

Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Leiter Prof. Dr. G. Adler

Wertigkeit der Endosonographie und Computertomographie im lokalen Staging
des Pankreaskarzinoms

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

vorgelegt von
Julia Katharina Reithmeyer
Augsburg
2007

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: PD C. von Tirpitz

2. Berichterstatter: Prof. J. Wöhrle

Tag der Promotion: 19.06.2008

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Die Endosonographie	8
1.2	Die Endosonographie in der Pankreasdiagnostik	9
1.3	Das Pankreaskarzinom	11
1.4	Die Fragestellung	14
2	Patientengut und Methodik	16
2.1	Patientenkollektiv	16
2.2	Bildgebende Untersuchungsverfahren	16
2.2.1	Endosonographie	16
2.2.2	Computertomographie	17
2.3	Referenzmethoden Histologie und Operation	17
2.4	Methodik der Auswertung	18
2.5	Falldefinition	19
2.6	Ordnungsprinzip	19
2.7	Statistik	21
3	Ergebnisse:	26
3.1	Indikationen in den Jahren 1999 bis 2003 die zu einer endosonographischen Ultraschalluntersuchung geführt haben, geordnet nach Organzugehörigkeit	26
3.2	Indikationen innerhalb der einzelnen Organe	27
3.3	Die Indikationsgruppe „Verdacht auf Pankreaskarzinom“	30
3.3.1	Patientenkollektiv und Gruppeneinteilung	30
3.3.2	Vergleich der Sensitivität und Spezifität	32
3.3.3	Wertigkeit des Stagings für CT und EUS bei Verdacht auf Pankreaskarzinom	36
3.3.3.1	Gruppe 1	36
3.3.3.1.1	Histologische Einteilung	36
3.3.3.1.2	Vergleich der EUS Ergebnisse mit denen der Histologie	37
3.3.3.1.3	Vergleich der CT Ergebnisse mit dem histologischen Staging	40
3.3.3.2	Gruppe 2	44
3.3.3.3	Gruppe 3	48

3.3.4	Negativ klassifizierte Fälle:.....	52
4	Diskussion.....	55
4.1	Durchführung der Studie	56
4.1.1	Patientenselektion.....	56
4.1.2	Befundung, Auswertung, Statistik.....	57
4.2	Wertigkeit der diagnostischen Verfahren.....	58
4.2.1	Sensitivität und Spezifität	58
4.2.2	Malignome innerhalb des Pankreas	59
4.2.3	Über das Pankreas hinausgewachsene Malignome.....	60
4.2.4	Korrektes Staging der Tumore	61
4.2.5	Dignität einer Pankreaserkrankung	64
4.3	Kosten, Risiko, Limitationen für Patienten.....	65
4.3.1	Risiken und Limitationen der Computertomographie.....	65
4.3.2	Risiken und Limitationen der Endosonographischen Untersuchung	66
4.3.3	Verfügbarkeit und Kosten.....	66
4.4	Zukunftsperspektiven und Algorithmus der Pankreasdiagnostik	69
5	Zusammenfassung.....	72
6	Literaturverzeichnis	74
7	Abbildungsverzeichnis.....	85
8	Danksagungen	86

Abkürzungsverzeichnis:

A./ Aa.	Arterie/ Arterien
Abb.	Abbildung
Abt.	Abteilung
A. mes. sup.	Arteria mesenterica superior
bzw.	beziehungsweise
Ca	Karzinom
ca.	circa
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CEA	carcinoembryonales Antigen
chron.	chronisch
COCIR	European Coordination Committee of the Radiological, Electromedical and Healthcare IT Industry
CT	Computertomographie
D.	Ductus
d.h.	das heißt
3-D	dreidimensional
Endosono	Endosonographie
ERCP:	endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreaticographie
et al.	et alii, lateinisch für "und andere"
EUS:	endosonographischer Ultraschall
fälschl.	fälschlicherweise
FAMMM	Familial Atypical Mole Multiple Melanoma
FDG	Fluor-markierte Desoxy-Glucose
FLASH:	fast low-angle shot
ggf.	gegebenenfalls
GI	Gastrointestinal
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
Histo	Histologie
histol.	histologisch
i.v.	intravenös
KM	Kontrastmittel
l	Liter

M	Metastasen
Met.	Metastasen
mg	Milligramm
MHz	Mega-Hertz
ml	Milliliter
MRA	Magnet-Resonanz-Angiographie
MRCP	Magnet-Resonanz-Cholangio-Pankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
N	Lymphknotenbefall
neg.	negativ
OP	Operation
PAS	p-Aminosalicylsäure
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pos.	positiv
RF	Raumforderung
RO Resektion	Resektionsränder und Flächen histologisch frei von Tumorgewebe
sec	Sekunde
Sens.	Sensitivität
Sono	Sonographie
Spez.	Spezifität
T	Primärtumor
Tab.	Tabelle
TNM	Stadieneinteilung von malignen Tumoren; dabei beschreibt T die Ausdehnung des Primärtumors, N das Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen und M das von Fernmetastasen
US	Ultraschall
usw.	und so weiter
UV	Untersuchungsverfahren
V./Vv.	Vene/ Venen
V. a.	Verdacht auf
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Die Endosonographie

Der Endosonographische Ultraschall (EUS) wird in der gastroenterologischen Diagnostik erstmals 1976 von Rösch und Lutz eingesetzt und 1980 dann von DiMango und Strohm et al. weiterentwickelt. [30, 81, 101]

Definition:

Die Endosonographie ist eine Methode, bei welcher ein Hochfrequenzschallkopf (Transducer) entweder blind oder unter endoskopischer Kontrolle in ein Hohlorgan eingebracht wird.

Der Ultraschall wird durch Anlegen einer Wechselfpannung an den elektrischen Kristallen erzeugt. Diese geraten dann in Schwingungen und es entsteht Ultraschall.

Das Bild entsteht durch die Reflektion der Ultraschallwellen an den verschiedenen Körpergeweben (Mucosa, Submucosa, Muscularis). Es werden zur Diagnostik in der Endoskopie meist die 2MHz bis 20MHz Frequenzen genommen. Die Eindringtiefe ins Gewebe nimmt bei abnehmender Frequenz zu. [81]

Ablauf:

Bei der Spiegelung (Endoskopie) wird ein flexibler, mit einer Optik versehener Schlauch über den Mund in die Speiseröhre, den Magen bis in den Zwölffingerdarm geschoben.

EUS kann entweder durch direktes Auflegen des Transducers auf die Schleimhaut oder durch vorheriges Auffüllen des Hohlorgans mit luftfreiem Wasser ausgeführt werden. Auch ein mit Wasser gefüllter Ballon um den Ultraschallkopf wird häufig verwendet. Das Wasser macht eine Optimierung des Fokus möglich, woraus, unter Verminderung akustischer Artefakte, ein gutes Ultraschallbild resultiert.

Charakteristisch für diese Methode sind ein hohes Auflösungsvermögen bei relativ geringer (maximal 5 – 6 cm) Eindringtiefe.

Indikationen:

Somit ergeben sich als Indikationen Diagnostik und Staging von gastrointestinalen Tumoren, wobei nur Aussagen über die lokale Tumorausdehnung (T – Stadium) und regionäre Lymphknotenmetastasen (N-Stadium), nicht aber über Fernmetastasen (M-Stadium) zu erwarten sind sowie die Beurteilung von benignen Erkrankungen im GI Bereich.

