

**II. Medizinische Klinik und Poliklinik
der
Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar**

(Kommissarischer Direktor:
Univ.-Prof. Dr. Drs. h.c. (Univ. Istanbul / Türkei, UMF Iassy, Univ. Athen)
M. Classen (i.R.))

Gewebediagnostik unklarer Gallengangstenosen

Ein Vergleich von ERCP- und EUS- gestützten Verfahren

Kim Hofrichter

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Th. Rösch
2. Univ.-Prof. (Komm. Direktor) Dr. Drs. h.c. (Univ.
Istanbul / Türkei, UMF Iassy, Univ. Athen)
M. Classen (i.R)

Die Dissertation wurde am 24.05.2002 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.07.2002 angenommen.

1	Einleitung	4
2	Gallengangstenosen	6
2.1	Ursachen von Gallengangstenosen	6
2.1.1	Benigne Ursachen	6
2.1.2	Maligne Ursachen.....	7
2.2	Diagnostik von Gallengangstenosen.....	10
2.2.1	Klinisches Bild.....	10
2.2.2	Laborwerte.....	11
2.2.3	Bildgebende Verfahren	12
2.2.4	ERCP und EUS	14
2.3	Therapie der benignen Gallengangstenosen	17
2.4	Therapie der malignen Gallengangstenosen	18
2.4.1	Operative Therapie	18
2.4.2	Konservative und minimal-invasive Therapie	21
2.5	Hintergrund und Zielsetzung der Studie.....	24
3	Patienten und Methoden	25
3.1	Patienten.....	25
3.2	Methoden.....	27
3.2.1	ERCP (PTC) mit Gewebediagnostik	27
3.2.2	EUS und Feinnadelpunktion	30
3.3	Goldstandard und Gruppeneinteilung	33

3.4	Statistik	34
4	Ergebnisse	35
4.1	Untersuchung und Auswertung.....	35
4.2	Untersuchungsmethoden.....	39
4.2.1	Endoskopische Untersuchungen	39
4.2.2	Andere bildgebende Untersuchungen	40
4.2.3	Laboruntersuchungen.....	41
4.3	Kombination der Untersuchungsmethoden.....	43
4.4	Komplikationen	45
5	Diskussion.....	46
5.1	Anamnese und klinisches Bild der Gallengangstenosen	46
5.2	Bildgebende Verfahren	48
5.3	Endoskopische Untersuchungsverfahren	49
5.3.1	ERCP.....	49
5.3.2	EUS	50
5.3.3	Andere endoskopische Untersuchungsverfahren	51
5.4	Gewebediagnostik	52
5.4.1	Bürstenzytologie	52
5.4.2	Spiralzytologie	53
5.4.3	Biopsie.....	54
5.4.4	Feinnadelpunktion	55

5.4.5	Kombination verschiedener gewebediagnostischer Methoden ...	59
5.5	Therapeutische Konsequenzen der Diagnostik	62
6	Zusammenfassung	63
7	Literaturverzeichnis	65
8	Anlagen	74
8.1	Erfassungsbogen	74
8.2	Fragebogen zum Follow up	81
9	Verzeichnisse	82
9.1	Abbildungsverzeichnis	82
9.2	Diagrammverzeichnis	82
9.3	Tabellenverzeichnis	83
9.4	Abkürzungsverzeichnis	85
	Danksagung	86
	Curriculum vitae	87

1 Einleitung

Bösartige Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas gehören mit einer Inzidenz von maximal 3% in allen Altersgruppen eher zu den selteneren Krebserkrankungen. Vergleicht man jedoch die Mortalitätsraten, so stehen die Karzinome des Pankreas mit ca. 5% an sechster bzw. siebter Stelle (Männer bzw. Frauen) der Todesfälle, bei den Frauen direkt gefolgt von den Karzinomen der Gallenwege. Auch liegen die 5-Jahres-Überlebensraten meist im einstelligen Bereich [Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland 1999; Robert Koch Institut 1999].

Mit Hilfe der modernen Medizin und deren diagnostischen Methoden kann man heutzutage viele maligne Tumoren bereits in Frühstadien diagnostizieren oder mittels Screeninguntersuchungen sogar gezielt danach suchen bevor die Patienten symptomatisch werden.

Im Bereich der Gallengänge und des Pankreas ist man leider noch nicht so weit fortgeschritten. Hier werden Tumore meist erst dann auffällig, wenn sie so gelegen oder bereits so groß sind, dass sie den Galleabfluss behindern und somit Ikterus oder Schmerzen aufgrund des Gallestaus die ersten Beschwerden der Patienten sind. Die Diagnosestellung erfolgt häufig erst in einem Stadium, in dem viele Patienten bereits nicht mehr kurativ zu behandeln sind.

Das Ziel zahlreicher Studien ist die frühzeitige Diagnostik dieser Tumoren, um für eine adäquate Behandlung keine Zeit zu verlieren. Die konventionelle radiologische und sonographische Diagnostik stößt im Bereich der Gallenwege oft an ihre Grenzen. Besonders spezialisiert auf diesen Bereich sind endoskopische Untersuchungsmethoden der Gallengänge und der umgebenden Organe: die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP), die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) und die Endosonographie (EUS). Für die pathologische Differenzierung können während dieser Untersuchungen verschiedene Methoden zur Gewebegewinnung eingesetzt werden.

Vor allem der endosonographische Ultraschall wird für Läsionen im Bereich des Pankreas als herausragende Methode zur Darstellung auch kleiner Raumforderungen erwähnt. Er besitzt gegenüber dem transkutanen Ultraschall den Vorteil, dass es nur selten zu Luft- oder Flüssigkeitsüberlagerungen kommt und das Pankreas vom Duodenum und dem Magen aus gut einsehbar ist. Jedoch war er meist nicht in der Lage eine Aussage hinsichtlich der Benignität oder Malignität eines Befundes zu treffen [Kelsey und Warshaw 1993]. Dieser Nachteil konnte in den letzten Jahren durch Einführung neuer Geräte mit der Möglichkeit der endosonographischen Feinnadelpunktion auch im Bereich der Gallenwege und Umgebung gemindert werden [Giovannini et al. 1995; Fritscher-Ravens et al. 2001].

In jüngster Zeit gewann auch die Magnetresonanz- Cholangiopankreatographie als weiteres spezialisiertes Verfahren für die Gallen- und Pankreaswege zunehmend an Bedeutung. Als nicht-invasives Verfahren stellt sie für den Patienten eine einfache Untersuchung mit praktisch fehlender Komplikationsrate dar (ausgenommen Patienten mit MRT-typischen Kontraindikationen wie Klaustrophobie oder Metallimplantate). Bei der Diagnostik unklarer Stenosen besteht jedoch keine Möglichkeit der Gewinnung von Gewebe für eine pathologische Differenzierung. Da die alleinige Bildgebung jedoch oft nicht für eine Therapieentscheidung ausreicht, kann auf die Gewebediagnostik nicht generell verzichtet werden.

Die vorliegende prospektive Studie vergleicht die etablierten Verfahren zur Gewebediagnostik im Rahmen der ERCP mit einer neuen Methode zur Zytologiegewinnung, der Frimberger-Spirale, sowie der endosonographischen Feinnadelpunktion in systematischer Weise. Die eingeschlossenen Patienten wurden jeweils mit allen Verfahren untersucht, um einen direkten Vergleich zu ermöglichen.

2 Gallengangstenosen

2.1 Ursachen von Gallengangstenosen

2.1.1 Benigne Ursachen

Mit Abstand an erster Stelle der gutartigen Ursachen für Gallengangstrikturen stehen die postoperativen Verletzungen der Gallenwege nach Cholezystektomien, biliodigestiven Anastomosen oder bilio-biliären Anastomosen nach Lebertransplantationen [Born et al. 1999]. Weitere häufige Gründe sind entzündlich bedingte Stenosen durch chronische Läsionen durch Gallensteine, akute und chronische Pankreatitis, wiederholte Cholangitiden oder andere Infektionen (bakteriell, viral, parasitär) sowie mechanische Reizung durch eine eingelegte T-Drainage [Hochberger 2000b; Kurzawinski et al. 1993a]. Auch kann eine vorangegangene Strahlentherapie zu narbigen Veränderungen in diesem Bereich führen, die möglicherweise erst nach längerer Zeit symptomatisch werden.

Zu den selteneren Ursachen gehört die mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, besonders der Colitis ulcerosa assoziierte primär sklerosierende Cholangitis, die in der Regel jedoch nicht nur in den extrahepatischen Gallenwegen, sondern auch intrahepatisch zu Strikturen im Wechsel mit normalen und dilatierten Gallengängen führt und in der ERCP meist das charakteristische Bild der perlschnurartigen Gallenwege bietet [Fleig 1998].

Benigne Tumoren der Gallenwege und des Pankreas stellen eine solche Seltenheit dar, dass sie in der Literatur meist nur als Einzelfälle beschrieben sind [Dagradi 1986; Hess 1986]. In der pathologischen Differenzierung finden sich im Gallengang Adenome oder Adenomyome, im Pankreas Zystadenome in einer Häufigkeit von maximal 1% [Denk 1997; Kloeppe und Heitz 1997].

2.1.2 Maligne Ursachen

Gallenwegskarzinome

Die malignen Tumoren der Gallenwege sind in über 90% Adenokarzinome. Sie werden nach ihrer Lokalisation in hiläre oder auch Klatskin-Tumore im oberen Gallengangsdrittel, zentrale im mittleren Drittel und distale Gallengangskarzinome im unteren Drittel der extrahepatischen Gallenwege unterteilt.

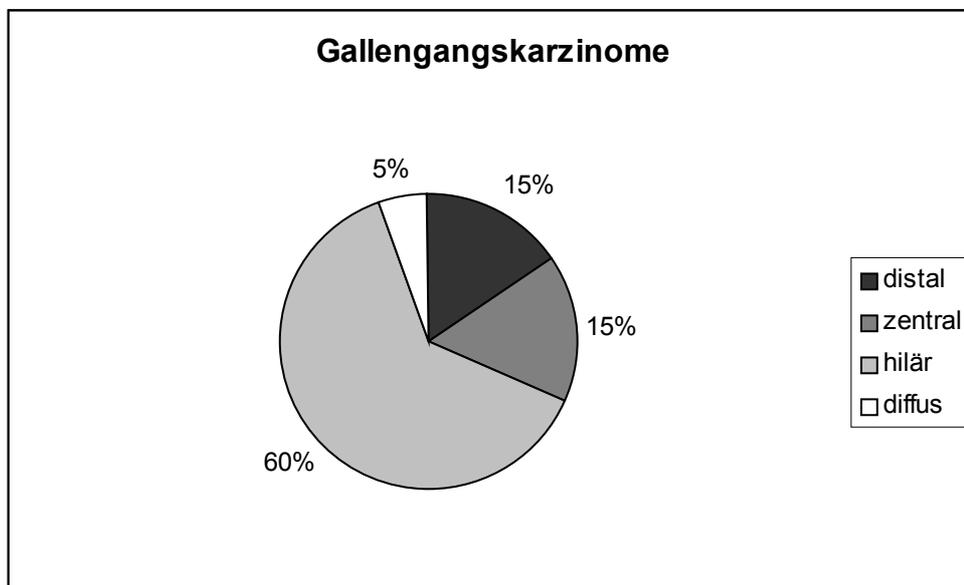


Diagramm 1: Lokalisation der Karzinome in den Gallenwegen [nach Graeven et al. 2000]

In der Ätiologie wird vor allem das Gallensteinleiden mit chronischer Reizung des Gallengangepithels als eine Ursache für die Entstehung dieser Karzinome genannt. Dies erklärt auch, warum Frauen mit einer Erkrankungsrate von 3% etwas häufiger betroffen sind als Männer, bei denen Gallenwegskarzinome nur in 1% der bösartigen Neuerkrankungen gefunden werden [Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland 1999]. Weitere Grunderkrankungen können parasitäre Infektionen der Gallenwege mit Trematoden sein, wie sie in Asien gehäuft auftreten. Ein Zusammenhang

besteht auch mit der primär sklerosierenden Cholangitis. Hier konnte durch die Untersuchung von Operationspräparaten oder Autopsien erkrankter Patienten nachgewiesen werden, dass sich in bis zu 40% vorher nicht bekannte Karzinome der Gallenwege finden.

Exogene Einflüsse auf die Entstehung von Cholangiokarzinomen beinhalten chemische Karzinogene wie die in der Nahrung enthaltenen Nitrosamine, aber auch das heute nicht mehr verwendete Kontrastmittel Thoriumdioxid (Thorotrast ®), welches eine lange Latenzzeit bis zur Entstehung der Karzinome aufweist [Graeven et al. 2000b].

Pankreaskarzinome

Während die Cholangiokarzinome Strikturen der Gallenwege durch Gewebsvermehrung direkt vor Ort verursachen, kommt es bei den Pankreaskarzinomen zu einer Kompression von außen und erst in späten Stadien zu einer Infiltration, wodurch aber in beiden Fällen der Galleabfluss behindert wird. Bei den malignen Pankreastumoren finden sich histologisch ebenfalls Adenokarzinome in bis zu 90%. Das Alter für die meisten Neuerkrankungen liegt zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr, wobei Männer und Frauen mit gleicher Häufigkeit erkranken. Mehr als zwei Drittel der Karzinome liegen im Pankreaskopf, wodurch der Zusammenhang mit den Gallengangstenosen als Symptomatik deutlich wird [Graeven et al. 2000a].

Als Risikofaktoren für die Erkrankung an einem Pankreaskarzinom steht an erster Stelle die genetische Disposition. Bei Verwandten ersten und zweiten Grades mit einem Erkrankungsalter von unter 60 Jahren verdoppelt sich die Wahrscheinlichkeit der Entstehung. Dies gilt auch bei Auftreten von familiären Pankreatitiden, Brustkrebs oder kolorektalen Tumoren in der Verwandtschaft. Durch Rauchen wird das Erkrankungsrisiko ebenfalls auf etwa das Zweifache erhöht [Brand 2001]. Einzelne Studien fanden bei Kombination beider Faktoren, der genetischen Veranlagung und dem Nikotinabusus, eine bis zu achtfache Erhöhung des relativen Risikos gegenüber der Normalbevölkerung [Schenk et

al. 2001]. Der Zusammenhang zwischen Ernährungsgewohnheiten und der Entstehung des Pankreaskarzinoms wird noch sehr unterschiedlich diskutiert. Während manche Autoren den hohen Fleisch- und Fettkonsum sowie einen ausgeprägten Kaffeegenuss als Risikofaktoren ansehen, brachte der Vergleich mehrerer Studien uneinheitliche Ergebnisse [Graeven et al. 2000a; Koelbel und Singer 2000].

2.2 Diagnostik von Gallengangstenosen

2.2.1 Klinisches Bild

Das klinische Leitsymptom von Patienten mit Gallengangstrikturen ist der cholestatische Ikterus. Dieser ist sowohl bei benignen als auch bei malignen Erkrankungen zu finden. Durch die Verlegung des extrahepatischen Galleabflusses kommt es zu einem Rückstau der Galle in die Leber, was eine vermehrte Ausscheidung von konjugiertem Bilirubin über die Niere und eine verminderte Ausscheidung über den Darm zur Folge hat. Die Patienten berichten charakteristischerweise von dunkelgefärbtem Urin und hellem Stuhlgang. Die vermehrte Ablagerung des konjugierten Bilirubins in der Haut führt außerdem zu Juckreiz, der an zweiter Stelle der Beschwerden steht. Des Weiteren beherrschen uncharakteristische Symptome wie abdominelle Beschwerden, Schmerzen, Übelkeit und Fieber das klinische Bild [Moradpour et al. 2000]. Unklare Rückenschmerzen beispielsweise führen manche Patienten mit nicht diagnostizierten Pankreaskarzinomen primär zur orthopädischen Diagnostik und Therapie [Beger und Widmaier 2000]. Rezidivierende Fieberschübe sind ein eher selten vorkommender Hinweis auf wiederholte Infektionen der Gallenwege und des Pankreas, welche mit der Striktur einhergehen.

Handelt es sich bei der Ursache um eine maligne Erkrankung, so findet sich bei den meisten Patienten ein Gewichtsverlust innerhalb kurzer Zeit. Das typische Bild eines schmerzlosen Ikterus bieten nur etwa ein Drittel [Beger und Widmaier 2000]. Bei entsprechender Lokalisation eines Gallengang- oder Pankreaskopfkarcinoms distal des Ductus cysticus kann es zu einer prallgefüllten, aber schmerzlosen Gallenblase kommen, dem Courvoisier-Zeichen. In fortgeschrittenen Stadien und bei Metastasierung tritt vor allem bei Pankreaskarzinomen ein Aszites in Folge einer Peritonealkarzinose auf. Das Cholangiokarzinom führt nur selten zu Fernmetastasen, es infiltriert bevorzugt lokal und metastasiert in Lymphknoten. Ungeklärte paraneoplastische Symptome wie Thrombosen oder Thrombophlebitiden können ebenfalls

Hinweis auf ein malignes Geschehen im Bereich des Pankreas sein [Graeven et al. 2000 a & b; Knyrim 1998].

2.2.2 Laborwerte

Die laborchemische Diagnostik der Gallengangstrikturen ist in erster Linie die Diagnostik der Cholestase. Das Hauptaugenmerk liegt hierbei auf der Bestimmung des Bilirubin. Zur Abgrenzung gegenüber anderen Differentialdiagnosen empfiehlt sich die Bestimmung des konjugierten und unkonjugierten Bilirubin im Blut. Bei länger bestehendem Ikterus, der mit Leberschädigung einhergeht, kann es zu pathologischen Gerinnungswerten aufgrund einer gestörten Syntheseleistung der Gerinnungsfaktoren und einer verminderten Resorption von Vitamin K kommen [Koenig 2000]. Weitere Anzeichen sind eine erhöhte Alkalische Phosphatase und Gammaglutamyltransferase.

