

Aus dem Klinikum Stuttgart
Katharinenhospital

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen

**Einflussparameter auf die diagnostische Genauigkeit
und Komplikationsrate der EUS-FNP im klinischen
Alltag außerhalb kontrollierter Studienbedingungen –
ein Beitrag zur Versorgungsforschung**

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

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

vorgelegt von

Rittmann, Madeleine Julia

2020

Dekan: Professor Dr. B. J. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. W. G. Zoller
2. Berichterstatter: Professor Dr. N. P. Malek

Tag der Disputation: 25.06.2020

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	3
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	3
2.2 Technik	4
2.3 Zytologie, Immunzytochemie und Molekularpathologie	4
2.4 Labordiagnostik am Katharinenhospital	5
2.5 Goldstandard	6
2.6 Statistische Auswertung	6
2.7 Therapeutische Entscheidungsfindung und Vergleiche	7
3. Ergebnisse	7
3.1 Patientenkollektiv	7
3.1.1 Alterskollektiv	7
3.1.2 Komorbiditäten, Gerinnungsstatus und Antikoagulation	8
3.2 Punktierte Strukturen	9
3.2.1 Zielorgane	9
3.2.2 Größe der punktierten Zielstrukturen	10
3.2.3 Nadeltyp und Nadelpassagen	11
3.2.4 Indikation	12
3.3 Material	13
3.3.1 Auswertbares Material	13
3.3.2 Einflussparameter auf die Materialausbeute	14
3.3.3 Weitere Auswertung des Zytologischen Instituts Dr. med. Topialidis	15
3.3.4 Weitere Auswertungen am Katharinenhospital	16
3.4 Goldstandard	17
3.5 Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert und diagnostische Genauigkeit der EUS-FNP	17
3.5.1 Gesamtauswertung Studie	17
3.5.2 Auswertung in Bezug auf Zielstrukturen	18
3.5.3 Auswertung in Bezug auf Indikation	20
3.6 Komplikationen	21
3.6.1 Einflussparameter Komplikationen	23
3.7 Therapeutische Entscheidungsfindung	23

3.7.1	Übersicht therapeutische Entscheidungsfindung	24
3.7.2	Therapeutische Entscheidungsfindung in Bezug auf die Indikation	25
3.7.3	Therapeutische Entscheidungsfindung in Bezug auf Zielstruktur	27
4.	<u>Diskussion</u>	27
4.1	Allgemeine Ergebnisse	27
4.2	Einzelergebnisse der EUS-FNP	29
4.2.1	Pankreas: solide Raumforderung	29
4.2.2	Pankreas: zystische Raumforderung	31
4.2.3	Lymphknoten	32
4.3	Materialausbeute	35
4.4	Komplikationen	37
4.5	Therapeutische Entscheidungsfindung	42
5.	<u>Zusammenfassung</u>	44
6.	<u>Verzeichnisse</u>	46
6.1	Abbildungsverzeichnis	46
6.2	Tabellenverzeichnis	47
6.3	Abkürzungsverzeichnis	48
6.4	Literaturverzeichnis	49
7.	<u>Erklärung zum Eigenanteil</u>	56
8.	<u>Veröffentlichungen</u>	56
9.	<u>Danksagung</u>	56

1. Einleitung

Die erste erfolgreiche Endosonografie wurde 1980 von Classen und Strohm mit einem Endoskop der Firma Olympus im unteren Gastrointestinaltrakt durchgeführt. Ziel war es, eine Technik zu finden, die es ermöglichte, innere Organe besser darzustellen, da in der konventionellen Sonografie die Luft die Schallbedingungen erschwert (1).

1992 gelang Wiersma die erste endosonografische Feinnadelpunktion (EUS-FNP). Mit einer Studie von 20 Patienten konnte er zeigen, dass die endosonografische Feinnadelpunktion einen minimal invasiven Ansatz bietet, welcher bei verschiedenen Läsionen im Gastrointestinaltrakt eine hohe diagnostische Ausbeute ermöglicht (2).

Mittlerweile gibt es vielfältige Indikationen der EUS-FNP. Generell lässt sich sagen, dass eine EUS-FNP indiziert ist, wenn Proben von Läsionen des Gastrointestinaltraktes nicht durch eine weniger invasive oder weniger aufwendigere Methode entnommen werden können bzw. andere Methoden nicht gelungen sind oder die Läsion nicht anders zugänglich ist (3).

Besonders bei der Identifizierung von Pankreasneoplasien und bei der Lymphknotendiagnostik ist die EUS-FNP unverzichtbar, was sich im Endosonographieregister der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) widerspiegelt. Zielorgane mit den meisten registrierten Punktionen sind solide Anteile des Pankreas, gefolgt von Lymphknoten in Abdomen und Mediastinum (4). Rösch zeigte schon 1991, dass vor allem bei Pankreasläsionen kleiner 3 cm die Endosonografie der Computertomografie in der Detektion überlegen ist (5). Laut Gress gilt dies auch bei der Bestimmung der vaskulären Infiltration und der Resektabilität (6). Auch bei der Identifizierung und Einteilung von zystischen Pankreasläsionen kann die EUS-FNP weiterhelfen. Zu den häufigsten zystischen Läsionen gehören Pseudozysten. Sie treten vor allem nach Pankreatitiden auf und besitzen nahezu kein Malignitätsrisiko (7). Zystische Veränderungen finden sich oftmals bei älteren Patienten mit vielen Komorbiditäten, sodass unnötige Operationen vermieden werden sollten (9). Ziel ist es, Pseudozysten und seröse Zystadenome

herauszufiltern, um chirurgische Eingriffe zu vermeiden (10). Die Kombination aus zytologischen und biochemischen Untersuchungen des gewonnenen Materials durch EUS-FNP ist der empfindlichste Prädiktor für Malignität und die Klassifizierung zystischer Pankreasläsionen (11, 12). Entsprechend wurden auch in dieser Arbeit die zystischen Pankreasläsionen zytologisch und biochemisch untersucht.

Wie bereits erwähnt, findet die EUS-FNP auch Anwendung in der Lymphknotendiagnostik. Sie ist der reinen Endosonografie überlegen (13). Die EUS-FNP kann zuverlässig und präzise mediastinale und abdominelle Lymphknoten auf Malignität untersuchen und ist somit ein wichtiges Hilfsmittel beim N-Staging von Tumoren. Die Notwendigkeit weiterer Tests und unnötiger Operationen wird vermieden (13-15). Auch bei der Subklassifizierung mediastinaler und abdomineller Lymphadenopathie unbekannter Herkunft wird eine hohe diagnostische Genauigkeit erreicht (16).

Weitere Indikationen sind Punktionen zur Primärtumorsicherung von Nebenniere, Ösophagus, Magens, Retroperitoneums, Gallengang und weiteren Strukturen im Gastrointestinaltrakt. Auch bei der Metastasensuche kann eine Feinnadelpunktion durchgeführt werden. Beispiele dafür sind nicht regionäre LK- Metastasen beim Pankreas-, Ösophagus- und Magenkarzinom, sowie Nebennieren-, Leber- und Pankreasmastasen (3) .

Fragestellung:

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von insgesamt 280 Punktionen bei 205 Patienten, welche im Zeitraum vom 01.9.2012 bis 01.09.2016 in der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie und Infektiologie, am Katharinenhospital Stuttgart, durchgeführt wurden.

Ziel dieser Arbeit ist es, herauszufinden, ob die EUS-FNP eine sinnvolle, verlässliche, effektive und komplikationsarme Technik auch im klinischen Alltag und abseits kontrollierter Studien ist. Unter Berücksichtigung der punktierten Organe und Indikationen wird die Sensitivität, Spezifität und diagnostische

Genauigkeit bewertet. Es werden Einflussparameter auf die diagnostische Genauigkeit, Materialausbeute und Komplikationsrate untersucht.

Wir untersuchen außerdem, welche Auswirkung die EUS-FNP auf die therapeutische Entscheidungsfindung und den Therapieverlauf hat.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 01.09.2012 bis 01.09.2016 unterzogen sich 205 Patienten insgesamt 280 endosonografischen Feinnadelpunktionen an der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie und Infektiologie, am Katharinenhospital Stuttgart.

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv und bestand aus Durchsicht von Patientenakten, welche teilweise elektronisch vorlagen. In Verwendung der Software ViewPoint® der Firma GE Healthcare und der Software SAP wurden die nötigen Informationen ermittelt.

Außerdem flossen die in schriftlicher Form vorliegenden Auswertungen des zytologischen Instituts von Dr. med. T. Topalidis, Brabeckstraße 97, 30539 Hannover, in die Studie mit ein.

Vor der Punktion wurden die Patienten selbstverständlich über Risiken und Komplikationen aufgeklärt und eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Folgende Parameter wurden erfasst.

Tabelle 1: Erfasste Parameter dieser Studie

Parameter	
Indikation:	Verdacht auf maligne Erkrankung (Primärtumorsicherung, N-Staging, M-Staging) Verdacht auf benigne Erkrankung (Lymphadenopathie, Sonstiges)
Zielorgan Punktion	Pankreas zystisch, Pankreas solide, Lymphknoten thorakal, Lymphknoten abdominell, Sonstiges
Durchmesser der Zielstruktur	In Millimeter
Komorbiditäten	Leberzirrhose, KHK, Herzinsuffizienz, Chronische Lungenerkrankung, Niereninsuffizienz, Immunsuppression
Antikoagulation	ASS, Clopidogrel, Marcumar, Neue orale Antikoagulantien, Clopidogrel
Plasmatische Gerinnungsstörung	INR, Thrombozytenanzahl
Nadelgröße	19G, 22G, 25G

Anzahl Nadelpassagen	
Komplikationen	>24 Stunden, <24 Stunden
Leichte Komplikationen	Schmerzen, Fieber, Hämoglobin-Abfall (transfusionspflichtig, nicht-transfusionspflichtig)
Schwere Komplikationen	operative Intervention, radiologische Intervention, stationäre Behandlung notwendig, Tod

Die Indikationen für eine EUS-FNP waren entweder ein Verdacht auf eine maligne Erkrankung im Gastrointestinaltrakt, wobei zwischen Primärtumorsicherung, N-Staging und M-Staging unterschieden wurde, oder der Verdacht auf eine benigne Erkrankung. Dabei wurde zwischen Lymphadenopathie, benignen zystischen Pankreasläsionen, Autoimmunpankreatitis, sonstigen Erkrankungen und IPMN differenziert. IPMN wurde hier in die Kategorie „benigne“ aufgenommen.

Als Vorbereitung wurde bei jedem Patienten der Gerinnungsstatus erhoben und die Antikoagulantien im Hinblick auf mögliche Komplikationen erfasst.

Ebenso wurden Komorbiditäten der Patienten in diese Arbeit aufgenommen.

Ausgewertet wurde zudem die Komplikationsrate, in Korrelation mit der verwendeten Nadel, Anzahl der Nadelpassagen, Komorbiditäten,

Antikoagulation und Gerinnungsstatus abhängig von der jeweils punktierten Zielstruktur.

2.2 Technik

Die Punktionen wurden entweder mit dem Linearscanner-Echoskop GF-UCT 140 oder dem GF-UCT 180 der Firma Olympus durchgeführt.

Zum Einsatz kamen Nadeltypen der Größe 19G-, 22G-, und 25G nach Wahl des untersuchenden Arztes.

Es wurden dabei so viele Nadelpassagen vorgenommen, bis nach Ermessen des Untersuchers genügend Probenmaterial gewonnen war.

2.3 Zytologie, Immunzytochemie und Molekularpathologie

Das durch die EUS-FNP gewonnene Material wurde an das zytologische Institut von Dr. med. T. Topalidis geschickt.

Die auswertenden Pathologen waren also während der Punktion nicht anwesend. Dennoch wurden die Indikationsstellung und Vorgeschichte der Patienten übermittelt.

Im Zytologischen Institut wurde das Material zytologisch und je nach Indikation und Ermessen des Pathologen immunzytochemisch und molekularpathologisch untersucht.

Wenn nicht ausreichend Material für eine Auswertung vorlag, wurde seitens des Instituts eine Notiz vermerkt. Die Summe von nichtauswertbarem Material wurde in dieser Studie auch im Zusammenhang mit den punktierten Organen und der verwendeten Nadel ausgewertet.

2.4 Labordiagnostik am Katharinenhospital

Bei zystischen Pankreasläsionen wurde zusätzlich Material an das hauseigene klinisch-chemische Institut (KCI) im Katharinenhospital (Prof. Dr. med. Wieland) geschickt, um den Gehalt des Enzyms Amylase und den Tumormarker CEA zu bestimmen.

Für die Interpretation der CEA - Werte dienten die Richtwerte nach Brugge aus dem Jahr 2004 (11). Somit entsprechen Werte $>192\text{ng/ml}$, bzw. ug/l für muzinöse Läsionen und somit für Malignität, wohingegen Werte $<5\text{ng/ml}$ bzw. ug/l für seröse Zysten oder Pseudozysten sprechen.

Bei der Auswertung der Amylase spricht nach Katz, wie auch nach van der Waaij eine hohe Konzentration von Amylase $>250\text{U/L}$ in der punktierten Flüssigkeit für eine Pseudozyste (17, 18). Ein Amylasegehalt von $<250\text{U/L}$ schließt praktisch das Vorhandensein einer Pseudozyste aus.

Bei der Differentialdiagnose Tuberkulose wurden im KCI Kulturen angelegt und eine PCR durchgeführt.

Die durch die Pathologen aufgestellte Diagnose bestätigte oder widerlegte den Verdacht auf eine maligne bzw. benigne Erkrankung.

2.5 Goldstandard

Die Diagnose der Pathologen wurde vermerkt und durch den Goldstandard verifiziert bzw. falsifiziert. Als Goldstandard erfolgte entweder eine chirurgische Resektion oder ein klinisches Follow-Up über mindestens 3 Monate.

Das klinische Follow-Up erfolgte mittels Durchsicht von Patientenakten und elektronisch vorliegender Informationen, welche über die bereits erwähnten Betriebssysteme ViewPoint und SAP einsehbar waren.

Waren nicht genügend Informationen vorhanden wurde zusätzlich der Hausarzt in schriftlicher Form befragt.

2.6 Statistische Auswertung

Die Patientendaten wurden zuerst mit der Software Excel® der Firma Microsoft gesammelt. Für die statistische Auswertung wurde dann die JMP® Software der Firma SAS verwendet. Die enthaltenden Grafiken und Tabellen wurden mit Hilfe der JMP® Software und der Software Excel® erstellt. Aus Datenschutzgründen wurden die Patienten anonymisiert und mit einer Identifizierungsnummer kodiert.

Bei der Auswertung wurden die diagnostische Genauigkeit, Sensitivität, Spezifität und positiver und negativer Vorhersagewert mit Hilfe der „Vierfeldertafel“ nach allgemein gültigen Formeln berechnet. Bestätigte der Goldstandard die durch die EUS-FNP ermittelte Diagnose „Maligne“ oder „Benigne“, wurde dies als richtig positiv gewertet.

Sensitivität: $\text{richtig positiv} / (\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ})$

Spezifität: $\text{richtig negativ} / (\text{falsch positiv} + \text{richtig negativ})$

Positiver prädikative Wert: $\text{richtig positiv} / (\text{richtig positiv} + \text{falsch positiv})$

Negativer prädikative Wert: $\text{richtig negativ} / (\text{falsch negativ} + \text{richtig negativ})$

Diagnostische Genauigkeit:

$(\text{richtig positiv} + \text{richtig negativ}) / (\text{richtig negativ} + \text{falsch positiv} + \text{falsch negativ} + \text{richtig positiv})$

Auch in Bezug auf die jeweiligen Zielorgane erfolgte eine Auswertung der diagnostischen Genauigkeit, Sensitivität, Spezifität und positiver und negativer Vorhersagewert.

Es ergaben sich für die Auswertung dieser Parameter folgende Ausschlusskriterien: Nicht mit eingeflossen sind jene Punktionen ohne Goldstandard und ohne ausreichend gewonnenes Material.

Generell wurden in der gesamten Auswertung Punktionen als Einzelpunktion gewertet, wenn entweder in einer Sitzung unterschiedliche Zielstrukturen punktiert wurden oder in zwei Sitzungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten dieselbe Zielstruktur punktiert wurde.

2.7 Therapeutische Entscheidungsfindung und Vergleiche

Weiterer Inhalt dieser Arbeit ist die Analyse der therapeutischen Entscheidungsfindung. Untersucht wurde hierfür der klinische Verlauf des Patienten im Zusammenhang mit der EUS-FNP. Wir untersuchten dabei verschiedene Szenarien. Primär wurde vermerkt, ob die EUS-FNP die Verdachtsdiagnose bestätigte. In einem zweiten Schritt wurde untersucht, inwieweit die EUS-FNP den therapeutischen Verlauf des Patienten beeinflusst.

