ultraschallebene des Radialscanners immer

senkrecht durchstößt, würde das Interventionswerkzeug wie beispielsweise die Punktionsnadel auf dem Untersuchungsbildschirm lediglich als Punkt dargestellt werden, was eine Kontrolle insbesondere in der Eindringtiefe verhindert. Hingegen ist der Sektor bei Longitudinalscannern so angelegt, dass sich der verlängerte virtuelle Arbeitskanal direkt in der Ultraschallebene des Endoskops befindet. Dies ermöglicht die präzise Darstellung des Werkzeugs in seiner Längsachse, wodurch es in endosonographisch gestützten Punktionen möglich ist, selbst Läsionen <10 mm Durchmesser exakt anzupunktieren. Hinsichtlich der Beurteilung von Tumorstadium, Gefäßbefall und der Resektionsmöglichkeit zeigt sich in der Hand des erfahrenen Untersuchers jedoch kein signifikanter Unterschied bei der Verwendung eines Linear- oder Radialscanners [3].

1.4 Die endosonographisch gestützte Punktion

Im Jahre 1992 berichten Wiersema et al. zum ersten Mal über eine erfolgreich durchgeführte endosonographisch gestützte Feinnadelpunktion (EUS-FNA) [2]. Hierbei wird nach Anpunktion der suspekten Läsion mit einer Hohlnadel Zellmaterial aspiriert, welches nachfolgend für eine zytologische Untersuchung zur Verfügung steht. Ergänzend zum morphologischen Bild des Ultraschalls ergeben sich so durch die zytologischen Ergebnisse oftmals zusätzliche Befunde, die das weitere therapeutische Vorgehen bei einem Patienten mit unklarer tumorsuspekter Läsion maßgeblich beeinflussen [8, 9, 10].

Ergebnisse zahlreicher Studien zeigen für die EUS-FNA eine diagnostische Genauigkeit von 70-90% [11, 12, 13, 14, 15]. Für mediastinale Läsionen und Lymphknoten beschreiben Gress et al. sogar eine Präzision von 95% [12]. Insbesondere bei Tumoren mit einem Durchmesser unter 2 cm zeigt die EUS in Verbindung mit der EUS-FNA im Vergleich zum CT und MRT hinsichtlich der Detektion und Bestimmung des Malignitätsgrades suspekter Tumoren eine höhere Präzision [16].

1.5 Bedeutung der diagnostischen EUS

Der Endoskopische Ultraschall gilt derzeit als die empfindlichste diagnostische Methode, den Grad der Malignität und den tumornahen Lymphknotenbefall bei Malignomen des Gastrointestinaltraktes festzustellen. Dabei zeigen mehrere frühe Studien in der Stadienbeurteilung von Karzinomen im Ösophagus, Magen, Rektum und Pankreas recht

einheitlich eine diagnostische Genauigkeit um 90 % [12, 15, 17]. Besonders in der Frühdiagnostik von Rektumkarzinomen ist die EUS eine etablierte und sensitive Methode. Während die EUS gegenüber anderen bildgebenden Verfahren, insbesondere der Computertomographie, bei fortgeschrittenen Tumorstadien vergleichbar gut ist [18] (Ausnahme: Beurteilung von Fernmetastasen), erscheint der Endoskopische Ultraschall besonders bei frühen Tumorstadien hoch effizient und wird in zahlreichen Studien mit einer diagnostischen Genauigkeit bis 97% (T1 und T2 Läsionen) [18, 19, 20, 21, 22] angegeben.

Rampado et al. untersuchten die Efficacy der EUS bei Patienten mit oberflächlichen Läsionen im Ösophagus, die für eine Ösophagusektomie bzw. eine endoskopische Resektion vorgesehen waren. Hierbei lag die diagnostische Genauigkeit bezüglich der Frage einer endoskopischen Resektabilität (< T2 Stadium) bei 75% sowie bezüglich der Evaluation von Lymphknotenmetastasen bei 71% [23, 24]. Auch Cen et al. untersuchten den Wert der EUS bei der Diagnostik von low-risk Ösophaguskarzinomen und deren lymphovaskulärer Streuung. Für T1-Stadien zeigte sich hierbei eine diagnostische Genauigkeit von 91%, für T1a-Stadien von 82% und für Lymphknotenmetastasen von 81% [25]. Im Vergleich aller derzeit zur Verfügung stehenden Untersuchungsverfahren erlaubt lediglich die EUS eine präoperative Einschätzung der Infiltrationstiefe des Tumors, was für die Therapie mittels einer endoskopischen Resektion unabdingbar ist.

Neben dem Einsatz der EUS im Tumorstaging erlaubt die EUS häufig auch eine Differenzierung submuköser Prozesse im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt. Mittels der EUS gelingt es leicht, zwischen intra- und extraluminalen Lokalisationen sowie zwischen vaskulären, zystischen und soliden Läsionen zu differenzieren. Darüber hinaus können sehr häufig die Infiltrationen in Nachbarorgane und der Einbruch in größere Gefäße belegt oder ausgeschlossen werden [26, 27]. Nicolic et al. untersuchten in ihrer Studie die Bedeutung der EUS hinsichtlich der Evaluation von submukösen Prozessen im oberen Gastrointestinaltrakt. Dabei konnte durch die ergänzende EUS regelhaft zwischen einer intraluminalen Läsion und einem extraluminalen Prozess unterscheiden werden, was die Diagnosefindung erheblich beeinflusste.

Ein weiterer Schwerpunkt der EUS liegt in der Differenzierung von Stenosen beispielsweise im Bereich des Gallen- und Bauchspeicheldrüsenganges. Hierbei ist die EUS ein effektives Verfahren, eine Stenose bezüglich seiner Genese (intramurale Läsion, extraluminaler Prozess) näher zu charakterisieren [28]. Insbesondere bei der Diagnostik von distalen Gallengangsstenosen scheint die EUS anderen bildgebenden Verfahren wie

CT und MRT mit Sensitivitäten von 88% - 94,1% und Spezifitäten von 82,3% - 100% sogar überlegen [29, 30].

Schließlich gewinnt die EUS zusammen mit der MRCP mehr und mehr an Bedeutung in der Diagnostik der Choledocholithiasis, wo beide alternativen Verfahren, wenn verfügbar, die diagnostische ERC aufgrund der hohen Komplikationsrate (besonders der Post-ERC-Pankreatitis) nahezu abgelöst haben. In > 95% der Fälle gelingt es der EUS, Konkremente oder Sludge im Ductus Hepatocholedochus nachzuweisen bzw. auszuschließen und so besonders bei uneindeutiger Symptomenkonstellation (z.B. klinische Beschwerden ohne begleitende Laborwertveränderung) die Indikation zu einer ERC zu sichern.

1.6 Bedeutung der interventionellen EUS

CT- oder Ultraschall-gestützte perkutane Punktionen im Bereich des Gastrointestinaltraktes sind häufig angewandte Methoden, um Probenmaterial oder Biopsien aus entzündlichen oder malignitätssuspekten Läsionen zu gewinnen. Auch die Einlage von Drainagen gelingt CT- oder Ultraschall-gestützt mit hohen Erfolgsraten. Während allen Schnittbildverfahren lediglich der transcutane Zugangsweg zur Verfügung steht, bietet die EUS die Möglichkeit, von endoluminal suspekten Tumoren oder entzündlichen Läsionen zu punktieren und bei Bedarf mit entsprechenden Drainagen abzuleiten. Dabei sind endosonographisch gestützte Punktionen in den Händen eines erfahrenen Untersuchers eine präzise und sichere Technik, bei der nur äußerst selten Komplikationen auftreten [11]. Während in den Anfängen der EUS-gestützten Punktion lediglich Aspirationsnadeln Einsatz fanden, wird seit mehreren Jahren verstärkt an in der EUS einsetzbaren Trucut-Nadeln gearbeitet. Vorteil der Trucut-Punktion ist dabei die Gewinnung von Gewebsfragmenten, was durch Erhalt des Gewebeverbandes - im Gegensatz zur zytologischen Befundung von Aspirationsmaterial - eine histologische Beurteilung erlaubt [31, 32]. Zudem sollen durch die Verwendung einer Trucut-Nadel die Anzahl von Nadelpassagen in der Läsion sowie die Untersuchungszeit minimiert werden [33]. Tatsächlich zeigen erste Untersuchungen, dass die EUS-TNB der EUS-FNA überlegen ist, wobei sich der Vorteil teilweise durch die derzeit noch größere Rigidität der Nadel, insbesondere bei Punktionen in stark abgewinkelter Geräteposition, aufhebt [11, 32].

In der Behandlung von Pankreaszysten und Pankreasnekrosen hat die Endosonographie in den letzten Jahren erheblich an Stellenwert gewonnen. So gelingt es unter endosonographischer Kontrolle in deutlich > 90 % der Fälle, Pankreaspseudozysten, Abszesse oder Nekrosen von transgastral zu drainieren, wobei relevante Komplikationen äußerst selten sind [34, 35, 36]. Gleichwohl zeigen an Anzahl zunehmende Einzelfallbeschreibungen, dass durch den Einsatz der Endosonographie andere sonst schwierig zu erreichende Organanteile wie beispielsweise der Pankreasgang oder die Gallengänge relativ komplikationsarm über alternative Zugangswege erreicht und interveniert werden können.