Bei ausgedehntem Karzinombefall des Pankreas kommt es zu einer exokrinen Insuffizienz mit verminderter Produktion von Pankreasenzymen. Dies zeigt sich jedoch eher klinisch als laborchemisch in einer Maldigestion und voluminösen Fettstühlen [Graeven et al. 2000a]. Bei zusätzlichen Laboruntersuchungen von Blut und Stuhl kann es aber auch laborschemisch nachgewiesen werden.

Tumormarker spielen in der Primärdiagnostik eher eine untergeordnete Rolle. Während für das Cholangiokarzinom keine Marker zur Verfügung stehen, besteht beim Pankreaskarzinom die Möglichkeit nach dem Antigen CA 19-9 zu untersuchen. Problematisch ist dies aber bei der Differenzierung gegenüber Patienten mit chronischer Pankreatitis, die ebenfalls erhöhte Werte haben können. Wegen der geringen Sensitivität des Markers kann er nicht als Screeningmethode oder zum Ausschluss eines Karzinoms eingesetzt werden. Selbst seine Bedeutung in der Rezidiverkennung nach Resektionen ist nicht gesichert [Graeven et al. 2000a].

2.2.3 Bildgebende Verfahren

Transabdominaler Ultraschall

Bei Vorliegen einer Gallengangstenose und dem klinischen Verdacht auf eine Raumforderung im Pankreas oder Gallengang ist der transabdominale Ultraschall ein bildgebendes Verfahren, das als erste diagnostische Methode eingesetzt werden kann. Mit Hilfe dieser nicht-invasiven Technik kann der Patient ohne großen Aufwand untersucht werden. Der Ultraschall ermöglicht die Differentialdiagnose von Gallensteinen als häufigste Ursache der Gallengangstrikturen [Pasanen et al. 1993]. Ebenso kann die Cholestase selbst mit dilatierten extrahepatischen Gängen oder dem Doppelflintenphänomen bei Stauung der intrahepatischen Gallenwege nachgewiesen werden. Der Nachweis einer Wandverdickung der Gallengänge ist prinzipiell möglich, aber erst in einem fortgeschrittenen Stadium deutlich erkennbar.

Bei der Beurteilung des Pankreas ist die transabdominale Sonographie häufig durch überlagernde, Luft enthaltende Darmschlingen in ihrer Aussagekraft limitiert, hat aber dennoch eine berichtete Sensitivität von 60% bei malignen Raumforderungen [Pasanen et al. 1993].

Für das Staging von Pankreas- oder Gallengangkarzinomen ist die Sonographie nur teilweise geeignet. Nur selten ist die Diagnose der vaskulären Infiltration zu stellen, das Vorliegen von Lebermetastasen hingegen kann gut dokumentiert werden [Tamm und Charnsangavej 2001].

Eine Erweiterung der Untersuchungstechnik ist die sonographische Feinnadelpunktion vor allem von Pankreas- und Leberläsionen. Diese wird perkutan während normaler Ultraschall-Untersuchungen durchgeführt, um präoperativ eine möglichst genaue Diagnose der verdächtigen Raumforderung festlegen zu können. Ein Vergleich zu intraoperativen Punktionen unter Sicht erbrachte hier keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Methoden und zeigte eine Sensitivität von 76% für die perkutane Punktion [Athlin et al. 1990]. Bei resektablen Tumoren ist die perkutane Punktion jedoch umstritten,

da die Relevanz der Tumorausbreitung durch die Punktion nicht sicher geklärt ist [Weiss et al. 1985].

Computertomographie

Die Computertomographie ermöglicht einen besseren Einblick in die Problembereiche des transabdominalen Ultraschall: die Pankreasregion. Die neueren Techniken wie Dünnschicht-Spiral-CT des Pankreas und der Einsatz eines intravenösen Kontrastmittels bringt Tumoren ab einer Größe von 2cm in annähernd 90% zur Darstellung, bei kleineren Läsionen werden ungefähr 70% erkannt. Charakteristischerweise zeigt sich im CT eine hypodense Formation, die überwiegend im Pankreaskopf lokalisiert ist, gefolgt von diffuser Ausbreitung, Pankreaskörper und an letzter Stelle im Pankreasschwanz [Tamm und Charnsangavej 2001].

Durch die computergestützte Rekonstruktionen mit koronarer oder sagittaler Schnittführung können inzwischen auch die Gallen- und Pankreasgänge dargestellt und beurteilt werden. Voraussetzung für eine qualitativ hochwertige Rekonstruktion ist aber eine wesentlich geringere Schichtdicke als bei normalen Aufnahmen (ca. 1,5cm versus 3-5cm).

Die Computertomographie ist zum primären Tumorstaging aufgrund der Möglichkeit der Darstellung sowohl des Primärtumors als auch von Lebermetastasen, vergrößerten Lymphknoten oder Gefäßinfiltration vermutlich am besten geeignet [Tamm und Charnsangavej 2001].

Magnetresonanztomographie und MRCP

Kontraindikationen für die Untersuchung in der Computertomographie sind eine bekannte Allergie eines Patienten auf das jodhaltige Kontrastmittel, welches für eine ausreichende Abgrenzung eines Tumors zum umgebenden Gewebe unabdingbar ist. Hier kann die MRT als weitgehend gleichwertige Untersuchung

die CT ersetzen. Ein Vorteil dieser Technik ist die Aufnahmeführung in verschiedenen Schnittebenen ohne Verluste in der Bildqualität, die durch Rekonstruktion entstehen, ein weiterer die Anwendung von gadoliniumhaltigen Kontrastmittel, welches bei bekannter Jodallergie verwendet werden darf. Die diagnostische Aussagekraft ist vergleichbar mit der Computertomographie und liegt annähernd bei 90% für Tumoren, die 2cm und größer sind. Tumorähnliche Läsionen stellen sich in den meisten Fällen als hypointense Raumforderungen dar, die in einer späteren Phase jedoch isointens werden können. Auch das MRT hat Schwierigkeiten bei der Detektion von Tumoren die kleiner als 2cm im Durchmesser sind [Tamm und Charnsangavej 2001].

Die Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie ist die Weiterentwicklung der MRT speziell für die pankreatobiliäre Region. Sie erreicht bei der Diagnostik biliärer Strikturen auch als nicht-invasive Methode die gleiche Aussagekraft wie die ERCP [Yeh et al. 2000; Zidi et al. 2000].

2.2.4 ERCP und EUS

Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie

Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie dient aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität zur Ergänzung der obigen konventionellen bildgebenden Verfahren, wenn klinisches Bild, Laborwerte und Bildgebung keine sichere Diagnose stellen können. Für den Patienten bedeutet diese Untersuchung allerdings einen größere Invasivität als die oben genannten Verfahren. Auch birgt die zumeist angewandte und nötige Sedierung immer ein geringes Risiko, weswegen Indikationen und Kontraindikationen genau abgewogen werden müssen.

Eine unklare Stenose der Gallengänge mit Cholestase und Verschlussikterus sind eine klassische Indikation für die ERCP. Gleiches gilt bei Verdacht auf ein tumoröses Geschehen im Bereich des Pankreas. Eine relative Kontraindikation stellt die akute Pankreatitis dar, sofern sie nicht durch Steine ausgelöst wurden,

welche während der Untersuchung extrahiert werden können. Auch kann bei Stenosen eine Drainageeinlage mittels der ERCP zur Entlastung therapeutisch sinnvoll sein, so dass letzten Endes die Durchführung immer im Einzelfall entschieden werden muss [Lux 1998].

Die Art des Eingriffs bringt auch einige Komplikationen mit sich. Die häufigste Komplikation ist eine durch den Injektionsdruck und mechanische Manipulation an der Papille ausgelöste Pankreatitis, von welcher in 1-3% berichtet wird [Akashi et al. 2002; Goff 1999]. Auch können durch das Anspritzen der Gallenwege bzw. des Pankreasganges mit Kontrastmittel Keime eingeschleppt werden, wodurch die Post-ERCP-Cholangitis verursacht wird. Die Häufigkeit beträgt etwa 1% aller Untersuchten [Lux 1998; Raedsch und Sauerbruch 1992]. Andere Komplikationen decken sich mit denen der Endoskopie im Allgemeinen: Perforation, Blutung oder Zwischenfälle aufgrund der Prämedikation [Raedsch und Sauerbruch 1992].

Ziel der ERCP ist die Darstellung der Striktur und eine erste Differenzierung, ob Konkremente oder eine Stenosierung durch Gewebsvermehrung die Ursache sind. Nach Ausschluss von Steinen und Konkrementen kann eine weiterführende Diagnostik über die Biopsieentnahme für die Histologie und Materialgewinnung für die Zytologie betrieben werden.

Eine Schwierigkeit für die Diagnosefindung mit der ERCP sind solche Stenosen, deren Ursache außerhalb des Gallen- oder Pankreasganges liegt. Hier kann zwar die Striktur dargestellt werden, doch es besteht keine Möglichkeit, die Ursache histologisch zu verifizieren, solange der Tumor nicht die Wand des Ganges infiltriert hat.

Für das Staging gesicherter Malignome ist die ERCP ebenfalls nicht geeignet, da sie die Tiefeninfiltration des Tumors nicht darstellen kann [Pasanen et al. 1993]. Allenfalls bei Klatskin-Tumoren im Bereich des Hilus können aus der Darstellung des Ganges in der ERCP Aussagen über die Resektabilität getroffen werden.

Endosonographie

Mit Hilfe der EUS ist es gelungen, auch die Wandschichten und das umgebende Gewebe des Gastrointestinaltraktes sichtbar zu machen. Durch die Verwendung hoher Ultraschallfrequenzen können direkt angrenzende Gewebeschichten gut dargestellt werden. Der endoskopische Ultraschall hat seine Stärken im lokoregionalen Staging von Tumoren und Lymphknoten, kann aber auch zur Primärdiagnostik oder zur Fernmetastasensuche eingesetzt werden. In der Diagnostik kleiner Pankreastumoren ist er der konventionellen Oberbauchsonographie überlegen [Roesch und Kassem 1998].

Auch hier finden sich die allgemeinen Endoskopie-typischen Komplikationen, die bereits genannt wurden.

Eine Erweiterung der endosonographischen Möglichkeiten bietet die Gewebediagnostik mittels Feinnadelpunktion. Mit dem Linearschallkopf eines EUS-Punktions-Gerätes kann eine verdächtige Läsion endosonographisch gezielt punktiert werden und ist somit der histologischen oder zytologischen Diagnostik zugänglich [Giovannini et al. 1995; Roesch und Kassem 1998].

Vor allem in der amerikanischen Literatur findet man die Forderung, dass bei Feinnadelpunktionen mit Gewebegewinnung bei der Untersuchung ein Zytologe anwesend sein muss, der das gewonnene Material vor Ort auf seine Adäquatheit prüft. Hierdurch können notwendige Zweituntersuchungen aufgrund unzureichender zytologischer Aussagekraft vermieden werden sowie das Risiko einer Komplikation, welches mit jeder weiteren Punktion steigt, auf ein Minimum reduziert werden [Chang et al. 1994]. Hierzulande ist es jedoch normalerweise nicht üblich, dass bei allen endosonographischen Untersuchungen mit Gewebegewinnung ein Pathologe anwesend ist.

2.3 Therapie der benignen Gallengangstenosen

Bei der Behandlung benigner Stenosen muss zusätzlich zur Wiederherstellung des Abflusses auch die Ursache beseitigt werden, soweit diese einer endoskopischen Therapie zugänglich ist. Dies betrifft vor allem Strikturen nach rezidivierenden Entzündungen bei Choledocholithiasis. Eine effektive Bekämpfung des Gallensteinleidens ist Voraussetzung für eine erfolgversprechende Therapie der Stenose.

Während früher benigne Gallengangstenosen eine Indikation für einen chirurgischen Eingriff darstellten, kann inzwischen auch die endoskopische interventionelle Therapie sehr gute Ergebnisse aufweisen. Hier werden mit der endoskopischen Ballon-Dilatation und dem Stenting gute Langzeitergebnisse erzielt [Hochberger 2000b]. Voraussetzung für ein gutes Langzeitergebnis ist aber in den meisten Fällen ein Verbleib der Stents in situ für sechs bis zwölf Monate, die zur Vermeidung von Infektionen regelmäßig gewechselt werden sollten.

In der Regel kommen bei benignen Stenosen Kunststoffprothesen zur Anwendung. Selbstexpandierende Metallendoprothesen haben den Nachteil, dass sie nicht mehr endoskopisch entfernt werden können und kommen daher nur dann zur Anwendung, wenn mit Plastikstents kein klinisch befriedigendes Ergebnis erzielt werden konnte und keine Operation möglich ist [Hochberger 2000b].

2.4 Therapie der malignen Gallengangstenosen

2.4.1 Operative Therapie

Als Ursache für die maligne Gallengangstenose kommen sowohl eine Kompression von außen durch einen Pankreastumor als auch genuine Gallengangsmalignome in Frage.

Gallengangkarzinome

Bei vielen Patienten ist bei Diagnosestellung eines Gallengangkarzinoms eine radikal-chirurgische kurative Therapie wegen des fortgeschrittenen Stadiums nicht mehr möglich. Die Resektabilität vor allem im Bereich des Leberhilus ist häufig eingeschränkt. Dennoch kann durch komplette Resektion der extrahepatischen Gallenwege mit angrenzenden Lymphknoten eine R0-Situation angestrebt werden. Falls notwendig werden Pankreaskopf, Duodenum, Lebersegmente oder Gefäße mitreseziert [Kraus und Herfarth 2001].

Eine Sonderform der Gallengangkarzinome stellen die proximalen Klatskin-Tumoren im Bereich des Zusammenflusses beider Ductus hepatici dar. In frühen Stadien kann der Tumor noch chirurgisch resektabel und somit eine Operation sinnvoll sein, sofern es die Gesamtsituation des Patienten zulässt. Jedoch sind auch nach Operation die Überlebensraten mit nur 5% nach fünf Jahren sehr gering [Herfarth et al. 1998].

Um eine Möglichkeit zur Verbesserung der niedrigen Langzeitüberlebensraten zu finden, wurde die Lokalresektion einschließlich Hemihepatektomie mit der einfachen lokalen Tumorsektion bei 46 Patienten verglichen [Lygidakis et al. 2001]. Man versuchte bei diesen Patienten durch eine präoperative perkutane Drainage der Cholestase eine möglichst gute Leberfunktion zu bewahren. Außerdem wurde intraoperativ ein Katheter in die Arteria hepatica communis eingelegt, über den man eine lokale adjuvante Chemotherapie verabreichen

konnte. In der Gruppe der erweitert resezierten Patienten konnte eine signifikante Verlängerung sowohl der Überlebensrate als auch der postoperativen krankheitsfreien Zeit festgestellt werden. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 10% für die Lokalresektionen gegenüber 20% bei den erweiterten Resektionen einschließlich Hemihepatektomie.

Im Rahmen der palliativen Therapie wird zudem noch die biliodigestive Anastomose als konventionelles chirurgisches Verfahren eingesetzt. Die Schaffung der Anastomose dient der Sicherung des Galleabflusses. Bei den distalen Gallengangstenosen kommt vor allem die Choledochoenterostomie in Frage. Es gilt allerdings abzuwägen, ob für den Patienten dieser operative Eingriff mit Laparotomie gegenüber einer Stenteinlage in interventioneller, endoskopischer Technik wesentliche Vorteile bringt [Kraus und Herfarth 2001]. In der Praxis konnte sich deswegen die endoskopische oder perkutane Therapie gegenüber der Operation durchsetzen.

Pankreaskarzinome

Für die operative Therapie des Pankreaskarzinoms werden je nach Lokalisation unterschiedliche Operationsverfahren angewandt. Das häufigste ist beim Pankreaskopftumor die partielle Duodenopankreatektomie nach Whipple mit Resektion von Pankreaskopf, Duodenum, Gallenblase, distalem Ductus choledochus, distalem Magen und benachbarten Lymphknoten. Bei Karzinomen im Pankreasschwanz kann eine Pankreaslinksresektion vorgenommen werden. Hierbei werden Pankreasschwanz, Milz und benachbarte Lymphknoten reseziert. Im Falle eines weit ausgedehnten Tumors oder eines multizentrischen Karzinoms ist die totale Duodenopankreatektomie erforderlich, eine Kombination aus beiden Teilresektionen [Roder et al. 2001; Trede und Schwall 1998].

Einzelne Autoren diskutieren die chirurgische Intervention, sowohl mit palliativem als auch mit kurativem Ansatz als Therapie der ersten Wahl [Koslowsky et al. 2001]. Bei den fortgeschritteneren Pankreaskarzinomen steht

aufgrund der hohen perioperativen Mortalität und der großen Belastung für die Patienten jedoch vor allem die Endoskopie mit Stenteinlage für die palliative Therapie im Vordergrund.

In den letzten Jahren sank durch den Fortschritt in der Pankreaschirurgie die perioperative Mortalität. Im Vergleich konnte diese von um die 15% bis in Mitte der 90er Jahre auf knapp 7% in oben genannter Studie (mit 253 Patienten) gesenkt werden. Heute liegt die Letalität nach Duodenopankreatektomie an den großen Zentren um 5% [Roder et al. 2001].

Bei primär palliativen Operationen sollte bereits beim Ersteingriff zusätzlich zur Resektion und Anlage einer biliodigestiven Anastomose eine Gastroenterostomie in Betracht gezogen werden. Auch wenn zu Beginn der Erkrankung nur wenige Patienten eine Passagestörung haben, erleiden diese etwa 30-50% der Patienten im Verlauf. Ein Zweiteingriff würde im Verhältnis eine höhere Mortalität mit sich bringen als eine frühzeitige erweiterte Operation [Koslowsky et al. 2001]. Eine Alternative wäre hier die endoskopische Platzierung eines Metallstents zur duodenalen Passagesicherung.