3. Ergebnisse

In die weitere Auswertung flossen wie bereits erwähnt von den 280 durchgeführten Punktionen nur 264 Punktionen mit ein, da bei einigen Patienten mehrfach das gleiche Organ punktiert wurde. Für jedes Organ eines Patienten werteten wir nur eine Punktion.

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Alterskollektiv

Bei den 205 Patienten, welche in dieser Studie punktiert wurden, lag der Altersmedian bei 68 Jahren (s. Abbildung 1). Es wurden 89 Frauen und 116 Männer punktiert.

Die jüngste Patientin war 18 Jahre alt und wurde aufgrund einer Lymphadenopathie unbekannter Herkunft punktiert.

Die zwei ältesten Patienten waren jeweils 89 Jahre alt und wurden in einem Fall ebenfalls wegen einer unklaren Lymphadenopathie und im zweiten Fall zur Diagnosesicherung eines Pankreaskarzinoms punktiert.

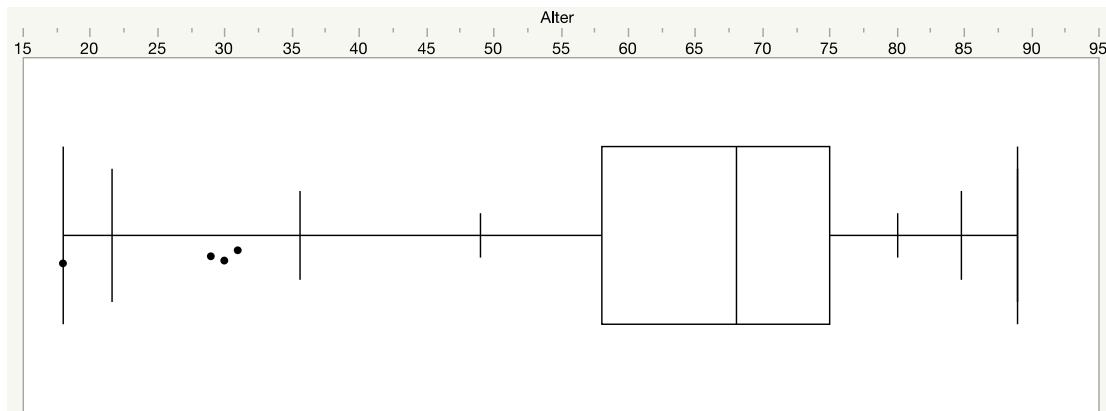


Abbildung 1: Boxplot Alter der 205 punktierten Patienten.

3.1.2 Komorbiditäten, Gerinnungsstatus und Antikoagulation

Insgesamt wiesen 110 Patienten mindestens eine Komorbidität auf. Die weitaus häufigste war Hypertonie bei 79 Patienten.

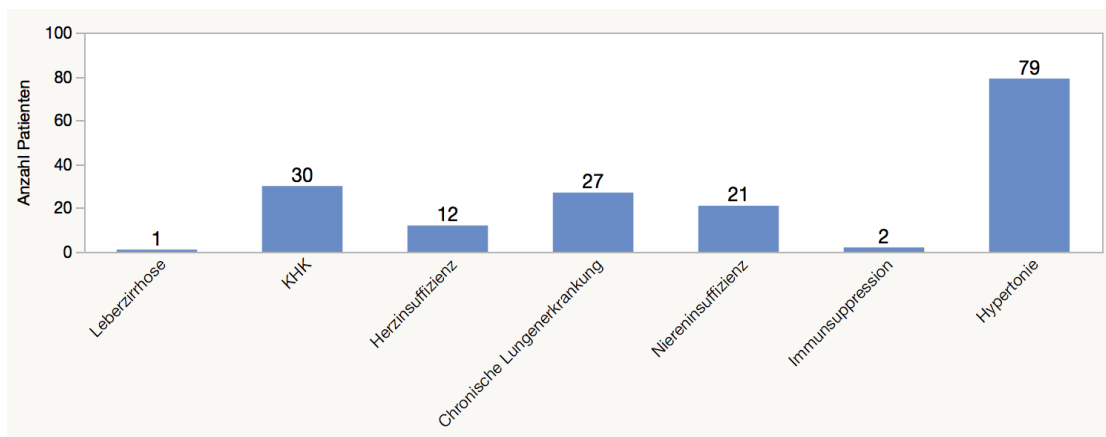


Abbildung 2: Komorbiditäten

Mit Ausnahme eines Patienten wurden bei der Erhebung des Gerinnungsstatus keine Laborwerte erhoben, welche als Kontraindikation für eine Punktion gelten. Dieser eine Patient wies eine Thrombozytenzahl von unter $50.000 \times 10^3/\mu\text{l}$ auf,

welche aber vor der Punktion durch Thrombozytenkonzentrate angehoben wurde.

52 Patienten nahmen gerinnungshemmende Medikamente ein. 40 Patienten nahmen ASS, 8 Patienten nahmen neue orale Antikoagulanzen, 2 Patienten Clopidogrel und 5 Patienten Marcumar ein.

3.2 Punktierte Strukturen

3.2.1 Zielorgane

In dieser Studie wurden Lymphknoten am häufigsten punktiert. Von den 112 punktierten Lymphknoten befanden sich 41 thorakal und 71 im Abdomen. An zweiter Stelle folgte der Pankreas mit 92 Punktionen, darunter 72 mit soliden und 20 mit zystischen Veränderungen.

Weitere punktierte Raumforderungen befanden sich im Ösophagus (6 Punktionen), Mesenterium (4 Punktionen) und im Retroperitonealraum (7 Punktionen). Bei 11 Patienten untersuchten wir mittels EUS-FNP die Nebenniere, in weiteren 10 Fällen wurde Aszites punktiert. Außerdem kam die EUS-FNP bei Punktionen an Magen und paragastralen Strukturen neunmal, bei peritonealen Raumforderungen fünfmal und bei der Leber und parahepatischen Strukturen dreimal zum Einsatz. Zudem wurden 8 sonstige Strukturen, wie Zwerchfell, Gallenblase und Gallengang punktiert.

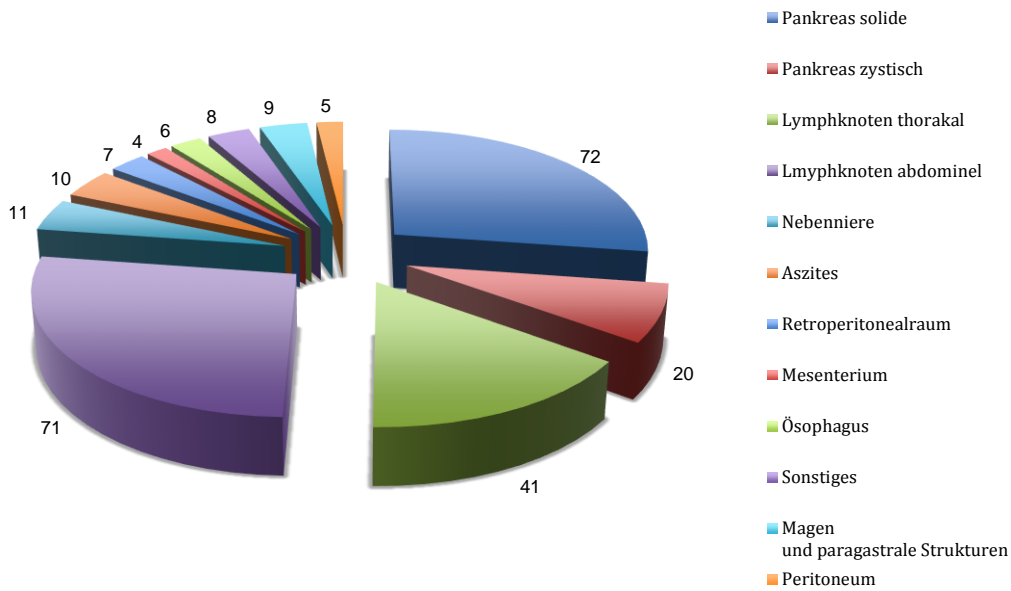


Abbildung 3: Übersicht punktierter Zielstrukturen

3.2.2 Größe der punktierten Zielstrukturen

Als Größe wurde in dieser Studie der Durchmesser der punktierten Zielstruktur herangezogen. Der Durchmesser reichte von 3mm bis 120mm. Der Median aller Strukturen lag bei 20mm. Der Großteil aller punktierten Zielstrukturen war zwischen 10 und 30mm groß (s. Abbildung 4). Der Mittelwert lag bei 24mm.

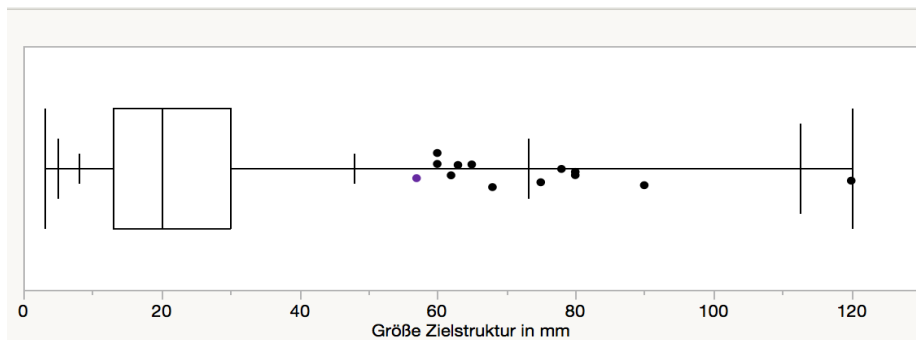


Abbildung 4: Boxplot Größe aller punktierten Zielstrukturen

Die durchschnittliche Größe der punktierten Pankreasläsion betrug 32mm, die durchschnittliche Größe thorakaler Lymphknoten betrug 18mm, die durchschnittliche Größe abdominaler Lymphknoten 16mm (s. Tabelle 2). Einen weiteren Überblick über die Größe punktierter Strukturen zeigt Abbildung 5.

Tabelle 2: Größe der punktierten Zielstrukturen

	Mittelwert in mm	Median in mm	Min. in mm	Max. in mm
Pankreas zystisch	32	27	7	80
Pankreas solide	32	29	4	90
Alle Lymphknoten	17	15	5	40
Lymphknoten thorakal	18	17	6	34
Lymphknoten abdominell	16	13	5	40

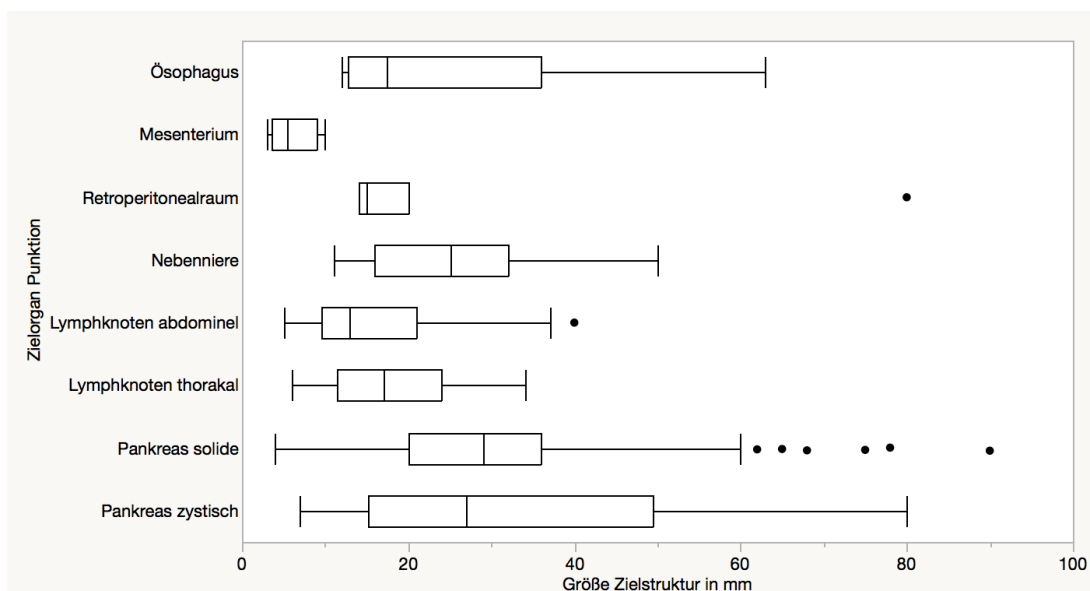


Abbildung 5: Boxplot, Übersicht Größe von punktierten Strukturen

3.2.3 Nadeltyp und Nadelpassagen

Von den 264 Punktionen konnten nur bei 225 der Nadeltyp ermittelt werden. Die folgenden Werte beziehen sich also auf die 225 Punktionen, welche sich wie folgt aufteilen (s. Tabelle 3):

Die am häufigsten verwendete Nadel, welche bei allen Zielstrukturen zum Einsatz kam, war die 22G, mit insgesamt 112 Punktionen (49,78%). Die Nadel 25G wurde bei 107 Punktionen (47,56%) verwendet.

Die dickste 19G Nadel wurde lediglich bei 6 Punktionen (2,67%) der Punktionen eingesetzt.

Vor allem bei Punktionen des soliden Pankreas wurde die 25G Nadel verwendet. 44 Punktionen (70,97%) wurden mit der 25G Nadel durchgeführt. Bei zystischen Anteilen hingegen verwendeten wir hauptsächlich die 22G Nadel. Sie kam in 18 Fällen (90%) zum Einsatz.

Bei Punktion von Lymphknoten wurde die 22G Nadel in 55 (57,90%) und die 25G Nadel in 39 (41,05%) gebraucht. In 69,79% der durchgeführten Punktionen reichten 1-3 Nadelpassagen für die Gewinnung des Materials aus. Für alle sonstigen Strukturen und eine Übersicht siehe Tabelle 3 und Abbildung 6.

Tabelle 3: Übersicht Nadeltyp

Nadeltyp	Anzahl Punktionen	%	Pankreas solide	Pankreas zystisch	Lymphknoten	Sonstige Strukturen
19G	6	2,67 %	0	2	1	3
22G	112	49,78 %	18	18	55	21
25G	107	47,56 %	44	0	39	24

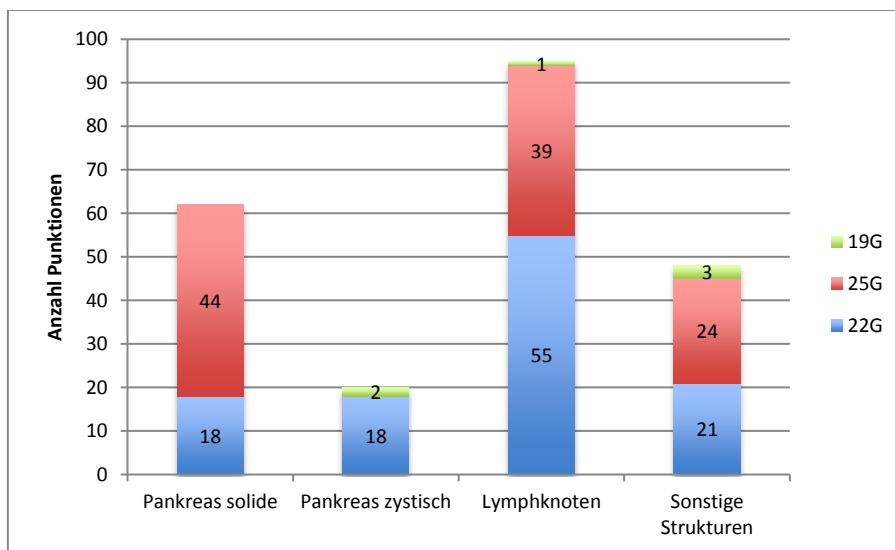


Abbildung 6: Übersicht Nadeltyp

3.2.4 Indikation

Die Indikationsstellungen für eine Punktion verteilten sich wie folgt: Aufgrund der Vermutung einer malignen Erkrankung im Gastrointestinaltrakt wurden 203 Punktionen durchgeführt. Bei Verdacht auf eine benigne Ursache waren es 61 Punktionen.

Der häufigste Grund für eine Punktion war die Primärtumorsicherung einer malignen Raumforderung.