2 Material und Methoden

2.1 Einleitung

Im Zeitraum von Mai 2006 bis Dezember 2008 wurden alle Patienten erfasst, die zur Abklärung einer unklaren Raumforderung im Bereich des Pankreas (nach bildgebender Untersuchung mittels CT, MRT oder abdominellem Ultraschall) der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie des Universitätsklinikums Greifswald zugewiesen wurden. Die Patienten, bei denen sich endosonographisch der Verdacht auf eine suspekte Läsion im Pankreas bestätigte, wurden mit einer Aspirationsnadel endosonographisch gestützt punktiert (EUS-FNA) und in die Studie aufgenommen.

Der Untersuchungszeitraum gliederte sich in drei Zeitabschnitte:

Im ersten Zeitabschnitt von Mai 2006 bis Oktober 2006 wurde das luftfixierte Punktionsmaterial nach zufälliger Halbierung (jedes 2. Ausstrichpräparat) an zwei unabhängige Pathologen (Pathologe 1: hausinterner Pathologe; Pathologe 2: hausernter Pathologe) verschickt und von diesen befundet.

Im zweiten Zeitabschnitt von November 2006 bis April 2008 wurden fortlaufend alle luftfixierten Punktionspräparate vom hausinternen Pathologen untersucht.

Im dritten Zeitabschnitt von Mai 2008 bis Dezember 2008 wurden fortlaufend alle Punktionspräparate mit Formalin fixiert und vom hausinternen Pathologen befundet.

2.2 Patienten und Patientenvorbereitung

Im ersten Zeitabschnitt wurden 39 Patienten untersucht: 25 Männer, 14 Frauen, Alter im Mittel: 65 Jahre (Spanne: 29 bis 82 Jahre).

Im zweiten Abschnitt wurden 106 Patienten untersucht: 67 Männern, 39 Frauen, Alter im Mittel: 63 Jahre (Spanne: 23 bis 86 Jahre).

Im dritten Abschnitt wurden 59 Patienten untersucht: 41 Männer, 18 Frauen, Alter im Mittel: 64 Jahre (Spanne: 23 bis 86 Jahre).

Vor der Untersuchung wurde bei allen Patienten der Gerinnungsstatus (PTT, Quick) erhoben und ein BB bestimmt. Jeder Patient wurde über den Ablauf der Untersuchung sowie über mögliche Risiken und Folgen der Untersuchung mit Punktion ausführlich informiert. Die EUS- Untersuchung mit Punktion erfolgte grundsätzlich erst nach vom Patienten unterschriebener Einverständniserklärung.

Die endosonographische Untersuchung aller Patienten erfolgte mit dem Endosonographiegerät GF UCT 140 der Firma Olympus am nüchternen Patienten in Linksseitenlage. Jede Untersuchung fand unter einer Sedierung mit Propofol statt, wobei gemäß der S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ von einer Sedierungsschwester kontinuierlich die Herz-Kreislauffunktionen mittels der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der O₂-Sättigung überwacht wurden [37].

2.3 Material

Geräte und Chemikalien	Hersteller, Land
Ammoniaklösung	Firma Merck, Darmstadt
Aspirationsnadel: ECHOTIP ULTRA ECHO-22	Firma Cook Medical, USA
Aspirationsnadel: ECHOTIP ULTRA ECHO-19	Firma Cook Medical, USA
Chloralhydrat	Firma Merck, Darmstadt
Citronensäure	Firma Merck, Darmstadt
Deckgläser	Firma Roth GmbH&Co.KG, Karlsruhe
Eindeckmedium (Corbit Balsam)	Firma Hecht, Kiel
Endosonographiegerät GF UCT 140	Firma Olympus, Japan
Formaldehydlösung 2%	Firma Merck, Darmstadt
Glas-Objektträger (SuperFrost Plus®)	Firma Menzel, Braunschweig
Hämatoxylin	Firma Merck, Darmstadt
Kalialaun	Firma Merck, Darmstadt
Lichtmikroskop, Typ DME	Firma Leica, Wetzlar
Monovette 10 ml	Firma BRAUN Hepafix, Melsungen
Natriumhydrogencarbonat	Firma Merck, Darmstadt
Natriumjodat	Firma Merck, Darmstadt
Paraffineinbettungsmedium	Firma Tyco Healthcare Deutschland GmbH, Neustadt (Donau)
Salzsäure 0,1%ig	Firma Merck, Darmstadt
Xylol Lösungsmittel	Firma Medite, Burgdorf
Zytozentrifuge	Firma Shandon, USA

Tabelle 1: Geräte und Chemikalien

2.4 Methoden

Bei der endosonographisch gestützten Punktion wurde nach Ausschluss venöser und arterieller Gefäße im Bereich des Punktionsweges die Punktion der suspekten Pankreasläsion von transgastral (in Corpus oder Cauda gelegen) oder von transduodenal (im Caput gelegen) mit der 22 Ga oder 19 Ga Aspirationsnadel durchgeführt. Nach Anpunktion der Läsion erfolgte unter kontinuierlicher Saugung mittels einer 10 ml Monovette eine fächerweise Sondierung der Läsion mit insgesamt ca. 10 Nadelvorschüben, wobei pro Läsion 1-2 Punktionen - jeweils nach Entleeren der Punktionsnadel - stattfanden. Nach Durchführung der Punktion erfolgte generell abschließend eine nochmalige endosonographische Inspektion des Punktionsbereiches insbesondere im Hinblick auf die Frage einer postpunktionalen Blutung.

2.5 Probenverarbeitung

Zur Luftfixierung wurde das Probenmaterial mittels des Stiletts aus der Punktionsnadel auf mehrere Objektträger verteilt und hier unter Verwendung eines zweiten Objektträgers dünn ausgestrichen. Nach 24 Stunden Lufttrocknung wurden alle Objektträger nach einem standardisierten Färbeprotokoll mit Hämalaun-Eosin gefärbt [38, 39] und nach Eindeckung durch den Pathologen befundet.

Zur Formalinfixierung wurde das Probenmaterial mittels des Stiletts aus der Punktionsnadel in ein mit 3 ml 2%-igem Formalin gefülltes Reagenzglasröhrchen überführt. Anschließend wurden alle festen Bestandteile mittels eines Siebes aus der Punktionslösung extrahiert, in Paraffin eingebettet und in 5µm Scheiben geschnitten. Nach Färbung der Paraffinschnitte nach einem standardisierten Färbeprotokoll mit Hämalaun-Eosin erfolgte die Befundung durch den Pathologen. Die restliche Punktionslösung wurde in 2 Aliquots geteilt und bei 1.000 rpm für 10 Min. mittels einer Zytocentrifuge auf zwei Zytospinpräparate zentrifugiert. Nach HE-Färbung erfolgte die Befundung durch den Pathologen.

3 Ergebnisse

3.1 Einleitung

Im Rahmen der Untersuchung wurden konsekutiv über 32 Monate (Mai 2006 bis Dezember 2008) insgesamt 204 Patienten unter der Fragestellung einer suspekten Raumforderung endosonographisch untersucht. Dabei wurden mittels der endosonographisch gestützten Feinnadelaspiration bei 204 Patienten insgesamt 232 Punktionen am Pankreas durchgeführt. 175 Patienten hatten eine solitäre Raumforderung und 29 Patienten wiesen multiple Pankreasraumforderungen auf, welche jeweils mit einer separaten Nadel punktiert wurden.

Hinsichtlich der Untersuchungen gliederte sich der Untersuchungszeitraum in drei Zeitabschnitte mit unterschiedlichen Patientenzahlen:

1. Mai 2006 bis Oktober 2006 → 40 Punktionen in 39 Patienten
→ Vergleichende Untersuchungen des hausinternen Pathologen mit einem hausexternen Pathologen an luftgetrockneten Punktionspräparaten
2. November 2006 bis April 2008 → 132 Punktionen in 106 Patienten
→ Fortlaufende Untersuchungen luftgetrockneter Punktionspräparate von Patienten mit Pankreasläsionen
3. Mai 2008 bis Dezember 2008 → 61 Punktionen in 59 Patienten
→ Untersuchungen formalinfixierter Punktionspräparate von Patienten mit Pankreasläsionen

Die mittels der EUS- Punktion gestellte Diagnose wurde anhand chirurgischer Resektionsbefunde verifiziert. In Fällen ohne chirurgische Intervention wurde die Diagnose anhand des Krankheitsverlaufs über mindestens 6 Monate (Mittelwert – Range) verifiziert.

Unter der Fragestellung des ‘Vorliegens eines malignen Prozesses‘ waren richtig positive und richtig negative Diagnosen solche, bei denen die aus der EUS- Punktion gestellte Diagnose mit der aus der Chirurgie erhobenen Diagnose übereinstimmte. Falsch negative Ergebnisse setzten sich zusammen aus EUS- Punktionen, die fehlendes oder inadäquates Material zur Diagnosestellung erbrachten, oder aus mittels EUS- Punktionen gestellten

Diagnosen, die ein abweichendes Ergebnis zu der aus der Chirurgie erhobenen Diagnose oder der Verlaufskontrolle zeigten.