Zusätzlich zur operativen Resektion in kurativer Absicht kann die postoperative, adjuvante Radiochemotherapie angewendet werden. Die Anwendung von 5-Fluorouracil und perkutaner Bestrahlung nach einer Duodenopankreatektomie konnte die mediane Überlebensrate der Patienten um bis zu neun Monate erhöhen. Voraussetzung für die Anwendung dieses Behandlungsprotokolls ist die zeitgerechte Erholung der Patienten nach der Operation, da spätestens nach zehn Wochen mit der Radiochemotherapie begonnen werden sollte [Wayne et al. 2001].

Ein primär konservatives und nicht- interventionelles Vorgehen sollte nur noch Patienten zukommen, die entweder in ihrem Allgemeinzustand als nicht operationsfähig gelten oder schon ein weit fortgeschrittenes Tumorleiden mit Peritonealkarzinose, massiver Lebermetastasierung oder Pfortaderverschluss haben [Koslowsky et al. 2001].

2.4.2 Konservative und minimal-invasive Therapie

Die Überlebensraten von Adenokarzinomen des Pankreas und der Gallenwege sind aufgrund der Diagnosestellung im fortgeschrittenen Stadium sehr gering. Als Vergleich dient die 5-Jahresüberlebensrate [Herfarth et al. 1998; Trede und Schwall 1998].

Tabelle 1: Überlebensraten von Pankreas- und Gallenwegskarzinomen nach Lokalisation

	5-Jahresüberlebensrate
Distaler Gallengang	25-30%
Mittleres Gallengangsdrittel	10-15%
Oberes Gallengangsdrittel (Klatskin-Tumor)	5%
Pankreas	3- 5%

Wie oben bereits erwähnt, können die Patienten bei beiden Karzinomen primär der chirurgischen Therapie zugeführt werden. Jedoch wird in vielen Fällen keine kurative Operation mehr möglich sein. Die Ursachen können vom Tumor selbst ausgehen als auch durch einen eingeschränkten Allgemeinzustand bedingt sein, der eine Narkose und somit eine Operation unmöglich macht.

Bei fortgeschrittenem Tumorleiden mit Fernmetastasierung oder Gefäßinfiltration ist durch eine Operation für den Patienten kein Vorteil mehr zu erreichen. Um die verbleibende Überlebenszeit für die Erkrankten so angenehm wie möglich zu machen, spielt in der palliativen Therapie die Schmerztherapie und das Stenting von Gallenwegen oder auch des Duodenums eine wichtige Rolle. Gelingt die ERCP nicht, so kann eine perkutane transhepatische Drainage die Galleableitung nach extrakorporal sichern [Beger und Widmaier 2000].

Nach Einlage eines Stents und Sicherung des Galle- und Pankreassekretabflusses verbessern sich Ikterus und Juckreiz, sowie Appetitlosigkeit und Übelkeit bei den Patienten. Problematisch ist die Verstopfung des Stents im Laufe der Zeit und die damit verbundene erneute Morbidität. Um dem vorzubeugen werden bevorzugt Metallstents verwendet, welche zwei- bis dreimal so lange offen bleiben wie Plastikstents. Da die meisten Patienten aufgrund der kurzen Überlebenszeit nach Diagnosestellung nur einen Stent erhalten, kommt es jedoch auch zu keiner starken Beeinträchtigung. In einer Umfrage bewerten die Patienten die Zeit nach der Stenteinlage als Verbesserung ihrer Lebensqualität [Ballinger et al. 1994].

Als weitere nicht-operative Behandlungsmöglichkeiten des Pankreasmalignoms stehen noch die Strahlentherapie und die lokale oder systemische Chemotherapie zur Verfügung, welche hauptsächlich der Schmerzlinderung dienen. In Bezug auf die Verlängerung der Überlebensraten bei der palliativen Therapie liegen keine eindeutigen Ergebnisse vor [Roder et al. 2001]. Einen relevanten Rückgang des Pankreaskarzinoms kann die Strahlentherapie nicht bewirken [Beger und Widmaier 2000].

Der Einfluss der Radio- oder Chemotherapie auf das Wachstum von Gallengangskarzinomen wird ebenfalls noch in randomisierten Studien untersucht und konnte bis jetzt noch nicht sicher nachgewiesen werden [Kraus und Herfarth 2001].

Es wurde bereits mehrfach die Notwendigkeit der palliativen Schmerztherapie, vor allem beim Pankreaskarzinom erwähnt. An erster Stelle steht hier die pharmakologische Behandlung mit Medikamenten, sowohl mit nichtopioiden Analgetika als auch mit Opiaten langer Wirkungsdauer nach einem festen Zeitplan. Sind die medikamentösen Möglichkeiten nur unzureichend, kann vor allem bei Patienten mit viszeralen Schmerzen durch eine neurolytische Blockade eine Schmerzfreiheit für bis zu sechs Monate erzielt werden. Diese Methode wird nur bei irresektablem Pankreas- oder Gallenwegskarzinomen vorgenommen, wenn die Lebenserwartung gering ist. Bevorzugt wird intraoperativ eine Plexus-coeliacus-Blockade vorgenommen, indem man eine

neurotoxische hochprozentige Ethanolösung instilliert. Eine Linderung der Schmerzen wird hier bei 70-85% der Patienten beobachtet [Larbig et al. 1999; Roder et al. 2001]. Alternativ können bei mangelnder OP-Fähigkeit die Plexusblockaden auch computertomographisch oder endosonographisch gestützt vorgenommen werden.

2.5 Hintergrund und Zielsetzung der Studie

Die Artdiagnose bei Gallengang- und Pankreastumoren ist in den bildgebenden Verfahren oft nur schwer oder gar nicht zu stellen. Die bisherigen Möglichkeiten der intraduktalen Gewebegewinnung während der ERCP (Biopsie, Bürste) haben zumeist nur unbefriedigende Ergebnisse geliefert. Die endosonographisch gezielte Punktion ist als neues Verfahren hinzugekommen, dessen erste Ergebnisse an einem selektionierten Patientengut vielversprechend ausfielen.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, alle diese gewebediagnostischen Verfahren der ERCP und der EUS einschließlich einer neu entwickelten Zytologie-Spirale in prospektiver und systematischer Weise miteinander zu vergleichen. Bei Patienten mit PTCD-Anlage wird der gewebediagnostische Eingriff, wenn nicht anders möglich hierüber vorgenommen.

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit unklarer Gallengangstenose (benigne und maligne), bei denen eine Gewebediagnostik klinisch notwendig war. Es handelte sich um Patienten, bei denen kein sicheres Tumorkorrelat abgrenzbar oder die Differentialdiagnose unklar war. Ebenso irresektable und fraglich resektable Tumoren, die eine palliative oder neoadjuvante Radio- oder Chemotherapie oder eine Kombination erhalten sollten.

Erniedrigte Gerinnungswerte im Sinne einer Thrombozytopenie oder einer Koagulopathie galten als Ausschlusskriterien, da hier eine Punktion oder eine Biopsie aufgrund des hohen Blutungsrisikos nicht zu verantworten war.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Im Zeitraum von Juli 1998 bis Juli 2000 wurden im Rahmen der Beobachtung 50 Patienten mit unklaren Gallengangstenosen, ausgehend entweder vom Gallengang oder von umgebenden Gewebsmassen untersucht. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 62,1 Jahre, der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Untersuchung 31, die älteste 86 Jahre alt. Die Altersverteilung ist in untenstehender Abbildung dargestellt. Die Geschlechtsverteilung war 29 Männer zu 21 Frauen.

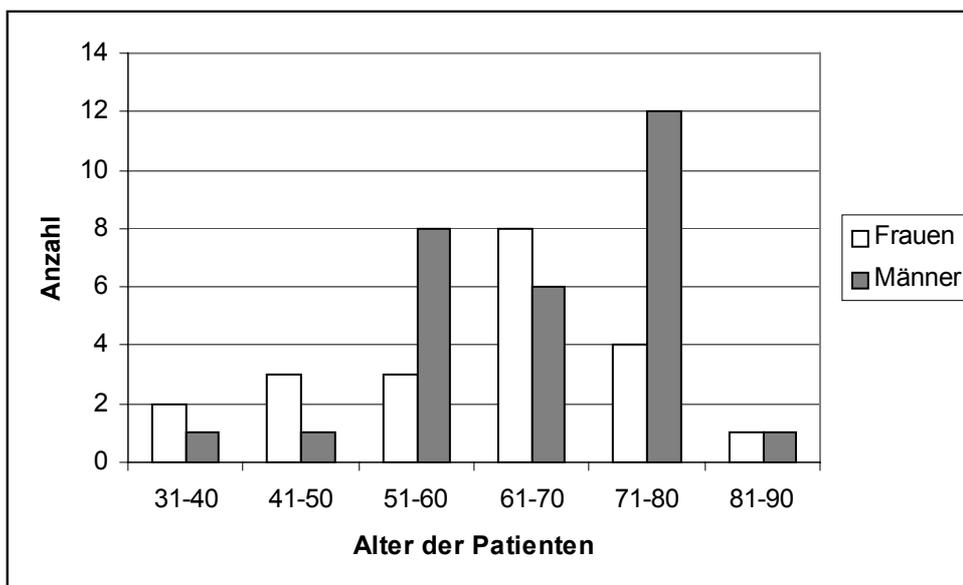


Diagramm 2: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

Einschlusskriterien waren, wie im Studienprotokoll beschrieben, alle unklaren Gallengangstenosen, bei denen eine Differentialdiagnose klinisch relevant war, da sie die Therapie beeinflusste. Diese konnte sowohl in einer Operation als auch in einer Radio- oder Chemotherapie bestehen oder bei Diagnose einer benignen Stenose in der konservativen Behandlung.

Die Patienten wurden sowohl mit ERCP/PTC als auch mit EUS untersucht. Eine Ausnahme bilden drei Patienten, bei denen eine EUS nicht durchführbar war. Zwei Patienten hatten eine Billroth II-Anatomie und ein Patient eine Whipple-OP in der Anamnese, weswegen auf die EUS verzichtet werden musste.

Die klinische Follow-Up-Dauer betrug im Schnitt 20 Monate (Minimum 7, Maximum 30 Monate; Median 21 Monate). Die Diagnosen wurden entweder durch wiederholte Vorstellung der Patienten in der Endoskopie oder durch Telefonate und Fragebögen an die Hausärzte gesichert.

3.2 Methoden

3.2.1 ERCP (PTC) mit Gewebediagnostik

Im Rahmen der Studie wurde nur bei drei Patienten die Untersuchung und Gewebeentnahme während einer perkutanen transhepatischen Cholangiographie durchgeführt. Es handelte sich u.a. um die beiden Patienten mit einer Billroth II-Anatomie. Das Untersuchungsverfahren in Hinblick auf Gewebegewinnung und Randomisierung unterschied sich nicht von den übrigen Patienten. Da der weit überwiegende Anteil der Stenosen mit der ERCP untersucht wurde, wird im nachfolgenden Text nur noch von letzterer die Rede sein. Dies schließt dann die drei Patienten ein, welche eine PTC erhielten.

Während der Untersuchung wurden die Patienten vorwiegend mit Propofol (Disoprivan ®) sediert und erhielten teilweise Buscopan zur Muskelrelaxation im Gastrointestinaltrakt. Die Untersuchungsdauer einschließlich der Gewebediagnostik betrug zwischen 20 und 60 Minuten.

Die endoskopisch-retrograde Pankreatikographie wurde mit dem Gerät Olympus TJF 100 (Olympus Optical Co. Europe, Hamburg) durchgeführt. Im Rahmen der Untersuchung erhielten die Patienten jeweils drei verschiedene Gewebediagnostiken. Die Zangenbiopsie zur histologischen Aufarbeitung und die zytologische Diagnostik mit Hilfe einer Bürste und der Frimberger-Spirale kamen in der Reihenfolge der Randomisierung zum Einsatz.

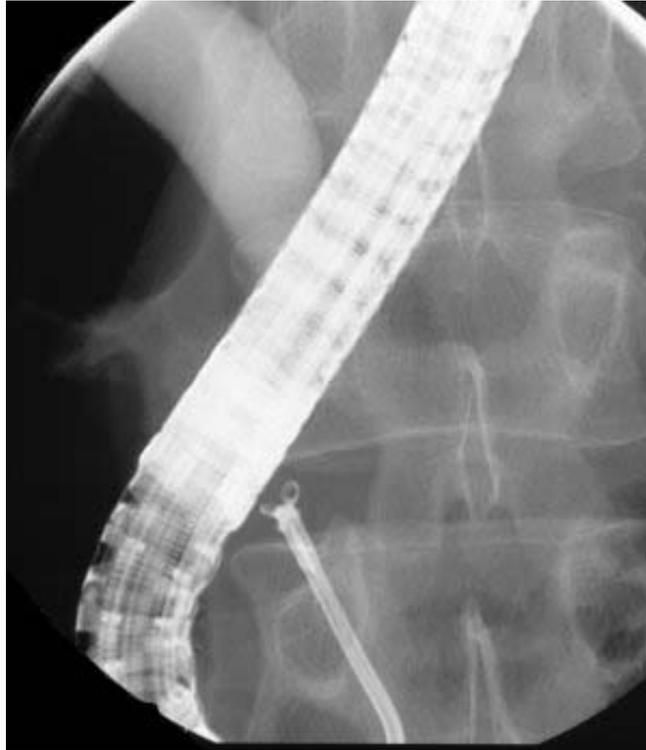


Abbildung 1: geöffnete Biopsiezange in der ERCP

Die Biopsieproben für die Histologie wurden sofort im Anschluss in Formalin fixiert. Nach Möglichkeit wurde jeder Patient sechsmal biopsiert, im Schnitt konnten drei Proben histopathologisch verwertet werden, was jedoch interindividuell von einzelnen, nicht verwertbaren Flocken bis zu zehn verwertbaren Proben variierte. Für die Biopsien wurde die Zange FB-26N-1 von Olympus verwendet. Es erfolgte eine sofortige Fixierung in Formaldehyd.

In der Pathologie wurde die Gewebeproben in Paraffin eingebracht und nach der Hämatoxylin-Eosin-Färbung und der Perjodsäure-Schiff-Reaktion untersucht.



Abbildung 2: ERCP-Bürste während der Gewebeentnahme

Die Entnahme für die Zytologie erfolgte sowohl bei der Bürste als auch bei der Spirale mit zweimaligem Durchziehen durch die Stenose. Die doppellumige Zytologiebürste Cytomax II (Wilson-Cook Medical Inc. Winston-Salem, N.C.) wurde zuerst auf einem Objektträger ausgestrichen und luftgetrocknet und zusätzlich die Bürste selbst in 30%iger Alkohollösung an die Pathologie versandt.

Bei der Zytologie-Spirale von E. Frimberger (hergestellt von Braun Melsungen) handelt es sich um eine neu entwickelte Methode zur Gewebegewinnung für die Zytologie. Sie besteht aus einem spiralgewickelten Draht, der an einem Plastikkatheter befestigt ist. Zwischen den Spiralwindungen kann Gewebe ins Innere aufgenommen werden, indem die Spirale in die Stenose eingeführt wird und in der Engstelle durch Hin- und Herbewegen unter Sog das zu diagnostizierende Material gewonnen wird.

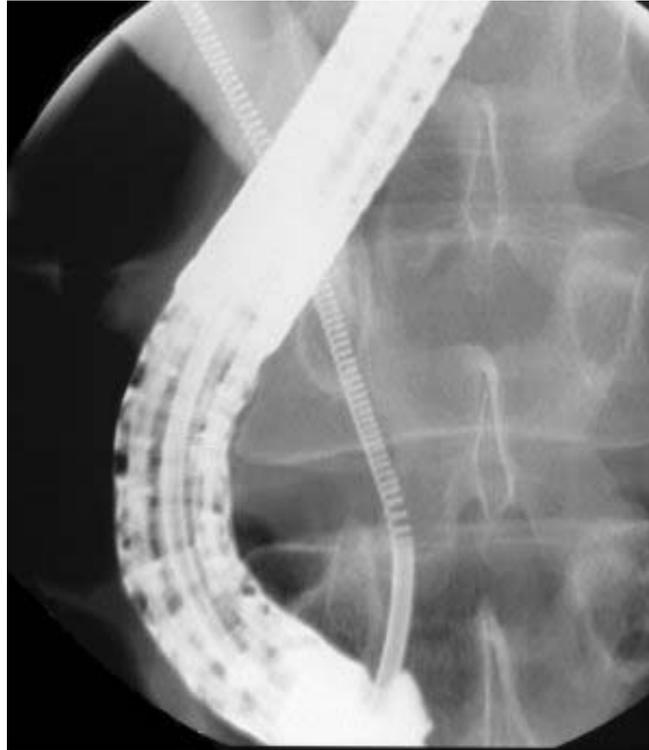


Abbildung 3: Frimberger-Spirale in der Durchleuchtung

Das in der Spirale enthaltene Gewebe wurde nach Abstellen des Sogs ebenfalls in 30%igen Alkohol eingebracht. In der Pathologie wurden die Zellen mittels Zytocentrifugation zur Begutachtung aufbereitet.

Die Färbung der Zytologiepräparate erfolgt routinemäßig nach der May-Grünwald-Giemsa-Methode. Die Beurteilung der Pathologiepräparate ist angelehnt an die Tumorklassifikation der WHO.