1.2 Die Endosonographie in der Pankreasdiagnostik**Normale Anatomie des Pankreas**

In der Endosonographie präsentiert sich das normale Pankreas mit einem homogenen Echobild und einer „Salz – und - Pfeffer“ -Textur, die sich echodichter als die Leber darstellt [22]. Die lobuläre Struktur des Pankreas ist nicht immer auszumachen. Bei den meisten Patienten ist die ventrale Anlage des Pankreaskopfes weniger echodicht als die dorsale, die mehr reflektierendes Fett enthält. Dadurch kann in einzelnen Fällen ein Tumor maskiert oder aber vorgetäuscht werden. Eine gründliche Betrachtung in verschiedenen Ebenen ist nötig, um sicherzugehen, dass es sich um einen physiologischen Befund handelt. [81, 105]

Das Pankreasparenchym älterer Patienten (>70 J.) zeigt ein leicht inhomogenes Echomuster [81,105]. Auch Veränderungen ähnlich einer chronischen Pankreatitis (Kalzifikationen, betonte Organlobulierung) werden beschrieben. Das Pankreas kann atrophisch erscheinen oder lipomatotisch, ohne dass es sich um einen pathologischen Befund handelt, selbst zur Bildung asymptomatischer Pankreasgangsteine kann es kommen [25, 105]

Raumfordernde Prozesse werden in erster Linie durch ein im Vergleich zum übrigen Pankreas unterschiedliches Echomuster auffindig gemacht [81]. Der Ductus pancreaticus hat im Caput einen mittleren Durchmesser von 2,4 mm, im Corpus von 1,8 mm und in der Cauda von 1,2 mm. Seine Wand wird eher als Grenzsicht denn als wirkliche Struktur wahrgenommen. Großkalibrige Seitenäste sollten nur in unmittelbarer Nähe des Hauptganges zu sehen sein, insbesondere in Corpus und Cauda [105].

Die Begrenzung des Pankreas besteht aus der gastroduodenalen Wand, großen Blutgefäßen und dem umgebenden Fettgewebe. Nicht immer ist die Grenze zum Fettgewebe scharf, wenngleich oft eine glatte oder gelappte Grenze sichtbar ist. Nach anterior (gastroduodenale Wand) und posterior (zum großen Teil Vena lienalis) ist das Pankreas deutlich zu differenzieren, schwierig hingegen ist die Abgrenzung nach cranial und caudal [81].

Das Pankreaskarzinom in der Endosonographie

Das Pankreaskarzinom präsentiert sich in der Endosonographie als eine meist echoarme, inhomogene Raumforderung, die sich vom echoreicheren, homogenen Echomuster des gesunden Organs abhebt. Echofreie Bereiche im Inneren der Tumormasse können Tumornekrosen oder Einblutungen zeigen, und Schallschatten weisen auf Kalzifikationen hin. Im Falle einer direkten Infiltration in den Pankreasgang oder Gallengang kommt es zu einer prästenotischen Dilatation, die ebenfalls endosonographisch gesehen werden kann. [109]

Für das TNM-Staging ist die Beurteilung des gesamten Pankreas und der Gefäße von Bedeutung, außerdem einer eventuellen Infiltration des Magens, des Duodenums, des Ductus choledochus und der umgebenden Organe Leber und Milz. Besonders wichtig für die Klärung der Resektabilität ist die Suche nach einer Infiltration großer Gefäße.

Von Bedeutung sind hierbei Vena portae, Arteria und Vena mesenterica superior, Arteria und Vena lienalis, sowie der Truncus coeliacus [15, 83] Eine Infiltration der Vena cava ist durch Endosonographie nicht sicher zu beurteilen, tritt allerdings erst in einem weit fortgeschrittenen Tumorstadium auf [81].

Bei der Beurteilung des M-Stagings kommt der Endosonographie eine untergeordnete Rolle zu. Zum Ausschluss von Fernmetastasen (Met.) werden Computertomographie, abdomineller Ultraschall und Magnet-Resonanztomographie (MRT) eingesetzt [68].

1.3 Das Pankreaskarzinom

Epidemiologie:

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 11.000 Menschen an einem Pankreaskarzinom. Es ist bereits die fünfthäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern und die vierthäufigste bei Frauen in Deutschland. Nach Kolon- und Magenkarzinom ist es der dritthäufigste Tumor des Gastrointestinaltraktes. In den westlichen Industrienationen lässt sich eine kontinuierliche Zunahme an Neuerkrankungen erkennen. [10]

Das Pankreaskarzinom ist eine Erkrankung des hohen Alters. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 67 Jahren und bei Frauen bei 75 Jahren. Es erkranken etwas mehr Männer. [5]

Die Prognose ist schlecht. Nur 10 – 15 % der Tumore sind zum Zeitpunkt operabel, und nur 1 – 2% der operierten Patienten überleben fünf Jahre. Inoperable Karzinome sprechen kaum auf Chemotherapie an. [5]

Ätiologie:

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist nicht genau bekannt. Als Risikofaktoren gelten neben dem Alter der Alkohol-, Nikotin- und Kaffeekonsum sowie eine langjährige chronische Pankreatitis.

Ein Einfluss der Ernährung auf die Entstehung des Pankreaskarzinoms ist nicht nachgewiesen, doch scheinen hohe Kalorienzufuhr, insbesondere hoher Fettanteil in der Nahrung und Übergewicht das Risiko zu erhöhen [26, 59, 65]

Langbestehender Diabetes mellitus ist ein weiterer Risikofaktor [65]. In einer Metaanalyse wurde ein zweifach höheres Risiko für Patienten mit länger als einem Jahr bestehendem Diabetes mellitus gezeigt [31].

Hereditäre Faktoren spielen in weniger als 10% der Fälle eine Rolle. Mehr als zwölf genetische Störungen sind bekannt, am häufigsten tritt eine Mutation im BRCA2 Gen auf. Das Pankreaskarzinom ist zudem Bestandteil sehr seltener vererbter Syndrome wie dem Hippel-Landau-Syndrom oder dem Syndrom der Familial Atypical Mole Multiple Melanoma (FAMMM) [12, 57]

Zudem gibt es ein familiäres Pankreaskarzinom, das mit seinen speziellen Problemen bei der Diagnostik (Screening) aber nicht Gegenstand dieser Arbeit ist.

Pathologie:

Der Tumor tritt bevorzugt im Pankreaskopf auf (60 -70%), meist handelt es sich um ein Adenokarzinom. Ausgangspunkt ist in 90% das Epithel der kleinen Pankreasgänge (duktales Karzinom), in 10% das Azinusepithel (azinäres Karzinom). Da das Pankreasgewebe durch keine Kapsel abgegrenzt wird, kommt es bereits früh zur lymphogenen, perineuralen und hämatogenen Metastierung.

[45]

Klinik:

Es existieren weder charakteristische Frühsymptome noch spezifische Beschwerden, mit Ausnahme eines stetig zunehmenden schmerzlosen Ikterus bei Tumorlokalisation in der periampullären Region [12]. Anfänglich treten meist unspezifische Symptome wie Appetitlosigkeit, unspezifischer Oberbauchschmerz und Gewichtsverlust auf. Im weiteren Verlauf kommen Schmerzen im Abdomen oder Rücken, Ikterus oder Fettstühle dazu. Bei fortgeschrittenem Tumor mit Duodenalobstruktion treten oft Übelkeit und Erbrechen auf. [86] Ein kleiner Teil der Pankreaskarzinome manifestiert sich als akute Pankreatitis. [11, 86]

Bei 10% ist ein neu aufgetretener Diabetes mellitus das Erstsymptom. [11, 26]

Diagnostik:

Die Diagnostik des Pankreaskarzinoms stellt eine gewisse Herausforderung dar. Zum eine ist aufgrund seiner retroperitonealen Lage das Pankreas oft schwer zugänglich und durch Darmüberlagerung und Adipositas eingeschränkt [14, 61], zum anderen muss die Läsion gegenüber den Differenzialdiagnosen, insbesondere der chronischen Pankreatitis, Zysten und neuro-endokrinen Tumoren abgegrenzt werden. Es gibt keine verlässlichen klinischen Zeichen oder Laborparameter zur Diagnose. Die Tumormarker Ca 19-9 und CEA sind oft erhöht, aber kein Tumormarker verfügt über ausreichende Sensitivität oder Spezifität [31]. Daher erfolgt die Diagnostik mittels bildgebender Verfahren. Zu diesen zählen der konventionelle transabdominelle Ultraschall (US), endoskopischer Ultraschall (EUS), Computertomographie (CT), Magnet-

Resonanz-Tomographie (MRT) mit Einbeziehung von MR- Cholangio-Pankreatikographie (MRCP) und MR- Angiographie(MRA), endoskopisch retrograde Cholangio- Pankreatikographie (ERCP) sowie Positronen- Emissions-Tomographie mit Fluor- markierter Desoxy- Glucose (FDG-PET).