Falsch positive Befunde wurden definiert als aus der EUS- Punktion gestellte maligne Befunde, die sich in der chirurgischen Intervention nicht bestätigten bzw. bei denen sich in der Verlaufskontrolle nach mehr als 6 Monaten kein Hinweis auf einen malignen Prozess ergaben.

3.2 Vergleichende Untersuchungen des hausinternen Pathologen mit einem hausexternen Pathologen an luftgetrockneten Punktionspräparaten

Von Juni 2006 bis Oktober 2006 wurden bei 39 Patienten 40 Punktionen durchgeführt. Das gewonnene Material dieser Patienten wurde nach Ausstreichen auf dem Objektträger zufällig geteilt und an zwei unterschiedliche Pathologen versendet. Die Teilung erfolgte ohne vorherige Inspektion der Ausstrichpräparate in einem 1:2 Modus (jeder 1. Objektträger an den Pathologen 1 - jeder 2. Objektträger an den Pathologen 2).

Die Punktion erfolgte nach folgendem Schema:

1. Untersuchung des Patienten in Linksseitenlage unter Propofolsedierung
2. Untersuchung aller Patienten mit dem endoskopischen Ultraschall-Gerät:
Olympus GF UCT 140
3. Punktion der Läsion mit der ECHOTIP ULTRA Aspirationsnadel ECHO-22 (22 Gauge) oder ECHO-19 (19 Gauge) der Firma: Cook Medical
4. Nach Anpunktion der Läsion: kontinuierliche Aspiration mittels einer 10 ml Monovette der Firma: BRAUN Hepafix
5. fächerweise Sondierung der Läsion mit insgesamt ca. 10 Nadelvorschüben
6. maximal 2 Punktionen je Läsion
7. Extraktion der Nadel nach Beendigung des Sogs
8. Ausspritzen der Punktionsnadel durch Einführen des Stiletts direkt auf den/die Objektträger
9. Möglichst dünnes Ausstreichen des Punktionsmaterials auf dem Objektträger unter Zuhilfenahme eines zweiten Objektträgers
10. Trocknung der Ausstrichpräparate an der Luft
11. Färbung und Befundung durch den Pathologen

3.2.1 Anzahl der Punktionen mit Gewinnung adäquaten Untersuchungsmaterials

Nach 40 endosonographischen Punktionen konnten in 31 (77,5%) Fällen eine eindeutige Diagnose bestimmt werden. In 8 (20%) Fällen ergaben sich falsch negative Diagnosen. Bei einem Patienten (2,5%) konnte anhand der Probe keine Diagnose gestellt werden, so dass diese als falsch negativer Befund gewertet werden musste.

3.2.2 Geschlechts- und Altersverteilung der vom hausinternen und hausexternen Pathologen untersuchten Patienten mit Pankreasläsionen

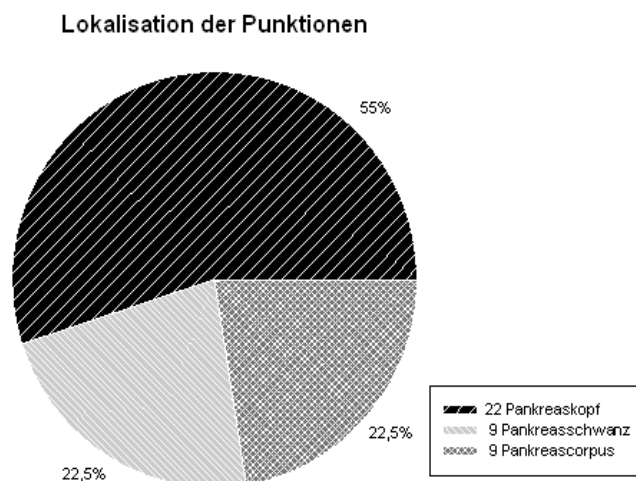
25/39 (64%) der Patienten waren Männer und 14/39 (36%) Frauen. Das durchschnittliche Alter der Männer betrug 65 Jahre (29 bis 82 Jahre) und das der Frauen 64 Jahre (51 bis 79 Jahre).

	Anzahl	Alter im Durchschnitt
Männer	25 (64%)	65
Frauen	14 (36%)	64

Tabelle 2: Geschlechts- und Altersverteilung

3.2.3 Anzahl und Lokalisation der Pankreasläsionen

22/40 (55%) der Strukturen oder Raumforderungen lagen im Pankreaskopf, 9/40 (22,5%) im Pankreasschwanz und 9/40 (22,5%) im Pankreascorpus.



3.2.4 Anzahl solider und zystischer Pankreasläsionen

Bei 30 (75%) Fällen handelte es sich um solide Raumforderungen und bei 10 (25%) Fällen um zystische Raumforderungen.

3.2.5 Anzahl maligner und benigner Pankreasläsionen

Bei 15/39 (38%) Fällen wurde eine benigne Erkrankung diagnostiziert und bei 24/39 (62%) Fällen ein Malignom.

3.2.6 Anzahl und Art diagnostizierter Pankreasläsionen

Diagnose	Anzahl
Pankreascarcinom	24 (61,5%)
Pankreaspseudozyste	6 (15,0%)
Chronische Pankreatitis	5 (13,0%)
Lymphatische Hyperplasie	3 (8,0%)
Keine diagnostischen Zellen	1 (2,5%)

Tabelle 3: Anzahl und Art diagnostizierter Pankreasläsionen

3.2.7 Anzahl positiver und negativer Befunde nach Befundung durch den hausinternen Pathologen

Für die 40 Punktionen ergaben sich unter der Fragestellung Malignität: 19 richtig positive, 13 richtig negative, 8 falsch negative und 0 falsch positive Befunde. Bezüglich der Sensitivität, der Spezifität, des positiven und negativen prädiktiven Wertes sowie der diagnostischen Genauigkeit siehe Tabelle 4.

PPW	0.997 (0.780 – 0.999)
NPW	0.613 (0.363 – 0.792)
Sensitivität	0.696 (0.476 – 0.841)
Spezifität	0.996 (0.698 – 0.999)
Accuracy	0.800

Tabelle 4: Anzahl positiver und negativer Befunde – hausinterner Pathologe. Werte in Klammern als 95 % KI. Signifikanz mit dem p-Wert gleich 0,00002.

3.2.8 Anzahl positiver und negativer Befunde nach Befundung durch den hausernen Pathologen

Für die 40 Punktionen ergaben sich unter der Fragestellung Malignität: 20 richtig positive, 12 richtig negative, 8 falsch negative und 0 falsch positive Befunde. Bezüglich der Sensitivität, der Spezifität, des positiven und negativen prädiktiven Wertes sowie der diagnostischen Genauigkeit siehe Tabelle 5:

PPW	0.997 (0.790 – 0.999)
NPW	0.595 (0.340 – 0.781)
Sensitivität	0.706 (0.491 – 0.847)
Spezifität	0.996 (0.677 – 0.999)
Accuracy	0.800

Tabelle 5: Anzahl positiver und negativer Befunde – hauserner Pathologe. Werte in Klammern als 95 % KI. Signifikanz mit dem p-Wert gleich 0,00005.

3.2.9 Korrelation der Befundergebnisse des hausinternen und hausernen Pathologen

Für die 40 vom hausinternen und hausernen Pathologen parallel untersuchten Patienten ergab sich eine hohe Übereinstimmung von 87.5% (35/40). Der Korrelations-Koeffizient errechnete sich hochsignifikant mit 0.898. Bei Wertung der Untersuchungsergebnisse beider Pathologen unter der Fragestellung Malignität erhöhte sich die Accuracy für die EUS- Punktion von 0.800 (hausinterner Pathologe) bzw. 0.800 (hauserner Pathologe) auf 0.850.

3.3 Fortlaufende Untersuchungen luftgetrockneter Punktionspräparate von Patienten mit Pankreasläsionen

Von Mai 2006 bis April 2008 wurden bei 106 Patienten 132 Punktionen durchgeführt. Das gewonnene Material dieser Patienten wurde nach Ausstreichen auf dem Objektträger und Lufttrocknung vom hausinternen Pathologen befundet.

3.3.1 Anzahl der Punktionen mit Gewinnung adäquaten Untersuchungsmaterials

Nach 132 endosonographischen Punktionen konnten in 104/132 (78%) Fällen eine eindeutige Diagnose bestimmt werden. In 23/132 (17%) Fällen ergaben sich falsch negative Diagnosen. Bei 5/132 Patienten konnte anhand der Probe keine Diagnose gestellt werden, so dass diese als falsch negative Befunde gewertet werden mussten.