3.2.2 EUS und Feinnadelpunktion

Im Rahmen der endosonographischen Untersuchung kamen die Geräte Olympus GF-UM 20 bzw. 30 sowie GF-UC 30P (Olympus Optical Co. Europe, Hamburg) und Pentax FG-UA 34 (Pentax GmbH Hamburg) zum Einsatz. Die radial scannenden Olympusgeräte GF UM 20/30 wurden zur primären Bildgebung verwendet, während für die Punktionen die Linearscanner Olympus

GF-UC 30P und FG-UA 34 von Pentax genutzt wurden. Als Punktionsnadel diente eine 22-Gauge Nadel von Wilson Cook (EUS-N1). Die meisten sichtbaren Läsionen wurden zweimal punktiert (Mittelwert 2,1 Punktionen).



Abbildung 4: Endosonographische FNP (Tumor; Pfeile zeigen die Punktionsnadel)

Hierbei betrug die Untersuchungsdauer zwischen 20 und 30 Minuten. Als Sedierung wurde bevorzugt Propofol (Disoprivan®) in Kombination mit einer geringen Dosis (ca. 5mg) Midazolam (Dormicum®) verwendet.

Auch diese Untersuchung durchlief jeder Patient. Eine Punktion wurde jedoch nur dann vorgenommen, wenn in der Endosonographie auch ein punktionwürdiger Befund vorlag. Dies war der Fall, wenn eine fokal verdickte Wand der Gallengänge, ein vergrößerter Pankreaskopf, verdächtige Lymphknoten oder Aszites zu erkennen waren. Die Punktionsausstriche wurden im Anschluss luftgetrocknet und zytologisch aufgearbeitet. Wenn kleine Zylinder gewonnen wurden, erfolgte auch eine histologische Begutachtung. Während

der Studie stellte sich heraus, dass die histologische Aussagekraft der Punktionen sehr gering war, da sich in der Punktionsnadel nicht immer ein verwertbarer Zylinder befand, weswegen auf Anraten der Pathologie die Feinnadelpunktionen bis auf wenige Ausnahmen nur noch zytologisch untersucht wurden.

War kein punktionwürdiger Befund vorhanden, so wurde dies als negatives Untersuchungsergebnis, also benigner Befund bei Nichtvorhandensein von Malignitätskriterien in der Bildgebung gewertet.

3.3 Goldstandard und Gruppeneinteilung

Die Patienten wurden im Laufe der Untersuchungen in vier Gruppen eingeteilt, denen ein unterschiedlicher Goldstandard zugrunde lag. In der folgenden Tabelle werden die Kriterien für die Zuteilung zu den einzelnen Gruppen dargestellt. Diese Gruppeneinteilung diente als Basis für die statistische Auswertung.

Tabelle 2: Gruppeneinteilung mit Goldstandard

Gruppe 1 – sicher maligne	<ul style="list-style-type: none"> – Biopsie positiv – Zytologie eindeutig positiv – Gewebe aus anderen Bereichen (z.B. Primärtumor, Lebermetastasen) – Später durchgeführte positive Gewebegewinnung – Operations- und Autopsie-Ergebnisse
Gruppe 2 – vermutlich maligne	<ul style="list-style-type: none"> – Keine eindeutige Histologie und Zytologie – Bildgebende Kriterien stark malignitätsverdächtig – Tod mit Tumorkachexie innerhalb eines Jahres – Tumoren in der Anamnese (andere Primärtumoren mit Filialisierung in den Bereich der Gallengänge)
Gruppe 3 – vermutlich benigne	<ul style="list-style-type: none"> – Alle Gewebeverfahren negativ – Kein Tumorkorrelat in der Bildgebung – Follow-up ohne neue Aspekte (keine klinische Verschlechterung, kein Tumorkorrelat in der Bildgebung, keine erneute und dann positive sowie eine wiederholt negative Gewebediagnostik)
Gruppe 4 – völlig unklar	<ul style="list-style-type: none"> – Tod aus unklarer Ursache ohne weitere Hinweise (siehe oben) innerhalb eines Jahres – Kein Follow-up möglich

3.4 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit den in der Erstuntersuchung gewonnenen Daten. Ergebnisse aus Follow-up- Untersuchungen oder anderen klinischen und bildgebenden Untersuchungen dienten als Referenzmethoden. Hierzu zählt sowohl nachfolgende ERCP und EUS als auch histologische Ergebnisse aus chirurgischen Resektaten oder von Biopsien im Rahmen der Ultraschalldiagnostik oder Computertomographie.

Bei der Auswertung wurden die von den Pathologen genutzten Einteilungen in maligne und verdächtige Befunde als positives Ergebnis für Malignität im Verfahren zusammengefasst.

Die Statistik wurde mit dem Cochrans Q- Test zum Vergleich der verschiedenen gewebediagnostischen Verfahren berechnet. Zur Überprüfung der Signifikanz der einzelnen Untersuchungen zur besseren Diagnostik entweder von Pankreas- oder von Gallengangstumoren wurde der Fishers Exact Test verwendet. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Untersuchung und Auswertung

Unter den 50 Patienten, die mit beiden Methoden diagnostiziert wurden, befanden sich 28 Patienten mit malignen Stenosen. Eine Sicherung dieser Diagnose erfolgte in 19 Fällen durch positive pathologische Befunde in mindestens einem der eingesetzten Verfahren. Bei den übrigen neun Patienten wurde der Befund mit Hilfe einer der Referenzmethoden gestellt.

Die Verteilung der Erkrankungen auf die Altersgruppen zeigte ein vermehrtes Auftreten der Strikturen im Alter von 60 bis 80 Jahren. Benigne Strikturen wurden etwas häufiger bei Patienten zwischen 61 und 70 Jahren diagnostiziert, während die malignen Strikturen ihr Maximum bei den 71 bis 80-jährigen hatten.

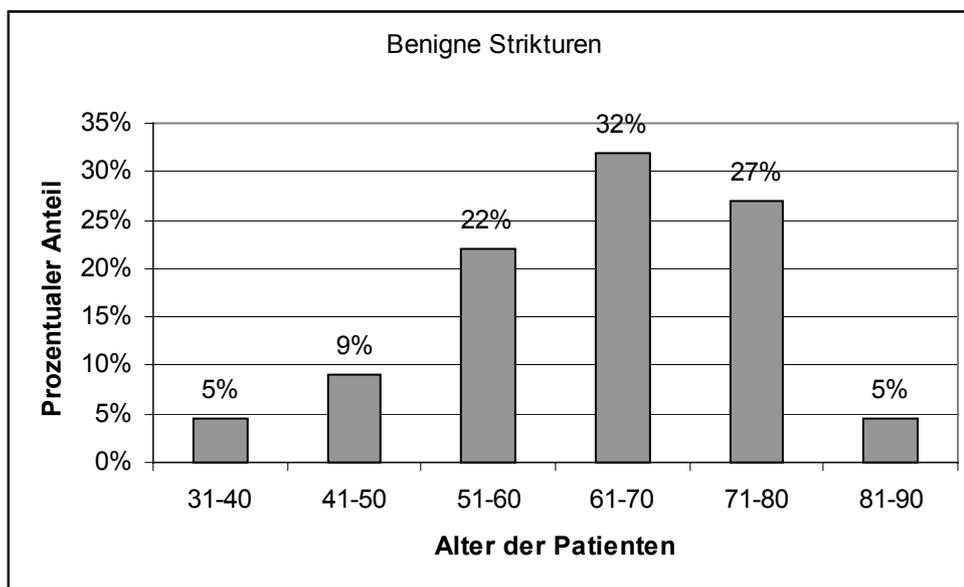


Diagramm 3: Prozentuale Verteilung der benignen Strikturen in den Altersgruppen

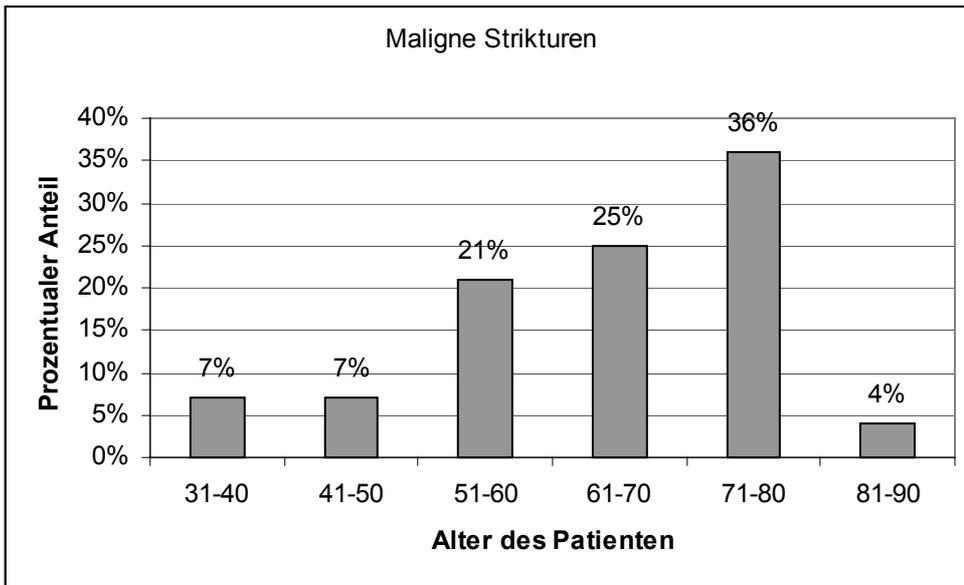


Diagramm 4: Prozentuale Verteilung der malignen Strikturen in den Altersgruppen

In der weiteren Aufschlüsselung der malignen Befunde zeigten sich zwölf Karzinome des Gallengangs, davon acht im Bereich des distalen Ductus choledochus und vier Klatskin-Tumoren im Bereich des Hilus. Die restlichen 16 Karzinome befanden sich im Pankreaskopf und periampullären Bereich.

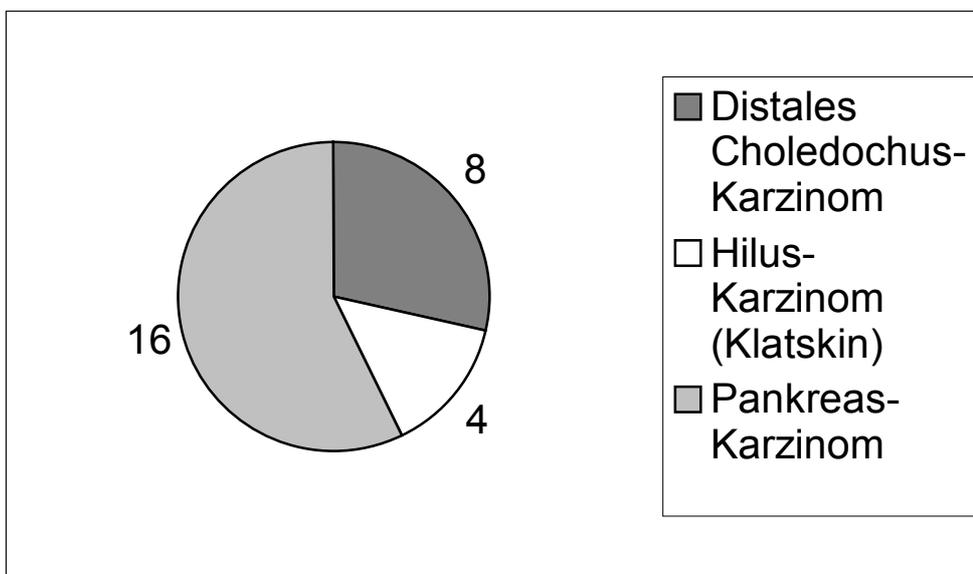


Diagramm 5: Verteilung der Lokalisation der 28 Malignome

Diesen Karzinom-Patienten standen 22 Patienten mit benignen Strikturen gegenüber, welche sich durch negative Pathologie und ein klinisches Follow-up ohne Hinweis auf Tumorbegleiterkrankungen von durchschnittlich 20 Monaten (minimal sieben bis maximal 30 Monate) auszeichneten. Die Lokalisation war bei 15 der benignen Befunde der Ductus choledochus und bei sieben der Hilus.

Die nachfolgenden Tabellen zeigen eine Zusammenfassung der Ergebnisse aller Verfahren in der statistischen Auswertung. Bei keiner der Untersuchungen kam es zu einem falsch positiven Ergebnis, weswegen Spezifität und positiver Vorhersagewert überall 100% betragen und nicht im einzelnen aufgeführt sind.

Tabelle 3: Sensitivität, negativer Vorhersagewert und diagnostische Präzision der Untersuchungen

	Sensitivität	Negativer Vorhersagewert	Diagnostische Präzision
ERCP-Biopsie (Histologie)	36%	56%	64%
ERCP-Bürste (Zytologie)	43%	58%	68%
ERCP-Spirale (Zytologie)	43%	58%	68%
EUS-FNP (Histologie und Zytologie)	43%	58%	68%

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Untersuchungsmethoden.

Bei einem Patienten war die Bürstenzytologie positiv und die Spiralzytologie negativ. In einem zweiten Fall konnte nur die Spiralzytologie als positiv gewertet werden, da die Bürste zu wenig Material enthielt und somit nicht aussagekräftig war. In den übrigen Fällen wurden die beiden zytologischen Verfahren im Rahmen der ERCP von der Pathologie als diagnostisch gleichwertig angesehen.

Eine endosonographische Punktion wurde nur durchgeführt, wenn ein punktionwürdiger Befund zu sehen war. War keine Läsion zu erkennen und wurde nicht punktiert, so gilt dies als negatives Ergebnis bezüglich der Malignität. Es wurde ebenso gewertet wie ein negativer Befund aus der Pathologie. Zwölf Pankreaskarzinome wurden punktiert, von denen neun in der Pathologie Malignitätskriterien aufwiesen. Bei den Gallengangkarzinomen waren es neun Punktionen, davon drei positive Ergebnisse.

Tabelle 4: Anzahl der punktierten Läsionen und Ergebnisse im Rahmen der EUS

	Insgesamt punktiert	Punktiert + positiv	Nicht punktierte Karzinome
Pankreas-Ca (16)	12	9	4
GG-Ca (12)	9	3	3

Betrachtet man die diagnostische Aussagekraft der Punktionen allein, ohne die Negativbefunde aufgrund der fehlenden Darstellung in der EUS, zeigt sich eine Verbesserung der Sensitivität von 43% auf 75% bezogen auf alle punktierten Fälle. Für die Diagnosestellung ausschließlich von unklaren Pankreasläsionen, die punktiert wurden, ändert sich diese von 60% auf 75%.

Tabelle 5: Sensitivität bei Untersuchungen mit Punktion

	Insgesamt	Pankreaskarzinome
Sensitivität nur EUS-Untersuchungen mit Punktion	75%	75%
Sensitivität aller EUS-Untersuchungen	43%	60%

4.2 Untersuchungsmethoden

4.2.1 Endoskopische Untersuchungen

Die in der Studie eingesetzten Verfahren ERCP und EUS wurden bei allen Patienten durchgeführt. Ihre Bildgebung war die Voraussetzung für die anschließende Gewebediagnostik.

In der ERCP wurde nach Kontrastmittel-Darstellung der Stenose die Biopsieentnahme sowie die Zytologie über Bürsten- und Spiraltechnik gezielt durchgeführt.



Abbildung 5: Darstellung einer Gallengangstenose in der ERCP

In der EUS wurden mittels des radial scannenden Echoskops verdächtige Läsionen im Bereich des Gallengangs, des Pankreas oder umgebendem Gewebe gesucht. Zeigte sich ein punktionswürdiger Befund, wurde auf ein

linear scannendes Gerät umgestellt, mit welchem die gezielte Feinnadelpunktion möglich war.

4.2.2 Andere bildgebende Untersuchungen

Während der Diagnosefindung und des Staging kamen zusätzlich eine Vielzahl von anderen bildgebenden Untersuchungsverfahren zum Einsatz. Mit Abstand am häufigsten wurde bei den Patienten die Oberbauchsonographie und die Computertomographie durchgeführt. Wesentlich seltener wurden Magnetresonanztomographie, einschließlich der MRCP und ein vorheriger endosonographischer Ultraschall genutzt. Einzelne Patienten bekamen auch eine nuklearmedizinische oder chirurgische Diagnostik.

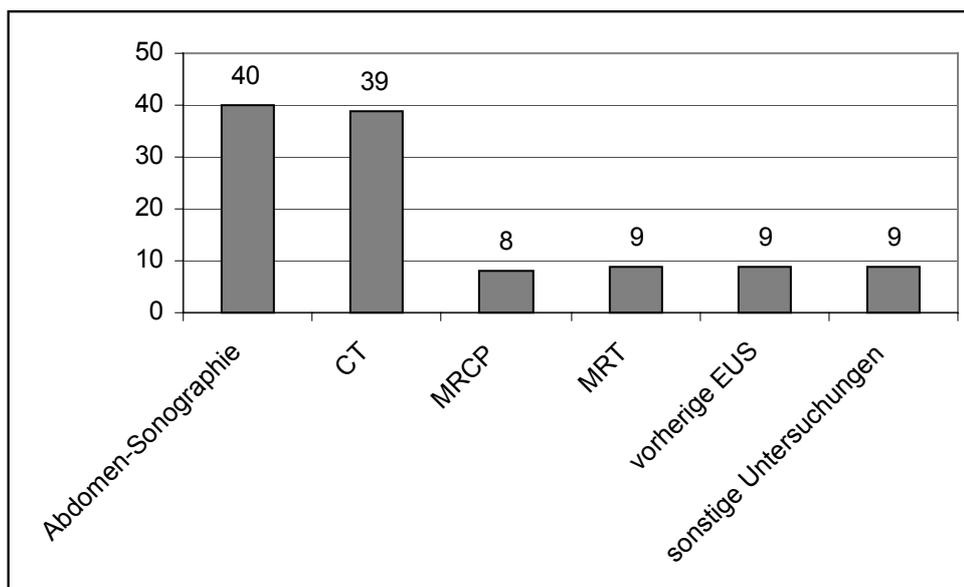


Diagramm 6: Verteilung der bildgebenden Untersuchungsmethoden

Mittels der Sonographie wurden 14 verdächtige Befunde erkannt. Differentialdiagnostische Schwierigkeit bereitete mehrfach eine chronische Pankreatitis. Ein weiteres Problem der Oberbauchsonographie war die

Überlagerung des Pankreas mit luftgefüllten Darmschlingen und dadurch bedingte schlechte Einsehbarkeit, so dass möglicherweise hierdurch eine vorhandene Raumforderung nicht gesehen wurde.