Die Vielzahl der Methoden zeigt, dass es bislang kein zuverlässiges Routineverfahren zur Pankreasuntersuchung gibt. Es ist immer erforderlich, mehrere der angeführten Methoden einzusetzen, um zu einer ausreichenden und zuverlässigen Diagnose morphologisch fassbarer Pankreaserkrankungen zu gelangen. [20, 26, 59]

Therapie:

Trotz erheblicher Fortschritte im molekularen Verständnis der Pathogenese [57] ist die chirurgische Resektion die einzige kurative Therapie. Allerdings sind nur 10 – 20% aller diagnostizierten Pankreaskarzinome resektabel. Der Tumor gilt als nicht resektabel, wenn Fernmetastasen, die Infiltration arterieller Gefäße (Truncus Coeliacus, A. mesenterica superior, A. hepatica communis), außer solitäre Infiltration der A. gastroduodenalis oder der A./V. lienalis, sowie eine direkte Tumorausbreitung in die Mesenterialwurzel [11,12], in die V. portae oder Magenwand vorliegen.

Standardoperation für die Resektion des Pankreaskopfkarzinoms ist die Kausch-Whipple-Operation oder die pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion, die beide bezüglich Langzeitergebnisse vergleichbar sind [12]. Die Mortalität ist mittlerweile in spezialisierten Zentren mit hoher Operationsfrequenz unter 4% gesunken [57]. Da es häufig zu Rezidiven kommt, wäre eine adjuvante Therapie wichtig. In den USA wird bislang basierend auf kleineren Studien eine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt. Ergebnisse einer 2006 veröffentlichten Studie von Ghaneh et al. [39] sprechen nun aber für eine alleinige Chemotherapie.

Bei nicht resektablem Karzinom, vorhandener oder drohender Magenausgangsstenose und gleichzeitig bestehendem Verschlussikterus ist die Anlage einer Gastroenterostomie und biliodigestiven Anastomose indiziert. Alternativ kann man bei freier duodенaler Passage die endoskopische Entlastung des Ductus choledochus mittels Pigtailkatheter in Erwägung ziehen. Studien zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität bei 25% der Patienten, mit geringer

Verlängerung der Überlebenszeit [89] im Falle einer palliativen Chemotherapie, meist mit Gemcitabine. Auch eine kombinierte Radiochemotherapie kann bei lokalem Karzinom ohne Fernmetastasen versucht werden. Zum palliativen Stadium gehört ebenfalls eine suffiziente Schmerztherapie.

1.4 Die Fragestellung

In den Jahren 1999 bis einschließlich 2003 wurden im Universitätsklinikum Ulm, Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin I insgesamt 1594 Patienten endosonographisch untersucht.

Ziel meiner Doktorarbeit war zum einen herauszufinden, welche Indikationen in den Jahren 1999 bis einschließlich 2003 zu endosonographischen Untersuchungen im Universitätslehrkrankenhaus Ulm geführt haben.

Dabei wurden die Indikationen nach Organzugehörigkeit geordnet und innerhalb dieser Gruppen wiederum nach den einzelnen Erkrankungen in diesem Organ.

Zum anderen wurde dann aus diesem Patientengut die Indikationsgruppe „Verdacht auf Pankreaskarzinom“ genauer betrachtet und analysiert.

Das Augenmerk richtete sich dabei auf den Vergleich mit dem Untersuchungsbefund des Spiral – CTs (ebenfalls am Universitätskrankenhaus Ulm durchgeführt). Dabei wurden Spezifität und Sensitivität der beiden Verfahren im lokalen Staging des Pankreaskarzinoms (nach TNM – Klassifikation) untereinander verglichen, wobei als Referenzwert die nach Operation gesicherte Histologie galt. Falls keine Operation durchgeführt worden war, verglich man die EUS mit dem CT Befund hinsichtlich der geschätzten lokalen Tumorausbreitung.

Bei der Auswertung wurde zwischen korrekter Klassifikation („Staging“), zu hoher Klassifikation und zu niedriger Klassifikation differenziert.

Des Weiteren wurden bei den Patienten, bei denen ein Pankreaskarzinom durch Endosono ausgeschlossen wurde, recherchiert, ob eine andere Erkrankung vorlag bzw. warum der Verdacht auf einen Pankreaskarzinom geäußert worden war.

Wenn kein Tumor laut Endosonographie vorlag verfolgten wir die Patienteneinträge noch bis Ende 2004 weiter, ob nicht fälschlicherweise ein Tumor ausgeschlossen worden war. Tumore wurden außerdem als maligne klassifiziert, wenn Patienten mit nicht histologisch gesicherten Metastasen

innerhalb der nächsten sechs Monate an Tumorkachexie oder anderen Komplikationen verstarben.

Patienten, für die außer einer einmaligen Endosonographieuntersuchung keine detaillierteren Informationen vorlagen, wurden, falls es nicht möglich war die fehlenden Diagnosen zu ermitteln, als „Drop-outs“ gewertet.

In Kurzform zusammengefasst lautete die Fragestellung also wie folgt:

1. Welche Indikationen in den Jahren 1999 bis einschließlich 2003 führten zu einer endosonographischen Untersuchung?
2. Vergleich der Spezifität und Sensitivität von Endosono und CT im Bezug auf die Beurteilung der lokalen Ausbreitung des Pankreaskarzinoms
3. Bei positivem Befund, d.h. bei bestätigtem Verdacht auf ein Pankreaskarzinom: Vergleich der lokalen Stadieneinteilung von Endosonographie und CT mit der Stadieneinteilung durch die Histologie (Goldstandard)
4. Bei positivem Befund, aber keiner histologischen Sicherung: Vergleich von CT mit EUS in Bezug auf lokale Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms
5. Bei negativem Befund, d.h. Ausschluss des Pankreaskarzinoms durch die Endosonographie: Lag eine andere Erkrankung vor, durch die Verdacht auf ein Pankreaskarzinom geäußert wurde?

2 Patientengut und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden alle Patienten aufgenommen, die eine im digitalisierten Archiv festgehaltene endosonographische Untersuchung bis einschließlich Dezember 2003 im Universitätsklinikum Ulm, Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin I erhalten hatten.

Da die Digitalisierung der Patientendaten im September 1999 von Statten ging, wurden also alle Patienten von September 1999 bis 31. Dezember 2003 berücksichtigt. Geordnet nach verschiedenen Indikationen wurde von diesen die Indikationsgruppe „V. a. Pankreaskarzinom“ genauer betrachtet.