3.3.2 Geschlechts- und Altersverteilung von Patienten mit Pankreasläsionen

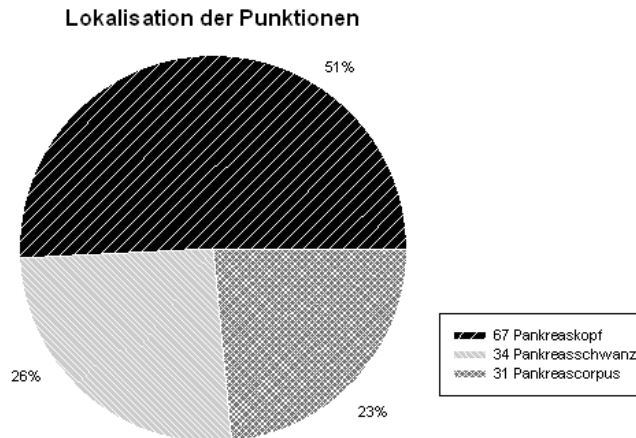
67/106 (64%) der Patienten waren Männer und 39/106 (36%) Frauen. Das durchschnittliche Alter der Männer betrug 62 Jahre (29 bis 86 Jahre) und das der Frauen 64 Jahre (23 bis 82 Jahre).

	Anzahl	Alter im Durchschnitt
Männer	67 (64%)	62
Frauen	39 (36%)	64

Tabelle 6: Geschlechts- und Altersverteilung

3.3.3 Anzahl und Lokalisation der Pankreasläsionen

67/132 (51%) der Strukturen oder Raumforderungen lagen im Pankreaskopf, 34/132 (26%) im Pankreasschwanz und 31/132 (23%) im Pankreascorpus.



3.3.4 Anzahl solider und zystischer Pankreasläsionen

Bei 72/132 (55%) Fällen handelte es sich um solide Raumforderungen und bei 60/132 (45%) Fällen um zystische Raumforderungen.

3.3.5 Anzahl maligner und benigner Pankreasläsionen

Bei 65/127 (51%) Fällen wurde eine benigne Erkrankung diagnostiziert und bei 62/127 (49%) Fällen ein Malignom

3.3.6 Anzahl und Art diagnostizierter Pankreasläsionen

Diagnose	Anzahl
Pankreascarcinom	47 (37%)
Pankreaspseudozyste	30 (24%)
Chronische Pankreatitis	27 (21%)
IPMT	9 (7%)
Abszess	3 (2%)
Neuroendokriner Tumor	5 (4%)
Malignes T-Zellreiches B-Zell-Lymphom	1 (1%)
Keine diagnostischen Zellen	5 (4%)

Tabelle 7: Anzahl und Art diagnostizierter Pankreasläsionen

3.3.7 Anzahl positiver und negativer Befunde von Patienten mit Pankreasläsionen

Für die 132 Punktionen ergaben sich unter der Fragestellung Malignität: 50 richtig positive, 54 richtig negative, 28 falsch negative und 0 falsch positive Befunde. Bezüglich der Sensitivität, der Spezifität, des positiven und negativen prädiktiven Wertes sowie der diagnostischen Genauigkeit siehe Tabelle 8:

PPW	0.999 (0.909 – 0.999)
NPW	0.656 (0.538 – 0.752)
Sensitivität	0.639 (0.516 – 0.738)
Spezifität	0.999 (0.915 – 0.999)
Accuracy	0.787

Tabelle 8: Anzahl positiver und negativer Befunde.

Werte in Klammern als 95 % KI. Signifikanz mit dem p-Wert gleich 0,00000.

3.3.8 Anzahl und Größe der verwendeten Punktionsnadeln

Bei 49/132 (37%) der Punktionen wurde eine 19 Ga Nadel und bei 83/132 (63%) eine 22 Ga Nadel eingesetzt.

3.3.9 Anzahl und Verteilung der Pankreasläsionen in Bezug auf die verwendete Punktionsnadel

Mit der 19 Ga Nadel wurde in 20 (41%) Fällen der Pankreaskopf punktiert, in 14 (28%) der Pankreascorpus und in 15 (31%) der Pankreasschwanz. Mit der 22 Ga Nadel wurde in 47 (57%) Fällen der Pankreaskopf punktiert, in 17 (20%) der Pankreascorpus und in 19 (23%) der Pankreasschwanz.

3.3.10 Anzahl und Verteilung richtiger und falscher Diagnosen in Bezug auf die verwendete Punktionsnadel

In 36/49 (73%) Fällen wurde mit der 19 Ga Nadel eine richtige und in 13/49 (27%) eine falsche Diagnose erhoben. In 72/83 (87%) Fällen wurde mit der 22 Ga Nadel eine richtige

und in 11/83 (13%) eine falsche Diagnose erhoben. Bezüglich der Verteilung erhobener Diagnosen in den verschiedenen Pankreasabschnitten siehe Tabelle 9.

Lokalisation	Nadel	Diagnose	
		richtig	falsch
Caput	19 Ga	15 (75%)	5 (25%)
	22 Ga	43 (91%)	4 (9%)
Corpus	19 Ga	11 (79%)	3 (21%)
	22 Ga	15 (88%)	2 (12%)
Cauda	19 Ga	10 (67%)	5 (33%)
	22 Ga	14 (74%)	5 (26%)

Tabelle 9: Anzahl und Verteilung richtiger und falscher Diagnosen

3.3.10.1 Anzahl positiver und negativer Befunde von Patienten mit Pankreasläsionen unter Verwendung der 19 Ga Nadel

Für die 49 Punktationen mit der 19 Ga Nadel ergaben sich unter der Fragestellung Malignität: 15 richtig positive, 22 richtig negative, 12 falsch negative und 0 falsch positive Befunde. Bezüglich der Sensitivität, der Spezifität, des positiven und negativen prädiktiven Wertes sowie der diagnostischen Genauigkeit siehe Tabelle 10.

PPW	0.996 (0.731 – 0.999)
NPW	0.642 (0.449 – 0.785)
Sensitivität	0.553 (0.338 – 0.724)
Spezifität	0.997 (0.807 – 0.999)
Accuracy	0.755

Tabelle 10: Anzahl positiver und negativer Befunde – 19 Ga Nadel.

Werte in Klammern als 95 % KI. Signifikanz mit dem p-Wert gleich 0,00002.

3.3.10.2 Anzahl positiver und negativer Befunde von Patienten mit Pankreasläsionen unter Verwendung der 22 Ga Nadel

Für die 83 Punktionen mit der 22 Ga Nadel ergaben sich unter der Fragestellung Malignität: 30 richtig positive, 43 richtig negative, 10 falsch negative und 0 falsch positive Befunde. Bezüglich der Sensitivität, der Spezifität, des positiven und negativen prädiktiven Wertes sowie der diagnostischen Genauigkeit siehe Tabelle 11.

PPW	0.998 (0.854 – 0.999)
NPW	0.805 (0.664 – 0.893)
Sensitivität	0.743 (0.570 – 0.857)
Spezifität	0.998 (0.895 – 0.999)
Accuracy	0.879

Tabelle 11: Anzahl positiver und negativer Befund – 22 Ga Nadel.

Werte in Klammern bewertet als 95 % KI. Signifikanz mit dem p-Wert gleich 0,00000.

3.4 Untersuchungen formalinfixierter Punktionspräparate von Patienten mit Pankreasläsionen

Von Mai 2008 bis Dezember 2008 wurden bei 59 Patienten mit einem Pankreasprozess 61 Punktionen durchgeführt und vom hausinternen Pathologen befundet.

Die Punktion erfolgte nach folgendem Schema:

1. Untersuchung des Patienten in Linksseitenlage unter Propofolsedierung
2. Untersuchung aller Patienten mit dem Endoskopischen Ultraschall-Gerät: Olympus GF UCT 140
3. Punktion der Läsion mit der ECHOTIP ULTRA Aspirationsnadel ECHO-22 (22 Gauge) oder ECHO-19 (19 Gauge) der Firma: Cook Medical
4. Nach Punktion der Läsion: kontinuierliche Aspiration mittels einer 10 ml Monovette der Firma: BRAUN Hepafix
5. fächerweise Sondierung der Läsion mit insgesamt ca. 10 Nadelvorschüben
6. maximal 2 Punktionen je Läsion
7. Extraktion der Nadel nach Beendigung des Sogs
8. Ausspritzen der Punktionsnadel in 10 ml 2%-ige Formalinlösung
9. Weiterverarbeitung in der Pathologie
10. Absieben aller festen Bestandteile aus der Punktionslösung
Einbetten der festen Bestandteile in Paraffin – Schneiden – HE-Färbung – Befundung durch den Pathologen
11. Überführen der Punktionslösung mit den verbliebenen "losen" Bestandteilen in 2 Aliquots, Zentrifugation bei 1.000 rpm für 10 Min. per Zytozentrifugation auf Zytospinpräparate – HE-Färbung - Befundung durch den Pathologen

3.4.1 Anzahl der Punktionen mit Gewinnung adäquaten Untersuchungsmaterials

Nach 61 endosonographischen Punktionen konnte in 50/61 (82%) Fällen eine eindeutige Diagnose bestimmt werden. In 11/61 (18%) Fällen ergaben sich falsch negative Diagnosen. Bei 4/11 Patienten konnte anhand der Probe keine Diagnose gestellt werden, so dass diese als falsch negative Befunde gewertet werden mussten.