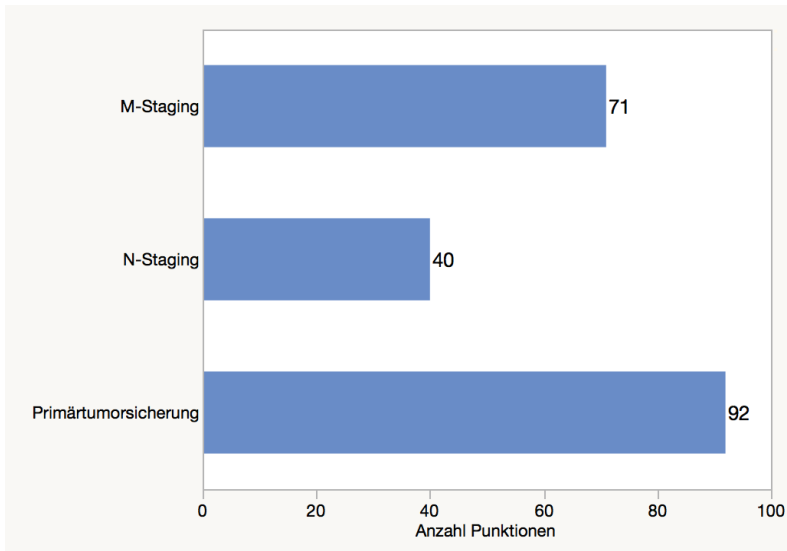


Abbildung 7: Indikationen maligner Erkrankungen

Für die Diagnostik benigner Erkrankungen wurde die endosonografische Feinnadelpunktion am häufigsten für die Differenzierung einer Lymphadenopathie eingesetzt.

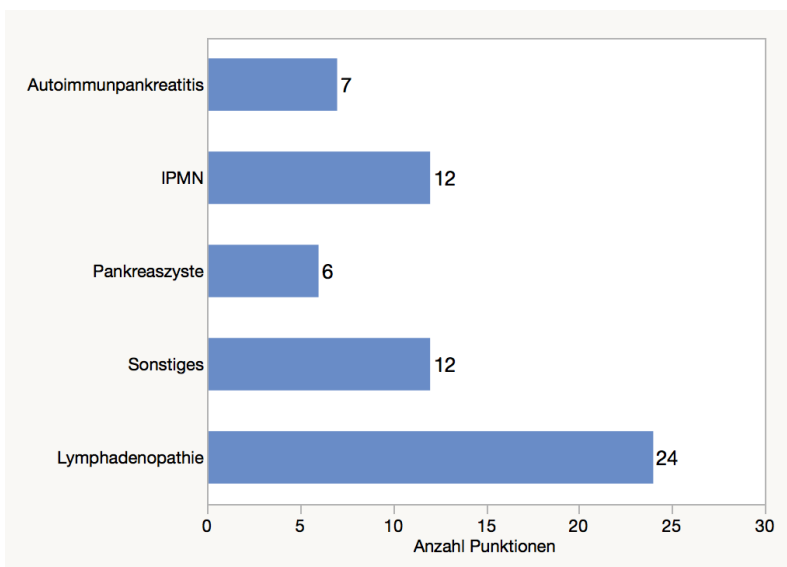


Abbildung 8: Indikationen benigner Erkrankungen

3.3 Material

3.3.1 Auswertbares Material

Bei den 264 durchgeführten Punktionen konnte in 250 Fällen adäquates Material gewonnen werden, was einem Prozentsatz von 94,70% entspricht. Nur

in 5,30% der Fälle (14 Punktionen) reichte das gewonnene Material nicht aus, sodass die Pathologen in Hannover keine Diagnose stellen konnten. Bei der Auswertung der 250 Punktate ordneten die Pathologen 114 als „benigne“ und 136 als „maligne“ ein.

Die Verteilung der 14 Punktionen, bei welchen keine adäquate Untersuchung des Materials möglich war, lässt sich in Abbildung 9 ablesen.

Während bei Punktionen von zystischen Pankreasanteilen die Gewinnung von ausreichend Material in 100% (20/20) der Fälle gelang, konnte bei Punktionen des soliden Pankreas nur eine Materialausbeute von 93% (67/72) erreicht werden.

Bei Punktionen von thorakalen Lymphknoten gelang ebenfalls eine Ausbeute von 100% (41/41), bei abdominellen Lymphknoten hingegen nur in 94,3% (67/71) der Fälle.

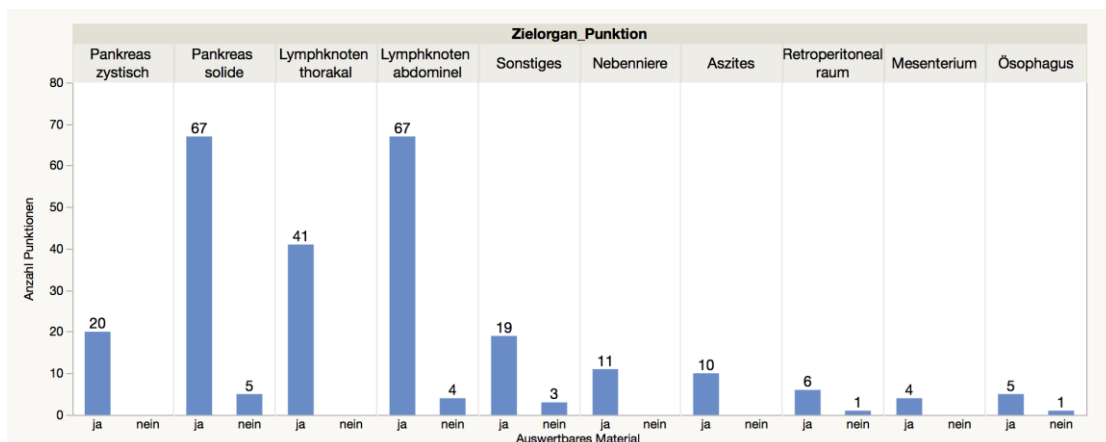


Abbildung 9: Auswertbares Material in Bezug auf punktierte Zielstrukturen

3.3.2 Einflussparameter auf die Materialausbeute

3.3.2.1 Größe der punktierten Zielstruktur

Bei Punktionen mit unzureichender Materialausbeute betrug die Größe der punktierten Strukturen durchschnittlich 14,15 mm und im Median bei 14mm. Die kleinste Zielstruktur war 4 mm groß und die größte 25 mm.

Bei Punktionen mit ausreichender Materialausbeute hingegen, betrug die Größe der punktierten Strukturen durchschnittlich 24,71 mm und im Median bei 20mm. Das Minimum lag auch hier bei 3 mm sehr klein (s. Abbildung 10).

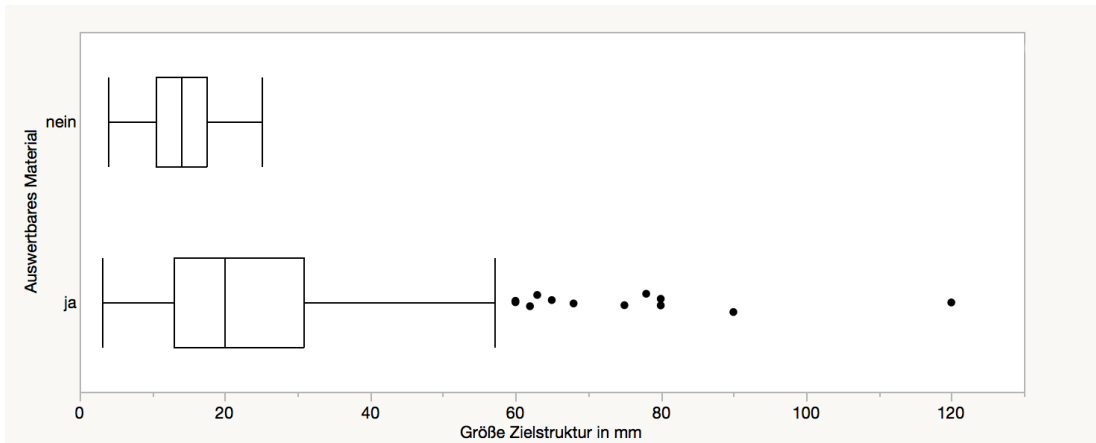


Abbildung 10: Boxplot Größe des auswertbaren Materials

3.3.2.2 Nadeltyp und Nadelpassagen

Unter der Verwendung der 22G Nadel wurde in 96,42% genügend Material gewonnen. Bei der 25G Nadel gelang in 94,39% der Fälle eine adäquate Materialausbeute. Mit dem Einsatz der 19G Nadel gelang die Gewinnung von Material in 100%.

Bei maximal drei Nadelpassagen konnten in 93,90% genügend Material für eine Auswertung der Pathologen gewonnen werden.

3.3.3 Weitere Auswertung des Zytologischen Instituts Dr. med. Topialidis

Zusätzlich zur zytologischen Auswertung erfolgte bei 138 der eingesandten Punktate eine immunzytochemische Untersuchung und bei 11 Punktaten eine molekularpathologische Auswertung. Für eine weiterführende Klassifizierung des gewonnenen Materials wurden bei der immunzytochemischen Auswertung unterschiedliche Marker untersucht. Bei der Primärtumorsicherung wurden je nach Organ entsprechende Marker geprüft. Beim N-Staging und M-Staging wurden je nach Primärtumor die passenden Marker gewählt (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Übersicht untersuchte Marker.

CEA=carcinoembryonales Antigen; EpCAM=epithelial cell adhesion molecule; TPA=tissue polypeptid antigen; EPG-2 Antigen=epithelial glycoprotein 2; CD=Clusters of Differentiation; Ca-19-9=Carbohydrate-Antigen 19-9; Ca-72-4-Antigen=Cancer-Antigen 72-4; CA-15-3=Cancer-Antigen 15-3; IgG4- Antigen= Immunglobulin G4 Antigen; BCL-2-Onkoprotein= B-Zell-Lymphom 2 Onkoprotein;

Primärtumor	Untersuchte Marker
Pankreaskarzinom	CEA, Ca-19-9-Antigen, EpCAM-Antikörper
Cardiakarzinom	CEA, Ca-72-4 Antigen, EpCAM-Antikörper, CA 15-3- Antigen

neuroendokrine Pankreastumore	IGG 4-Antigen, Chromogranin, Synaptophysin, Ki 67-Antigen
Maligne Lymphome	CD20-Antigen, CD30-Antigen, CD15-Antigen, CD45-Antigen, BCL-2-Onkoprotein, CD79a-Antigen, CD-19-Antigen, S100-Antigen
Bronchialkarzinome	TPA, EGP-2-Antigen, Cytokeratin 5, Cytokeratin7, CEA
Mammakarzinom	CA-15-3-Antigen, Östrogen-, Progesteron-, Herceptinrezeptor, CA-19-9-Antigen
Leiomyom, GIST	Aktin, CD 117-Antigen, Vimentin, CD34-Antigen, S100-Antigen

3.3.4 Weitere Auswertungen am Katharinenhospital

In 37 Fällen erfolgten im Katharinenhospital weitere Untersuchungen des gewonnenen Materials. Von den zystischen Pankreasläsionen wurden 12 Punktionen weiter auf Amylase oder Lipase und das Enzym CEA untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt. Erklärungen zu den Interpretationswerten siehe Kapitel 2.4.

Tabelle 5: Ergebnisse Punktionen von zystischen Pankreasläsionen.

Amylase -* <250 Ausschluss Pseudozyste; Amylase += erhöht (<5000U/l), ++ = stark erhöht (>5000U/l); Lipase +° erhöht, ++° stark erhöht; CEA +* > 192ug/l bzw. ng/ml spricht für Malignität; n.e. = nicht ermittelt

	Ergebnis EUS-FNP	Amylase in U/L	Lipase in U/L	CEA in ug/l	Ergebnis Goldstandard	Goldstandard
1	benigne	726		172	n.e.	n.e
2	benigne	1094 +		21,5	maligne	OP
3	benigne	-		+*60192 Messfehler	benigne	Klinischer Verlauf
4	benigne	305 +		16,4	benigne	Klinischer Verlauf
5	benigne	27300 ++		7,75	benigne	OP
6	benigne	64900 ++		18,3	benigne	OP
7	benigne	617000 ++		32,4	n.e	n.e
8	benigne	2800 +		30,0	benigne	Klinischer Verlauf
9	benigne	313 +		1,13	benigne	Klinischer Verlauf
10	benigne	2		59,63	benigne	OP

1	benigne		360 +	+*40785 Messfehler	benigne	Klinischer Verlauf
1 2	benigne		6231 ++	12,7	benigne	Klinischer Verlauf

Bei Verdacht auf Tuberkulose wurde bei 8 Patienten eine TBC Kultur angelegt und eine PCR vorgenommen.

Des Weiteren wurde im Katharinenhospital fünfmal solider Pankreas immunhistochemisch und makroskopisch untersucht, wenn seitens der Pathologen in Hannover keine eindeutige Aussage getroffen werden konnte, bzw. mehrere Differentialdiagnosen getroffen wurden oder keine exakte Typisierung erfolgen konnte. 9 sonstige Strukturen, darunter zweimal Nebenniere und dreimal Aszites wurden ebenfalls bei Ungewissheiten auch immunhistochemisch und makroskopisch untersucht.

3.4 Goldstandard

Von den 250 durchgeführten Feinnadelpunktionen, bei welchen adäquates Material gewonnen wurde, konnte bei 226 Punktionen ein Goldstandard ermittelt werden. Ein klinisches Follow-Up über mindestens drei Monate erfolgte bei 155 Patienten. In 71 Fällen wurde der Goldstandard mittels chirurgischer Resektion ermittelt. Bei 24 Patienten konnte kein Goldstandard ermittelt werden.

3.5 Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert und diagnostische Genauigkeit der EUS-FNP

Von den 250 durchgeführten Feinnadelpunktionen, bei welchen adäquates Material gewonnen wurde, konnte bei 226 Punktionen ein Goldstandard ermittelt werden. Somit flossen für diese Auswertung nur 226 Punktionen und nicht alle 264 Punktionen mit ein.

3.5.1 Gesamtauswertung Studie

In dieser Studie konnte für die 226 Punktionen mit vorliegendem Goldstandard eine Sensitivität von 88,65% für Malignität, eine Spezifität von 97,65%, ein positiv prädiktiver Wert von 98,43% und ein negativer prädiktiver Wert von

83,84% erreicht werden. Die diagnostische Genauigkeit beträgt in dieser Studie 92,04%.

Einen Überblick zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Übersicht Auswertung EUS-FNP

FNP=Feinnadelpunktion; LK= Lymphknoten; PPV= positiver prädikativer Wert; NPV= negativer prädikativer Wert

	Anzahl FNP	Sensitivität in %	Spezifität in %	PPV in %	NPV in %	Diagnostische Genauigkeit in %
Gesamt	226	88,65	97,65	98,43	83,84	92,04
Pankreas solide	62	96,43	100	100	75	96,75
Pankreas zystisch	16	50	100	100	93,33	93,75
Thorakale und abdominelle LK	98	82,69	95,65	95,56	83,02	88,78
Thorakale LK	35	93,33	100	100	95,24	97,14
Abdominelle LK	63	78,38	92,31	93,55	75	84,13
Nebenniere	9	100	100	100	100	100
Aszites	9	85,71	100	100	66,67	88,89
Retroperitoneale, peritoneale und mesenterial Strukturen	12	77,78	100	100	60	83,34

3.5.2 Auswertung in Bezug auf Zielstrukturen

3.5.2.1 Pankreas

Für Punktionen des soliden Pankreas (62) konnte ein Sensitivität von 96,43% und eine Spezifität von 100% errechnet werden. Der positive prädikative Wert lag hier bei 100%, der negative prädikative Wert bei 75%. Die diagnostische Genauigkeit betrug 96,75%.

Hingegen konnte bei zystischen Anteilen des Pankreas (16) nur eine Sensitivität für Malignität in der Abgrenzung von benignen Veränderungen von 50% ermittelt werden. Jedoch lag die Spezifität von 100% für die Anzahl richtig als benigne ermittelter Punktate an allen benignen zystischen Pankreasläsionen bei 100%. Ebenso berechneten wir für den positiven prädikativen einen Wert von 100%.

Der negative prädikative Wert lag bei 93,33%. Für die diagnostische Genauigkeit wurde ein Wert von 93,75% ermittelt.

3.5.2.2 Lymphknoten

Für alle Lymphknoten(98) konnte eine Sensitivität von 82,69% und eine Spezifität von 95,65% erreicht werden. Der positive prädikative Wert lag bei 95,56% und der negative prädikative Wert bei 83,02%. Die diagnostische Genauigkeit betrug 88,78%.

Für ausschließlich thorakale Lymphknoten(35) erreichten wir eine Sensitivität von 93,33% und eine Spezifität von 100%. 100% berechneten wir ebenfalls für den positiven prädikativen Wert. Der negative prädikative Wert betrug 95,24%. Die diagnostische Genauigkeit lag bei 97,14%.

Für abdominelle Lymphknoten lag die Sensitivität bei 78,38% und die Spezifität bei 92,31%. Für die diagnostische Genauigkeit berechneten wir einen Wert von 84,13%. Der positive und negative prädikative Wert betrug 93,55% und 75%.