Im Rahmen der Abdomen-Computertomographie konnten 21 maligne Läsionen diagnostiziert werden, welche in einem Fall durch eine Punktion gesichert wurde. Als Differentialdiagnose musste auch hier vor allem die chronische Pankreatitis in Betracht gezogen werden.

4.2.3 Laboruntersuchungen

Außerdem wurden bei allen Patienten routinemäßig Laborkontrollen durchgeführt, in denen von den 50 untersuchten Patienten 38 einen Anstieg der Alkalischen Phosphatase über die Norm (Referenzwert: 60-180 U/l) zeigten. In der malignen Gruppe war dies bei über 80% der Fall, in der benignen nur bei 68%. In Einzelfällen war eine Erhöhung auf das fünf- bis zehnfache des maximalen Normwertes zu beobachten.

Im Vergleich der beiden Gruppen zeigten sich bei den Bilirubinwerten die auffälligsten Unterschiede:

Tabelle 8: Bilirubinwerte in mg/dl

	Median	Mittelwert	Minimalwert	Maximalwert
Maligne (Gruppe 1+2)	2,7	6,9	0,3	40,8
Benigne (Gruppe 3)	0,7	1,1	0,3	5,3

Referenzwert des Instituts für Klinische Chemie: <1,2mg/dl

Bei detaillierterer Aufschlüsselung hatten zwei Patienten der Gruppe 3 eine geringe Erhöhung des Bilirubin knapp oberhalb der Norm (bis 1,6mg/dl), weitere zwei eine etwas stärkere Erhöhung. Bei den malignen Stenosen waren mehrfach massive Erhöhungen auf über 10mg/dl nachgewiesen worden.

Bei den oben genannten Laborwerten handelt es sich um Routinebefunde des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar in München.

4.3 Kombination der Untersuchungsmethoden

Wie bereits erwähnt, zeigte sich zwischen den beiden eingesetzten Methoden der zytologischen Gewebegewinnung, Bürste und Spirale, kein nennenswerter Unterschied. Die Kombination der beiden Methoden brachte daher auch nur eine minimale Verbesserung der Sensitivität.

Durch eine Kombination von Zytologie und Histologie hingegen, konnte die Aussagekraft der ERCP bereits auf über 50% erhöht werden.

Durch Kombination aller drei Verfahren (ERCP Zytologie & Histologie und EUS mit oder ohne Punktion) kam es zu einer erheblichen Verbesserung der Sensitivität. Während bei den einzelnen Methoden die Sensitivität nur bei etwa 40% lag, konnte diese durch die Kombination auf 71% gesteigert werden.

Tabelle 6: Sensitivität, negativer Vorhersagewert und diagnostische Präzision bei Kombination der Untersuchungsverfahren

	Sensitivität	Negativer Vorhersagewert	Diagnostische Präzision
Zytologie: Bürste + Spirale	46%	60%	64%
Histologie + Zytologie	54%	63%	74%
ERCP + EUS	71%	73%	84%

Die bisherige statistische Auswertung bezog sich auf alle Karzinomlokalisationen. Da es bei einer bestehenden klinischen oder anderweitigen bildgebenden Verdachtsdiagnose von Vorteil sein kann, eine Untersuchung gezielt anzustreben, sind im folgenden die Sensitivitäten bei den einzelnen Karzinomen (Hilus vs. distaler Gallengang vs. Pankreas) dargestellt.

Tabelle 7: Sensitivitäten bei den verschiedenen Karzinomlokalisationen

	Hilus-Ca (Klatskin)	Distaler Gallengang	Pankreas-Ca
ERCP	75%	63%	38%
EUS	25%	25%	60%
Kombination	75%	75%	69%

Es zeigte sich eine tendenziell bessere Sensitivität der ERCP-Gewebediagnostik bei Gallengangtumoren und der EUS mit Punktion bei Pankreaskarzinomen. Diese Unterschiede erwiesen sich jedoch statistisch als nicht signifikant.

In der Auswertung der Gewebediagnostik bei Gallengangkarzinomen im Rahmen der ERCP fiel auf, dass alle positiven pathologischen Befunde mittels der Zytologie diagnostiziert wurden. Die Sensitivität der Kombination von Histologie und Zytologie wurde somit bereits alleine durch die zytologische Untersuchung festgelegt.

4.4 Komplikationen

Im gesamten Studienverlauf zeigten sich während der Untersuchung keine schwerwiegenden Komplikationen wie Perforation oder Blutung bei den Patienten. Auch wurde in den Tagen danach keine Post-ERCP-Pankreatitis beobachtet.

Bei einigen Patienten kam es zu Temperaturanstiegen in den folgenden Tagen, beginnend am Tag der Untersuchung oder am Folgetag. Neun Patienten bekamen mäßiges Fieber, bei zweien stieg die Temperatur auf über 39°C. Bei fünf Patienten wurden im Anschluss an die Untersuchung Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen beschrieben. Diese geringfügigen Komplikationen bildeten sich im Laufe weniger Tage alle folgenlos ohne die Notwendigkeit weiterer Interventionen zurück.

5 Diskussion

5.1 Anamnese und klinisches Bild der Gallengangstenosen

Schmerzen, Ikterus und Gewichtsverlust sind klinische Wegweiser der malignen Gallengangstenosen. Diese typischen Symptome sind jedoch nicht bei allen Patienten anzutreffen. Der häufig mit dem Pankreaskarzinom in Verbindung gebrachte schmerzlose Ikterus ist nur bei etwa einem Drittel zu finden [Beger und Widmaier 2000]. Bei Tumoren im Bereich der Gallengänge kommt das Courvoisier-Zeichen mit der im rechten Oberbauch prallgefüllt tastbaren Gallenblase als weiterer Hinweis hinzu [Knyrim 1998].

Die in der vorliegenden Studie beobachteten Patienten zeigten ebenfalls die vorbeschriebenen Symptome in unterschiedlicher Ausprägung.

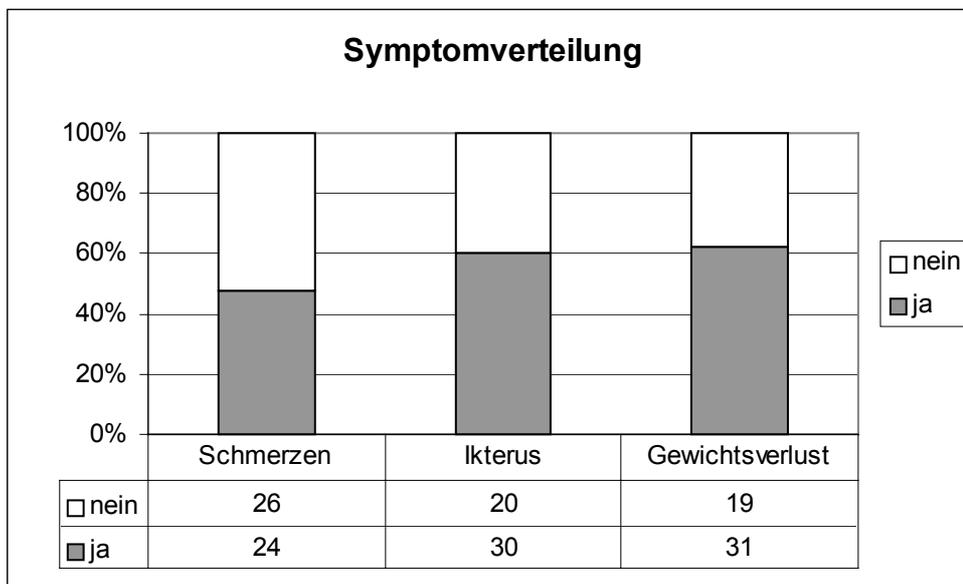


Diagramm 7: Verteilung der Symptome aller untersuchten Patienten

Ein deutlicher Unterschied zwischen den Patientengruppen zeigte sich im Auftreten des schmerzlosen Ikterus. Er war vorhanden bei nahezu der Hälfte der Patienten mit maligner Grunderkrankung (13 von 28), während in der

Gruppe der benignen Stenosen von sieben ikterischen Patienten nur zwei keine Schmerzsymptomatik hatten. Andere Zeichen einer B-Symptomatik wie Nachtschweiß und Fieber traten in der malignen Gruppe bei sieben, in der benignen bei fünf Patienten auf.

Weitere diagnostische Parameter stellen die Laborwerte dar. Im Rahmen einer malignen Erkrankung des Pankreas ist insbesondere eine Erhöhung folgender Routineparameter wegweisend [Schusdziarra 1998]:

- Alkalische Phosphatase (AP)
- Laktatdehydrogenase (LDH)
- Aspartat-Aminotransferase (AST; GOT)
- Bilirubin.

Eine Erkrankung der Gallenwege kann sich im Routinelabor indirekt durch Erhöhung der Cholestaseparameter Bilirubin, alkalische Phosphatase und Gammaglutamyltransferase zeigen [Hansen und Classen 1998].

Erhöhte Werte für Bilirubin und Alkalische Phosphatase fanden sich bei benigner und maligner Grunderkrankung. Unterschiede waren jedoch in der Häufigkeit der Erhöhung und in der Höhe der Werte zu erkennen, die bei malignen Tumoren teilweise massive Steigerungen (um das Zehnfache) verzeichneten.

5.2 Bildgebende Verfahren

Bei Verdacht auf Erkrankungen im Bereich der Gallenwege steht die ERCP oder die Endosonographie mit Gewebediagnostik nicht an erster Stelle. Wie oben erwähnt können klinische Anzeichen und Laboruntersuchungen bereits richtungsweisend sein. Als nicht-invasive Diagnostik sollten zunächst eine Sonographie des Oberbauchs und dann gegebenenfalls eine Computertomographie des Abdomens erfolgen. Im Anschluss kann dann die ERCP und die EUS als weiterführende Diagnostik eingesetzt werden [Raedsch und Sauerbruch 1992].

Differentialdiagnostische Schwierigkeit bereitet sowohl bei der Oberbauchsonographie als auch bei der Computertomographie vor allem die chronische Pankreatitis. Ein weiteres Problem der Oberbauchsonographie ist die häufige Überlagerung oder schlechte Einsehbarkeit des Pankreas, so dass hierdurch eine vorhandene Raumforderung nicht gesehen wird. Die niedrige Diagnosestellung in der Sonographie bei 14 von 40 untersuchten Patienten in der vorliegenden Studie ist hierdurch gut zu erklären.

Die Computertomographie konnte mit der Diagnosefindung bei mehr als der Hälfte der Malignome eine höhere Erfolgsrate ausweisen. Eingeschlossen sind aber auch hier sowohl Pankreasraumforderungen als auch Gallengangskarzinome, die sich auch in dieser Untersuchung nicht so leicht abgrenzen lassen.

5.3 Endoskopische Untersuchungsverfahren

5.3.1 ERCP

Eine Erweiterung der konventionellen Bildgebung in der Diagnostik unklarer Gallengangstenosen stellen die endoskopischen Verfahren dar. Die alleinige Darstellung einer Stenose in der ERCP lässt kaum eine Aussage über die Dignität zu, so dass während der Untersuchung eine Gewebeentnahme für die Pathologie nahezu immer notwendig ist. Die üblichen verwendeten Methoden sind die Bürstenzytologie und die Biopsie zur histologischen Gewebegewinnung. Möglichkeiten zur Verbesserung der Ergebnisse hat man hier hauptsächlich durch die Verwendung unterschiedlicher Größen oder - bei der Bürste – unterschiedlicher Länge und Härte.

Zur Zytologiegewinnung wurden neben der normalen ERCP-Bürste von verschiedenen Autoren neuartige Bürsten oder ähnliche Systeme beschrieben. Eine Neuentwicklung ist die in dieser Studie verwendete und oben beschriebene Spirale von E. Frimberger, die parallel oder anstelle der einfachen Bürste eingesetzt werden kann. Als eine weitere Methode beschreibt V. Parasher eine Bürste, mit der zuerst die Stenose aufgedehnt wird, und zur Gewebegewinnung anschließend die kleinen, starren Haken eines Klettverschlusses verwendet werden. Diese wird anstatt der ERCP-Bürste eingesetzt [Parasher und Huibregtse 1998].

Des Weiteren wurde in verschiedenen Studien die Aussagekraft der Zytologie aus aspiriertem Gallensaft untersucht. Die Ergebnisse variieren hier von 6 bis 32 % und sind als eher unsicher zu werten [Foutch et al. 1991; Sugiyama et al. 1996]. Kommt es jedoch zu einem positiven Befund, so ist bei einer Spezifität der Untersuchungsmethode von 100% von einem Malignom auszugehen.

Tabelle 9: Sensitivität und Spezifität der Gallenaspirationszytologie im Vergleich

Autor und Jahr	Patientenzahl	Sensitivität	Spezifität
Foutch PG et al. 1991	18	6%	100%
Kurzwinski T et al. 1993b	42	33%	100%
Kurzwinski T et al. 1992	32	24%	100%
Pugliese V et al. 1987	22	25%	100%
Sugiyama M et al. 1996	43	32%	100%

5.3.2 EUS

Mit der Endosonographie wird versucht auch ohne Gewebeproben zur Dignität eine Aussage zu machen. Die Zuordnung der Pankreas- oder Gallengangsneoplasien kann alleine über die sonographische Darstellung erfolgen. Im Ultraschall sichtbare Malignitätskriterien für eine Pankreasneoplasie sind unregelmäßige Begrenzung, inhomogene Binnenstrukturen und eine Gefäßbeteiligung in einem lokalisierten Abschnitt, jedoch ohne Zeichen einer chronischen Pankreatitis im übrigen Bereich des Pankreas. Diese stellt auch die am meisten Schwierigkeiten bereitende Differentialdiagnose in der EUS dar [Brand et al. 2000]. Es können bereits Läsionen nachgewiesen werden, deren Durchmesser unter 2 cm liegen [Nattermann und Dancygier 1993]. Zudem kann mit dieser Untersuchung das präoperative Staging erfolgen, da lokoregionale Lymphknoten oder Gefäßinfiltrationen gut zu beurteilen sind [Brand et al. 2000, Nattermann und Dancygier 1993, Roesch und Classen 1992]. Sie sollte vor allem dann zum Einsatz kommen, wenn andere bildgebende Verfahren keinen eindeutigen Befund liefern können und man nur eine geringe Tumorausdehnung vermutet [Boyce und Sivak 1990].

Die EUS zeigte im Rahmen von Staging-Untersuchungen vor einer geplanten Operation eine hohe Sensitivität von 97% für Infiltrationen der Portalvene bei

bekanntem Pankreas- und Gallengangskarzinomen [Roesch et al. 1992]. Bei primär unbekannter Artdiagnose eines Verschlussikterus konnte eine Untersuchung von 34 Patienten sogar eine Sensitivität von 100% bei der Festlegung der Dignität erreichen [Nattermann und Dancygier 1992]. Ebenso gute Ergebnisse erreichte Giovannini, der in seinen Untersuchungen allerdings ausschließlich einen 120°-Sektor-scannenden Schallkopf verwendete [Giovannini und Seitz 1994]. Neuere Untersuchungen können allerdings nicht mehr so gute Ergebnisse erreichen.

Mit der Weiterentwicklung der endosonographischen Arbeitstechniken und Geräte können nun im gleichen Untersuchungsgang auch Gewebeproben durch Feinnadelpunktionen entnommen werden. Hierdurch besteht nun die Möglichkeit der zytologischen Bestätigung endosonographischer Befunde.

Einen direkten Vergleich der alleinigen Endosonographie mit der EUS-Feinnadelpunktion beispielsweise für die Einstufung von Lymphknoten zeigte vor allem eine Erhöhung der Spezifität durch die Punktion (von 24% auf 93% mit FNP), während die Sensitivität annähernd gleich blieb (86% versus 92% nach FNP) [Wiersema et al. 1997].

5.3.3 Andere endoskopische Untersuchungsverfahren

Ein weiteres Verfahren, das in neueren Studien untersucht wurde, nutzt die Cholangioskopie zur Diagnostik. Es zeigte sich, dass zur Unterscheidung maligner und benigner Gallengangstenosen cholangioskopisch sichtbare pathologische Gefäße herangezogen werden können. Im Zusammenhang mit einem malignen Geschehen zeigen sich unregelmäßig dilatierte und geschlängelte Gefäße, sogenannte Tumorgefäße im Bereich der Striktur. Bei 25 von 41 Patienten mit maligner Erkrankung konnten diese Tumorgefäße dargestellt werden. Jedoch auch hier ist eine weitere Gewebeentnahme nicht vermeidbar, um die endgültige Diagnose zu sichern. In der Kombination beider Methoden kam man auf eine Sensitivität von 96% [Kim et al. 2000].