3.4.2 Geschlechts- und Altersverteilung von Patienten mit Pankreasläsionen

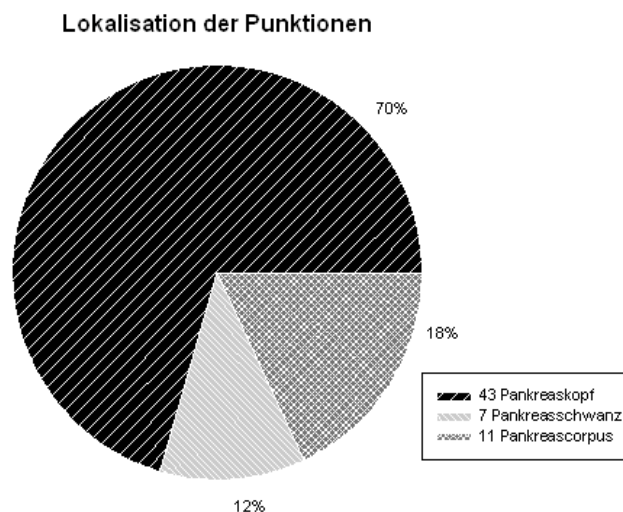
41/59 (69%) der Patienten waren Männer und 18/59 (31%) Frauen. Das durchschnittliche Alter der Männer betrug 58 Jahre (29 bis 86 Jahre) und das der Frauen 69 Jahre (23 bis 82 Jahre).

	Anzahl	Alter im Durchschnitt
Männer	41 (69%)	58
Frauen	18 (31%)	69

Tabelle 12: Geschlechts- und Altersverteilung

3.4.3 Anzahl und Lokalisation der Pankreasläsionen

43/61 (70%) der Strukturen oder Raumforderungen lagen im Pankreaskopf, 7/61 (12%) im Pankreasschwanz und 11/61 (18%) im Pankreascorpus.



3.4.4 Anzahl solider und zystischer Pankreasläsionen

Bei 46/61 (75%) Fällen handelte es sich um solide Raumforderungen und bei 15/61 (25%) Fällen um zystische Raumforderungen.

3.4.5 Anzahl maligner und benigner Pankreasläsionen

Bei 34/57 (57%) Fällen wurde eine benigne Erkrankung diagnostiziert und bei 23/57 (40%) Fällen ein Malignom.

3.4.6 Anzahl und Art diagnostizierter Pankreasläsionen

Diagnose	Anzahl
Pankreascarcinom	20 (32%)
Pankreaspseudozyste	9 (15%)
Chronische Pankreatitis	19 (30%)
IPMT	1 (2%)
Abszess	6 (10%)
Neuroendokriner Tumor	2 (3%)
Keine diagnostischen Zellen	4 (6%)

Tabelle 13: Anzahl und Art diagnostizierter Pankreasläsionen

3.4.7 Anzahl positiver und negativer Befunde von Patienten mit Pankreasläsionen

Für die 61 Punktionen ergaben sich unter der Fragestellung Malignität: 17 richtig positive, 33 richtig negative, 11 falsch negative und 0 falsch positive Befunde. Bezüglich der Sensitivität, der Spezifität, des positiven und negativen prädiktiven Wertes sowie der diagnostischen Genauigkeit siehe Tabelle 14.

PPW	0.997 (0.758 – 0.999)
NPW	0.744 (0.580 – 0.853)
Sensitivität	0.603 (0.389 – 0.764)
Spezifität	0.998 (0.866 – 0.999)
Accuracy	0.819

Tabelle 14: Anzahl positiver und negativer Befunde.

Werte in Klammern bewertet als 95 % KI. Signifikanz mit dem p-Wert gleich 0,00000.

3.4.8 Anzahl und Größe der verwendeten Punktionsnadeln

Bei 32/61 (52%) der Punktionen wurde eine 19 Ga Nadel und bei 29/61 (48%) eine 22 Ga Nadel eingesetzt.

3.4.9 Anzahl und Verteilung der Pankreasläsionen in Bezug auf die verwendete Punktionsnadel

Mit der 19 Ga Nadel wurde in 17/32 (53%) Fällen der Pankreaskopf punktiert, in 10/32 (31%) der Pankreascorpus und in 5/32 (16%) der Pankreasschwanz. Mit der 22 Ga Nadel wurde in 15/29 (52%) Fällen der Pankreaskopf punktiert, in 12/29 (41%) der Pankreascorpus und in 2/29 (7%) der Pankreasschwanz.

3.4.10 Anzahl und Verteilung richtiger und falscher Diagnosen in Bezug auf die verwendete Punktionsnadel

In 32/32 (100%) Fällen wurde mit der 19 Ga Nadel eine richtige Diagnose erhoben. In 22/29 (89%) wurde mit der 22 Ga Nadel eine richtige und in 7/29 (11%) eine falsche Diagnose erhoben. Bezüglich der Verteilung richtig und falsch erhobener Diagnosen in den verschiedenen Pankreasabschnitten siehe Tabelle 15.

Lokalisation	Nadel	Diagnose	
		richtig	falsch
Caput	19 Ga	17 (100%)	0
	22 Ga	11 (73%)	4 (27%)
Corpus	19 Ga	10 (100%)	0
	22 Ga	9 (75%)	3 (25%)
Cauda	19 Ga	5 (100%)	0
	22 Ga	2 (100%)	0

Tabelle 15: Anzahl und Verteilung richtiger und falscher Diagnosen

3.4.10.1 Anzahl positiver und negativer Befunde von Patienten mit Pankreasläsionen unter Verwendung der 19 Ga Nadel

Für die 32 Punktionen mit der 19 Ga Nadel ergaben sich unter der Fragestellung Malignität: 10 richtig positive, 22 richtig negative, 0 falsch negative und 0 falsch positive Befunde. Bezüglich der Sensitivität, der Spezifität, des positiven und negativen prädiktiven Wertes sowie der diagnostischen Genauigkeit siehe Tabelle 16.

PPW	0.995 (0.628 – 0.999)
NPW	0.978 (0.780 – 0.998)
Sensitivität	0.954 (0.587 – 0.997)
Spezifität	0.997 (0.807 – 0.999)
Accuracy	1.0

Tabelle 16: Anzahl positiver und negativer Befunde – 19 Ga Nadel.

Werte in Klammern bewertet als 95 % KI. Signifikanz mit dem p-Wert gleich 0,00000.

3.4.10.2 Anzahl positiver und negativer Befunde von Patienten mit Pankreasläsionen unter Verwendung der 22 Ga Nadel

Für die 29 Punktionen mit der 22 Ga Nadel ergaben sich unter der Fragestellung Malignität: 7 richtig positive, 15 richtig negative, 7 falsch negative und 0 falsch positive Befunde. Bezüglich der Sensitivität, der Spezifität, des positiven und negativen prädiktiven Wertes sowie der diagnostischen Genauigkeit siehe Tabelle 17.

PPW	0.993 (0.518 – 0.999)
NPW	0.673 (0.427 – 0.836)
Sensitivität	0.500 (0.212 – 0.734)
Spezifität	0.996 (0.731 – 0.999)
Accuracy	0.758

Tabelle 17: Anzahl positiver und negativer Befunde – 22 Ga Nadel.

Werte in Klammern bewertet als 95 % KI. Signifikanz mit dem p-Wert gleich 0,00220.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie des Universitätsklinikums Greifswald die Wertigkeit der endosonographisch gestützten Feinnadelpunktion bei Patienten mit suspekten Läsionen im Pankreas untersucht. Dabei lag ein Schwerpunkt auf dem Einfluss des Pathologen / Zytopathologen auf das Befundergebnis, wobei zwei unabhängige Befunder vergleichend betrachtet wurden. Darüber hinaus wurde die Wertigkeit einer modifizierten, vereinfachten Probenverarbeitung unter der Fragestellung eines gleichbleibend hohen Befundergebnisses geprüft.

Ziel der Endosonographie mit endosonographisch gestützter Punktion ist häufig die Abklärung der Verdachtsdiagnose eines unklaren Pankreasprozesses. Dabei kann durch die endosonographisch gestützte Punktion in der Regel der Prozess in seiner Entität sowie Malignität sicher bestimmt werden. Insbesondere bei Patienten mit inoperablem Tumor bereitet die pathologische Bestimmung des Malignoms die Grundlage für eine palliative Chemotherapie. Im Set der etablierten Untersuchungsmethoden zeigt sich die endosonographisch gestützte Probengewinnung als eine extrem komplikationsarme Untersuchungsmethode, die die chirurgischen Interventionen zur Probenentnahme nahezu vollständig ersetzt hat. Von den wenigen Komplikationen, die im Rahmen einer endosonographisch gestützten Punktion des Pankreas auftreten können, ist unter quantitativen Gesichtspunkten besonders die Blutung zu nennen. Andere unerwünschte Begleitfolgen wie die Perforation, die Pankreatitis oder eine systemische Infektion sind äußerst seltene Ereignisse. In einer Studie von Carrara et al. wurden 1034 endosonographische Punktionen hinsichtlich ihrer Komplikationen ausgewertet. Dabei zeigten sich lediglich 10 Blutungen, 2 schwere akute Pankreatitiden und 1 duodenale Perforation, was eine Gesamtkomplikationsrate von $< 1\%$ (0,29%) ergibt [40].