3.5.2.3 Nebenniere

Für die Auswertung der Nebenniere konnten 9 Funktionen berücksichtigt werden. Hier konnten wir sowohl für die Sensitivität, wie auch für Spezifität, positiven und negativen prädikativen Wert und diagnostische Genauigkeit 100% erreichen.

3.5.2.4 Aszites

Die Sensitivität lag bei Funktionen von Aszites(9) bei 85,71% und die Spezifität bei 100%.

Für den positiven prädikativen Wert berechnet wir ebenfalls einen Wert von 100%, der negative prädikative Wert betrug 66,67%. Die diagnostische Genauigkeit lag bei 88,89%.

3.5.2.5 Retroperitoneale, peritoneale und mesenteriale Strukturen

Insgesamt wurden hierbei 12 Strukturen punktiert. Die Sensitivität lag bei 77,78%, die Spezifität 100%. Für die diagnostische Genauigkeit konnte ein Wert von 83,34% ermittelt werden. Der positive prädikative Wert betrug 100%, der negative 60%.

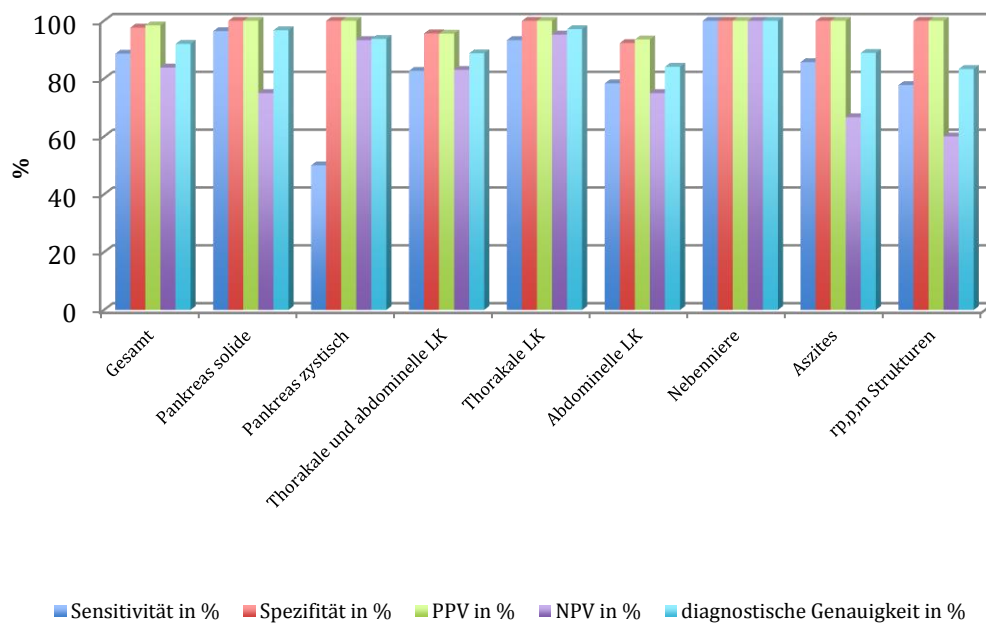


Abbildung 11: Übersicht Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und diagnostische Genauigkeit

LK= Lymphknoten; rp= retroperitoneal; p= peritoneal; m= mesenterial; PPV= positiver prädikativer Wert; NPV= negativer prädikativer Wert

3.5.3 Auswertung in Bezug auf Indikation

3.5.3.1 Primärtumordiagnostik

Es konnten 83 Punktionen ausgewertet werden, bei welchen die Indikation für eine Punktion die Sicherung eines malignen Primärtumors war.

Hierfür konnte eine Sensitivität von 97,06% und eine Spezifität von 93,33% erzielt werden. Der positive und negative prädikative Wert lag bei 98,51% und bei 87,50%. Ein Wert von 96,39% wurde für die diagnostische Genauigkeit ermittelt.

3.5.3.2 N-Staging

Beim Lymphknotenstaging (35), also bei der Untersuchung von potentiell malignen Lymphknoten, konnte eine diagnostische Genauigkeit von 88,7% berechnet werden. Die Sensitivität lag bei 81,82%, die Spezifität bei 100%. 100% und 76,47% konnte für den positiven und negativen prädikativen Wert erreicht werden.

3.5.3.3 M-Staging

Im Hinblick auf das Staging von Metastasen konnten 60 Punktionen ausgewertet werden. Wir konnten eine Sensitivität von 92,68% und eine Spezifität von 94,74% erzielen. Der positive prädikative Wert betrug 97,44%, der negative 85,71%. Die diagnostische Genauigkeit lag bei 93,33%.

3.5.3.4 Lymphadenopathie

Es wurden 18 der 24 Punktionen auf Grund einer Lymphadenopathie unbekannter Herkunft ausgewertet werden. Die Spezifität, also die Anzahl der richtig benignen identifizierten Lymphknoten an allen benignen Lymphknoten, betrug 100%. Auch der positive prädikative Wert lag bei 100%.

Die Sensitivität in Bezug auf benigne Lymphadenopathie betrug 33,3%, der negative prädikative Wert 75%. Für die diagnostische Genauigkeit konnte ein Wert von 77,78% berechnet werden.

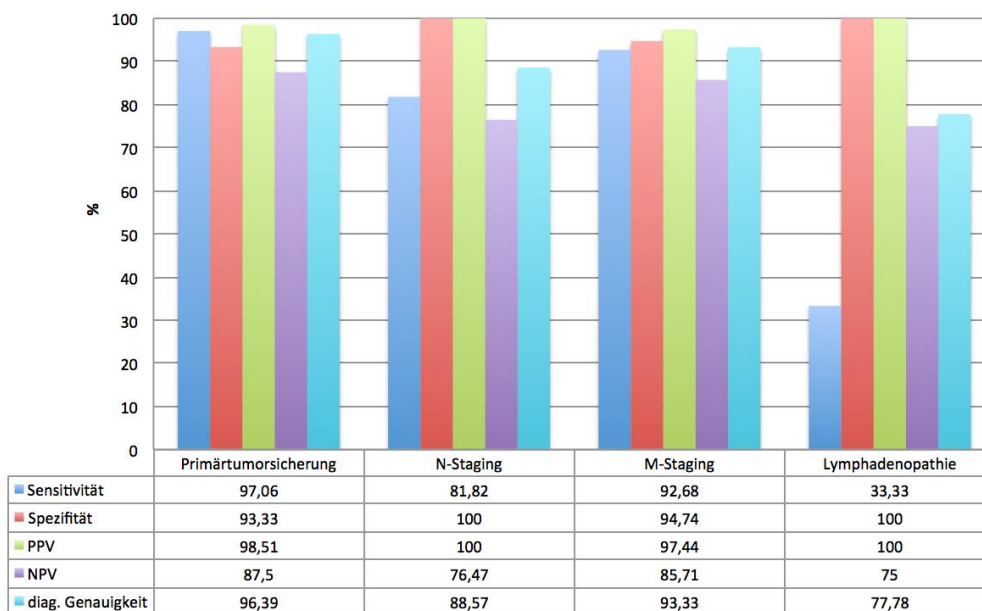


Abbildung 12: Auswertung in Bezug auf Indikation

PPV= positiver prädikativer Wert; NPV= negativer prädikativer Wert; diag.= diagnostische

3.6 Komplikationen

In 10 von 264 Fällen traten nach der endosonografischen Feinnadelpunktion Komplikationen auf. Die Komplikationsrate dieser Studie beträgt insgesamt 3,78%. Es wurden 7 leichte und 3 schwere Komplikationen beobachtet (s.

Tabelle 7). Somit traten schwere Komplikationen nach 2,65% und leichte Komplikationen nach 1,13% der Punktionen auf.

Zu keinem Zeitpunkt war eine operative Intervention nötig, jedoch erforderten die 3 schweren Komplikationen einen stationären Aufenthalt. Nach der Punktion eines parapankreatischen Lymphknotens bei Verdacht auf Tuberkulose kam es zu einer akuten Pankreatitis. Eine Mediastinitis manifestierte sich nach Punktion eines thorakalen Lymphknotens bei einer Patientin mit Sarkoidose. Ebenfalls trat nach der Punktion eines thorakalen Lymphknotens bei Verdacht auf ein Bronchialkarzinom eine Teilatelektase auf.

Zu den 7 leichten Komplikationen wurden Schmerzen nach zwei Punktionen und fünf Blutungen gezählt. Darunter waren 3 Blutungen ohne Hämoglobin Abfall, eine Blutung mit asymptomatischem Hämoglobin Abfall und eine transfundierpflichtige Blutung des oberen Gastrointestinaltraktes nach transgastraler Punktion eines abdominalen Lymphknotens.

Tabelle 7: Übersicht Komplikationen EUS-FNP

Hb=Hämoglobin

Leichte Komplikationen	N
Blutungen ohne Hb-Abfall	3
Blutungen mit asymptomatischen Hb-Abfall	1
Blutungen mit transfundierpflichtigem Hb-Abfall	1
Schmerzen	2
Schwere Komplikationen	N
Mediastinitis	1
Pankreatitis	1
Apikale Teilatelektase	1

8 der Komplikationen manifestierten sich innerhalb von 24 Stunden, zwei Komplikationen erst nach 24 Stunden. Dazu gehörten das Auftreten der erwähnten Mediastinitis und jene obere gastrointestinale Blutung nach Punktion eines abdominalen Lymphknotens.

3.6.1 Einflussparameter Komplikationen

3.6.1.1 Zielstruktur

Von den 10 Komplikationen traten 5 nach Punktion des Pankreas und 2 nach der Punktion von zystischen Anteilen. Nach Punktion von Lymphknoten traten 4 Komplikationen auf.

Daraus ergibt sich eine Komplikationsrate für Punktionen des Pankreas von 5,4% (5/92), für zystische Anteile 10% (2/20) und für solide Anteile 4,2% (3/72). Für Lymphknotenpunktionen errechnet sich eine Komplikationsrate von 3,6% (4/112), was wiederum in 4,9% für thorakale Lymphknoten und 2,8% für abdominelle Lymphknoten aufgeteilt werden kann.

Eine Komplikation wurde nach Punktion des Magens beobachtet.

3.6.1.2 Nadeltyp

Unter der Verwendung der 25G Nadel traten in 5 Fällen Komplikationen auf, woraus sich eine Komplikationsrate von 4,7% (5/107) ergibt. Bei der Punktionen mit 22G Nadeln wurden 2 Komplikationen beobachtet, was 1,8% (2/112) entspricht. Bei Gebrauch der 19G Nadel zeigte sich eine Komplikationsrate von 33,4% (2/6). Bei einer Komplikation konnte der Nadeltyp nicht ermittelt werden.

3.6.1.3 Patientenkollektiv

Bei sechs der aufgetretenen Komplikationen wurden eine oder mehrere Komorbiditäten der Patienten erfasst. Davon wurde eine KHK bei 5 Komplikationen dokumentiert, Hypertonie bei 4 und eine Niereninsuffizienz bei 3 Komplikationen. Bei den verbleibenden 4 beobachteten Komplikationen hatten die Patienten keine Komorbidität.

Bei 4 Patienten, die ein gerinnungshemmendes Medikament eingenommen hatten, traten Komplikationen auf. 3 Patienten nahmen ASS, 1 Patient hatte bis vor dem Eingriff Marcumar eingenommen. Es wurden jedoch unterschiedliche Komplikationen, wie Blutungen, Pankreatitis und Schmerzen erfasst.

3.7 Therapeutische Entscheidungsfindung

Der Indikationsverdacht einer malignen Läsion bzw. einer benignen Erkrankung wurde in 185 Fällen durch die EUS-FNP bestätigt, in 65 Fällen wiederlegt.

Die Ergebnisse der Feinnadelpunktionsergebnisse wiederum konnten mittels Goldstandards in 203 Fällen bestätigt werden. Bei 23 Punktionen wurde das Ergebnis der Feinnadelpunktion falsifiziert. In 14 Fällen wurde, wie bereits erwähnt, nicht genügend Material gewonnen. Bei weiteren 24 Fällen konnte dann kein Goldstandard mehr erhoben werden. Die Ergebnisse der endosonografischen Feinnadelpunktion hatten Auswirkungen auf den weiteren klinischen Therapieverlauf der Patienten. Aufgrund der Bestätigung bzw. Wiederlegung des Indikationsverdachts wurde eine Entscheidung für oder gegen eine Operation oder eine konservative Therapie getroffen (s. Tabelle 8). Ergab die Feinnadelpunktion ein völlig neues Ergebnis konnte die Therapie entsprechend angepasst werden.

Tabelle 8: Therapieverlauf durch Punktionsergebnis und Bestätigung durch Goldstandard

klin.= klinisch; VD= Verdachtsdiagnose; OP= Operation

Therapeutische Entscheidungsfindung		Bestätigung Punktionsergebnis durch Goldstandard	
		Ja	Nein
N			
Verifizierung klin. VD, Therapie konservativ	148	122	12
Verifizierung klin. VD, Therapie OP	32	30	1
Falsifizierung klin. VD, konservativ statt OP	16	10	4
Falsifizierung klin. VD, OP statt konservativ	13	9	2
Falsifizierung klin. VD, keine Therapieänderung	24	19	3
Völlig neue Diagnose	17	13	1

Die folgenden Auswertungen beziehen sich nur auf die 203 als richtig bestätigten Feinnadelpunktionen, verifiziert durch den Goldstandard.

3.7.1 Übersicht therapeutische Entscheidungsfindung

Am weitest häufigsten wurde in dieser Studie der Indikationsverdacht bzw. die klinische Verdachtsdiagnose bestätigt und mit der geplanten konservativen

Therapie fortgefahren. Dies war bei 60% (122) der Punktionen der Fall. An zweiter Stelle steht die Bestätigung der Verdachtsdiagnose mit anschließender Operation bei 15% (30) der durchgeführten Punktionen. Mit 9% (19) folgt die Falsifizierung des Indikationsverdachts, was ungeachtet dessen keine Auswirkung auf den Therapieverlauf hatte. Die vorgesehene Therapie wurde also trotzdem durchgeführt. Eine völlig neue Diagnose wurde mittels der endosonografischen Feinnadelpunktion in 6% (13) der Fälle gestellt. In 5% (10) der Fälle wurde die Verdachtsdiagnose wiederlegt und eine konservative Therapie anstatt einer Operation angestrebt und in 5% (9) anstatt einer konservativen Therapie eine Operation durchgeführt (s. Abbildung 13).

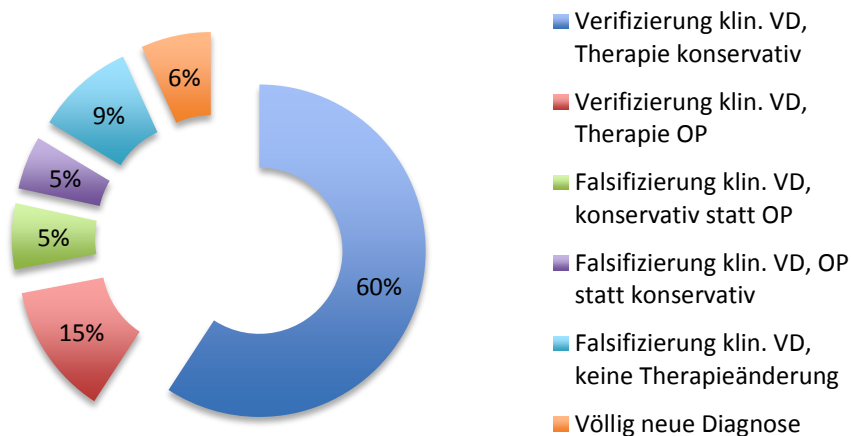


Abbildung 13: Übersicht therapeutische Entscheidungsfindung

klin.= Klinisch; VD= Verdachtsdiagnose; OP= Operation

3.7.2 Therapeutische Entscheidungsfindung in Bezug auf die Indikation

Bei der Therapieentscheidung in Bezug auf die Indikation wurde bei Diagnosesicherung eines malignen Tumors in 61/76 Fällen die Therapie bestätigt, was 47 konservativen Therapieverläufen entspricht. In 6 Fällen wurde die Therapieentscheidung revidiert, in 4 Fällen änderte sich trotz Falsifizierung nichts an der angestrebten Therapie. In 5 Fällen ergab sich eine völlig neue Diagnose. Beim Staging von Metastasen konnte die angedachte Therapie mittels EUS-FNP in 37/56 Fällen bestätigt werden. In 30 Fällen bestätigte sich dabei ein konservativer Therapieverlauf. Bei 4 Punktionen wurde die Therapie geändert, in 10 Fällen änderte sich, ungeachtet der Falsifizierung, nichts an der

Therapie und in 5 Fällen ergab sich wiederum eine neue Diagnose. In 18/31 Fällen konnte beim Lymphknotenstaging die vorhergesehene Therapie fortgeführt werden, was in 11 Fällen einer konservativen Therapie entsprach. In 7 Fällen änderte sich die Therapie. Bei 5 Fällen wurde die Therapie, obgleich die Verdachtsdiagnose nicht bestätigt wurde, unverändert fortgesetzt. Eine neue Diagnose stellt sich hier einmal. Bei der Punktionsindikation „unklare Lymphadenopathie“ zur EUS-FNP, wurde die Therapieentscheidung in 11 von 14 Fällen untermauert. In einem Fall wurde anstatt einer Operation eine konservative Therapie eingeleitet. In 2 Fällen wurde eine neue Diagnose gestellt. Bei Verdacht auf eine benigne zystische Pankreasläsion wurde die Therapie in 13/13 Fällen bestätigt, was 12 konservativen Therapieverläufen entspricht.