5.4 Gewebediagnostik

5.4.1 Bürstenzytologie

Für die Einleitung einer möglicherweise eingreifenden Therapie ist im Vorfeld eine möglichst sichere Diagnose erwünscht. Diese wird in vielen Bereichen, so auch am Pankreas und an den Gallengängen, bevorzugt durch die Gewebediagnostik mittels Histologie oder Zytologie gestellt. Im Rahmen der ERCP wurden hierzu verschiedene Verfahren in ihrer Wertigkeit untersucht. Am häufigsten wird die Bürstenzytologie verwendet. Zur Diagnostik unklarer Gallengangstenosen finden sich in der Literatur stark differierende Ergebnisse. Die beschriebenen Angaben zur Sensitivität variieren von 33% bis zu 71%, während die Spezifität der Bürstenzytologie über 90%, zum großen Teil sogar 100% beträgt [Foutch et al. 1991; Kurzawinski et al. 1993b]. Eine Übersicht zeigt mehrere Publikationen der Jahre 1987 bis 2001 im Vergleich.

Tabelle 10: Sensitivität und Spezifität der Bürstenzytologie in der ERCP im Vergleich

Autor und Jahr	Patientenzahl	Sensitivität	Spezifität
Desa, LA et al. 1991	24	50%	93%
Foutch, PG et al. 1991	18	33%	100%
Foutch, PG et al. 1990	24	54%	100%
Glasbrenner, B et al. 1999	86	56,1%	90,5%
Howell, D et al. 1996	26	58%	100%
Jailwala, J et al. 2000	133	48%	90%
Kurzawinski, T et al. 1993b	46	71%	100%
Kurzawinski, T et al. 1992	29	59%	100%
Layfield, LJ et al. 1995	108	44%	98%
Lee, JG et al. 1995	149	37%	100%
Ponchon, T et al. 1995	127	35%	97%
Pugliese, V et al. 1995	94	53%	100%

Autor und Jahr	Patientenzahl	Sensitivität	Spezifität
Pugliese, V et al. 1987	22	66%	100%
Schoefl, R et al. 1997	63	46,7%	100%
Sugiyama, M et al. 1996	43	48%	100%
Stewart, CJR et al. 2001	406	59,8%	98,1%
Gesamt	1398	51%	98%

Die angegebene Patientenzahl bezieht sich jeweils nur auf diejenigen, die auch eine Bürstenzytologie erhielten und in die Berechnung einfließen, so dass es hier zu Abweichungen gegenüber der Gesamtanzahl der Patienten in der Studien kommen kann.

Die in dieser Studie erzielten 43% Sensitivität und 100% Spezifität liegen somit im Mittelfeld vergleichbarer Studien.

5.4.2 Spiralytologie

Die sogenannte Frimberger-Spirale als zweite eingesetzte Methode zur Zytologiegewinnung kam in den Untersuchungen zu den gleichen Ergebnissen wie die Bürste. Es zeigte sich kein wesentlicher Unterschied in der Qualität des gewonnenen Materials. Sowohl die Spirale als auch die Bürste förderten je einmal kein verwertbares Material, so dass jeweils die andere Untersuchungsmethode alleine gewertet werden musste. In den übrigen 48 Fällen bezeichneten die Pathologen das ihnen vorliegende zytologische Material als gleichwertig oder im wesentlichen gleichwertig. Vorläufige Ergebnisse der Analyse des Proteingehaltes als Marker für die Masse des gewonnenen Materials zeigten aber eine höhere Ausbeute mit der Spirale.

Aufgrund der Neuartigkeit dieses Verfahrens sind hierzu in der Literatur noch keine Studien veröffentlicht. Doch liegt auch hier die Sensitivität innerhalb der in den oben genannten Veröffentlichungen zur Bürstenzytologie und kann hiermit

verglichen werden, da es sich um ein ähnliches Verfahren handelt, wenn man das Endergebnis - den zytologischen Befund - betrachtet.

5.4.3 Biopsie

Die Biopsie während der ERCP oder der PTC ist eine weitere Möglichkeit zur Gewebegewinnung, in diesem Fall für die Histologie. Sie wurde als dritte Vergleichsmethode in dieser Untersuchung zu Bürste und Spirale eingesetzt. Die intraduktale Biopsie gilt als gängiges Verfahren mit einer in der Literatur beschriebenen Sensitivität für maligne Strikturen von 50 bis 80%. Es sind zwar einzelne Studien mit niedrigerer Sensitivität von bis zu 31% beschrieben, in anderen Arbeiten konnte diese aber auch schon auf 100% gesteigert werden [Howell et al. 1996, Pugliese et al. 1987]. Diese beiden Studien werteten jedoch mit 22 und 28 Patienten nur eine geringe Anzahl aus. Größere Untersuchungen mit über 100 Patienten liegen wiederum im oben genannten Bereich und sind zum Vergleich in untenstehender Tabelle aufgeführt.

Tabelle 11: Sensitivität und Spezifität der Biopsie in der ERCP im Vergleich

Autor und Jahr	Patientenzahl	Sensitivität	Spezifität
Garcia-Vila, JH et al. 1999	37	76%	100%
Howell, D et al. 1996	28	31%	100%
Jailwala, J et al. 2000	133	54%	76%
Kim, HJ et al. 2000	63	80%	100%
Nimura, Y 1993	501	81%	k.A.*
Ponchon, T et al. 1995	233	43%	97%
Pugliese, V et al. 1995	94	53%	100%
Pugliese, V et al. 1987	22	100%	100%
Schoefl, R et al. 1997	106	65%	100%
Sugiyama, M et al. 1996	45	81%	100%
Gesamt	1262	66%	97%

*k.A. – keine Angaben

Die Spezifität der Biopsien liegt ebenso wie die der zytologischen Untersuchungen nahezu regelmäßig bei 100%. Es kann jedoch zu großen Unterschieden kommen, je nachdem ob Atypien als maligne oder benigne gewertet werden [Jailwala et al. 2000]. Hier zeigte sich, dass bei Wertung aller Atypien als maligne die Spezifität auf 76% sinkt. Werden nur die hochgradigen Atypien als positives Ergebnis gewertet, beträgt diese 90% und steigert sich auf 100% bei Einstufung einer Atypie in der Histologie als negatives Ergebnis. Notwendigerweise verschlechtert sich dadurch die Sensitivität genau gegenläufig.

Die vorliegende Studie wertete verdächtige Histologieergebnisse grundsätzlich als positiven Befund, also als maligne und erreichte dennoch eine Spezifität von 100% bei den histologischen Ergebnissen. Für die Sensitivität konnte mit den intraduktalen Biopsien jedoch nur ein Wert von 36% erreicht werden, was im unteren Bereich der beschriebenen Untersuchungen liegt.

Eine Möglichkeit, um die Sensitivität zu verbessern wird in der Literatur beschrieben. Wenn man die Biopsieentnahme unter cholangioskopischer Sichtkontrolle durchführt, kann eine Sensitivität von 89 bis 100% erreicht werden [Hwang et al. 1998; Seo et al. 2000]. Dies wird als einfache, schnelle und komplikationsarme Methode beschrieben, die jedoch den Nachteil hat, dass eine relativ großer dilatierter Zugang nötig ist, wenn sie im Rahmen einer PTCD durchgeführt wird [Hwang et al. 1998].

5.4.4 Feinnadelpunktion

Zur Verbesserung der sonographischen Untersuchungsmethoden werden sowohl in der konventionellen als auch in der endoluminalen Sonographie sonographisch gezielte Punktionen durchgeführt. Eine erste große Untersuchung zur endosonographischen Punktion im Gastrointestinaltrakt wurde Mitte der 90er Jahre von Giovannini veröffentlicht [Giovannini et al. 1995]. Hier waren 141 Patienten eingeschlossen, bei denen Feinnadelpunktionen unklarer Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt

durchgeführt wurden. Dazu zählten auch 43 Patienten mit Raumforderungen im Bereich des Pankreas. Für alle punktierten Läsionen konnte eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität von 100% für diese Methode erreicht werden. Betrachtet man speziell nur die Pankreastumoren, so erhält man eine Sensitivität von 75%. Die besten Erfolge wurden im Bereich der mediastinalen Raumforderungen und Lymphknoten erzielt, während submuköse Tumoren mit 60% am schwierigsten zu punktieren und diagnostizieren waren.

Im Rahmen der Diagnostik unklarer Gallengangstenosen ist die Feinnadelpunktion während der EUS noch weniger verbreitet. Dies zeigt sich auch an der im Gegensatz zur ERCP-Gewebediagnostik geringen Anzahl an Studien in der Literatur. Immerhin kann die Zytologie der Punktionen eine hohe Sensitivität aufweisen, die zwischen 70% und 93% liegt [Binmoeller et al. 1998; Gress et al. 2001]. Die Spezifität der Punktionen ist wie bei den ERCP-Untersuchungen 100%.

In der folgenden Tabelle bezieht sich die Patientenzahl nur auf die Patienten mit erfolgreichen Punktionen, da die Autoren der Studien diese als Referenz zur Berechnung der Sensitivität verwendeten.

Tabelle 12: Sensitivität und Spezifität der FNP in der EUS im Vergleich

Autor und Jahr	Patientenzahl	Sensitivität	Spezifität
Bhutani MS et al. 1997	47	79%	100%
Binmoeller KF et al. 1998	40	70%	100%
Fritscher-Ravens A et al. 2001	112	88%	100%
Fritscher-Ravens A et al. 2000 a	76	84%	100%
Fritscher-Ravens A et al. 2000 b	10	89%	100%
Giovannini M et al. 1995	43	75%	100%
Gress F et al. 2001	102	93%	100%

Diese Ergebnisse werden auch in der aktuellen Untersuchung wieder bestätigt. Betrachtet man ausschließlich die Patienten, bei denen eine Feinnadelpunktion vorgenommen wurde und diese auch erfolgreich, also mit einer ausreichenden Materialgewinnung, so kommt man auf eine Sensitivität von 75% bei einer Spezifität von 100%.

Ein Problem bereitet die endosonographische Erkennung der punktionswürdigen Befunde im Falle einer Malignität. Da in dieser Studie jeder Befund, der nicht punktiert wurde, d.h. bei dem keine Raumforderung darstellbar war, als benigne aufgefasst wurde, lag die Gesamtsensitivität aller Patienten, also auch der nicht punktierten, nur bei 43%. Dieser Wert kann aber nicht mit obigen Studien in direkten Vergleich gesetzt werden, da hier immer nur die punktierten Fälle ausgewertet wurden.

Bei den durchgeführten Feinnadelpunktionen konnte in allen Fällen ausreichend Material für eine zytologische Begutachtung gewonnen werden. Bei einer durchschnittlichen Anzahl von nur 2,1 Punktionen je Patient ist die Gefahr einer Blutungskomplikation gering, wie die Tatsache zeigt, dass es bei keinem Patienten postinterventionell zu einem relevanten Hb-Abfall oder zu hämatombedingten Schmerzen im punktierten Bereich kam. Die Forderung mancher Autoren nach der grundsätzlichen Anwesenheit eines Zytologen zur sofortigen Begutachtung des gewonnenen Materials auf Vollständigkeit wird durch solche Ergebnisse in Frage gestellt [Chang et al. 1994]. Ist dies in manchen Instituten Standard oder in Einzelfällen notwendig, so kann die Wahrscheinlichkeit einer notwendigen Zweituntersuchung aufgrund unzureichendem Zytologiematerial zweifellos gesenkt werden. Doch bedeutet es einen unverhältnismäßig großen personellen und finanziellen Aufwand bei nicht immer sicherer Steigerung der Erfolgsraten, wenn man diesen Service an allen endoskopisch untersuchenden Einrichtungen einführen würde. Eine Realisierung dieser Forderung wäre im regulären Klinikalltag nur schwer durchzusetzen.

Noch nicht geklärt ist die Möglichkeit der Tumorzellstreuung während einer Feinnadelpunktion des Pankreas oder benachbarter Strukturen. Beim

hepatozellulären Karzinom wurde dies im Zusammenhang mit Ultraschallpunktionen oder Injektionen bereits mehrfach beschrieben [Kim et al. 2001; Yamada et al. 1993]. Ebenso wurde in einer Fallbeschreibung die peritoneale Aussaat nach Punktion eines neuroendokrinen Inselzelltumors beschrieben [Pasiaka und Thompson 1992]. Hier handelte es sich um eine CT-gesteuerte Punktion, die zu einer peritonealen Aussaat entlang des Punktionskanals bei primär nur lokal metastasiertem Tumor geführt hat. Dies veranlasst die Autoren zu der Empfehlung, Punktionen nur noch bei gesichert irresektablen Tumoren durchzuführen.

Andere Stellen favorisieren eine Vermeidung multipler Biopsien, halten die histologische Klassifizierung jedoch auch bei palliativem Therapieansatz für unvermeidlich. In einer retrospektiven Auswertung zeigte sich nach intraabdominellen operativen Biopsien bei acht von 32 Patienten mit Pankreaskarzinomen ebenfalls eine Tumorzellstreuung. Diese Metastasen waren in einer zweiten Laparotomie der Patienten nachgewiesen worden, nachdem sie in präoperativer Computertomographie oder Ultraschall sowie in der Erstoperation nicht sichtbar waren. In der Kontrollgruppe wurden bei keinem Patienten intraabdominelle Metastasen festgestellt [Weiss et al. 1985].

Auch in Multicenterstudien kommt es zu vereinzelt Fallbeschreibungen. In einer retrospektiven Auswertung in den 80er Jahren fand sich unter 10766 ultraschallgesteuerten Feinnadelpunktionen ein Patient mit Tumoraussaat eines Pankreaskarzinoms in den Punktionskanal [Fornari et al. 1989].

Im Rahmen der endosonographischen Punktionen im Bereich des Pankreas und umgebender Gewebe wurden bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Fälle der Tumoraussaat entlang des Punktionskanals beschrieben. Ein Problem für den Nachweis ist sicherlich die meist kurze Überlebenszeit der Patienten bei Vorhandensein eines pankreatobiliären Malignoms, da somit auch die Wachstumszeit für die Tumorzellen nur begrenzt ist. Teilweise konnten die Metastasen in obigen Untersuchungen auch nur mit invasiven Methoden wie einer zweiten Laparotomie nachgewiesen werden, welche die Patienten in fortgeschrittenem Stadium in der Regel nicht erfahren.

Bei dem in dieser Studie untersuchten Patientengut konnte kein Hinweis auf eine Tumoraussaat nach der Punktion gefunden werden.

5.4.5 Kombination verschiedener gewebediagnostischer Methoden

Da von der Diagnostik die weiterführende Therapie entscheidend abhängt, ist man bestrebt, eine möglichst hohe diagnostische Sicherheit bei der jeweilig durchgeführten Untersuchungen zu erreichen. Gelingt dies nicht mit den einzelnen Verfahren, so besteht die Möglichkeit der Kombination.

Jailwala et al. beschreibt in einer Studie mit 133 Patienten ausführlich die Erhöhung der Sensitivität der Untersuchungen bei Kombination zweier oder gar von allen drei Verfahren [Jailwala et al. 2000]. Es zeigte sich eine Verbesserung von 48%, 38% und 54% (Bürste, Feinnadelpunktion und Biopsie) auf 77% für alle drei Verfahren gemeinsam. Mit der Kombination von jeweils zwei Verfahren, konnte nur ein geringerer Anstieg der Sensitivität erzielt werden.

Tabelle 13: Verbesserung der Sensitivität durch Kombination von drei Verfahren der ERCP
[aus Jailwala et al. 2000]

Technik	Sensitivität
Bürstenzytologie	48%
Feinnadelpunktion	38%
Biopsie	54%
Bürste + FNP	57%
Bürste + Biopsie	71%
FNP + Biopsie	64%
Bürste + FNP + Biopsie	77%

Frühere Untersuchungen verglichen und kombinierten nur die beiden gewebediagnostischen Methoden in der ERCP miteinander. In allen zeigte sich eine Verbesserung der Sensitivität bei Kombination von Biopsie und Bürstenzytologie, die jedoch unterschiedlich hoch ausfiel.

Tabelle 14: Verbesserung der Sensitivität durch Kombination von zwei Verfahren in der ERCP

Technik	Ponchon et al. 1995	Pugliese et al. 1995	Schoefl et al. 1997
Bürste	35%	53%	47%
Biopsie	43%	54%	65%
Bürste + Biopsie	63%	61%	70%

Diese Verbesserung der gewebediagnostischen Befunde ließ sich auch im Rahmen der vorliegenden Studie beobachten. Im Unterschied zu der oben erwähnten Literatur werden hier sowohl Methoden zur Gewebediagnostik in der ERCP als auch in einer zweiten Untersuchung, der EUS, kombiniert. Im klinischen Alltag müsste der Patient beide Untersuchungen erhalten, um die höchste Sensitivität zu erreichen, was nicht immer realisierbar ist.

Tabelle 15: Verbesserung der Sensitivität durch Kombination mehrerer Verfahren in ERCP und EUS in der hier beschriebenen Studie

Technik	Sensitivität
Zytologie (Bürste + Spirale)	46%
Biopsie	36%
Feinnadelpunktion	43%
Zytologie + FNP	64%
Zytologie + Biopsie	54%
FNP + Biopsie	68%
Bürste + FNP + Biopsie	71%

Aufgrund dieser Ergebnisse ist es aber möglich, einen diagnostischen Wegweiser zu erstellen, welche Untersuchung zuerst durchgeführt werden soll. In der Auswertung der einzelnen Krankheitsbilder zeigt sich ein Trend, dass die ERCP-Gewebediagnostik bei Gallengangkarzinomen mit 75% wesentlich höher liegt als bei Pankreaskarzinomen mit 38%. Umgekehrt erzielte die EUS eine 60%ige Sensitivität bei Pankreaskarzinomen gegenüber 25% bei Gallengangkarzinomen. Doch diese Unterschiede erwiesen sich als statistisch nicht signifikant, vermutlich aufgrund der geringen Fallzahl.