2.2 Bildgebende Untersuchungsverfahren

2.2.1 Endosonographie

Die Untersuchungen wurden mit dem Endoskop GF-UM 20 (Olympus/ Deutschland) in Linksseitenlage durchgeführt. Dem nüchternen Patienten wurde vor Untersuchungsbeginn die Rachenschleimhaut mit 20-40mg Lidocain betäubt (2-4 Hübe Xylocain®, Astra GmbH/Deutschland). Zusätzlich wurden die Patienten mit 2,5- 7,5 mg Midazolam i.v. (Dormicum®, Hoffmann –La Roche AG/Deutschland) sediert. Um makroskopisch die anatomischen Verhältnisse des gesamten Gastrointestinaltraktes besser beurteilen zu können, wurde vor der Endosonographie eine Gastroskopie durchgeführt. Die Endosonographie umfasste das Vorspiegeln mit dem Seitblickgerät über den Ösophagus und Magen bis in die Pars descendens duodeni. Ein 360° Ultraschallkopf mit einer Frequenz von 7,5 MHz bildet die Spitze des Geräts, durch welchen die sonographische Beurteilung des gesamten Pankreas und der peripankreatischen Umgebung erfolgte. Die Befunde wurden durch Videoaufnahmen und Printerausdrücke dokumentiert und im Rahmen dieser Studie aus dem digitalen Verwaltungssystem SAP entnommen.

2.2.2 Computertomographie

Die Aufnahmen wurden mit einem Spiral - CT in Doppeldetektortechnik (CT Twin Flash, Elscint/ Israel) durchgeführt. Zur Kontrastierung des Magen- Darm- Traktes wurde den nüchternen Patienten eine Stunde vor Untersuchung 1l Wasser und unmittelbar vor Untersuchungsbeginn weitere 200ml gegeben. Als Phase 1 wurde eine Nativaufnahme von den Zwerchfellkuppeln bis zum Beckenkamm mit folgenden Parametern erstellt: Schichtdicke 5,0 mm, Pitch 1,5 (Tischvorschub 15mm/sec) und einem Increment (Rekonstruktionsintervall) von 5,0 mm. Vor Erstellung der 2. Phase (arteriell) erfolgte die intravenöse Applikation von 120- 160 ml Ultravist® 300 (Schering AG/Deutschland), sofern keine Jodallergie vorlag. 25 Sekunden nach KM-Gabe wurden die Aufnahmen von Leberoberrand bis Duodenumunterkante mit einer Schichtdicke von 3,2 mm, einem Pitch von 1,0 (Tischvorschub 5mm/sec) und einem Increment von 1,6mm durchgeführt. Unmittelbar nach der zweiten Phase wurde die parenchymatöse und venöse (3.) Phase von den Zwerchfellkuppeln bis zum Beckenkamm mit folgenden technischen Parametern gestartet: Schichtdicke 6,5 mm, Pitch 1,0 (Tischvorschub 10mm/sec) und einem Increment von 2,5 mm.

Während der Aufnahmen musste vom Patienten für jeweils einige Sekunden der Atem angehalten werden. [46,52,99,111]

2.3 Referenzmethoden Histologie und Operation

Als Referenz verwendeten wir die intraoperativen und histologischen Befunde.

Bei Patienten mit resektablem Pankreaskopfmalignom wurde meist eine pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie nach Whipple [53,104] mit Lymphadenektomie [77] durchgeführt. Lag ein nicht resektabler maligner Tumor vor, war die Indikation zur palliativen Versorgung gegeben. Dabei wurde bei diesen eine biliodigestive Anastomose oder eine hintere Gastroenterostomie durchgeführt. Kriterien für lokale Irresektabilität waren Tumorinfiltrationen der A. mesenterica superior, der Mesenterialwurzel und/oder des Mesokolons. Infiltrationen der Portal-oder Mesenterialvene war kein Kriterium für Irresektabilität.

Auch bei chronischer Pankreatitis gibt es Indikationen zur chirurgischen Therapie. Diese sind entzündliche Pankreaskopfvergrößerung, therapieresistente

Schmerzen oder Komplikationen, entzündliche Gefäßinfiltration/-kompression und Ausbildung von Pankreaspseudozysten. Therapieverfahren der Wahl stellt hier die duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion nach Beger dar [7, 75, 90]. Die Operationspräparate wurden durch 4%iges neutralgepuffertes Formalin fixiert und für Einbettkassetten zugeschnitten. Anschließend erfolgte eine Entwässerung durch eine aufsteigende Alkoholreihe. Die Einbettkassetten mit den Präparaten wurden mit Paraffin ausgegossen und anschließend mit einem Rotationsmikroskop (Leika/ Deutschland) in 3-5µm dicke Schnitte verarbeitet. Diese wurden dann auf einem Objektträger mit Hämatoxylin-Eosin angefärbt und je nach histologischen Befund kamen weitere Färbungen (z.B. PAS) oder immunologische Verfahren (z.B. Nachweis von Synaptophysin, Zytokeratin, CEA, Alpha-1- Antitrypsin) hinzu. Die intraoperative Verdachtsdiagnose wurde somit histologisch verifiziert und Karzinome nach der TNM Klassifikation eingeteilt. [97,98]

Die Dokumentation erfolgte anhand standardisierter Datenerhebungsbögen.

Stellte sich durch die präoperative Diagnostik ein nicht resektables Karzinom heraus, so dass die Indikation zur chirurgischen Therapie nicht mehr gegeben war, so wurde dessen Malignität zytologisch durch Punktion gesichert.

2.4 Methodik der Auswertung

Die Studie wurde retrospektiv durchgeführt. Um in der Studie eingeschlossen zu werden, musste ein digitalisierter Befund einer Endosonographie- Untersuchung im Softwaresystem der Universitätsklinik Ulm in den Jahren 1999 bis 2003 vorhanden sein.

Das Klinikarchiv der Universität Ulm ist seit September 1999 digitalisiert, sodass die Krankenakten durch das EDV Programm SAP einsichtig waren.

Unter Krankenakte werden im Folgenden alle Aufzeichnungen über Anamnese, Diagnostik, Therapie und sonstige Angaben zu einem Behandlungsfall verstanden. Die Krankenakte in diesem Fall umfasst also auch Operationsberichte.

Will man für die wissenschaftliche Auswertung auf alle Akten der Patienten mit einer bestimmten Diagnose zugreifen, so kann das Archiv dies nicht leisten, weil dort unter der Patientenidentifikation abgelegt wird.

Dieses Problem wurde dadurch behoben, dass die vom SAP ausgewählten Patienten mit Hilfe des Softwareprogramms Access in Diagnosegruppen geordnet wurden.

Bei fehlender oder nicht ausreichender Diagnoseeingabe wurde versucht, die Diagnose in den für die Suchfragen relevanten Dokumenten zu ermitteln und nachzutragen, sodass auch diese Patienten berücksichtigt werden konnten. Bei diesen wurde dann meist die Diagnose dem Arztbrief entnommen.

Beim Vergleich der Endosonographie mit der Computertomographie im Bezug auf die Pankreasdiagnostik wurden die in der Krankenakte enthaltenen Untersuchungsbefunde auf korrekte Klassifikation der Tumorgröße, eingeteilt nach dem in 3.6. beschriebenen Ordnungsprinzip, Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver Prädiktion untersucht.

Die Patienten, bei denen in der Endosonographie ein Pankreaskarzinom ausgeschlossen worden war, wurden noch ein Jahr (bis Ende 2004) in den Akten weiterverfolgt. Falls bis dahin kein Pankreaskarzinom aufgetreten war, wurde von richtiger Diagnosestellung ausgegangen.

2.5 Falldefinition

Die retrospektive Auswertung orientierte sich an der endosonographischen Untersuchung in den Jahren 1999 bis 2003. Diese wurden in verschiedene Indikationsgruppen, die zu dieser Untersuchung führten, getrennt.

Patienten, die mehrmals auf Grund derselben Indikation endosonographisch untersucht wurden, wurden anhand der Patientenidentifikation zusammenführt und so als ein Indikationsfall betrachtet.

Patienten, die ebenfalls mehrmals untersucht wurden, aber auch mit unterschiedlichen Indikationen, wurden dann auch als mehrere Fälle geführt.