Auch die in unseren Untersuchungen durchgeführten endosonographisch gestützten Punktionen zeigten sich als äußerst sicheres Untersuchungsverfahren. Lediglich bei 3 / 132 Patienten trat eine minimale postinterventionelle Sickerblutung an der Punktionsstelle auf sowie bei einem weiteren Patienten eine geringgradige postinterventionelle Pankreatitis, die sämtlichst unter einer konservativen Therapie sicher zu beherrschen waren.

Die diagnostische Genauigkeit der EUS-FNA zeigt eine breite Streuung und wird in den verschiedenen Publikationen mit Raten von 60 bis 100% angegeben [41, 42, 43, 44]. Dabei ist der Ablauf einer endosonographisch gestützten Punktion ein relativ komplexer Vorgang, der mehrere Faktoren beinhaltet, die wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis nehmen. Vereinfacht kann der Ablauf einer EUS- Punktion in einen Untersucher-Part und einen Befunder-Part unterteilt werden. Im Untersucher-Part findet die durch den Endoskopiker durchgeführte Punktion der Läsion statt. Hierbei stellen der Ausbildungsgrad bzw. die Erfahrung des Untersuchers, die verwendete Punktionsnadel, die Art und Lage der zu punktierenden Läsion sowie die Weiterverarbeitung des gewonnenen Materials die Faktoren dar, die maßgeblichen Einfluss auf das gewünschte Ergebnis haben. Auch im Befunder-Part spielt der Ausbildungsgrad bzw. die Erfahrung des Befunders, in der Regel des Pathologen oder Zytopathologen, eine wichtige Rolle. Zudem könnte die Art der Weiterverarbeitung der Probe und Vorbereitung zur Befundung eine relevante Auswirkung auf das Befundergebnis haben.

Vor diesem Hintergrund wurden in der aktuellen Arbeit über einen Zeitraum von 6 Monaten konsekutiv alle EUS- Punktionen an zwei unabhängige pathologische Institute zur Befundung verschickt, um einen möglichen Einfluss des Befunder-Parts auf das Befundergebnis zu ermitteln. Bezüglich dieser Fragestellung konnten mehrere Studien bereits zeigen, dass die Rate adäquater Befunde nicht unerheblich von der Erfahrung und Geschicklichkeit des Untersuchers abhängt [45, 46, 47, 48]. Wiersema et al. zeigten, dass sich die Genauigkeit der EUS-FNA in einer Lernphase von 80 % auf 92 % steigern lässt [13]. Harewood et al. verglichen die Ergebnisse von endosonographischen Punktionen von suspekten Raumforderungen des Pankreas derselben Untersucher vor und nach einer intensiven Trainingsperiode. Die diagnostische Genauigkeit der Untersuchungsmethode lag vor dem Training bei 33% und stieg nach dem Training auf 91% an. Die Fehler, die dabei vor der Trainingsperiode gemacht wurden, führten insbesondere zu einer unzureichenden Materialgewinnung und einer hohen Rate nicht beurteilbarer Gewebeproben [49].

Um den Einfluss des Untersucher-Parts möglichst gering zu halten, wurden in der vorliegenden Studie alle Punktionen lediglich von einem Untersucher mit langjähriger Erfahrung in der diagnostischen und therapeutischen Endosonographie durchgeführt. Für den Untersucher betrug der Anteil endosonographisch gestützter Punktionen an endosonographischen Untersuchungen stets > 20 %.

Darüber hinaus erfolgte jede Punktion nach einem standardisierten Schema, welches die Anzahl der Punktionen auf maximal 2 / Läsion beschränkte und eine definierte Aspirationsstärke durch die Unterdruckmonovette vorgab.

Im Ergebnis betrug die diagnostische Genauigkeit der endosonographisch gestützten Punktion aller 132 Patienten in unserer Studie 79 %. Für die Sensitivität und Spezifität ergaben sich Werte von 64 % und 100 %. Der positive und negative Vorhersagewert lag bei 100 % und 66 %. Damit stimmen diese Ergebnisse mit Werten anderer vergleichbarer Studien überein, in denen die diagnostische Genauigkeit Werte zwischen 73 % - 97 % erreichte [46, 12, 50, 51, 52, 53].

Zwischen den von beiden pathologischen Instituten erhobenen Befunden ergab sich eine Übereinstimmung von 87,5%. Entsprechend dieser hohen Korrelation fanden sich erwartungsgemäß in den beiden Untersuchungsgruppen unter der Fragestellung „maligner Pankreastumor“ keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Sensitivität, Spezifität und Accuracy. Das in dieser Studie erhobene Ergebnis ist insofern interessant, als dass eines der beiden pathologischen Institute ein ausgewiesenes Institut für zytopathologische Fragestellungen und Befundungen ist und hier eine hohe Expertise besitzt. Da sich bezüglich der Sensitivität, Spezifität und Accuracy zwischen beiden Untersuchungsgruppen kein signifikanter Unterschied zeigt, kann gefolgert werden, dass Zellmaterial aus dem Pankreas hinsichtlich der Beurteilung benigner und maligner Veränderungen eine moderate Anforderung an den Befunder als Zytopathologen stellt und somit auch von einem sog. Histopathologen ausreichend sicher beurteilt werden kann.

Hinsichtlich der eingesetzten Punktionsnadeln wurden Nadeln desselben Herstellers verschiedener Größe verwendet. Derzeit sind mit 25 Ga, 22 Ga und 19 Ga drei unterschiedliche Nadelgrößen verfügbar, die einem Nadeldurchmesser der Größe von 0,5 mm, 0,7 mm und 1 mm entsprechen. Es ist anzunehmen, dass mit steigendem Nadeldurchmesser die zu erwartende Größe und Menge des aspirierten Probenmaterials zunimmt. Demgegenüber zeigt sich, dass mit steigendem Nadeldurchmesser auch die Steifigkeit der Nadel zunimmt, so dass in stark abgewinkelten Gerätepositionen mit einer 19 Ga Nadel teilweise kein adäquater Nadelvorschub und somit keine Probengewinnung mehr möglich sind. Zudem ist zu bedenken, dass sich mit steigender Nadelstärke auch das Trauma der Läsion vergrößert, was bei mehrfachen Punktionen des Tumors oftmals zur Gewinnung wertloser Blutzylinder führt. In der vorliegenden Studie konnten in 96% (127 von 132) der Fälle mit Hilfe der EUS-FNA beurteilbares Material aus den jeweiligen Läsionen gewonnen werden. Dieses Ergebnis ist mit den Ergebnissen anderer Studien

vergleichbar, in denen adäquates Material regelhaft um 90 % gewonnen wurde [12, 13, 54, 55]. Nur in 5 (4%) Fällen ergaben die Gewebeproben ein nicht analysierbares bzw. aussagekräftiges Probenmaterial, was als Fehlpunktion gewertet werden musste.

Im Vergleich der in dieser Studie vornehmlich eingesetzten 22 und 19 Ga Nadeln ergaben sich hinsichtlich der Accuracy Ergebnisse von 87% und 76%, wobei die Unterschiede statistisch nicht signifikant verschieden waren. Somit scheint das selbst mit der kleineren 22 Ga Nadel mengenmäßig geringere Probenvolumen prinzipiell auszureichen, um eine adäquate Diagnose zu stellen.

Neben der Nadelgröße haben für die Gewinnung einer Probe insbesondere ihre Flexibilität und der hiervon abhängige Nadelvorschub eine nennenswerte Bedeutung. Untersuchungen von Itoi et al. konnten zeigen, dass der Nadelvorschub in Abhängigkeit von der Abwinklung des Endoskops mit zunehmender Nadelgröße abnimmt [56]. Dabei kann die Kombination einer 19 Ga Nadel bei stark abgewinkelttem Gerät, wie sie insbesondere bei Läsionen im kaudalen Pankreaskopf (Processus uncinatus) oder Pankreasschwanz vorkommt, eine Punktion sogar ganz unmöglich machen. In der aktuellen Untersuchung konnte auch bei Läsionen im Pankreaskopf trotz starker Abwinklung des Endoskops regelhaft eine 22 Ga Nadel eingesetzt werden. Somit erscheint die 22 Ga Nadel bei generell vergleichbarer Ergebnisqualität hinsichtlich des gewonnenen Probenmaterials gegenüber der 19 Ga Punktionsnadel im Vorteil und macht sie zum bevorzugten Werkzeug bei der Punktion unklarer Prozesse im Pankreas [57]. Ob darüber hinaus die nochmals dünnere 25 Ga Nadel aufgrund ihrer nochmals größeren Flexibilität gegenüber der 22 Ga Nadel prädisponiert, vermag die aktuelle Untersuchung nicht zu beantworten, da lediglich in 3 Untersuchungen eine 25 Ga Nadel für Punktionen eingesetzt wurde und bei dieser geringen Anzahl keine Unterschiede insbesondere gegenüber der 22 Ga Nadel erhoben werden konnten. Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen deuten jedoch an, dass die 25 Ga Nadel infolge des geringeren Traumas bei gleich gutem Punktionsergebnis zukünftig eine Alternative zur 22 Ga Nadel werden könnte [58].