Bei allen sonstigen Indikationen wurde die vorhergesehene Behandlung des Patienten in 12/13 Fällen fortgeführt, wovon 11 konservative Verläufe darstellten. In einem Fall wurde zugunsten einer Operation anstatt einer konservativen Behandlung entschieden. Einen Überblick zeigt Abbildung 14.

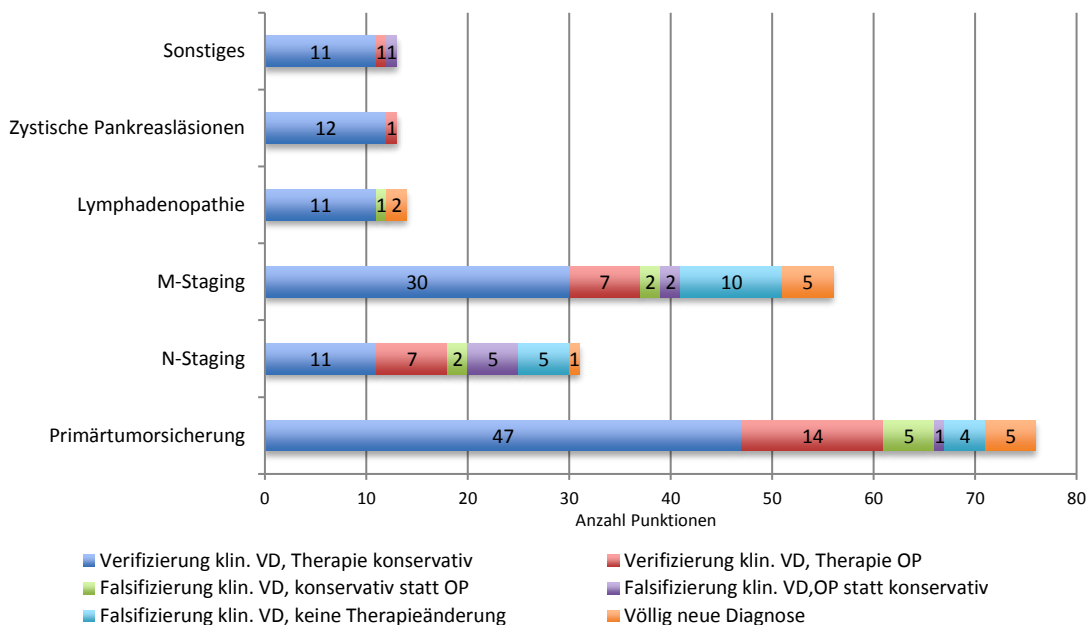


Abbildung 14: Therapeutische Entscheidungsfindung in Bezug auf Indikation

klin.= klinisch; OP= Operation; VD= Verdachtsdiagnose

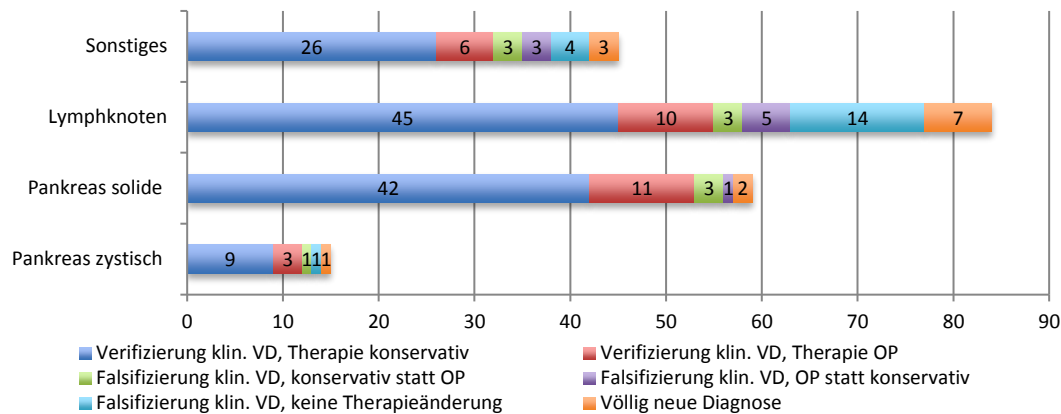


Abbildung 15: Therapeutische Entscheidungsfindung in Bezug auf Zielstruktur

klin.= klinisch; OP= Operation; VD= Verdachtsdiagnose

3.7.3 Therapeutische Entscheidungsfindung in Bezug auf Zielstruktur

In Abbildung 15 ist zu sehen, dass bei Punktion des soliden Pankreas in 53/59 die Therapieplanung bestätigt und beibehalten werden konnte. Davon bestätigte sich in 42 Fällen eine konservative Therapie. Bei zystischen Pankreasläsionen konnte sich die angedachte Therapie in 12/15 Fällen bestätigen, was 9 konservativen Verläufen entspricht.

Bei der Punktion von Lymphknoten konnte die Therapie in 55/84 Fällen fortgeführt werden, davon 45 mit konservativem Ansatz. In 29 Fällen konnte die Verdachtsdiagnose nicht bestätigt werden, was die Therapie ungeachtet dessen in 14 Fällen jedoch nicht änderte. Alle Details sind in Abbildung 15 zusammengefasst.

4. Diskussion

4.1 Allgemeine Ergebnisse

In dieser Arbeit erfolgte eine retrospektive Auswertung von 226 endosonografischen Feinnadelpunktionen des Gastrointestinaltraktes, welche zwischen dem 01.09.2012 und 01.09.2016 im Katharinenhospital des Klinikums Stuttgart durchgeführt wurden. In der Gesamtauswertung konnten wir eine Sensitivität von 88,65% und eine Spezifität von 97,65% erreichen. Die

diagnostische Genauigkeit lag dabei bei 92,04%. Im Vergleich zu anderen Studien zeigt sich hierbei ein sehr gutes Ergebnis. Die diagnostische Genauigkeit lag in anderen Veröffentlichungen zwischen 78,9% und 91%, die Sensitivität bei 77,3 %- 91% und die Spezifität bei 91%-100% (19-24). Im Katharinenhospital ist die Hauptaufgabe der EUS-FNP schnell und effizient die Verdachtsdiagnose auf eine maligne Raumforderung zu bestätigen oder zu widerlegen. Insofern ist die hohe Sensitivität in unserer Studie begrüßenswert. Dies umso mehr, als bei unserem Kollektiv ein relativ hoher Anteil von Patienten mit unklarer Lymphadenopathie ohne maligne Grunderkrankung untersucht wurde, und insofern die Prä-Testwahrscheinlichkeit einer malignen Diagnose niedriger war als bei mehr homogenen Kollektiven mit überwiegend maligner Grunderkrankung. Als weiteren Grund für die guten Ergebnisse könnte die Erfahrung zum einen der punktierenden Ärzte mit der Methode, als auch die hohe Expertise des auswertenden Zytologen angeführt werden. Alleine bei der Primärtumorsicherung erlangten wir eine Sensitivität von 97,06%. Ein weiterer Grund hierfür ist außerdem die hohe Materialausbeute von 94,70%, was im oberen Durchschnitt liegt. Die Tabelle 9 zeigt zum Vergleich die entsprechenden Ergebnisse anderer vergleichbarer Studien im Detail.

Tabelle 9: Ergebnisse verschiedener Autoren für die EUS-FNP

	Anzahl Patienten	Sensitivität in %	Spezifität in %	PPV in %	NPV in %	Diagnostische Genauigkeit in %
Eigene Ergebnisse	205	88,65	97,65	98,43	83,84	92,04
Giovanni 1995 (19)	141	77,3	100			78,7
Williams 1999 (24)	327	84	96	100	61	86
Gress 1997 (20)	208	89	100			87
Südhoff 2004 (23)	101	78	100	100	81	89
Spieler 2007 (22)	80	91	91			91
Moehler 2011 (21)	167	77,8	98,5	98,4	78,1	87

4.2 Einzelergebnisse der EUS-FNP

4.2.1 Pankreas: solide Raumforderung

Das Pankreaskarzinom wird aufgrund fehlender Frühsymptome meist spät entdeckt und ist daher ein Tumor mit schlechter Prognose. Die einzige kurative Therapie ist die Resektion, welche nur bei nicht lokal fortgeschrittenem und nicht metastasiertem Befund möglich ist (25). Zu den wichtigsten Faktoren, welche die Überlebenszeit nach einer Operation oder bei konservativer Therapie beeinflussen, gehören die Tumorgöße und die Ausdehnung des Lymphknotenbefalls (26, 27). Daher ist es wichtig, ein gut verfügbares Instrument zu haben, welches einen Pankreastumor verlässlich und kosteneffizient identifizieren kann.

Nachgewiesen ist, dass die Endosonografie in der Diagnosestellung eines Pankreastumors besser geeignet ist als die Computer- oder Magnetresonanztomographie, insbesondere bei Tumoren mit weniger als 3cm Durchmesser (28). Der Vorteil der endosonografischen Feinnadelpunktion ist der Gewinn von Gewebematerial, welches anschließend zytologisch und immunhistochemisch untersucht werden kann, was vor allem die diagnostische Genauigkeit deutlich verbessert.

Die Aufgabe der endosonografischen Feinnadelpunktion ist es, den Verdacht auf eine maligne Raumforderung zu bestätigen, um andere Untersuchungen und unnötige Operationen überflüssig zu machen. In unserer Studie hat sich die EUS-FNP hierfür als verlässlich, schnelle und kostengünstige Methode bewährt.

Tabelle 10: Ergebnisse Verschiedener Autoren für die EUS-FNP solider Pankreastumore.

*Metaanalyse aus insgesamt 33 Studien, k.A. = keine Angabe

Pankreas solide	Anzahl Patienten	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Diagnostische Genauigkeit
Eigene Ergebnisse	72	96,43	100	100	75	96,75
Möller 2009 (29)	192	82,9	98,2	99,1	70,9	87,5
Giovanni 1995 (19)		75	100			79,1

Chang 1997 (30)	44	92	100	100	86	95
Harewood 2002 (31)	185	94	71			92
Eloubeidi 2003 (32)	158	84,3	97	99	64	84
Raut 2003 (33)	233	91	100			92
Hewitt 2012* (34)	4984	85-91	94-98	k.A.	k.A.	k.A.
Giovanni 2009 (35)	121	92	80	93	77	89

Tabelle 10 zeigt, dass die Sensitivität in unserer Studie, im Vergleich zu entsprechender Literatur, mit 96% verhältnismäßig hoch liegt. Betrachtet man die Ergebnisse in Bezug auf die Indikation der Primärtumorsicherung eines Pankreaskarzinoms erreichten wir eine Sensitivität von sogar 97,06%, eine Spezifität von 93,33% und eine diagnostische Genauigkeit von 96,39%. Lediglich in 7 Fällen punktierten wir den soliden Pankreas aus anderen Gründen, hauptsächlich bei Verdacht auf eine Autoimmunpankreatitis. Der PPV liegt immer sehr hoch. Bei uns, wie auch bei den Studien von Möller 2009 oder Raut 2003 (29, 33), gibt es keine falsch-positiven Ergebnisse. Entsprechend wurden keine Patienten einer unnötigen Therapie unterzogen. Der NPV hingegen liegt meistens etwas niedriger zwischen 70-86%. Wie schon Raut 2003 erwähnte, sollten daher bei negativen EUS-FNP Ergebnis andere klinische Zeichen berücksichtigt werden (33). Die häufigste Ursache für eine unzureichende Materialausbeute laut Klapmann sei, dass bei der Punktion von soliden Pankreasgewebe nicht betroffenen Areale bzw. nicht interpretierbares Material gewonnen wird. Bei Anwesenheit eines Zytopathologen könnte dieser direkt das entnommene Gewebe beurteilen und so unmittelbare Rückmeldung an den Untersucher geben, um gegebenenfalls eine erneut Punktion zu starten. Die Anwesenheit eines Zytopathologen während der Punktion könnte seiner Meinung nach die Anzahl falsch negativer Ergebnisse reduzieren (36). Auch Hikichi erwähnt in seiner Studie von 2009 den Vorteil von der vor Ort Interpretation (37).

4.2.2 Pankreas: zystische Raumforderung

Tabelle 11: Ergebnisse EUS-FNA Pankreas zystisch

Pankreas zystisch	Anzahl Patienten	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Diagnostische Genauigkeit
Eigenen Ergebnisse	16	50	100	100	93,33	93,75

Von den 16 auswertbaren zystischen Pankreaspunktionen konnten wir durch alleinige Zytologie eine Sensitivität für Malignität in der Abgrenzung von benignen Veränderungen von 50% ermitteln. Wir erreichten eine Spezifität von 100%. Ebenso berechneten wir für den positiven prädikativen Wert 100%. Die geringe Sensitivität scheint generell eher niedrig zu liegen. Sedlack erreichte eine Sensitivität für Zytologie von 27% für Malignität (38), Morris Stiff 38% (12), Cizginer immerhin 43% für die alleinige Zytologie (39). In einer Studie aus dem Jahre 2003 erreicht Frossard eine Sensitivität von 97% (40), was überraschend hoch erscheint. Er bezieht sich dabei auf die Frage ob eine zystische Pankreasläsion einer weiteren operativen Intervention bedarf. Die Spezifität für die Zytologie liegt, wie in unserer Studie zwischen 90-100% (12, 38-40). Bei 10 Punktionen fanden zusätzliche Untersuchungen der Zystenflüssigkeit auf CEA und Amylase oder Lipase statt (s.Tabelle 5). Bei einer Punktion war sowohl die Analyse der Zystenflüssigkeit, als auch das Ergebnis der Zytologie falsch. Bei allen anderen Punktionen wurde das Ergebnis der Zytologie durch die Analysen der Zystenflüssigkeit bestätigt. Im erwähnten Fall ergaben die zytologischen Untersuchungen eine benigne zystische Pankreasveränderung, welche sich jedoch im Verlauf als eine maligne Veränderung herausstellte. Die CEA Untersuchung ergab einen Wert von 21,5 µg/l, was für eine benigne Läsion spricht. Auch die Bestimmung der Amylase in der gewonnenen Zystenflüssigkeit mit einem Wert von 1094U/L war nicht zielführend. Laut unserer Studie scheint dennoch die Analyse der Zystenflüssigkeit eine sinnvolle Ergänzung zu der reinen Zytologie und EUS Morphologie zu sein, was bereits von anderen Autoren bestätigt wurde (11, 12, 39, 40). Brugge betont, dass in seiner Studie die diagnostische Genauigkeit durch eine zusätzliche CEA-Untersuchung bei zystischen Pankreasläsionen von 59% bei reiner

Zytologie auf 79% angehoben werden konnte (11). Frossard erwähnt außerdem den Vorteil der Amylase in Hinsicht auf die Identifizierung von Pseudozyten (40). Stiff beschrieb in seiner Studie von 2010 eine weitere Untersuchung des gewonnenen Materials auf Mucin (12), wonach diese Untersuchung die Zytologie und CEA Untersuchung noch weiter unterstützen kann. Sedlack hingegen unterstützt diese Aussage nicht. Er kommt zu dem Ergebnis, dass die Kombination von EUS-, Zytopathologie- und carinoembryonalen Antigen-Ergebnissen die Genauigkeit nicht verbessert (38). Insbesondere sieht er keine Steigerung in der Sensitivität. In seiner Studie von 2010 erreicht er eine Sensitivität von 91% anhand der alleinigen Beurteilung morphologischer Kriterien der EUS, wie Wanddicke des Septums (>3mm), Nodularität und Dialatation des Hauptpankreasganges. Der genaue klinische Stellenwert der zytologischen Auswertung nach EUS-FNP, in Kombination mit Untersuchungen auf CEA und Mucin, sollte in prospektiven Studien weiter untersucht werden.