2.6 Ordnungsprinzip

Die verschiedenen Untersuchungsergebnisse mussten objektiv unterscheidbar werden. Diese terminologische Kontrolle, also die einheitliche Verwendung der Benennungen, erfüllt das TNM – System für Tumore. Bei diesem System spricht

man von einer Facettenklassifikation, da eine Sache unter mehreren Gesichtspunkten klassifiziert wird. D.h. jeder Tumor wird unter den drei Aspekten Primärtumor (T), Lymphknotenbefall (N für Nodes) und Fernmetastasen (M) betrachtet.

Da allerdings die Endosonographie nichts über Metastasen aussagen kann, konnte diese Facette bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden und ein echter Vergleich konnte im Prinzip nur bei der Tumorgröße durchgeführt werden. Es wurde berücksichtigt, dass das TNM System ordinalskaliert ist, d.h. der Abstand zwischen T1 und T2 ist nicht immer gleich groß und auch nicht gleich wie der Abstand zwischen T3 und T4, trotz allem aber T1 immer kleiner ist als T4. Fachmännisch ausgedrückt: „ Eine Ordinalskala, auch Rangskala genannt, ermöglicht eine Aussage darüber, ob ein Merkmal bei einem Objekt stärker oder schwächer ausgeprägt ist als bei einem anderen; sie erlaubt aber keine Aussage darüber, um wie viel stärker oder schwächer das Merkmal ausgeprägt ist.“ [13]

Tabelle 1, TNM Klassifikation des Pankreaskarzinoms [10]

pTNM – Klassifikation duktaler Pankreaskarzinome:	
pT Primärtumor	
pTX	Primärtumor kann nicht untersucht werden
pT0	Kein Primärtumor nachweisbar
pTis	Carcinoma in situ
pT1	größter Durchmesser des Primärtumors \leq 2 cm
pT2	Primärtumor > 2 cm; Tumor innerhalb des Pankreas
pT3	Primärtumor wächst ein in: Duodenum, Ductus choledochus, peripankreatisches Gewebe
pT4	Primärtumor wächst ein in: Magen, Milz, Kolon, angrenzende große Gefäße (Vena portae, Aa. und Vv. coeliaca, mesenterica sup., hepaticae; nicht Blutgefäße der Milz)

Fortsetzung S. 21

Fortsetzung Tabelle 1

pN Regionäre Lymphknoten	
pNX	die regionären Lymphknoten können nicht untersucht werden
pN0	keine nachweisbaren regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	regionäre Lymphknotenmetastasen
pN1a	Metastasen in einem einzelnen Lymphknoten
pN1b	Metastasen in mehr als einem Lymphknoten
pM Fernmetastasen	
pMx	Fernmetastasen können nicht untersucht werden
pM0	Keine nachweisbaren Fernmetastasen
pM1	nachweisbare Fernmetastasen

2.7 Statistik

Statistisch beraten von Frau Chrenko und Frau Rohlmann, Biometrie Abteilung
Universität Ulm

Wie unter 3.6 (Ordnungsprinzip) beschrieben handelt es sich um ordinalskalierte Daten und außerdem sowohl um verbundene als auch unverbundene Stichproben.

Somit wäre eine statistische Auswertung der Abweichung der Messwerte nicht zulässig.

Man kann aber durchaus die einzelnen Untersuchungen durch Bestimmung von **Sensitivität** und **Spezifität**, sowie durch **negativer** und **positiver Prädiktion** vergleichen.

Die Sensitivität eines diagnostischen Tests beschreibt seine Fähigkeit, tatsächlich Kranke als krank, die Spezifität beschreibt seine Fähigkeit, tatsächlich Gesunde als gesund zu erkennen.

Sensitivität und Spezifität sind dem jeweiligen diagnostischen Test innewohnende Eigenschaften, sie sind insbesondere unabhängig von der Prävalenz. Allerdings werden sie von dem betrachteten Patientenspektrum beeinflusst. Da fortgeschrittene Erkrankungen meist leichter erkannt werden, ist die Sensitivität bei Patienten im Frühstadium oft geringer als bei Patienten im Spätstadium. Ebenso ist es einfacher, Kranke von völlig Gesunden zu unterscheiden, so dass die Spezifität abnimmt, wenn statt gesunder Probanden Patienten mit Differentialdiagnosen, die ähnliche Symptome hervorrufen können, untersucht werden.

Für die Schätzung von Sensitivität und Spezifität muss das Design der Studie berücksichtigt werden [1, 44]

Sensitivität und Spezifität beziehen sich auf die Gruppe der Erkrankten bzw. der Gesunden. Da im medizinischen Alltag vorher nicht bekannt ist, ob ein Patient krank ist oder nicht, sondern aufgrund des Testergebnisses beurteilt werden soll, ob die Krankheit vorliegt, sind die Wahrscheinlichkeiten, mit denen ein diagnostischer Test zu einer korrekten Diagnose führt, von praktischer Bedeutung. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit positivem Befund tatsächlich krank ist, wird als positiver prädiktiver Wert bezeichnet. Analog ist der negative prädiktive Wert definiert als Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit negativem Befund tatsächlich gesund ist.

[13, 38]

Die prädiktiven Werte sind kein stabiles Charakteristikum des diagnostischen Tests, sie sind abhängig vom Anteil der Kranken in der untersuchten Population, der so genannten Prävalenz. Wenn die Prävalenz abnimmt, verringert sich die Zahl der richtig Positiven im Verhältnis zu den falsch Positiven und der positive prädiktive Wert wird kleiner. Der Anteil richtig Negativer hingegen steigt im Verhältnis zu den falsch Negativen, der negative prädiktive Wert wird mit abnehmender Prävalenz größer. Da bei diagnostischen Studien die Prävalenz oft deutlich höher ist als im klinischen Alltag, ist Vorsicht geboten bei der Übertragung von Studienergebnissen in die Praxis.

Der positive prädiktive Wert wird in der Praxis meist deutlich niedriger, der negative prädiktive Wert hingegen im Alltag höher sein als in der Studienpopulation.[13,38]

Tabelle 2, Vierfelderschema zur Beurteilung von Entscheidungsfehlern eines Untersuchungsverfahrens (UV); als Referenzmethode gilt der histologische Befund

	Merkmal in einem UV als vorhanden befundet	Merkmal in einem UV als nicht vorhanden befundet	Σ
Krankheit histologisch vorhanden	A (richtig positiv)	B (falsch negativ)	a+b (alle Positiven laut Histologie)
Krankheit histologisch nicht vorhanden	C (falsch positiv)	D (richtig negativ)	c+d (alle Negativen laut Histologie)
Σ	a+c (alle Positiven im UV)	B+d (alle Negativen im UV)	a+b+c+d (alle Patienten)

UV: Untersuchungsverfahren

Sensitivität: Anteil positiver Testergebnisse unter den Kranken
(a/a+b)

Spezifität: Anteil negativer Testergebnisse unter den Gesunden
(d/c+d)

Positive Prädiktion: Anteil der Kranken unter den Personen mit positivem Testergebnis (a/a+c)

Negative Prädiktion: Anteil der Gesunden unter den Personen mit negativem Testergebnis (d/b+d)

[13,38]

Validität eines Testes

Die Validität eines diagnostischen Tests gibt an, wie gut der Test den tatsächlichen Sachverhalt erkennt. Voraussetzung für die Beurteilung der Validität eines Tests ist, dass dieser "wahre" Sachverhalt durch ein unabhängiges und fehlerfreies Außenkriterium, den so genannten Goldstandard festgestellt werden kann.