Ein wesentlicher Schwerpunkt der aktuellen Studie lag in der Betrachtung des Einflusses der Probenverarbeitung auf die diagnostische Genauigkeit. So erfolgte nach vergleichender Untersuchung zweier verschiedener Befunder in den folgenden Monaten eine Umstellung der Probenverarbeitung nach endosonographisch gestützter Punktion. Im Gegensatz zum Ausstrich des Punktionsmaterials auf Objektträgern mit anschließender Lufttrocknung wurde das gewonnene Material in seiner Gesamtheit in Formalin überführt und somit fixiert. In der anschließenden Weiterverarbeitung im Befunderlabor (Pathologie) erfolgte

zunächst ein Absieben der größeren Partikel und danach die Zentrifugation der Zellsuspension mit Aufkonzentrierung der in der Formalinlösung enthaltenen Zellen auf einen Objektträger (Zytospin). Zur Befundung wurden die zuvor abgesiebten festen Bestandteile nach Paraffin-Einbettung geschnitten und nach HE-Färbung beurteilt. Darüber hinaus erfolgte in Fällen, in denen kein adäquates Punktionsmaterial gewonnen werden konnte, eine Befundung der Zytospin-Objektträger, wobei auch hier zuvor eine HE-Färbung durchgeführt wurde.

Im Vergleich der Ergebnisse von 59 Patienten mit „Formalin fixierter Probe“ mit den 132 Patienten mit „Luft fixierter Probe“ fanden sich hinsichtlich der Sensitivität, der Spezifität, des positiven und negativen prädiktiven Wertes sowie der Accuracy (82% versus 79%) geringfügig bessere Werte für die „Formalinfixierung“, wobei die Ergebnisse sich nicht signifikant unterschieden. Somit zeigen die Ergebnisse, dass die Umstellung der Probenverarbeitung von der Luftfixierung hin zur Formalinfixierung keinen negativen Einfluss auf das Ergebnis hinsichtlich der Frage der Malignität der punktierten Läsion hat. Gegenüber der Luftfixierung, die derzeit den Standard der Probenverarbeitung darstellt, zeigt die Formalinfixierung mehrere Unterschiede. Während die Luftfixierung generell keine dauerhafte Konservierung der Probe gewährleistet, kann das in Formalin fixierte Punktionsmaterial über einen langen Zeitraum erhalten werden. Dies ermöglicht auch nach Monaten noch eine Nachbefundung oder spätere Versendung der Probe an einen Zweitbefunder. In gleicher Weise ist keine kurzfristige Weiterverarbeitung der formalinfixierten Probe notwendig. Dieses gewährleistet eine zeitliche Unabhängigkeit, insbesondere wenn die Punktion zu eher ungünstigen Zeiten, wie beispielsweise zum Wochenende, erfolgt und nur verzögert an das Befunderlabor weitergegeben werden kann. Hinsichtlich der Anforderung an die Weiterverarbeitung der gewonnenen Probe bedarf es bei der luftfixierten Probe bezüglich eines dünnen Probenausstrichs des Punktats auf dem Objektträger von der assistierenden Schwester bzw. vom Untersucher eine gewisse Übung und Lernphase, da die Proben möglichst dünn ausgestrichen werden müssen, um optimale Befundergebnisse zu gewährleisten. Darüber hinaus erscheint ein weiterer Vorteil der Formalinfixierungsmethode in der Verarbeitung größerer Gewebefragmente oder gar Punktionszylinder zu liegen, die regelmäßig in einer Punktion gewonnen werden. Da zur optimalen Befundung der Ausstrichpräparate möglichst einlagige Zellschichten gefordert werden, müssen bei der Luftfixierung größere Gewebsfragmente, sollten sie nicht vom Objektträger abgenommen und separiert werden, künstlich zerquetscht werden. Im Gegensatz dazu ist bei der Formalinfixierung die Weiterverarbeitung der Probe nach der

Punktion stark vereinfacht. Das gewonnene Material muss zur Fixierung lediglich aus der Punktionsnadel in das Transportgefäß mit Formalin überführt werden, was leicht durch einfaches Ausspritzen der Punktionsnadel gelingt. Dabei bedarf es keiner besonderen Schulung des Personals und kann nach Übergabe der Nadel an die Assistenz sofort erfolgen, wobei der Untersucher die Untersuchung unmittelbar fortsetzen und ggf. eine weitere Punktion endosonographisch einstellen kann. Über den gesamten Ablauf betrachtet verkürzt sich die Untersuchung somit um ca. 25 %.

Obwohl das gewonnene Probenmaterial nach Überführung in Formalin die Möglichkeit einer unmittelbaren Beurteilung der Probe, im günstigsten Fall durch einen in der Untersuchung anwesenden Zytopathologen, nicht mehr möglich macht, zeigen die Ergebnisse ein mit der Luftfixierung vergleichbares Resultat. Hingegen konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Anwesenheit eines Zytopathologen einen direkten Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit der EUS-FNA hat [15, 55, 59, 60, 61, 62]. Im Kontext der Fallkostenpauschale und unter dem hohen Druck kosteneffizienter Behandlungen wird heute trotz der relativ eindeutigen Datenlage dennoch in vielen Endoskopieeinheiten auf die Anwesenheit eines zusätzlichen Zytopathologen verzichtet. Neben einer Verbesserung der Accuracy hat die Anwesenheit des Zytopathologen aber auch einen Einfluss auf die Anzahl der Nadelpassagen. Mehrere Studien untersuchten die Anzahl der Nadelpassagen, welche im Durchschnitt für eine definitive Diagnose nötig waren. War kein Zytopathologe anwesend, waren häufig 4 -5 Nadelpassagen notwendig, um aus einer Raumforderung des Pankreas ausreichend diagnostisch verwertbares Gewebe zu gewinnen und eine definitive Diagnose zu stellen [13, 63, 64]. Bei Punktionen von Lymphknoten und Leberherden wurde im Vergleich zu Punktionen von Pankreasläsionen eine geringere Anzahl von Nadelpassagen benötigt. Tatsächlich war auch bei unseren Punktionen regelhaft kein Pathologe anwesend. Dies erklärt möglicherweise die im Gegensatz zu manch anderen Publikationen geringgradig niedrigere Sensitivität, Spezifität und Accuracy.

Andererseits lag in unseren Untersuchungen die Anzahl der Punktionen mit durchschnittlich 1,25 / Patient deutlich unter der in den meisten Studien mit 4 – 5 angegebenen Häufigkeit, was die Untersuchungszeit und damit die Patientenbelastung erheblich verkürzte.

5 Zusammenfassung

Die in dieser Arbeit gezeigten Ergebnisse bestätigen die endosonographisch gestützte Feinnadelpunktion als hilfreiches diagnostisches Verfahren in der Abklärung suspekter Läsionen im Pankreas. Dabei lassen die Ergebnisse der parallelen Befundung des Probenmaterials durch einen ausgewiesenen Zytopathologen und einen Allgemeinpathologen vermuten, dass mehr die Qualität des gewonnenen Probenmaterials als die besondere Expertise des Befunders maßgeblich das Ergebnis einer sicheren und korrekten Diagnose bestimmt.

Des weiteren zeigen die Ergebnisse, dass eine Umstellung der Probenfixierung hin zur Formalin fixierten Zelle für den Allgemeinpathologen keine relevante Beeinträchtigung der Befunderstellung bedeutet, hingegen aber die Prozedur der Feinnadelpunktion im Handling, zeitlichen Ablauf und Kostenblock durch Wegfall eines Onsite-Zytopathologen vereinfacht und verkürzt wird.

6 Literaturverzeichnis

1. Kochman, M. L., G. H. Elta, et al. (1998). Utility of a linear array ultrasound endoscope in the evaluation of suspected pancreatic disease. *J Gastrointest Surg* 2, 217-222.
2. Wiersema, M. J., R. H. Hawes, et al. (1992). Endoscopic ultrasonography as an adjunct to fine needle aspiration cytology of the upper and lower gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 38, 35-39.
3. Gress, F., T. Savides, et al. (1997). Radial scanning and linear array endosonography for staging pancreatic cancer: a prospective randomized comparison. *Gastrointest Endosc* 45, 138-142.
4. Hunerbein, M., T. Handke, et al. (2004). Impact of miniprobe ultrasonography on planning of minimally invasive surgery for gastric and colonic tumors. *Surg Endosc* 18, 601-605.
5. Nikolic, M., M. Boban, et al. (2009). [Evaluation of upper gastrointestinal submucosal lesions by endoscopic ultrasonography]. *Acta Med Croatica* 63 Suppl 3, 29-37.
6. Rice, T. W. (2003). Benign esophageal tumors: esophagoscopy and endoscopic esophageal ultrasound. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 15, 20-26.
7. Hocke, M., E. Schulze, et al. (2006). Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 12, 246-250.
8. Voss, M., P. Hammel, et al. (2000). Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 46, 244-249.
9. Chang, K. J., P. Nguyen, et al. (1997). The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 45, 387-393.
10. Harewood, G. C. and M. J. Wiersema (2002). Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 97, 1386-1391.
11. Wittmann, J., G. Kocjan, et al. (2006). Endoscopic ultrasound-guided tissue sampling by combined fine needle aspiration and trucut needle biopsy: a prospective study. *Cytopathology* 17, 27-33.
12. Gress, F. G., R. H. Hawes, et al. (1997). Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointest Endosc* 45, 243-250.