4.2.3 Lymphknoten

Tabelle 12: Ergebnisse verschiedener Autoren für die EUS-FNP von Lymphknoten.

		Anzahl Patienten	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Diagnostische Genauigkeit
Eigene Ergebnisse	thorakal		93,33	100	100	95,24	97,14
	abdominell		78,38	92,31	93,55	75	84,13
	alle		82,69	95,65	95,56	83,02	88,78
Giovanni 1995 (19)	thorakal		81,4	100			83,3
	abdominell		80				80,7
Gress 1997 (20)	thorakal						95
	abdominell						85
Williams 1999 (24)	alles		85	100	100	70	89
Südhoff 2004 (23)	alles		76	100	100	79	87
Fritscher-Ravens 2000 (41)	thorakal		92	100			95
Ribeiro 2001 (42)	alles	38	74	93			81
Chen 2004 (13)	alles	137	98	100	100	98	
Yasuda	alles	104	96	100	100	96	

2006 (16)							
Giovanni 2009 (35)	abdominell	101	92	82	89	87	88
Wallace 2001 (43)	thorakal	277	87	100			
Wildi 2004 (44)	thorakal	124	89	96			

Die endosonografische Feinnadelpunktion ist hilfreich für die Differenzierung einer unklaren Lymphadenopathie, ebenso geeignet aber auch zum N-Staging vorbekannter mediastinaler Tumore wie auch abdominellen Karzinomen. In unserer Studie punktierten wir 112 Lymphknoten thorakal und abdominell. Für die Sensitivität erreichten wir 82,6 %. Andere Studien erreichten Werte zwischen 74 - 98% (13, 16, 19, 20, 23, 24, 35, 41-44). Somit liegt unser Wert im Vergleich im unteren Drittel. Die Spezifität liegt bei anderen Studien zwischen 82 und 100% (13, 16, 19, 20, 23, 24, 35, 41-44). Wir erreichten 95%. Die diagnostische Genauigkeit lag bei unserer Studie bei 88,7%. Bei anderen Studien zwischen 81 - 95% (13, 16, 19, 20, 23, 24, 35, 41-44). Thorakal erreichten wir deutlich bessere Ergebnisse. Auch Studien anderer Autoren ergeben bessere Ergebnisse für Punktionen im thorakalen Bereich.

Ein Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob die EUS-FNP im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden ein geeignetes Routinediagnostikum beim N-Staging ist, um verlässliche Resultate zu erzielen. Boiselle beschrieb schon 1998 die Schwierigkeit der Computertomografie (CT), welche eine schlechte Sensitivität und Spezifität erreicht (45). Vor allem bei Lymphknoten <1cm besteht eine diagnostische Unschärfe (46). Besser schneidet das FDG-PET in der Diagnostik ab, wobei sie jedoch teurer und aufwendiger ist. In einer Studie aus dem Jahr 2006 vergleicht Yasufuku die CT, FDG-PET und die EBUS-TBNA (endobronchial ultrasoundguided transbronchial needle aspiration) in Bezug auf Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit (47). Die Studie befasst sich mit N-Staging und bezieht sich auf thorakale Lymphknoten. Die CT erreichte eine Sensitivität von 76,9%, eine Spezifität 55,3% und eine diagnostische Genauigkeit von 60,8%, wobei auch einige falsch positive Ergebnisse geliefert wurden. Im Gegensatz hierzu ermittelte die FDG-PET weniger falsch positive Ergebnisse. Die Sensitivität liegt bei 80,0%, die

Spezifität bei 70,0% und die diagnostische Genauigkeit bei 72,5%. Laut Yasufuku sind, trotz der besseren Raten gegenüber der CT, die Probleme immer noch die falsch positiven Ergebnisse. Aufgrund von entzündlichen Reaktionen in den Lymphknoten, kann sich Kontrastmittel ansammeln, sodass die Lymphknoten im Staging als fälschlicherweise maligne erscheinen. Deshalb muss für die Entscheidung für oder gegen eine Operation ohnehin stets eine Gewebeprobe entnommen werden, was die Grenzen nicht-invasiver Diagnostik offenbart und die Notwendigkeit nach einer effizienten und kostengünstigeren Alternative aufzeigt. Nach Yasufuku ist die EBUS-TBNA eine solche Alternative. In seiner Studie gibt es bei dieser Methode keine falsch positiven Befunde, die Spezifität lag bei 100%. Die Sensitivität lag bei 92,3%, die diagnostische Genauigkeit bei 98,0%. Vergleichbar zu den Ergebnissen zu EBUS-TBNA sind die Ergebnisse der EUS-FNP. Wir erreichten mittels der transösophagealen Ultraschallfeinnadelpunktion im thorakalen Bereich generell eine Sensitivität von 93,3%. Auch in unserer Studie gab es keine falsch positiven Befunde, die diagnostische Genauigkeit liegt bei 97,14%. Hierbei besteht kein Unterschied zwischen den Indikationen N-Staging und Differenzierung bei Lymphadenopathie. Auch Fritscher-Ravens erreichte bei der Identifizierung maligner thorakaler Lymphknoten eine Sensitivität von 97%, eine Spezifität 100% und eine diagnostische Genauigkeit 98% (41).

Bei der Differenzierung einer unklaren Lymphadenopathie erreichten wir eine Spezifität von 100% in Bezug auf benigne Lymphknoten, es konnten also alle benignen Lymphknoten identifiziert werden. Die Sensitivität betrug 33,33% und diagnostische Genauigkeit 77,78%. Andere Studien erreichten eine Spezifität von 93% – 100%, eine Sensitivität von 74% - 89% und eine diagnostische Genauigkeit von 81-94% (41, 42, 44). Zum Einsatz kommt die EUS-FNP dabei vor allem im thorakalen Bereich. Ursache für Lymphadenopathie sind dabei, wie auch in unserer Studie, infektiöse oder systemische Lungenerkrankungen, wie beispielsweise Tuberkulose und Sarkoidose. Annema beschrieb 2005 den Vorteil der EUS-FNP gegenüber der Bronchoskopie und Mediastinoskopie. Die Mediastinoskopie hat eine vergleichsweise höhere Komplikationsrate (48). Vor allem bei subkarinalen und periösophagealen Lymphknoten ist der Zugang

mit der EUS-FNP leichter und die diagnostische Ausbeute höher (13, 42, 48, 49).

4.3 Materialausbeute

Tabelle 13: Übersicht vergleichbare Studien

	Punktierte Zielstruktur	Materialausbeute	Nadeltyp mit der höchsten Materialausbeute
Eigene Ergebnisse			
	Sämtliche Strukturen	94,7%	22G
	Pankreas solide	93,0%	25G
	Lymphknoten	96,3%	22G
Südhoff 2004 (23)	Sämtliche Strukturen	94,4%	
Möller 2009 (29)	Pankreas solide	92,7%	
Annema 2005 (48)	Lymphknoten	94,0%	
Imazu 2009 (50)	Sämtliche Strukturen		22G
Sakamoto 2009 (51)	Pankreas solide	91,7%	25G
Siddiqui 2009 (52)	Pankreas solide	91,6%	25G
Yasuda 2006 (16)	Lymphknoten	100%	19G
Fritscher-Ravens 2000 (41)	Lymphknoten	98%	22G

Unsere Ergebnisse sind hier vergleichbar denen anderer Studien (s. Tabelle 13). Wir erreichten insgesamt eine Ausbeute von 94,7%. Andere Autoren erreichten 61,6%-100% (16, 23, 29, 48, 50-52). Die Materialausbeute hängt von verschiedenen Faktoren ab.

Mit der 22G Nadel erhielten wir mit 96,42%, die höchste Materialausbeute, mit der 25G Nadel erreichten wir 94,39%. An dieser Stelle muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass in unserer Studie die Wahl der Nadel nicht randomisiert erfolgte, sondern im Ermessen des Untersuchers lag. Eine definitive Aussage über den Zusammenhang zwischen Materialausbeute und Nadelgröße kann durch unsere Studie somit nicht formuliert werden.

Imazu punktierte in seiner Studie die gleiche Zielstruktur mit einer 22G Nadel und einer 25G Nadel. Das Ergebnis zeigt eine größere Ausbeute mit der 22G Nadel von 81,4%, im Gegensatz zu 76,7% mit der 25G Nadel. Zurückzuführen ist das Ergebnis seiner Meinung nach auf den größeren Durchmesser der 22G Nadel (50). Die 22G Nadel kommt, wie auch bei unserer Studie vor allem bei der Punktion von Lymphknoten zum Einsatz. Wir erreichten eine

Materialausbeute von 96,4% bei der Punktion von Lymphknoten allgemein, eine Ausbeute von 100% bei thorakalen Lymphknoten und 94,3% bei abdominellen Lymphknoten, was in unserer Studie der maximalen Materialausbeute entspricht. Vergleicht man die Ergebnisse mit anderen Studien zeigen sich übereinstimmende Ergebnisse 91,6% - 92,7%(16, 41, 48).

Bei Punktionen von soliden Anteilen des Pankreas erreichten wir nur eine Materialausbeute von 93%. Damit ist unser Resultat vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien, welche zwischen 91,6% und 92,7% lagen (29, 51, 52). Lee und Kollegen merken an, dass die Größe der Nadel durch die Anatomie der Zielstruktur begrenzt ist, wie beispielsweise bei der Punktion des Pankreaskopfes (53). Ein Problem dabei bleibt, dass aufgrund der Lage des Endoskops im Duodenum und aufgrund der Abwinkelung der Endoskopspitze oftmals nur sehr dünne Nadeln vorgeschoben werden können.

Fraglich bleibt, ob die Anwesenheit eines Zytopathologen hilfreich ist, die diagnostische Ausbeute zu steigern.

Dieses Problem werden insbesondere kleinere Kliniken haben, was jedoch nicht zu schlechteren Ergebnissen der EUS-FNP führen muss.

Einige Studien berichten, dass die Anwesenheit eines Zytopathologen die diagnostische verwertbare Ausbeute steigert (36, 37, 54-56). Nasuti ist der Ansicht, dass nur ein Zytopathologe vor Ort beurteilen kann, ob genügend Material zur Auswertung gewonnen wurde. Außerdem kann er sich gleichzeitig vor Ort ein klinisches Gesamtbild machen (56). Garcia betont in seiner Studie, dass bei Anwesenheit eines Zytopathologen die Nadelpassagen reduziert werden können, die Anzahl unzureichender Proben niedriger ist und dadurch auch eine höhere diagnostische Gesamtgenauigkeit erreicht werden kann (55).

Die Ergebnisse der Materialausbeute in unserer Studie zeigen unseres Erachtens aber, dass kein Zytologen vor Ort notwendig ist, wenn die Untersucher über genügend Erfahrung und Routine verfügen. Eine Lösung für den klinischen Alltag könnte also sein, dass man die Untersucher im Bereich der Zytologie schult, sodass eine Interpretation vor Ort von den Untersuchern selbst erfolgen kann. In einer Studie von 2013 untersuchte Hayashi die Auswirkungen einer Ausbildung für zytologische Interpretation für die

Untersucher. Nach der Ausbildung konnten die Nadelpassagen reduziert werden und die diagnostische Genauigkeit stieg von 69,2% auf 91,8% (57). Eine derartige Schulung scheint also ein gutes Mittel zu sein, um die Zuverlässigkeit der EUS-FNP im klinischen Alltag zu verbessern.

4.4 Komplikationen

Die EUS-FNP gilt als sichere minimal-invasive Untersuchung mit einer geringen Komplikationsrate. Eine aktuelle Zusammenfassung verschiedener Studien mit insgesamt 10941 erfassten Patienten gab die Komplikationsrate nach EUS-FNP mit 0,98% an. Dabei gingen retrospektive, wie auch prospektive Studien in die Bewertung ein. Zu den häufigsten Komplikationen gehören Schmerzen, Pankreatitiden und Blutungen (58).

Tabelle 14: Übersicht Komplikationsraten verschiedener Studien

LK=Lymphknoten

	Zielstruktur	Komplikationsrate		Anzahl Patienten
		Prospektive Studie	Retrospektive Studie	
Eigene Ergebnisse	Sämtliche Strukturen		3,78%	264 Punktionen/ 205 Patienten
	Pankreas solide		4,2%	
	Pankreas zystisch		10%	
	LK		3,6%	
Affi 2001(60)	Pankreas		1,3% Blutung	227
O'Toole (61)	Pankreas		1,6%	322
Eloubeidi 2004 (62)	Pankreas solide	0,64% Pankreatitis	0,26% Pankreatitis	
Südhoff 2004 (23)	Pankreas solide		“12% der Patienten klagten nach dem Aufwachen über leichte Schwindelgefühle, Kreislaufprobleme oder leichte Kopfschmerzen, die auf die Prämedikation zurückzuführen waren”	
Eloubeidi 2006 (63)	Pankreas solide		2,54%	355
Al-Haddad 2008 (64)	Sämtliche Strukturen	1,4%		438
Jenssen 2008 (65)	Sämtliche Strukturen		0,29%	13223

				Punktionen
Buscarini 2006 (66)	Sämtliche Strukturen		0,88%	787 Punktionen
Carrara 2010 (67)	Pankreas		0,96 % Blutung 0,19% Pankreatitis 0,09% Duodenalperforation	1034 Punktionen
Wang 2011 (59)	Pankreas und andere abdominelle Strukturen, aber keine LK	1,72%	0,64%	10941
	Pankreas			
	Mediastinum			
	Aszites			
Ribeiro 2001 (42)	LK		2,6% nur leichte Komplikationen	38
Annema 2005 (48)	LK		0%	
Wildi 2004 (44)	LK		0%	124
Yasuda 2006 (16)	LK		1% Schmerzen	104
Giovannini 2009 (35)	LK		0%	101
Williams 1999 (24)	Sämtliche Strukturen		0,3% Sepsis	327
Frank Gress 1997 (20)	Sämtliche Strukturen		2% Blutung, Pankreatitis nach Punktion Pankreas	208
Chen 2004 (13)	LK		0%	137

Die Komplikationsrate in unserer retrospektiven Arbeit lag bei 3,78%.

Vergleichbare retrospektive Studien lagen bei 0% – 2,6% (13, 16, 20, 23, 24, 35, 42, 44, 48, 59-61, 63, 65-67). Bei prospektiven Studien lag die Komplikationsrate zwischen 0,64% - 1,72% (59, 62, 64). Somit schneiden wir in unserer Studie schlechter ab. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass wir sehr viele leichte Komplikationen, wie Schmerzen und kleinere Blutungen, s. Tabelle 7, notierten. Insgesamt kommen wir bei den leichten Komplikationen auf 2,65%. Wie bereits in Kapitel 3.6 erwähnt, gab es nur drei schwere Komplikationen. Zum einen eine Mediastinitis, nach Punktion eines thorakalen Lymphknotens, eine Pankreatitis nach Punktion eines parapankreatischen Lymphknoten und eine Teilatektase nach Punktion eines thorakalen Lymphknotens. Betrachtet man nur diese schweren Komplikationen errechnet sich eine Komplikationsrate von 1,13%, was wiederum vergleichbar mit den genannten Studien ist. Beachtet werden sollte außerdem, dass manche Studien keine leichten Komplikationen mit einbeziehen. In der Studie von Carrara aus dem Jahr 2010

wurden beispielsweise keine Schmerzen berücksichtigt (67). Chen gibt eine Komplikationsrate von 0% an, dennoch führt er auf, dass doch 3,7% der Patienten Schmerzen nach der EUS-FNP gehabt haben (13). Ergebnisse multizentrischer Studien mit einer großen Anzahl an Patienten zeigen dennoch niedrige Komplikationsraten unter Einbeziehung leichter Komplikationen. Jenssen veröffentlichte in einer deutschen Studie aus dem Jahr 2008 Ergebnisse mit einer Komplikationsrate von 0,29%, wovon 0,17% schwere Komplikationen und 0,11% leichte Komplikationen, wie Schmerzen und leichte Blutungen waren (65). In einer Zusammenfassung von pro- und retrospektiven Studien berechnet Wang eine Komplikationsrate von 0,98%. Dabei wurden auch leichte Komplikationen wie Schmerzen miteingeschlossen, welche mit 34% den größten Anteil der aufgeführten Komplikationen ausmachen (59). Die genannten niedrigen Komplikationsraten und der aus unserer Studie hervorgegangenen niedrigen Rate an schweren Komplikationen zeigen, dass die EUS-FNP ein risikoarmes Untersuchungsinstrument ist. Die häufigsten Komplikationen, sowohl in der Literatur, als auch in unserer Studie waren Schmerzen, kleine Blutungen und Pankreatitiden. In der bereits genannten Studie von Wang 2011 kommen Schmerzen mit einer relativen Häufigkeit von 34% vor (s. Abbildung 16).