Ein Test ist valide, wenn er in der Lage ist, zwischen Gesunden und Kranken zu trennen, d.h. wenn der Anteil positiver Ergebnisse bei den Kranken höher ist als bei den Gesunden:

$$\text{Test valide} \Leftrightarrow \text{Sens} > 1 - \text{Spez} \Leftrightarrow \text{Sens} + \text{Spez} > 1 \quad [13,38]$$

Um die Genauigkeit der ermittelten Sensitivität und Spezifität der beiden Untersuchungsverfahren CT und EUS einzuschätzen, wurden zusätzlich die 95%-Konfidenzintervalle wie folgt [13] berechnet. Dabei wurde berücksichtigt, dass hier das Konfidenzintervall für eine prozentuale Häufigkeit (also hier die Sensitivität bzw. Spezifität in Prozent) ermittelt werden soll.

Die untere Grenze des zugehörigen Konfidenzintervalls berechnet sich folgendermaßen:

$$p_u = \frac{x}{x + (n - x + 1) * F_\alpha(df_1; df_2)} * 100$$

$$df_1 = 2 * (n - x + 1)$$

$$df_2 = 2 * x$$

Für die obere Grenze gilt:

$$p_0 = \frac{(x + 1) * F_\alpha(df_1; df_2)}{n - x + (x + 1) * F_\alpha(df_1; df_2)} * 100$$

$$df_1 = 2 * (x + 1)$$

$$df_2 = 2 * (n - x)$$

x Anzahl des Auftretens dieses Ereignisses
n Gesamtzahl der durchgeführten Untersuchungen
 α vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit, mit der das betreffende Intervall die zugehörige prozentuale Häufigkeit π der Grundgesamtheit einschließt.

$F_\alpha(df_1; df_2)$ zu diesem α gehöriger kritischer F- Wert bei den angegebenen Freiheitsgraden

Aus [13]

Ein Konfidenzintervall kennzeichnet dabei denjenigen Bereich eines Merkmals, hier also der Spezifität bzw. Sensitivität der Untersuchungsmethoden in Prozent,

in dem sich 95% aller möglichen Populationsparameter befinden, die den empirisch ermittelten Stichprobenwert erzeugt haben könnte [13]

Dabei gilt, je enger ein Konfidenzintervall ist, desto zuverlässiger ist die Aussage des Stichprobenwertes der Sensitivitäten/ Spezifitäten.

Die in einem Test berechnete Differenz zwischen zwei Werten gilt als signifikant, wenn ein 95% Konfidenzintervall die 0 nicht enthält, bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%.

Liegt das Konfidenzintervall für zwei Sensitivitäten/Spezifitäten symmetrisch um 0, so besteht kein signifikanter Unterschied.

3 Ergebnisse:

3.1 Indikationen in den Jahren 1999 bis 2003 die zu einer endosonographischen Ultraschalluntersuchung geführt haben, geordnet nach Organzugehörigkeit

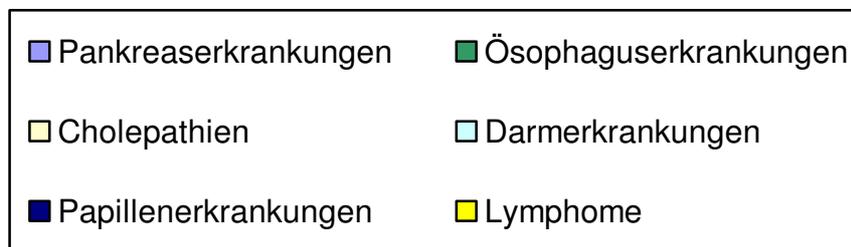
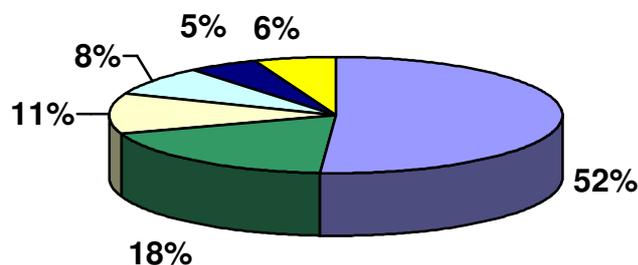


Abbildung 1, Gesamtheit der Indikationen, die zu einer endosonographischen Untersuchung führten

An diesem Diagramm lässt sich die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Indikationen, die zu einer endosonographischen Ultraschalluntersuchung führten, ablesen.

Die meisten endosonographischen Untersuchungen wurden aufgrund Veränderungen im Bereich des Pankreas durchgeführt, gefolgt von Magen -, Ösophagus- und Gallenblasen/ -gangsveränderungen sowie Auffälligkeiten im

Darbereich. Ein kleinerer Prozentsatz (4%) diente der Beurteilung der Papillenregion und zur Diagnostik von Lymphomen im Gastrointestinalbereich.

In Zahlen ausgedrückt wurden am Universitätsklinikum Oberer Eselsberg Ulm in den Jahren September 1999 bis Dezember 2003 1594 Patienten endosonographiert, davon

634 aufgrund von Pankreaserkrankungen (40%)

358 aufgrund von Magenerkrankungen (22%)

228 aufgrund von Ösophaguserkrankungen (14%)

140 aufgrund Cholepathien (9%)

100 aufgrund von Darmerkrankungen (6%)

71 aufgrund von Lymphomen (4%)

63 aufgrund von Papillentumoren (4%)

3.2 Indikationen innerhalb der einzelnen Organe

Innerhalb der einzelnen Organe gibt es natürlich auch wiederum verschiedene Erkrankungen, die mit der Endosonographie betrachtet werden können und wurden.

Die nachfolgenden Tortendiagramme zeigen den jeweiligen Anteil einer Erkrankung innerhalb eines Organs:

Pankreas:

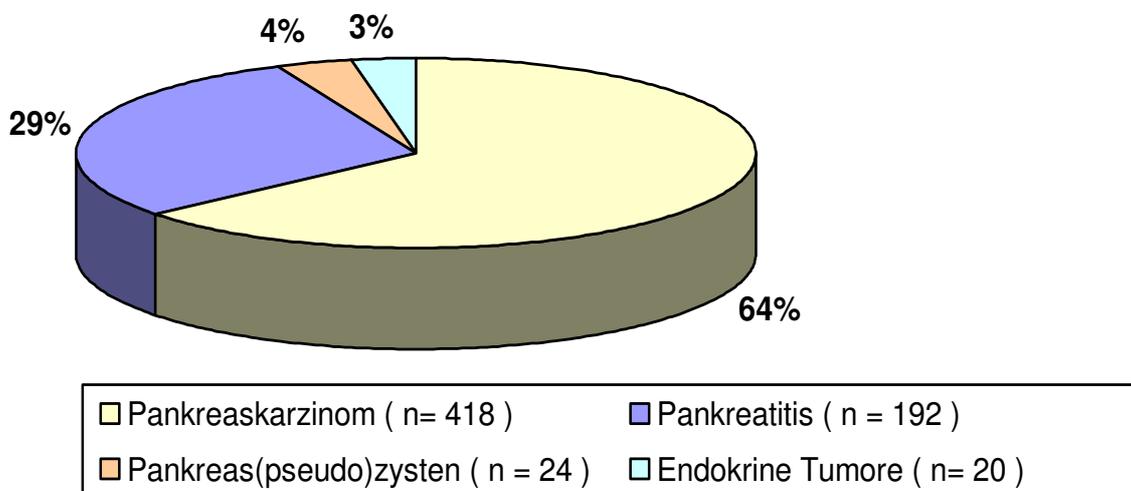
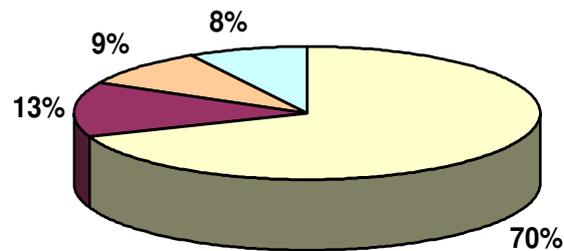


Abbildung 2, Indikationen zur Endosonographie des Pankreas

n: Anzahl Patienten

Man sieht also hier, dass die häufigste Indikation der „Verdacht auf eine Malignität im Pankreas“ war, gefolgt von der Pankreasentzündung. Diese zwei Indikationen zusammen machen schon über 90% der Indikationen aus. In seltenen Fällen wollte man auch eine Pankreaspseudozyste oder einen neuroendokrinen Tumor ausschließen.