13. Wiersema, M. J., P. Vilmann, et al. (1997). Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 112, 1087-1095.
14. Gress, F., K. Gottlieb, et al. (2001). Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 134, 459-464.
15. Brandwein, S. L., J. J. Farrell, et al. (2001). Detection and tumor staging of malignancy in cystic, intraductal, and solid tumors of the pancreas by EUS. *Gastrointest Endosc* 53, 722-727.
16. Gress, F. G., R. H. Hawes, et al. (1999). Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc* 50, 786-791.
17. Prasad, P., J. Wittmann, et al. (2006). Endoscopic ultrasound of the upper gastrointestinal tract and mediastinum: diagnosis and therapy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 29, 947-957.
18. Bipat, S., A. S. Glas, et al. (2004). Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology* 232, 773-783.
19. Garcia-Aguilar, J., J. Pollack, et al. (2002). Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 45, 10-15.
20. Gualdi, G. F., E. Casciani, et al. (2000). Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. *Dis Colon Rectum* 43, 338-345.
21. Hulsmans, F. J., T. L. Tio, et al. (1994). Assessment of tumor infiltration depth in rectal cancer with transrectal sonography: caution is necessary. *Radiology* 190, 715-720.
22. Akasu, T., H. Kondo, et al. (2000). Endorectal ultrasonography and treatment of early stage rectal cancer. *World J Surg* 24, 1061-1068.
23. Rampado, S., P. Bocus, et al. (2008). Endoscopic ultrasound: accuracy in staging superficial carcinomas of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 85, 251-256.
24. Shimpi, R. A., J. George, et al. (2007). Staging of esophageal cancer by EUS: staging accuracy revisited. *Gastrointest Endosc* 66, 475-482.
25. Cen, P., W. L. Hofstetter, et al. (2008). Value of endoscopic ultrasound staging in conjunction with the evaluation of lymphovascular invasion in identifying low-risk esophageal carcinoma. *Cancer* 112, 503-510.
26. Saftoiu, A., P. Vilmann, et al. (2003). Utility of endoscopic ultrasound for the diagnosis and treatment of submucosal tumors of the upper gastrointestinal tract. *Rom J Gastroenterol* 12, 215-229.

27. Sakamoto, H., M. Kitano, et al. Diagnosis of subepithelial tumors in the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography. *World J Radiol* 2, 289-297.
28. Oztas, E., D. Oguz, et al. Endosonographic evaluation of patients with suspected extraluminal compression or subepithelial lesions during upper gastrointestinal endoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23, 586-592.
29. Saifuku, Y., M. Yamagata, et al. Endoscopic ultrasonography can diagnose distal biliary strictures without a mass on computed tomography. *World J Gastroenterol* 16, 237-244.
30. Lee, J. H., R. Salem, et al. (2004). Endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration of unexplained bile duct strictures. *Am J Gastroenterol* 99, 1069-1073.
31. Levy, M. J., M. L. Jondal, et al. (2003). Preliminary experience with an EUS-guided trucut biopsy needle compared with EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 57, 101-106.
32. Wiersema, M. J., M. J. Levy, et al. (2002). Initial experience with EUS-guided trucut needle biopsies of perigastric organs. *Gastrointest Endosc* 56, 275-278.
33. Levy, M. J. and M. J. Wiersema (2005). EUS-guided Trucut biopsy. *Gastrointest Endosc* 62, 417-426.
34. Seewald, S., T. L. Ang, et al. (2009). EUS-guided drainage of pancreatic pseudocysts, abscesses and infected necrosis. *Dig Endosc* 21 Suppl 1, S61-65.
35. Will, U., C. Wanzar, et al. Interventional ultrasound-guided procedures in pancreatic pseudocysts, abscesses and infected necroses - treatment algorithm in a large single-center study. *Ultraschall Med* 32, 176-183.
36. Lopes, C. V., C. Pesenti, et al. (2007). Endoscopic-ultrasound-guided endoscopic transmural drainage of pancreatic pseudocysts and abscesses. *Scand J Gastroenterol* 42, 524-529.
37. Riphaus, A., T. Wehrmann, et al. (2008). [S3-guidelines--sedation in gastrointestinal endoscopy]. *Z Gastroenterol* 46, 1298-1330.
38. Hochstim, C. J., J. Y. Choi, et al. Biofilm detection with hematoxylin-eosin staining. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136, 453-456.
39. Larson, K., H. H. Ho, et al. Hematoxylin and eosin tissue stain in Mohs micrographic surgery: a review. *Dermatol Surg* 37, 1089-1099.
40. Carrara, S., P. G. Arcidiacono, et al. (2010). Pancreatic endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: complication rate and clinical course in a single centre. *Dig Liver Dis* 42, 520-523.
41. Fisher, L., D. S. Segarajasingam, et al. (2009). Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions: Performance and outcomes. *J Gastroenterol Hepatol* 24, 90-96.

42. Raddaoui, E. (2011). Clinical utility and diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic lesions: saudi arabian experience. *Acta Cytol* 55, 26-29.
43. Touchefeu, Y., M. Le Rhun, et al. (2009). Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of solid pancreatic masses: the impact on patient-management strategy. *Aliment Pharmacol Ther* 30, 1070-1077.
44. Kliment, M., O. Urban, et al. (2010). Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic masses: the utility and impact on management of patients. *Scand J Gastroenterol* 45, 1372-1379.
45. Hunerbein, M., M. Dohmoto, et al. (1998). Endosonography-guided biopsy of mediastinal and pancreatic tumors. *Endoscopy* 30, 32-36.
46. Giovannini, M., J. F. Seitz, et al. (1995). Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients. *Endoscopy* 27, 171-177.
47. Fritscher-Ravens, A., S. Petrasch, et al. (1999). Diagnostic value of endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology of mediastinal masses in patients with intrapulmonary lesions and nondiagnostic bronchoscopy. *Respiration* 66, 150-155.
48. Vilmann, P., S. Hancke, et al. (1995). Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of lesions in the upper gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 41, 230-235.
49. Harewood, G. C., L. M. Wiersema, et al. (2002). Influence of EUS training and pathology interpretation on accuracy of EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 55, 669-673.
50. Shin, H. J., S. Lahoti, et al. (2002). Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in 179 cases: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 96, 174-180.
51. Afify, A. M., B. M. al-Khafaji, et al. (2003). Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreas. Diagnostic utility and accuracy. *Acta Cytol* 47, 341-348.
52. Williams, D. B., A. V. Sahai, et al. (1999). Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut* 44, 720-726.
53. Giovannini, M. and J. F. Seitz (1994). Endoscopic ultrasonography with a linear-type echoendoscope in the evaluation of 94 patients with pancreatobiliary disease. *Endoscopy* 26, 579-585.
54. Cahn, M., K. Chang, et al. (1996). Impact of endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration on the surgical management of pancreatic cancer. *Am J Surg* 172, 470-472.

55. Chang, K. J., K. D. Katz, et al. (1994). Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 40, 694-699.
56. Itoi, T., F. Itokawa, et al. (2005). Puncture of solid pancreatic tumors guided by endoscopic ultrasonography: a pilot study series comparing Trucut and 19-gauge and 22-gauge aspiration needles. *Endoscopy* 37, 362-366.
57. Itoi, T., F. Itokawa, et al. (2009). Experimental endoscopy: objective evaluation of EUS needles. *Gastrointest Endosc* 69, 509-516.
58. Sakamoto, H., M. Kitano, et al. (2009). Prospective comparative study of the EUS guided 25-gauge FNA needle with the 19-gauge Trucut needle and 22-gauge FNA needle in patients with solid pancreatic masses. *J Gastroenterol Hepatol* 24, 384-390.
59. Nasuti, J. F., P. K. Gupta, et al. (2002). Diagnostic value and cost-effectiveness of on-site evaluation of fine-needle aspiration specimens: review of 5,688 cases. *Diagn Cytopathol* 27, 1-4.
60. Binmoeller, K. F., R. Thul, et al. (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.
61. Jhala, N. C., D. N. Jhala, et al. (2003). Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. A cytopathologist's perspective. *Am J Clin Pathol* 120, 351-367.
62. Klapman, J. B., R. Logrono, et al. (2003). Clinical impact of on-site cytopathology interpretation on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Am J Gastroenterol* 98, 1289-1294.
63. Erickson, R. A., L. Sayage-Rabie, et al. (2000). Factors predicting the number of EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 51, 184-190.
64. Wallace, M. B., T. Kennedy, et al. (2001). Randomized controlled trial of EUS-guided fine needle aspiration techniques for the detection of malignant lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc* 54, 441-447.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum: 22.11.2012

Franziska Hollenders

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Dr. med. habil. Ulrich Wahnschaffe für die Anregung dieser Untersuchung, seine Begleitung und Unterstützung sowie die umgehende Begutachtung dieser Arbeit.

Meiner Familie möchte ich für den wertvollen Rückhalt und die liebevolle Unterstützung danken.

Münster, im November 2012

Franziska Hollenders