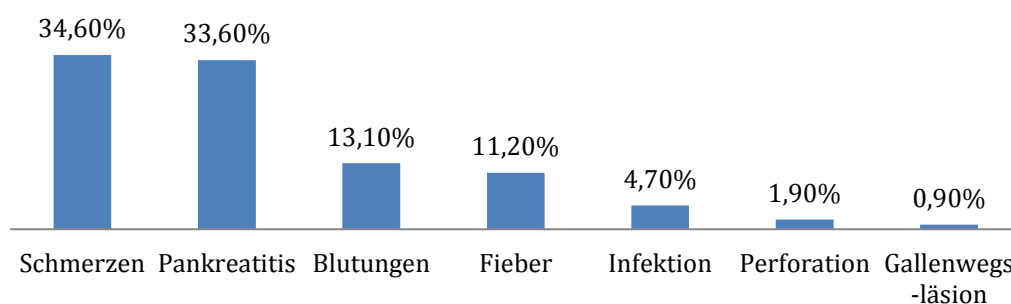


Abbildung 16: Bekannte Komplikationen der EUS-FNP der 10941 erfasste Patienten in prozentualer Angabe, Studie Wang 2011 (59)

An allen beobachteten Komplikationen treten Schmerzen also mit einer Häufigkeit von 34 % auf. Es folgen Pankreatitiden mit 33,6%, dann Blutungen mit 13,10%, Fieber mit 11,20% und Infektionen mit 4,70% am häufigsten vor (59). Anderen Studien dokumentieren Blutungen als häufigere Komplikation. Beispielsweise traten in einer Studie von Carrara ausschließlich nach

Pankreaspunktionen selbstlimitierende Blutungen mit einer Gesamthäufigkeit von nur 0,96% auf. Nur in 0,19% kam es zu Pankreatitiden (67). Diese Ergebnisse decken sich mit unserer Studie. Als häufigste Komplikation (insgesamt 5) traten Blutungen auf, wovon drei ohne Hämoglobinabfall, eine mit asymptomatischem Abfall und eine mit transfundierpflichtigem Abfall dokumentiert wurden. In den meisten in der Literatur beschriebenen Fällen handelt sich um kleinere Blutungen, welche selbstlimitierend sind und keine weiteren Konsequenzen nach sich ziehen (60, 65, 67). Dieser Punkt ist hervorzuheben, denn er zeichnet die EUS-FNP als sicheres Diagnostikum aus. Entscheidend ist zudem die Frage, ob gerinnungshemmende Medikamente und Komorbiditäten das Blutungsrisiko erhöhen. In unserer Studie nahmen 52 Patienten gerinnungshemmende Medikamente ein, wobei ASS mit einer Patientenzahl von 40 das häufigste Präparat war. Bei lediglich 4 Patienten aus dieser Gruppe traten Komplikationen auf, wobei nur in einem Fall eine Blutung entstand. Diese Ergebnisse decken sich ebenfalls mit den Angaben aus der Literatur, denn auch in anderen Studien konnte kein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten mit blutverdünnender Medikation nachgewiesen werden. In der Studie von Siddiqui erhielten die Patienten Marcumar, Heparin, NSAIDs, Aspirin und Clopidogrel, in der Studie von Vu Heparin, Aspirin und NSAIDs (52, 68).

Als weiterer möglicher Einflussparameter wurden die Komorbiditäten der Patienten berücksichtigt. 110 Patienten wiesen mindestens eine Komorbidität auf, wobei arterielle Hypertonie bei 79 Patienten am häufigsten vorkam (s. Kapitel 3.1.2). Bei 6 von den 10 Komplikationen wiesen die Patienten eine oder mehrere Komorbiditäten auf. Eine arterielle Hypertonie wurde bei 4 Komplikationen registriert, wobei sich aber kein Zusammenhang zwischen Hypertonie und Komplikation ableiten lässt. Hierfür spricht auch, dass die beschriebenen Komplikationen unterschiedlicher Natur waren. Es handelte sich hierbei zweimal um leichte Blutungen, einmal um eine Teilatektase und einmal um Schmerzen. Auch bei der KHK als zweithäufigste Komorbidität traten unterschiedliche Komplikationen auf. In einer Studie von O'Toole wurde bei Patienten mit arterieller Hypertonie keine erhöhte Rate an Komplikationen

beobachtet und das Blutungsrisiko an der Punktionsstelle war nicht größer als bei Patienten ohne arterielle Hypertonie (61). Die Komplikationen nach EUS-FNA scheinen also unabhängig von den beschriebenen Komorbiditäten zu sein. Als weiterer Einflussfaktor wurde der Nadeltyp untersucht. Bei 107 Punktionen mit der 25G Nadel kam es zu 5 Komplikationen, darunter 4 Blutungen. Unter der Verwendung der 22G Nadel bei insgesamt 112 Punktionen kam es zu 2 Komplikationen, darunter eine Pankreatitis (s. Kapitel 3.6.1.2).

Wie bereits erwähnt erfolgte in unserer Studie die Nadelwahl aber nicht randomisiert, weshalb der Bezug Nadelgröße und Komplikationsrate nur eingeschränkt zu werten ist.

Es gibt nur wenige Daten, die den Bezug von Nadeltyp und Komplikationsrate untersuchen. Ein signifikanter Unterschied zwischen der 22G und 25G Nadel konnte nicht belegt werden (61, 67). Daher sind die in unserer Studie notierten 4 von 5 Blutungen unter Verwendung der 25G Nadel eher als Zufall zu deuten. Als letzten Einflussparameter untersuchten wir den Zusammenhang zwischen Zielorgan und Komplikationsrate. Die Pankreatitis stellt eine Komplikation nach Punktion des Pankreas und peripankreatischer Lymphknoten dar. In großen multizentrischen retrospektiven Studien wird die Rate mit 0,19%-1,2%, bei rein prospektiven Studien mit 0,64% angegeben (59, 61-63, 67). In unserer Studie trat nur in einem Fall nach Punktion eines peripankreatischen Lymphknotens eine Pankreatitis auf. Wir verzeichneten zwar eine Komplikationsrate von 4,2% nach Punktion solider Pankreastumore und eine Komplikationsrate von 10% bei zystischen Tumoren, wobei es sich aber nicht um eine Pankreatitis handelte. Auch andere kleine Studien verzeichneten keine Pankreatitis nach Punktionen des Pankreas (52, 64).

Im Allgemeinen treten nach Punktionen von zystischen Anteilen des Pankreas mehr Komplikationen auf, was sich in unserer Studie bestätigt (59, 61, 69, 70). Die Komplikationsrate wird von 2,2% bis 6% angegeben. Die Studien unterscheiden sich hinsichtlich der Art der Komplikation. Varadarajulu und Kollegen dokumentierten intrazystische Blutungen und deren Auswirkungen. Eine Pankreatitis trat nicht auf. Affi beobachtete akute extraluminal Blutungen in

Zusammenhang mit EUS-FNP. Nach Punktion von Zysten traten in 4% Blutungen auf, nach Punktion von soliden Anteilen nur in 1,6% (60). In der Studie von Lee und Saltzman traten Blutungen und Pankreatiden auf (69). Polkowski ist hingegen der Meinung, dass vor allem die bei Punktionen von zystischen Pankreasläsionen die Gefahr einer Pankreatitis sehr hoch und deutlich häufiger, als bei Punktionen von soliden Anteilen ist (71). Wir verzeichneten eine Einblutung bei insgesamt 20 zystischen Pankreaspunktionen, jedoch keine Pankreatitis. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Risiken durch die Erfahrung des Untersuchenden und auch durch das Zielorgan beeinflusst werden. Bei zystischen Pankreasläsionen scheint ein erhöhtes Risiko zu bestehen (58). Übung des Untersuchers wirkt sich immer positiv aus.

4.5 Therapeutische Entscheidungsfindung

Die Frage dieser Arbeit war herauszufinden, ob die EUS-FNP hilfreich im Hinblick auf die therapeutische Entscheidungsfindung und den Therapieverlauf ist. Wir haben dargestellt, inwieweit die EUS-FNP die Therapie beeinflusst, also ob die vorherige Verdachtsdiagnose bestätigt oder falsifiziert wird.

Wie Abbildung 13 zeigt, wurde in unserer Studie in 60% der Fälle die klinische Verdachtsdiagnose bestätigt und die konservative Therapie fortgeführt. In weiteren 15% der Fälle wurde der Verdacht ebenfalls bestätigt und es erfolgte eine operative Versorgung. In 5% der Fälle wurde eine vorgesehene Operation nicht durchgeführt. Außerdem wurden kostspielige, teils invasivere Untersuchungsmethoden, wie eine Mediastinoskopie oder strahlenbelastenden Bildgebungsverfahren, vermieden.

In 5% der Fälle konnte eine operative Intervention umgangen werden. Im Vergleich zu anderen Studien fiel die Anzahl nicht durchgeführter Operationen eher niedrig aus. Chang sieht als Vorteil der EUS-FNP vor allem die Vermeidung von chirurgischen Interventionen. In seiner Studie wurden in 27% der Fälle unnötige Operationen vermieden. In 57% der Fälle wurden weitere Tests eingespart (30). In der Studie von Shin 2002 konnte durch die EUS-FNP sogar bei 49% der Patienten eine Operation vermieden werden (72). In einer

Studie über das Rektumkarzinom untersuchte Harewood die Auswirkung von präoperativer EUS-FNP auf die Behandlungsentscheidung. Er kam zu dem Schluss, dass durch die EUS-FNP mehr neoadjuvante Therapien stattfinden, um dann eine bessere Voraussetzung für eine chirurgische Intervention zu haben (73). In Bezug auf die Indikation zeigte sich, dass in 61/76 der Primärtumorsicherungen die Verdachtsdiagnose gesichert wurde. Davon wurde in 47 Fällen ohne weitere Zeitverzögerung eine konservative Therapie angeschlossen. In dieser Studie handelt es sich bei der Primärtumorsicherung in den meisten Fällen um die Sicherung der Diagnose eines primären Pankreaskarzinoms.

Somit ist EUS-FNP im klinischen Alltag ein schnell verfügbares diagnostisches Instrument, welches schnell einen Pankreastumor sichern und histologisch einordnen kann. Auch bei der Sicherung anderer Raumforderungen, wie dem Bronchialkarzinom ist die EUS-FNP wichtig. Larsen untersuchte 2002 die klinische Auswirkung von EUS-FNP bei Patienten mit mediastinalen Raumforderungen mit Verdacht auf ein Bronchialkarzinom. In 49% konnte eine Thorakotomie und bei 68% eine Mediastinoskopie vermieden werden (74). Bei der Diagnostik Lymphadenopathie konnte die klinische Verdachtsdiagnose in 11/14 der Fälle bestätigt werden. In 2 Fällen wurde eine völlig neue Diagnose gestellt. In einem Fall konnte eine Operation vermieden werden. Die EUS-FNP scheint sich also nur positiv auf das klinische Management einer Lymphadenopathie auszuwirken. Hirdes untersuchte 2010 den Einsatz von EUS-FNP bei mediastinaler Lymphadenopathie im Zusammenhang mit der therapeutischen Entscheidungsfindung. Er bestätigte, dass sich die EUS-FNP in 84% positiv auf das klinische Management auswirkt, in 7% negativ und in 9% keinen Einfluss hatte (75). Annema betont erneut, dass dadurch invasivere Methoden wie die Mediastinoskopie vermeiden werden konnten (48). Beim N-Staging zeigt sich, dass sich durch die EUS-FNP die Entscheidung für eine Therapie durch neu gewonnene Ergebnisse doch noch ändern kann. In unserer Studie wurde in 18/31 der Fälle die angedachte Therapie fortgeführt. Bei 7 Patienten änderte sich die Vorgehensweise nach Punktion, davon wurde in 5 Fällen die Entscheidung zugunsten einer operativen Intervention getroffen. In 5

Fällen ergaben sich neue Erkenntnisse, welche aber keinen Einfluss auf die geplante Therapie hatten. Wallace berichtet in seiner Studie über N-Staging beim Bronchialkarziom, dass durch die EUS-FNP in 70% weitere operative Diagnostik vermieden werden konnten (43) .

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es eine Antwort zu geben, auf die Frage, ob die EUS-FNP eine sinnvolle, verlässliche, effektive und komplikationsarme Technik im klinischen Alltag ist. Zusammenfassend lässt sich diese Frage mit Ja beantworten. Die Komplikationsrate ist gering. Bei dieser Studie liegt sie, wie erwähnt, geringfügig höher bei 3,7%. Schwere Komplikationen traten jedoch nur in 1,13% auf. Im Vergleich liegt die Komplikationsrate in anderen Studien zwischen 0% und 2,6% (13, 16, 20, 23, 24, 35, 42, 44, 48, 59-61, 63, 65-67) . Vorteilhaft ist außerdem, dass Komorbiditäten keinen Einfluss auf die Untersuchung haben. Auch eine Vormedikation mit gerinnungshemmenden Medikamenten stellt keine Kontraindikation dar. Sinnvoll und verlässlich ist die EUS-FNP vor allem bei der Primärtumorsicherung des Pankreaskarzinoms. Die Sensitivität liegt in dieser Studie bei 97,06% und die diagnostische Genauigkeit bei 96,39%. Aber auch bei der Lymphknotendiagnostik ist die EUS-FNP bei der Suche nach befallenen malignen Lymphknoten hilfreich. Die diagnostische Genauigkeit liegt hierbei bei 88,7%.

Diese Studie zeigt außerdem, dass die EUS-FNP den klinischen Verlauf effektiv unterstützt und die Therapieentscheidung positiv beeinflusst. Es konnte gezeigt werden, dass in 75% der Fälle die angedachte Therapie abgesichert und durchgeführt wurde. Für zusätzliche invasive Diagnostik oder chirurgische Eingriffe bestand somit keine Notwendigkeit mehr. Aufgrund dieser Ergebnisse konnten die Vorteile der EUS-FNP gegenüber anderen konventionellen Untersuchungsmethoden, wie Computer- oder Magnetresonanztomographie, belegt werden.

Die Indikationen für eine EUS-FNP nehmen stetig zu. Auch in unserer Studie wurden verschiedenste Strukturen wie die Nebenniere, das Mesenterium oder gastrale Strukturen punktiert. Verlässlich ist die Durchführung außerdem im

Hinblick auf auswertbares Material. Es konnte in 94,70% anhand des gewonnenen Materials eine Diagnose gestellt werden, wobei weitere Verbesserungen, beispielsweise durch zytopathologische Schulung der Untersucher, erzielt werden können.