Ösophagus:



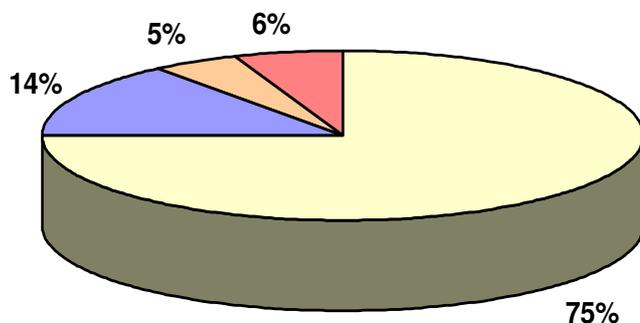
□ Tumore (n = 139) ■ Achalasie (n = 27) ■ Barrett(n = 18) □ Stenosen (n = 17)

Abbildung 3, Indikationen zur Endosonographie des Ösophagus

n: Anzahl Patienten

Auch im Bereich des Ösophagus war die häufigste Indikation der Verdacht auf eine maligne Raumforderung. Bei 9% der Patienten wurde die Endosonographie aufgrund einer Zell -Metaplasie des Ösophagus (Barrett) durchgeführt. Da dies als Präkanzerose gilt, waren also fast 80% der Indikationen in diesem Bereich um eine Raumforderung auszuschließen. Der Rest waren Erkrankungen wie unklaren Stenosen oder Achalasie.

Magen:



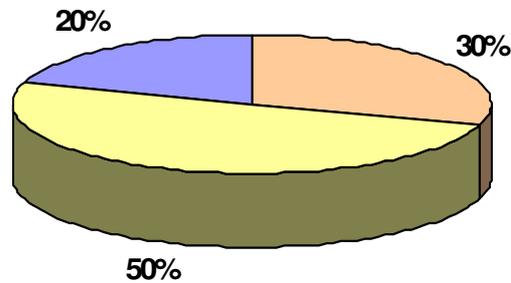
□ Magenraumforderung (n=289) ■ Polypen (n=55) ■ Ulcus (n=19) ■ Stenosen (n=22)

Abbildung 4, Indikationen zur Endosonographie des Magens

n: Anzahl Patienten

Auch hier war der Ausschluss einer Raumforderung die absolut häufigste Indikation, gefolgt von zu kontrollierenden Magenpolypen, unklaren Stenosen und Ulcera ventriculi.

Darm:



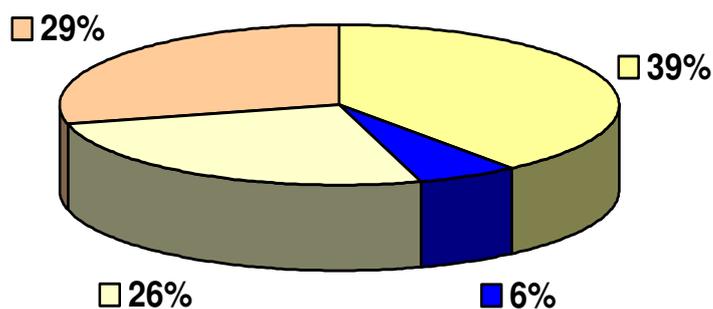
■ Duodenalbereich (n=30) ■ Rektum- und Analbereich (n=50) ■ Polypen (n = 20)

Abbildung 5, Indikationen zur Endosonographie im Darmbereich

n: Anzahl Patienten

Im Darmbereich waren ebenfalls Malignitäten die häufigste Indikationsgruppe. Der Hauptindikationsort war dabei der Enddarm mit Sigma, Rektum und Analbereich (50%), gefolgt von Indikationen die das Duodenum betrafen (30%). 20% der EUS Untersuchungen waren außerdem aufgrund von zu kontrollierenden Polypen indiziert.

Cholepathien:



■ Gallengangsneoplasien (n =60)
 ■ Gallenblasentumor (n = 9)
 ■ Unklare Gallengangsstenose (n = 39)
 ■ unklare Cholestase (n=44)

Abbildung 6, Indikationen zur Endosonographie im Gallenbereich

n: Anzahl Patienten

Bei den Cholepathien war die Hauptindikation ebenfalls der Verdacht auf ein Malignom, vor allem im Gallengang. Aber auch eine unklare Cholestase beziehungsweise eine unklare Gallengangsstenose waren hier Gründe für die Durchführung eines endosonographischen Ultraschalls. Eher eine seltenere Indikation war der Verdacht auf einen Gallenblasentumor.