Aus wirtschaftlichen Gründen stellt sich die Frage, welche Diagnostik zuerst durchgeführt werden soll und inwieweit überhaupt mehrere Methoden zum Einsatz kommen sollen. Hierzu lassen sich verschiedene Aussagen finden. Die Bürstenzytologie ist in der Diagnostik von Gallengangstenosen ein Routineverfahren aus der täglichen Praxis. Daher sollte sie Vorrang vor anderen Eingriffen haben [Pugliese et al. 1995]. Die nur geringe Verbesserung durch die Biopsie in der Studie von Pugliese veranlasst diesen zu der Empfehlung, die Zangenbiopsie nur im Rahmen einer völligen Gallengangobstruktion oder in einer ERCP-Folgeuntersuchung durchzuführen, nicht jedoch routinemäßig, da die zusätzliche Zeit und das Risiko nicht gerechtfertigt würden. Betrachtet man allerdings die anderen beiden oben genannten Studien, so zeigt sich doch ein nennenswerter Zugewinn. Diese neueren Untersuchungen kommen zu dem Schluss, dass eine Kombination beider Methoden zu verlangen ist, falls die gewonnene Information die Therapieempfehlung und weitere Diagnostik beeinflusst [Schoepl et al. 1997].

Ein Minimum von zwei, besser aber drei gewebediagnostischen Methoden wurde ebenfalls gefordert beim Vergleich der Wertigkeit endoskopisch-retrograder Feinnadelaspirationen mit Bürstenzytologie und Zangenbiopsie [Fogel und Sherman 1999].

5.5 Therapeutische Konsequenzen der Diagnostik

Die Gewebediagnostik liefert einen entscheidenden Beitrag zur weiteren Therapieplanung. Wird in einer der Untersuchungen ein maligner Befund erstellt, kann man aufgrund der sehr hohen Spezifität sofort eine Malignombehandlung einleiten. In vielen Fällen steht nach den ERCP- und EUS-Untersuchungen schon das Ausmaß und somit die Klassifikation des Tumors fest. Durch die Endosonographie kann bereits eine Einteilung in die TNM-Klassifikation (nach der UICC) erfolgen, womit die Entscheidung zu einer kurativen oder palliativen Therapie festgelegt wird [Brand et al. 2000; Roesch et al. 1992].

Das Tumorausmaß einschließlich einer möglichen Infiltration in Umgebungsstrukturen, sowie vergrößerte Lymphknoten können gesehen werden. Bei ausgedehntem Primärtumor im Bereich des Pankreas oder der distalen Gallengänge, der bereits zu einem Verschlussikterus geführt hat, wird man sich am ehesten der palliativen Therapie zuwenden. Diese umfasst neben einer adäquaten Schmerztherapie dann vor allem die Beseitigung der Stenose mittels eines Stents oder einer externen Drainage des Galle- und Pankreassekretes [Hochberger 2000a; Manegold 2000].

Bei benignen Strikturen geben das morphologische Korrelat, also keine nachweisbare Raumforderung, und negative Biopsie- und Zytologieergebnisse nur relative Sicherheit über die gutartige Natur einer Stenose. Hier sind oft Follow-up- Untersuchungen mit wiederholter Gewebeentnahme nötig.

Grundsätzlich ist eine Gewebediagnostik bei in der Bildgebung eindeutigen Raumforderungen nicht erforderlich, wenn diese resektabel erscheint und der Patient operationsfähig ist. In unklaren Fällen ohne sichere Raumforderung, bei irresektablen Tumoren oder bei inoperablen Patienten kann eine solche aber durchaus notwendig werden.

6 Zusammenfassung

Trotz vielfältiger Untersuchungsmöglichkeiten ist die Diagnostik der Dignität von Gallengangstenosen noch eine Herausforderung an Klinik, Bildgebung und Pathologie. Dies wird noch deutlicher vor dem Hintergrund, dass bei malignem Befund ein schnelles Einsetzen einer Therapie gefordert ist, da die Hauptursachen – das Gallenwegs- und Pankreaskarzinom – auch heute noch eine infauste Prognose besitzen.

In zahlreichen Veröffentlichungen erreicht die Gewebediagnostik während der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatographie nur eine unbefriedigende Sensitivität bis zu maximal 70%. Die im pankreatobiliären Bereich zunehmend eingesetzte endosonographische Feinnadelpunktion kam in Studien mit selektiertem Patientengut auf bessere Ergebnisse von 80% und mehr.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die beiden Untersuchungen mit den verschiedenen gewebediagnostischen Methoden direkt zu vergleichen. Im Rahmen der ERCP kamen zur Zytologiegewinnung eine Bürste und eine neu entwickelte Spirale von E. Frimberger zum Einsatz, zur Histologiegewinnung eine Biopsiezange. Die endosonographische Feinnadelpunktion wurde mit einer 22Gauge-Nadel durchgeführt.

Die in die Studie eingeschlossenen 50 Patienten (29 Männer, 21 Frauen; Durchschnittsalter bei Untersuchung 62,1 Jahre) erhielten alle Untersuchungen mit den entsprechenden Gewebeentnahmen in der Reihenfolge der festgelegten Randomisierung. Im Rahmen der EUS kam es nur zu einer Feinnadelpunktion, wenn ein punktionswürdiger Befund wie eine Raumforderung oder eine lokalisierte Wandverdickung darzustellen war.

Als Referenzmethoden dienten Chirurgie, weitere Biopsien oder das klinische Follow up der Patienten, welches sich im Schnitt über 20 Monate erstreckte.

Von den untersuchten Patienten hatten 28 eine maligne Raumforderung und 22 einen benignen Befund. Im Detail zeigten sich 16 Pankreas- und zwölf

Gallengangkarzinome. Die Sensitivität der ERCP-Biopsie und ERCP-Zytologie betrug 36% bzw. 46%. Die EUS-Feinnadelpunktion kam hier auf 43%. Bei Kombination aller drei Verfahren wurde eine Sensitivität von 71% erreicht. Die Spezifität lag in allen Verfahren bei 100%, es gab keine falsch positiven Befunde. Bei Betrachtung nur der Punktionsergebnisse in der Endosonographie verbessert sich die Sensitivität auf 75%.

Es zeigte sich eine tendenziell bessere Diagnostik der ERCP für Gallenwegsläsionen (75% gegenüber 38% in der EUS), sowie eine höhere diagnostische Aussagekraft der EUS bei Pankreasraumforderungen (60% gegenüber 25% in der ERCP). Statistisch konnte jedoch keine Signifikanz hierfür nachgewiesen werden, wohl aufgrund der relativ begrenzten Fallzahl.

Insgesamt betrachtet kommen die einzelnen endoskopischen Verfahren mit der Gewebediagnostik im Bereich der Gallenwege und des Pankreas immer noch auf relativ unbefriedigende Ergebnisse. Um eine aussagekräftige und für die Therapieentscheidung frühzeitige Diagnostik zu erhalten, ist eine Kombination mehrerer diagnostischer Verfahren mit Histologie- bzw. Zytologiegewinnung zu empfehlen. Hier sollte jedoch bei Verdacht auf ein Pankreaskarzinom primär eine EUS, bei Verdacht auf Gallenwegskarzinome dagegen zuerst eine ERCP durchgeführt werden. Bei einem positiven Ergebnis in der Pathologie kann jedoch aufgrund der hohen Spezifität eine Malignombehandlung ohne weitere Verzögerung erfolgen.

7 Literaturverzeichnis

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland

Krebs in Deutschland; Saarbrücken 1999, 2. aktualisierte Ausgabe

Akashi R, Kiyozumi T, Tanaka T, Sakurai K, Oda Y, Sagara K

Mechanism of pancreatitis caused by ERCP
Gastrointest Endosc 55, 2002, 50-54

Athlin L, Blind PJ, Angström T

Fine-needle aspiration biopsy of pancreatic masses
Acta Chir Scand 156, 1990, 91-94

Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM, Alstead EM, Clark ML

Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction
Gut 35, 1994, 467-470

Beger HG und Widmaier U

Pankreaskarzinom

In: Klinische Gastroenterologie, Hahn, E.G., Riemann, J.F. (Hrsg.); Georg Thieme Verlag; Stuttgart-New York 2000, 3.Auflage, Band 2, 1176-1177

Bhutani MS, Hawes RH, Baron PL, Sanders-Cliette A, van Velse A, Osborne JF, Hoffmann BJ

Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of malignant pancreatic lesions
Endosc 29, 1997, 854-858

Binmoeller KF, Thul R, Rathod V, Henke P, Brand B, Jabusch HC, Soehendra N

Endoscopic ultrasound-guided, 18-gauge, fine needle aspiration biopsy of the pancreas using a 2.8mm channel convex array echoendoscope
Gastrointest Endosc 47, 1998, 121-127

Born P, Roesch T, Bruhl K, Sandschin W, Allescher HD, Frimberger E, Classen M

Long-term results of endoscopic and percutaneous transhepatic treatment of benign biliary strictures
Endosc 31, 1999, 725-731

Boyce GA, Sivak MV

Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of pancreatic tumors
Gastrointest Endosc 36, 1990, S28-S32

Brand B, Pfaff T, Binmoeller KJ, Sririam PVJ, Fritscher-Ravens A, Knoeffel WT, Jaeckle S, Soehendra N
Endoscopic ultrasound for differential diagnosis of focal pancreatic lesions, confirmed by surgery
Scand J Gastroenterol 35, 2000, 1221-1228

Brand R
The diagnosis of pancreatic cancer
Cancer J 7, 2001, 287-297

Chang KJ, Katz KD, Durbin TE, Erickson RA, Butler JA, Lin F, Wuerker RB
Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration
Gastrointest Endosc 40, 1994, 694-699

Dagradi A
Tumoren der Papille und des exokrinen Pankreas
In: Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas; Hess W, Rohner A, Cirenei A, Akovbiantz A (Hrsg.); Piccin Nuova Libreria; Padova 1986; Band 1, 563-598

Denk H
Gallenblase und Gallenwege
In: Pathologie; Böcker W, Denk H, Heitz PU (Hrsg.); Urban & Schwarzenbeck Verlag; München-Wien-Baltimore 1997; 705-711

Desa LA, Akosa AB, Lazzara S, Domizio P, Krausz T, Benjamin IS
Cytodiagnosis in the management of extrahepatic biliary stricture
Gut 32, 1991, 1188-1191

Fleig WE
Primäre sklerosierende Cholangitis
In: Innere Medizin; Classen M, Diehl V, Kochsiek K (Hrsg.); Urban & Schwarzenberg Verlag; München-Wien-Baltimore 1998, 4.Auflage, 689-692

Fogel EL, Sherman S
How to improve the accuracy of diagnosis of malignant biliary strictures
Endosc 31, 1999, 758-760

Fornari F, Civardi G, Cavanna L, Di Stasi M, Rossi S, Sbolli G, Buscarini L & The Cooperative Italian Study
Scand J Gastroenterol 24, 1989, 949-955

Foutch PG, Kerr DM, Harlan JR, Kummet TD
A prospective controlled analysis of endoscopic cytotechniques for diagnosis of malignant biliary strictures
Am J Gastroenterol 86, 1991, 577-580

Foutch PG, Kerr DM, Harlan JR, Manne RK, Kummet TD, Sanowski RA
Endoscopic retrograde wire-guided brush cytology for diagnosis of patients with malignant obstruction of the bile duct
Am J Gastroenterol 85, 1990, 791-795

Fritscher-Ravens A, Sririam PVJ, Krause C, Atay Z, Jaeckle S, Thonke F, Brand B, Bohnacker S, Soehendra N
Detection of pancreatic metastases by EUS-guided fine-needle aspiration
Gastrointest Endosc 53, 2001, 65-70

Fritscher-Ravens A, Izbicki JR, Sririam PVJ, Krause C, Knoefel T, Topalidis T, Jaeckle S, Thonke F, Soehendra N
Endosonography-guided, fine-needle aspiration cytology extending the indication for organ-preserving pancreatic surgery
Am J Gastroenterol 95, 2000, 2255-2260 (a)

Fritscher-Ravens A, Broering DC, Sririam PVJ, Topalidis T, Jaeckle S, Thonke F, Soehendra N
EUS-guided fine-needle aspiration cytodiagnosis of hilar cholangiocarcinoma: a case series
Gastrointest Endosc 52, 2000 534-540 (b)

Garcia-Vila JH, Bordón F, González-Anón M, Ambit S, Cortés V
Endoluminal biopsy of the bile duct with a biliary manipulation catheter
J Vasc Interv Radiol 10, 1999, 1394-1396

Giovannini M, Seitz JF, Monges G, Perrier H, Rabbia I
Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients
Endosc 27, 1995, 171-177

Giovannini M, Seitz JF
Endoscopic ultrasonography with a linear-type echoendoscope in the evaluation of 94 patients with pancreatobiliary disease
Endosc 26, 1994, 579-585

Glasbrenner B, Ardan M, Boeck W, Preclik G, Moeller P, Adler G
Prospective evaluation of brush cytology of biliary strictures during endoscopic retrograde cholangiopancreatography
Endosc 31, 1999, 712-717

Goff JS
Long-term experience with the transpancreatic sphincter pre-cut approach to biliary sphincterotomy
Gastrointest Endosc 50, 1999, 642-645

Graeven U, Dienes HP, Becker T, Schmiegel W

Pankreastumoren

In: Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel; Adler G, Beglinger C, Manns MP, Müller-Lissner S, Schmiegel W (Hrsg.); Springer Verlag; Berlin-Heidelberg-New York 2000a; 735-753

Graeven U, Klempnauer J, Dienes HP, Schmiegel W

Neoplasien der Leber und Gallenwege - Gallengangskarzinom

In: Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel; Adler G, Beglinger C, Manns MP, Müller-Lissner S, Schmiegel W (Hrsg.); Springer Verlag; Berlin-Heidelberg-New York 2000b; 718-721

Gress F, Gottlieb K, Sherman S, Lehman G

Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer

Ann Intern Med 134, 2001, 459-464

Hansen WE, Classen M

Gelbsucht

In: Differentialdiagnose - Innere Medizin; Classen M, Diehl V, Koch KM, Kochsiek K, Pongratz D, Scriba PC; Urban & Schwarzenbeck Verlag; München-Wien-Baltimore 1998; 207-223

Herfarth C, Senninger N, Krieglstein CF

Gallenblase und Gallenwege

In: Chirurgie; Siewert JR (Hrsg.); Springer-Verlag; Berlin-Heidelberg-New York 1998, 6.Auflage, 699-717

Hess W

Tumoren der Gallenwege

In: Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas; Hess W, Rohner A, Cirenei A, Akovbiantz A (Hrsg.); Piccin Nuova Libreria; Padova 1986; Band 1, 547-561

Hochberger J

Palliative endoskopische und perkutane interventionelle Therapie

In: Klinische Gastroenterologie, Hahn EG, Riemann JF (Hrsg.); Georg Thieme Verlag; Stuttgart-New York 2000a; 3.Auflage, Band 2, 1362-1392

Hochberger J

Benigne Gallengangstenosen

In: Klinische Gastroenterologie, Hahn EG, Riemann JF (Hrsg.); Georg Thieme Verlag; Stuttgart-New York 2000b; 3.Auflage, Band 2, 1393-1402

Howell D, Parsons W, Jones M, Bosco J, Hanson B

Complete tissue sampling of biliary strictures at ERCP using a new device

Gastrointest Endosc 43, 1996, 498-502

Hwang MH, Tsai CC, Chou CY, Mo LR, Yang CT, Lin RC, Yueh SK
Percutaneous cholangiofiberscopic endoluminal forceps biopsy of intrabiliary duct diseases
Hepatogastroenterology 45, 1998, 2073-2078

Jailwala J, Fogel EL, Sherman S, Gottlieb K, Flueckiger J, Bucksot LG, Lehman GA
Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction
Gastrointest Endosc 51, 2000, 383-390

Kelsey PJ, Warshaw AL
EUS: An added test or a replacement for several?
Endosc 25, 1993, 179-181

Kim HJ, Kim MH, Lee SK, Yoo KS, Seo DW, Min YI
Tumor vessel: a valuable cholangioscopic clue of malignant biliary stricture
Gastrointest Endosc 52, 2000, 635-638

Kim SR, Matsuoka T, Maekawa Y, Yano Y, Hayashi Y, Kudo M, Kim K, Imoto S, Song KB, Ando K, Shintani S, Koterazawa T, Fukuda K, Mita K, Taniguchi M
A case of disseminated extrahepatic hepatocellular carcinoma after US-guided biopsy and percutaneous ethanol injection therapy
Hepatol Res 20, 2001, 244-254

Kloepfel G, Heitz PU
Pankreas
In: Pathologie; Böcker W, Denk H, Heitz PU (Hrsg.); Urban & Schwarzenbeck Verlag; München-Wien-Baltimore 1997; 713-725

Knyrim K
Erkrankungen der extrahepatischen Gallenwege - Gallengangskarzinom
In: Innere Medizin; Classen M, Diehl V, Kochsiek K (Hrsg.); Urban & Schwarzenberg Verlag; München-Wien-Baltimore 1998, 4.Auflage, 733-734

Koelbel CB, Singer MV
Pathophysiologie der akuten und chronischen Pankreatitis und des Pankreaskarzinoms - Pankreaskarzinom
In: Klinische Gastroenterologie, Hahn EG, Riemann JF (Hrsg.); Georg Thieme Verlag; Stuttgart-New York 2000; 3.Auflage, Band 2, 1121-1123

Koenig HJ
Gallenblase und Gallenwege – Tumoren
In: Klinische Gastroenterologie, Hahn EG, Riemann JF (Hrsg.); Georg Thieme Verlag; Stuttgart-New York 2000; 3.Auflage, Band 2, 1355-1361