6. Verzeichnisse

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Boxplot Alter der 205 punktierten Patienten.	8
Abbildung 2: Komorbiditäten	8
Abbildung 3: Übersicht punktierter Zielstrukturen.....	10
Abbildung 4: Boxplot Größe aller punktierten Zielstrukturen	10
Abbildung 5: Boxplot, Übersicht Größe von punktierten Strukturen	11
Abbildung 6: Übersicht Nadeltyp	12
Abbildung 7: Indikationen maligner Erkrankungen	13
Abbildung 8: Indikationen benigner Erkrankungen	13
Abbildung 9: Auswertbares Material in Bezug auf punktierte Zielstrukturen....	14
Abbildung 10: Boxplot Größe des auswertbaren Materials	15
Abbildung 11: Übersicht Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und diagnostische Genauigkeit	20
Abbildung 12: Auswertung in Bezug auf Indikation	21
Abbildung 13: Übersicht therapeutische Entscheidungsfindung.....	25
Abbildung 14: Therapeutische Entscheidungsfindung in Bezug auf Indikation	26
Abbildung 15: Therapeutische Entscheidungsfindung in Bezug auf Zielstruktur	27
Abbildung 16: Bekannte Komplikationen der EUS-FNP der 10941 erfasste Patienten in prozentualer Angabe, Studie Wang 2011 (59)	39

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erfasste Parameter dieser Studie	3
Tabelle 2: Größe der punktierten Zielstrukturen	11
Tabelle 3: Übersicht Nadeltyp	12
Tabelle 4: Übersicht untersuchte Marker.....	15
Tabelle 5: Ergebnisse Punktionen von zystischen Pankreasläsionen.	16
Tabelle 6: Übersicht Auswertung EUS-FNP	18
Tabelle 7: Übersicht Komplikationen EUS-FNP	22
Tabelle 8: Therapieverlauf durch Punktionsergebnis und Bestätigung durch Goldstandard.....	24
Tabelle 9: Ergebnisse verschiedener Autoren für die EUS-FNP	28
Tabelle 10: Ergebnisse Verschiedener Autoren für die EUS-FNP solider Pankreastumore.	29
Tabelle 11: Ergebnisse EUS-FNA Pankreas zystisch	31
Tabelle 12: Ergebnisse verschiedener Autoren für die EUS-FNP von Lymphknoten.....	32
Tabelle 13: Übersicht vergleichbare Studien	35
Tabelle 14: Übersicht Komplikationsraten verschiedener Studien.....	37

6.3 Abkürzungsverzeichnis

bzw.	beziehungsweise
CEA	carcinoembryonales Antigen
EpCAM	epithelial cell adhesion molecule
TPA	tissue polypeptid antigen
EPG-2 Antigen	epithelial glycoprotein 2
CD	Clusters of Differentiation
Ca-19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
Ca-72-4-Antigen	Cancer-Antigen 72-4
CA-15-3	Cancer-Antigen 15-3
IgG4- Antigen	Immunglobulin G4 Antigen
BCL-2-Onkoprotein	B-Zell-Lymphom 2 Onkoprotein
EUS	endoscopic ultrasaound
EUS-FNP	endosonografisch gesteuerte Feinnadelpunktion
FNP	Feinnadelpunktion
CT	Computertomografie
MRT	Magnetresonanztomografie
mm	Millimeter
n	Anzahl
TBC	Tuberculose
z.B	Zum Beispiel
SCN	Seröses Zystadenom
MCN	Mucinöses Zystadenom
IPMN	Intraductale-papilläre-mucinöse Neoplasie
SPN	Solide-pseudopapilläre Neoplasie

6.4 Literaturverzeichnis

1. Strohm WD. Ultrasonic tomography by means of an ultrasonic fiberendoscope. *Endoscopy*. 1980;12(5):241.
2. Wiersema M, Hawes R, Tao L-C, Wiersema L, Kopecky K, Rex D, et al. Endoscopic ultrasonography as an adjunct to fine needle aspiration cytology of the upper and lower gastrointestinal tract. *Gastrointestinal endoscopy*. 1992;38(1):35-9.
3. Jenssen C, Gottschalk U, Schachschal G, Dietrich CF. *Kursbuch Endosonografie*: Georg Thieme Verlag; 2013.
4. Deutsches Endosonografieregister. Available from: <http://www.eusdegum.de>. (Zugriff 03.02.2018)
5. Rosch T, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointestinal endoscopy*. 1991;37(3):347-52.
6. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Cummings O, Kopecky K, et al. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. *Gastrointestinal endoscopy*. 1999;50(6):786-91.
7. Schlitter A, Esposito I, Klöppel G. Klassifikation und diagnose zystischer Pankreastumoren. *Visceral Medicine*. 2011;27(3):182-8.
8. Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic neoplasms of the pancreas. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(12):1218-26.
9. Pitman MB, Deshpande V. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of the pancreas: a morphological and multimodal approach to the diagnosis of solid and cystic mass lesions. *Cytopathology*. 2007;18(6):331-47.
10. Genevay M, Mino Kenudson M, Yaeger K, Konstantinidis I, Ferrone C, Thayer S, et al. Cytology adds value to imaging studies for risk assessment of malignancy in pancreatic mucinous cysts. *Annals of surgery*. 2011;254(6):977-83.
11. Brugge W, Lewandrowski K, Lee Lewandrowski E, Centeno B, Szydlo T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1330-6.
12. Morris Stiff G, Lentz G, Chalikonda S, Johnson M, Biscotti C, Stevens T, et al. Pancreatic cyst aspiration analysis for cystic neoplasms: Mucin or carcinoembryonic antigen—Which is better? *Surgery*. 2010;148(4):638-45.

13. Chen V, Eloubeidi M. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration is Superior to Lymph Node Echofeatures: A Prospective Evaluation of Mediastinal and Peri-Intestinal Lymphadenopathy. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(4):628-33.
14. Bhutani M, Hawes R, Hoffman B. 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. *Gastrointestinal endoscopy*. 1997;45(6):474-9.
15. Binmoeller KF, Seifert H, Soehendra N. Endoscopic Ultrasonography-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy of Lymph Nodes. *Endoscopy*. 1994;26(09):780-3.
16. Yasuda I, Tsurumi H, Omar S, Iwashita T, Kojima Y, Yamada T, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for lymphadenopathy of unknown origin. *Endoscopy*. 2006;38(09):919-24.
17. Katz MHG, Mortenson M, Wang H, Hwang R, Tamm E, Staerckel G, et al. Diagnosis and Management of Cystic Neoplasms of the Pancreas: An Evidence-Based Approach. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;207(1):106-20.
18. van der Waaij LA, van Dullemen H, Porte R. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2005;62(3):383-9.
19. Giovannini M, Seitz JF, Monges G, Perrier H, Rabbia I. Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients. *Endoscopy*. 1995;27(2):171-7.
20. Gress F, Hawes R, Savides T, Ikenberry S, Lehman G. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointestinal endoscopy*. 1997;45(3):243-50.
21. Moehler M, Voigt J, Kastor M, Heil M, Sengespeick C, Biesterfeld S, et al. [Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) as primary diagnostic tool for unclear lesions in the upper gastrointestinal tract]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2011;136(7):303-8.
22. Spieler P, Ammann M, Schöneegg R. Fine-needle aspiration cytology. *Der Pathologe*. 2007;28(5):325-33.
23. Südhoff T, Hollerbach S, Wilhelms I, Willert J, Reiser M, Topalidis T, et al. [Clinical utility of EUS-FNA in upper gastrointestinal and mediastinal disease]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2004;129(42):2227-32.

24. Williams DB, Sahai AV, Aabakken L, Penman ID, van Velse A, Webb J, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut*. 1999;44(5):720-6.
25. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF DKeVuDKeV. S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Kurzversion 1.0, 2013 AWMF Registernummer: 032-010OL 2013. Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>. (Zugriff 09.10.2018)
26. Han S-S, Jang J-Y, Kim S-W, Kim W-H, Lee K, Park Y-H. Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer. *Pancreas*. 2006;32(3):271-5.
27. Kuhlmann KFD, de Castro SMM, Wesseling JG, ten Kate FJW, Offerhaus GJA, Busch ORC, et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma. *European journal of cancer*. 2004;40(4):549-58.
28. Müller M, Meyenberger C, Bertschinger P, Schaer R, Marincek B. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology*. 1994;190(3):745-51.
29. Möller K, Papanikolaou I, Toerner T, Delicha E, Sarbia M, Schenck U, et al. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: high yield of 2 passes with combined histologic-cytologic analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009;70(1):60-9.
30. Chang K, Nguyen P, Erickson R, Durbin T, Katz K. The clinical utility of endoscopic ultrasound–guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointestinal endoscopy*. 1997;45(5):387-93.
31. Harewood G, Wiersema M. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(6):1386-91.
32. Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun IA, Jhala D, Chhieng DC, Jhala N, et al. Endoscopic ultrasound–guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30-day complications. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(12):2663-8.
33. Raut CP. Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasound–Guided Fine-Needle Aspiration in Patients With Presumed Pancreatic Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2003;7(1):118-28.
34. Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;75(2):319-31.

35. Giovannini M. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: A multicenter study. *World journal of gastroenterology*. 2009;15(13):1587.
36. Klapman J, Logrono R, Dye C, Waxman I. Clinical impact of on-site cytopathology interpretation on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(6):1289-94.
37. Hikichi T, Irisawa A, Bhutani M, Takagi T, Shibukawa G, Yamamoto G, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid pancreatic masses with rapid on-site cytological evaluation by endosonographers without attendance of cytopathologists. *Journal of Gastroenterology*. 2009;44(4):322-8.
38. Sedlack R, Affi A, Vazquez Sequeiros E, Norton I, Clain J, Wiersema M. Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;56(4):543-7.
39. Cizginer S, Turner B, Bilge AR, Karaca C, Pitman M, Brugge W. Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts. *Pancreas*. 2011;40(7):1024-8.
40. Frossard J, Amouyal P, Amouyal G, Palazzo L, Amaris J, Soldan M, et al. Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(7):1516-24.
41. Fritscher Ravens A, Sriram PVJ, Bobrowski C, Pforte A, Topalidis T, Krause C, et al. Mediastinal lymphadenopathy in patients with or without previous malignancy: EUS-FNA-based differential cytodiagnosis in 153 patients. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(9):2278-84.
42. Ribeiro A, Vazquez Sequeiros E, Wiersema L, Wang K, Clain J, Wiersema M. EUS-guided fine-needle aspiration combined with flow cytometry and immunocytochemistry in the diagnosis of lymphoma. *Gastrointestinal endoscopy*. 2001;53(4):485-91.
43. Wallace M, Silvestri G, Sahai A, Hawes R, Hoffman B, Durkalski V, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung. *The annals of thoracic surgery*. 2001;72(6):1861-7.
44. Wildi SM, Judson MA, Fraig M, Fickling WE, Schmulewitz N, Varadarajulu S, et al. Is endosonography guided fine needle aspiration (EUS-FNA) for sarcoidosis as good as we think? *Thorax*. 2004;59(9):794-9.
45. Boiselle PM, Patz EF, Vining DJ, Weissleder R, Shepard JA, McLoud TC. Imaging of mediastinal lymph nodes: CT, MR, and FDG PET. *Radiographics*. 1998;18(5):1061-9.

46. Gupta N, Graeber G, Bishop H. Comparative Efficacy of Positron Emission Tomography With Fluorodeoxyglucose in Evaluation of Small (<1 cm), Intermediate (1 to 3 cm), and Large (>3 cm) Lymph Node Lesions. *Chest*. 2000;117(3):773-8.
47. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest*. 2006;130(3):710-8.
48. Annema JT, Veselić M, Rabe KF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. *The European respiratory journal*. 2005;25(3):405-9.
49. Larsen S, Vilmann P, Krasnik M, Dirksen A, Clementsen P, Skov B, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy versus mediastinoscopy for analysis of paratracheal and subcarinal lymph nodes in lung cancer staging. *Lung Cancer*. 2005;48(1):85-92.
50. Imazu H, Uchiyama Y, Kakutani H, Ikeda K-I, Sumiyama K, Kaise M, et al. A prospective comparison of EUS-guided FNA using 25-gauge and 22-gauge needles. *Gastroenterology Research and Practice*. 2009;2009:546390-.
51. Sakamoto H, Kitano M, Komaki T, Noda K, Chikugo T, Dote K, et al. 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. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(3):384-90.
52. Siddiqui U, Rossi F, Rosenthal L, Padda M, Murali Dharan V, Aslanian H. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective, randomized trial comparing 22-gauge and 25-gauge needles. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009;70(6):1093-7.
53. Lee J, Stewart J, Ross W, Anandasabapathy S, Xiao L, Staerckel G. Blinded Prospective Comparison of the Performance of 22-Gauge and 25-Gauge Needles in Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration of the Pancreas and Peri-pancreatic Lesions. *Digestive Diseases and Sciences*. 2009;54(10):2274-81.
54. Erickson R, Sayage Rabie L, Avots Avotins A. Clinical Utility of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration. *Acta cytologica*. 1997;41(6):1647-53.
55. Iglesias Garcia J, Dominguez Munoz JE, Abdulkader I, Larino Noia J, Eugenyeva E, Lozano Leon A, et al. Influence of On-Site Cytopathology Evaluation on the Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration (EUS-FNA) of Solid Pancreatic Masses. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(9):1705-10.

56. Nasuti J, Gupta P, Baloch Z. Diagnostic value and cost-effectiveness of on-site evaluation of fine-needle aspiration specimens: Review of 5,688 cases. *Diagnostic cytopathology*. 2002;27(1):1-4.
57. Hayashi T, Ishiwatari H, Yoshida M, Ono M, Sato T, Miyanishi K, et al. Rapid on-site evaluation by endosonographer during endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic solid masses. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28(4):656-63.
58. Jenssen C, Alvarez-Sanchez MV, Napoleon B, Faiss S. Diagnostic endoscopic ultrasonography: assessment of safety and prevention of complications. *World journal of gastroenterology*. 2012;18(34):4659-76.
59. Wang K-X, Ben Q-W, Jin Z-D, Du Y-Q, Zou D-W, Liao Z, et al. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: a systematic review. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011;73(2):283-90.
60. Affi A, Vazquez Sequeiros E, Norton I, Clain J, Wiersema M. Acute extraluminal hemorrhage associated with EUS-guided fine needle aspiration: Frequency and clinical significance. *Gastrointestinal endoscopy*. 2001;53(2):221-5.
61. O'Toole D, Palazzo L, Arotçarena R, Dancour A, Aubert A, Hammel P, et al. Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointestinal endoscopy*. 2001;53(4):470-4.
62. Eloubeidi M, Gress F, Savides T, Wiersema M, Kochman M, Ahmad N, et al. Acute pancreatitis after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a pooled analysis from EUS centers in the United States. *Gastrointestinal endoscopy*. 2004;60(3):385-9.
63. Eloubeidi M, Tamhane A, Varadarajulu S, Wilcox CM. Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006;63(4):622-9.
64. Al Haddad M, Wallace M, Woodward T, Gross S, Hodgens C, Toton R, et al. The safety of fine-needle aspiration guided by endoscopic ultrasound: a prospective study. *Endoscopy*. 2008;40(3):204-8.
65. Jenssen C, Faiss S, Nürnberg D. [Complications of endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided interventions - results of a survey among German centers]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2008;46(10):1177-84.
66. Buscarini E, De Angelis C, Arcidiacono PG, Rocca R, Lupinacci G, Manta R, et al. Multicentre retrospective study on endoscopic ultrasound complications. *Digestive and liver disease*. 2006;38(10):762-7.

67. Carrara S, Arcidiacono P, Mezzi G, Petrone M, Boemo C, Testoni P. Pancreatic Endoscopic Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration: Complication rate and clinical course in a single centre. *Digestive and liver disease*. 2010;42(7):520-3.
68. Vu CKF, Kien-Fong Vu C, Chang F, Doig L, Meenan J. 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. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006;63(6):808-13.
69. Lee LS, Saltzman JR, Bounds BC, Ponerros JM, Brugge WR, Thompson CC. EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic cysts: a retrospective analysis of complications and their predictors. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005;3(3):231-6.
70. Varadarajulu S, Eloubeidi MA. Frequency and significance of acute intracystic hemorrhage during EUS-FNA of cystic lesions of the pancreas. *Gastrointestinal endoscopy*. 2004;60(4):631-5.
71. Polkowski M, Larghi A, Weynand B, Boustière C, Giovannini M, Pujol B, et al. Learning, techniques, and complications of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline. *Endoscopy*. 2012;44(02):190-206.
72. Shin HJC, Lahoti S, Sneige N. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in 179 cases. *Cancer*. 2002;96(3):174-80.
73. Harewood G, Wiersema M, Nelson H, Maccarty R, Olson J, Clain J, et al. A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology*. 2002;123(1):24-32.
74. Larsen SS, Krasnik M, Vilmann P, Jacobsen GK, Pedersen JH, Faurshou P, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management. *Thorax*. 2002;57(2):98-103.
75. Hirdes MMC, Schwartz M, Tytgat KMAJ, Schlösser N, Sie-Go DMDS, Brink M, et al. Performance of EUS-FNA for mediastinal lymphadenopathy: impact on patient management and costs in low-volume EUS centers. *Surgical Endoscopy*. 2010;24(9):2260-7.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Katharinenhospital, Klinik für Innere Medizin Gastroenterologie, Hepatologie Infektiologie und Pneumologie Kriegsbergstr. 60, 70174 Stuttgart unter Betreuung von Dr. W. Bohle und Prof. Dr. Dr. h. c. Wolfram G. Zoller durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht. Die Gewichtung des Eigenanteils kann der Reihenfolge der Autorenschaft entnommen werden. Die weiteren Autoren der Veröffentlichungen sind Dr. W. Bohle und Prof. Dr. W. G. Zoller. Siehe dazu Kapitel 8.

8. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Bohle W, Rittmann M, Zoller WG. Complication after EUS-FNA in daily clinical practice – who is at risk? J Gastrointest Liver Dis 2017;26:S2

Rittmann M, Bohle W, Zoller WG. Diagnostic accuracy of EUS-FNA in daily clinical practice. J Gastrointest Liver Dis 2017;26:S2

9. Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Dr. h.c. Zoller für die Möglichkeit diese Arbeit zu schreiben bedanken.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Dr. Bohle für die Hilfe bei jeglichen Fragen und Aufgaben und ausdauernde Geduld.

Bei der statistischen Auswertung wurde ich durch die freundliche Hilfe von Frau Naumann aus dem Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen unterstützt.

Natürlich möchte ich mich auch bei meinen Eltern und meinen Geschwistern bedanken, die mich in allen Lebenslagen unterstützt habe und mir moralisch immer zur Seite gestanden haben.

Des Weiteren danke ich Adrian Heeger, Albrecht Rittmann und Theresia Sarabhai für das Korrekturlesen.