Koslowsky TC, Wilke J, Voiß W, Michaelis S, Balta D, Siedek M
Chirurgische Palliation beim Pankreaskarzinom
Chirurg 72, 2001, 704-709

Kraus T, Herfarth C

Chirurgische Therapie von Karzinomen der extrahepatischen Gallenwege und der Gallenblase

In: Praxis der Viszeralchirurgie – Onkologische Chirurgie; Siewert JR, Harder F, Rothmund M (Hrsg.); Springer Verlag; Berlin-Heidelberg-New York 2001; 577-617

Kurzwinski T, Deery A, Davidson BR

Diagnostic value of cytology for biliary stricture

Br J Surg 80, 1993a, 414-421

Kurzwinski TR, Deery A, Dooley JS, Dick R, Hobbs K, Davidson BR

A prospective study of biliary cytology in 100 patients with bile duct strictures

Hepatology 18, 1993b, 1399-1403

Kurzwinski T, Deery A, Dooley J, Dick R, Hobbs K, Davidson B

A prospective controlled study comparing brush and bile exfoliative cytology for diagnosing bile duct strictures

Gut 33, 1992, 1675-1677

Larbig W, Fallert B, Maddalena H

Tumorschmerz – Interdisziplinäre palliative Therapiekonzepte

Schattauer Verlag; Stuttgart-New York 1999; 36-71 und 119-120

Layfield LJ, Wax TD, Lee JG, Cotton PB

Accuracy and morphologic aspects of pancreatic and biliary duct brushings

Acta Cytol 39, 1995, 11-18

Lee JG, Leung JW, Baillie J, Layfield LJ, Cotton PB

Benign, dysplastic, or malignant – making sense of endoscopic bile duct brush cytology: results in 149 consecutive patients

Am J Gastroenterol 90, 1995, 722-726

Lux G

Retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)

In: Gastroenterologische Endoskopie; Frühmorgen P (Hrsg.); Springer Verlag; Berlin-Heidelberg-New York 1998; 4.Auflage, 136-149

Manegold BC

Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms mittels Stent

In: Klinische Gastroenterologie; Hahn EG, Riemann JF (Hrsg.); Georg Thieme Verlag; Stuttgart-New York 2000; 3.Auflage, Band 2, 1185-1190

Moradpour D, Ammann R, Blum HE

Ikterus – Klinische Symptome

In: Differentialdiagnose innerer Krankheiten; Siegenthaler W (Hrsg.); Georg Thieme Verlag; Stuttgart-New York 2000; 18.Auflage, 702-703

Nattermann C, Dancygier H

Endosonographie bei malignem extrahepatischem Verschlussikterus
Bildgebung 59, 1992, 76-79

Nattermann C, Dancygier H

Endosonographie bei Tumoren des Pankreas und der Gallenwege
Leber Magen Darm 23, 1993, 13-18 und 21-23

Nimura Y

Staging of biliary carcinoma: cholangiography and cholangioscopy
Endosc 25, 1993, 76-80

Parasher VK, Huibregtse K

Endoscopic retrograde wire-guided cytology of malignant biliary strictures using
a novel scraping brush
Gastrointest Endosc 48, 1998, 288-290

**Pasanen PA, Partanen KP, Pikkarainen PH, Alhava EM, Janatuinen EK,
Pirinen AE**

A comparison of ultrasound, computed tomography and endoscopic retrograde
cholangiopancreatography in the differential diagnosis of benign and malignant
jaundice and cholestasis
Eur J Surg 159, 1993, 23-29

Pasieka JL, Thompson NW

Fine-needle aspiration biopsy causing peritoneal seeding of a carcinoid tumor
Arch Surg 127, 1992, 1248-1251

**Ponchon T, Gagnon P, Berger F, Labadie M, Liaras A, Chavaillon A,
Bory R**

Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant
bile duct stenosis: results of a prospective study
Gastrointest Endosc 42, 1995, 565-572

Pugliese V, Conio M, Nicolò G, Saccomanno S, Gatteschi B

Endoscopic retrograde forceps biopsy and brush cytology of biliary strictures: a
prospective study
Gastrointest Endosc 42, 1995, 520-526

Pugliese V, Barone D, Saccomanno S, Conio M, Aste H, Santi L

Tissue sampling from the common bile duct through endoscopic retrograde
cholangiopancreatography, endoscopic papillo(sphincter)omy and drainage in
juxtapapillary malignancies
Surg Endosc 1, 1987, 83-87

Raedsch R, Sauerbruch T

Einsatz der ERCP bei Verdacht auf Gallengangs- und Pankreaskarzinom
Z Gastroenterol 30, 1992, 765-769

Robert Koch Institut

Entwicklung der Überlebensraten von Krebspatienten in Deutschland
[http:// www.rki.de/GBE/KREBS/SURVIVALPUB/SURVIVALPUB.HTM](http://www.rki.de/GBE/KREBS/SURVIVALPUB/SURVIVALPUB.HTM) 1999
am 31.10.2001

Roder JD, Sendler A, Fink U, Zimmermann F

Maligne Tumoren des Pankreas und der periampullären Region
In: Praxis der Viszeralchirurgie – Onkologische Chirurgie; Siewert JR, Harder F, Rothmund M (Hrsg.); Springer Verlag; Berlin-Heidelberg-New York 2001; 499-530

Roesch T, Braig C, Gain T, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, Classen M

Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography
Gastroenterology 102, 1992, 188-199

Roesch T, Classen M

Klinische Relevanz der Endosonographie in der Diagnostik pankreatobiliärer Erkrankungen
Z Gastroenterol 30, 1992, 878-884

Roesch T, Kassem AM

Endoskopischer Ultraschall
In: Gastroenterologische Endoskopie, Frühmorgen P (Hrsg.); Springer Verlag; Berlin-Heidelberg-New York 1998; 4.Auflage, 284-291

Schenk M, Schwartz AG, O'Neal E, Kinnard M, Greenson JK, Fryzek JP, Ying GS, Garabrant DH

Familial risk of pancreatic cancer
J Natl Cancer Inst 93, 2001, 640-644

Schoefl R, Haefner M, Wrba F, Pfeffel F, Stain C, Poetzi R, Gangl A

Forceps biopsy and brush cytology during endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of biliary stenoses
Scand J Gastroenterol 32, 1997, 363-368

Schusdziarra V

Pankreastumoren
In: Innere Medizin; Classen M, Diehl V, Kochsiek K (Hrsg.); Urban & Schwarzenberg Verlag; München-Wien-Baltimore 1998, 4.Auflage, 753

Seo DW, Lee SK, Yoo KS, Kang GH, Kim HJ, Suh DJ, Min YI

Cholangioscopic findings in bile duct tumors
Gastrointest Endosc 52, 2000, 630-634

Stewart CJR, Mills PR, Carter R, O'Donohue J, Fullarton G, Imrie CW, Murray WR

Brush cytology in the assessment of pancreatobiliary strictures: a review of 406 cases

J Clin Pathol 54, 2001, 449-455

Sugiyama M, Atomi Y, Wada N, Kuroda A, Muto T

Endoscopic transpapillary bile duct biopsy without sphincterotomy for diagnosing biliary strictures: a prospective comparative study with bile and brush cytology

Am J Gastroenterol 91, 1996, 465-467

Tamm E, Charnsangavej C

Pancreatic cancer: Current concepts in imaging for diagnosis and staging

Cancer J 7, 2001, 298-311

Trede M, Schwall GE

Pankreas

In: Chirurgie, Siewert JR (Hrsg.); Springer-Verlag; Berlin-Heidelberg-New York 1998, 6.Auflage, 719-729

Wayne JD, Wolff RA, Pisters PWT, Evans DB

Multimodality management of localized pancreatic cancer

Cancer J 7 (Suppl 1), 2001, S35-S46

Weiss SM, Skibber JM, Mohiuddin M, Rosato FE

Rapid intra-abdominal spread of pancreatic cancer

Arch Surg 120, 1985, 415-416

Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM

Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment

Gastroenterol 112, 1997, 1087-1095

Yamada N, Shinzawa H, Ukai K, Wakabayashi H, Togashi H, Takahashi T, Seo N, Ishiyama S, Tsukamoto M, Fuyama S

Subcutaneous seeding of small hepatocellular carcinoma after fine needle aspiration biopsy

J Gastroenterol Hepatol 8, 1993, 195-198

Yeh TS, Jan YY, Tseng JW, Chiu CT, Chen TC, Hwang TL, Chen MF

Malignant perihilar biliary obstruction: Magnetic resonance cholangiopancreatographic findings

Am J Gastroenterol 95, 2000, 432-440

Zidi SH, Prat F, Le Guen O, Rondeau Y, Pelletier G

Performance characteristics of magnetic resonance cholangiography in the staging of malignant hilar strictures

Gut 46, 2000, 103-106

8 Anlagen

8.1 Erfassungsbogen

Name, Vorname:

Station:

Anschrift:

Geschlecht: w m

.....

Tel.

Gebdatum:

Hausarzt:

Anamnese:

Verdachtsdiagnose:

Begleitdiagnosen:

Vorherige Operationen: Cholezystektomie

Magenresektion

Billroth I

Billroth II

OP nach Whipple

Lebertransplantation

Sonstige OP:

Vorherige ERCP: Ja nein

Darstellung Pankreasgang: Ja nein

Darstellung Gallengang: Ja nein

Höhe der Stenose:

Grad der Stenose:

Stenteinlage: ja nein

Befund in Kopie: ja

Plastik

Größe (Fr) Länge (cm)

Untersuchungsergebnisse

ERCP:

Datum:

Sedierung / Medikamente:

Dormicum		mg
Propofol		mg
Anexate		mg
Buscopan		mg
Dolantin		mg
Fostral		mg
Paspertin		mg
andere		

Gerät:

Videodokumentation Nr.

Darstellung : Gallengang Pankreasgang

Höhe der Stenose : Länge:

Intraduktaler EUS durchgeführt: ja / nein

Randomisierung:

1).....

2).....

3).....

Biopsie – Zange: Art Größe

Erneute Stenteinlage: nein / ja : Größe..... Länge
Anzahl

Komplikationen: (Blutung, Perforation, Pankreatitis o.a.)

Während Untersuchung: nein / ja

Nach Untersuchung (3 – 7 d): nein / ja

Untersuchungsergebnisse

PTCD:

Datum:

Sedierung / Medikamente:

Dormicum		mg
Propofol		mg
Anexate		mg
Buscopan		mg
Dolantin		mg
Fostral		mg
Paspertin		mg
andere		

Gerät:

Videodokumentation Nr.

Anlage: rechts links

Höhe der Stenose : Länge:

Intraduktaler EUS durchgeführt: ja / nein

Cholangioskopie durchgeführt: ja / nein

Randomisierung:

1).....

2).....

3).....

Biopsie – Zange: Art Größe

Katheter vor Untersuchung: Größe Art : Nimura

Yamakawa

Katheter nach Untersuchung: Größe Art : Nimura

Yamakawa

Komplikationen: (Blutung, Perforation, Pankreatitis o.a.)

Während Untersuchung: nein / ja

Nach Untersuchung (3 – 7 d): nein / ja

Untersuchungsergebnisse

EUS:

Datum:

Sedierung / Medikamente:

Dormicum		mg
Propofol		mg
Anexate		mg
Buscopan		mg
Dolantin		mg
Fostral		mg
Paspertin		mg
andere		

Gerät:

Videodokumentation Nr.

Tumordarstellung: nein / ja

Größe:			
TNM:			
Gefäßinfiltration:	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	:
Lymphknoteninfiltration:	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	:

Punktion: ja / nein Anzahl:

- Materialgewinnung: Histologie Lymphknoten
Zytologie Aszites
Tumorgewebe

Komplikationen:

Während Untersuchung: nein / ja

Nach Untersuchung (3 – 7 d): nein / ja

Befunde

ERCP / PTCD:

Zytologie: Nr.

Bürste:
Positiv / Negativ

Spirale:
Positiv / Negativ

Zellmaterial:

Gleichwertig

Im wesentlichen gleich

Nicht gleich → besser: Bürste Spirale

Histologie: Nr.

Biopsie ja / nein → Partikel – Anzahl:

Positiv Negativ (identisch mit Zyto: ja)

Besonderheiten / Sonstiges:

Befunde

EUS – Punktion:

→ wenn nicht durchgeführt, Begründung:

Zytologie: Nr.

Positiv

Negativ

Material: Lymphknoten

Aszites

Tumorgewebe

sonstiges

Histologie: Nr.

Biopsie ja / nein → Partikel – Anzahl:

Positiv

Negativ

(identisch mit Zyto: ja)

Besonderheiten / Sonstiges:

8.2 Fragebogen zum Follow up

Angaben zum Patienten:

Name:

Geburtsdatum:

- Patient ist verstorben am
Infolge: Tumorkachexie
Tumorbegleiterkrankung :
Anderer Ursache :

- Patient ist nicht mehr in hausärztlicher Behandlung (keine aktuellen Befunde in den letzten 12 Monaten)

- Patient ist in Behandlung: hausärztlich
Andere Klinik :
Anderer Arzt :
(bitte Name und Anschrift angeben, falls bekannt)

- Befundangaben, falls Patient in Ihrer Behandlung (nur ganz kurze Info nötig):
AZ : idem verbessert verschlechtert
Weitere Befunde (CT, Sono) vorhanden:
Weitere histologische Entnahmen Pankreas/Gallenwege außerhalb MRI:
.....
Bitte, wenn möglich, Befunde in Kopie beilegen.

- Angaben zum Stent (falls vorhanden/ -gewesen):
Patient hat keinen Stent mehr seit:
Patient hat Stent, Stentwechsel wo?

9 Verzeichnisse

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Geöffnete Biopsiezange in der ERCP

Abb. 2: ERCP-Bürste während der Gewebeentnahme

Abb. 3: Frimberger-Spirale in der Durchleuchtung

Abb. 4: Endosonographische FNP

Abb. 5: Darstellung einer Gallengangstenose in der ERCP

9.2 Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Lokalisation der Karzinome in den Gallenwegen

Diagramm 2: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

Diagramm 3: Prozentuale Verteilung der benignen Strikturen in den Altersgruppen

Diagramm 4: Prozentuale Verteilung der malignen Strikturen in den Altersgruppen

Diagramm 5: Verteilung der Lokalisation der 28 Malignome

Diagramm 6: Verteilung der bildgebenden Untersuchungsmethoden

Diagramm 7: Verteilung der Symptome aller untersuchten Patienten

9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überlebensraten von Pankreas- und Gallenwegskarzinomen nach Lokalisation

Tabelle 2: Gruppeneinteilung mit Goldstandard

Tabelle 3: Sensitivität, negativer Vorhersagewert und diagnostische Präzision der Untersuchungen

Tabelle 4: Anzahl der punktierten Läsionen und Ergebnisse im Rahmen der EUS

Tabelle 5: Sensitivität bei Untersuchungen mit Punktion

Tabelle 6: Sensitivität, negativer Vorhersagewert und diagnostische Präzision bei Kombination der Untersuchungsverfahren

Tabelle 7: Sensitivitäten bei den verschiedenen Karzinomlokalisationen

Tabelle 8: Bilirubinwerte in mg/dl

Tabelle 9: Sensitivität und Spezifität der Gallenaspirationszytologie im Vergleich

Tabelle 10: Sensitivität und Spezifität der Bürstenzytologie in der ERCP im Vergleich

Tabelle 11: Sensitivität und Spezifität der Biopsie in der ERCP im Vergleich

Tabelle 12: Sensitivität und Spezifität der FNP in der EUS im Vergleich

Tabelle 13: Verbesserung der Sensitivität durch Kombination von drei Verfahren der ERCP

Tabelle 14: Verbesserung der Sensitivität durch Kombination von zwei Verfahren in der ERCP

Tabelle 15: Verbesserung der Sensitivität durch Kombination mehrerer Verfahren in ERCP und EUS in der hier beschriebenen Studie

9.4 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
DHC	Ductus hepaticus communis
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie
EUS	Endosonographie
FNP	Feinnadelpunktion
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
PTC	Perkutane transhepatische Cholangiographie
u.a.	unter anderem
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organisation

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Thomas Rösch für die Bereitstellung des Themas und die Untersuchung eines Großteils der Patienten sowie für die Unterstützung und konstruktive Kritik an der Arbeit in der Endphase.

Herrn Prof. Dr. Kurt Ulm und Herrn Dr. Alexander Meining möchte ich für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Daten danken.

Herrn Prof. Dr. Martin Werner vom Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München danke ich für die Nachbefundung der Gewebeproben.

Außerdem gilt mein Dank allen in der Endoskopie der II. Medizinischen Klinik des Klinikum Rechts der Isar tätigen Ärzten, die im Laufe der Studie die Patienten mituntersucht haben sowie den betreuenden ÄiP Frau Sonja Bülau, Frau Tanja Leban und Herrn Patrick Mayr.

Curriculum vitae

Kim Hofrichter, geboren am 28.03.1976 in Tauberbischofsheim (Baden)

1982-1986	Grundschule
1986-1995	Matthias-Grünwald-Gymnasium in Tauberbischofsheim
Oktober 1995	Einberufung als Sanitätsoffiziersanwärter der Bundeswehr in die 9./Sanitätsbatallion 1 nach Hildesheim
Januar 1996	Offizierslehrgang an der Sanitätsakademie der Bundeswehr in München
1996-1998	Studium der Humanmedizin an der Bayerischen Julius- Maximilians-Universität in Würzburg
1998-2002	Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität in München
2001-2002	Praktisches Jahr am Klinikum Rechts der Isar in München Wahlfach: Diagnostische Radiologie
Seit Mai 2002	ÄiP im Bundeswehrkrankenhaus Amberg in der Oberpfalz