3.3 Die Indikationsgruppe „Verdacht auf Pankreaskarzinom“

3.3.1 Patientenkollektiv und Gruppeneinteilung

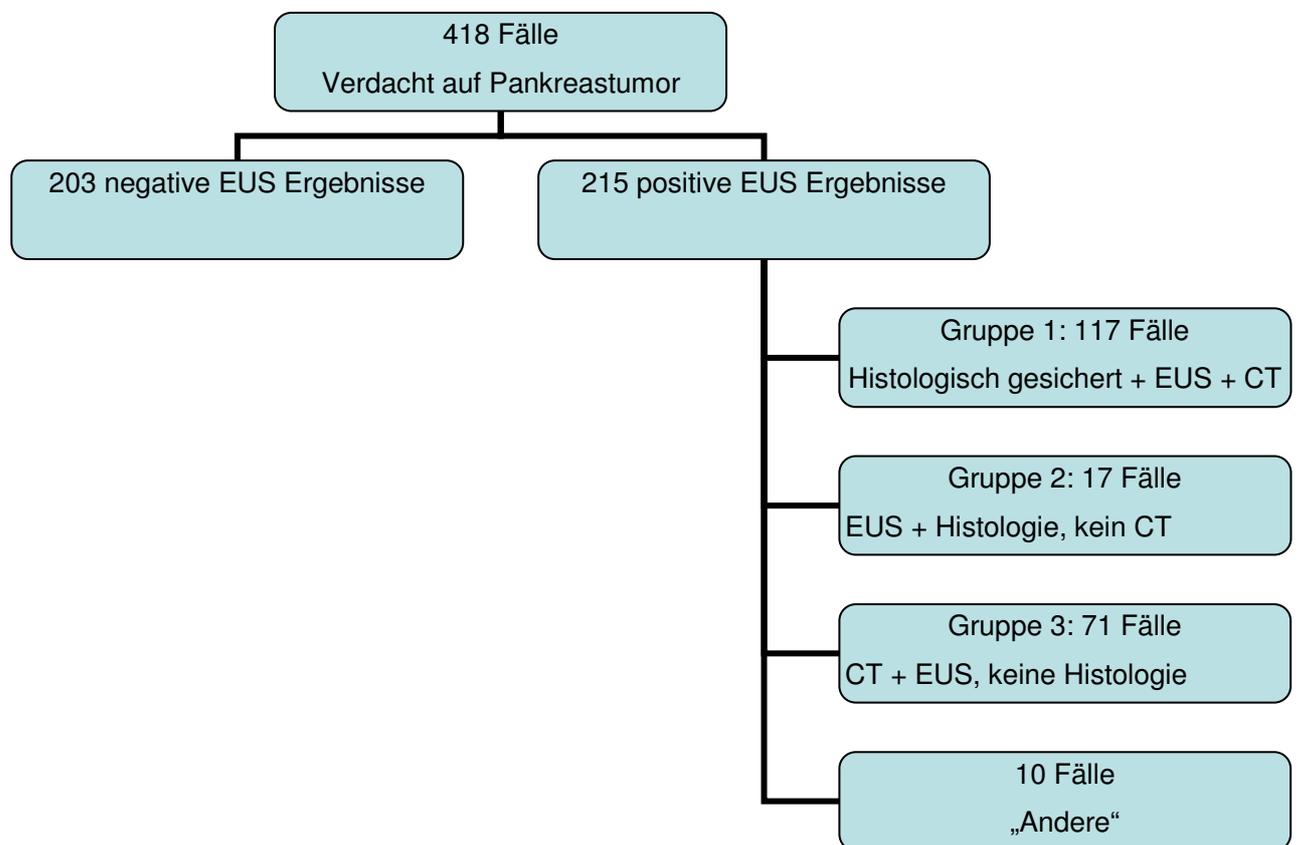


Abbildung 7, Gruppeneinteilung aller endosonographisch untersuchten Fälle mit „Verdacht auf Pankreastumor“

CT: Computertomographie; EUS: Endosonographischer Ultraschall

Die Fallzahl dieser Gruppe beträgt $n = 418$, wobei es sich in 43,1 % also in 180 Fällen um Frauen zwischen 24 und 86 Jahren handelt und in 238 Fällen, also in

56,9% um Männer zwischen 28 und 86 Jahren. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt bei 60,8 Jahren, aufgeteilt nach männlich und weiblich liegt es bei den Frauen bei 62,0 Jahren und bei den Männer bei 59,9 Jahren.

Bei 418 Patienten bestand in den Jahren 1999 bis 2003 die Indikation zur Durchführung eines EUS bei Verdacht auf ein Pankreaskarzinom.

Tatsächlich wurde bei 215 Patienten davon endosonographisch eine Pankreasmalignität festgestellt. D.h. bei 51,4% hat sich der Verdacht endosonographisch bestätigt.

Von diesen 215 Patienten wurde in 117 Fällen sowohl ein CT als auch eine Endosonographie durchgeführt, und die lokale Stadieneinteilung durch intraoperative und histologische Befunde gesichert. Bei resektablem Malignom wurde meist eine pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie durchgeführt (Operation nach Whipple) [53,104]. War die Indikation zur palliativen Operation gegeben, wurde meist eine hintere Gastroenterostomie oder eine biliodigestive Anastomosenanlage durchgeführt. Falls präoperativ ein eindeutig nicht resektables Malignom festgestellt worden war, wurde bei diesen Patienten die Malignität zytologisch durch Punktion gesichert. In diesen 117 Fällen konnte also das EUS und CT Ergebnis mit einem „Goldstandard“, nämlich der „Histologie“ verglichen werden. Diese Gruppe wird im Folgenden als „**Gruppe 1**“ bezeichnet. Die Versuchsanordnung in dieser Gruppe nennt man „verbundene Versuchsanordnung“, da jeder der 117 Patienten nacheinander mehrere Untersuchungen erhalten hat, also EUS, CT, und Operation und man davon ausgeht, dass sich der Zustand des Patienten nicht wesentlich verändert hat.

Gruppe 1 macht 54,4% aller positiven EUS Befunde.

Bei weiteren 17 Fällen konnte das Ergebnis des endosonographischen Ultraschalls mit dem histologisch gesicherten Operationsergebnis verglichen werden, allerdings war kein CT Ergebnis vorhanden. Diese Gruppe wird im Folgenden als „**Gruppe 2**“ bezeichnet.

Bei 71 weiteren Patienten war sowohl ein Ergebnis des EUS, als auch eines einer vergleichenden CT digitalisiert vorhanden, aber keine Histologie, teils weil

inoperabel, teils weil die Patienten in eine andere Klinik wechselten. Hier konnten dann die CT mit EUS Ergebnissen verglichen werden und ein Trend abgelesen werden, ohne allerdings eine Aussage über die Richtigkeit der Vorhersage treffen zu können. Diese Gruppe wird als „**Gruppe 3**“ bezeichnet.

Und in weiteren 10 Fällen lag ein positiver endosonographischer Ultraschallbefund vor, aber leider keine weiteren Untersuchungen und auch keine Histologie. Diese Gruppe musste aus der Bewertung herausfallen, da für sie keine Vergleichsuntersuchung und auch kein weiterer Verlauf ersichtlich war, und somit die positiven EUS Ergebnisse nicht überprüft werden konnten. Die Patienten dieser Gruppe wollten entweder keine weitere Therapie, wechselten in ein anderes Krankenhaus oder ihre Krankenakte war nicht ausreichend digitalisiert worden. Diese Fälle werden im Folgenden als „**Andere**“ bezeichnet und wurden aus der Auswertung herausgenommen (Drop-Outs).

203 Patienten wurden im EUS negativ gestaged, d.h. der Verdacht auf ein Pankreaskarzinom konnte hier nicht bestätigt werden. Diese Gruppe wurde noch ein Jahr (bis Ende 2004) weiter verfolgt, und falls bis dahin kein Pankreaskarzinom aufgetreten war, wurde von richtiger Diagnosestellung ausgegangen. 147 der 203 Patienten wurden in dieser Gruppe ebenfalls mit einem CT untersucht. Diese Gruppe wurde analysiert, welche Gründe letztendlich überhaupt zur Annahme geführt hatten, den Verdacht auf ein Pankreaskarzinom zu äußern.

Sie wird im Folgenden als „**negativ gestaged**“ beschrieben.

3.3.2 Vergleich der Sensitivität und Spezifität

Zur Bestimmung der beiden Maße wurde nicht unterschieden ob der Tumor über- oder unterschätzt wurden, sondern nur ob ein Pankreaskarzinom vorhergesagt wurde oder nicht und ob histologisch wirklich eine Malignität gefunden wurde oder nicht. Patienten, bei denen endosonographisch kein Tumor gefunden wurde, wurden noch ein Jahr weiter verfolgt und falls bis dahin kein malignes Geschehen im Pankreas festgestellt wurde, ebenfalls als richtig diagnostiziert gewertet.

Für die endosonographische Ultraschalluntersuchung ergab sich, dargestellt in einer Vierfeldertafel:

Tabelle 3, Sensitivität und Spezifität der Endosonographie

	EUS: Pankreaskarzinom	EUS: kein Pankreaskarzinom	Summe
Histologie: Pankreaskarzinom	112	2	114
Histologie/Bildgebende Verfahren: kein Pankreaskarzinom	22	201	223

EUS: Endosonographischer Ultraschall

Somit ergibt sich für die Sensitivität der Endosonographie:

Sensitivität = $a / a+b = 112 / 114 = 0,982$ bei einem **Konfidenzintervall** mit der Untergrenze $p_u = 0,933$ und der Obergrenze $p_o = 0,993$

Und für die Spezifität:

Spezifität = $d / c+d = 201 / 223 = 0,901$ bei einem **Konfidenzintervall** mit der unteren Grenze $p_u = 0,862$ und der oberen Grenze bei $p_o = 0,928$

Für die Computertomographie ergab sich:

Tabelle 4, Sensitivität und Spezifität der Computertomographie

	CT: Pankreaskarzinom	CT: Kein Pankreaskarzinom	Summe
Histologie:Pankreaskarzinom	97	12	109
Histologie/bildgebende Verfahren: kein Pankreaskarzinom	29	138	167

CT: Computertomographie

Somit ergibt sich hier eine Sensitivität von:

Sensitivität = $a / a+b = 97 / 109 = 0,89$ bei einem **Konfidenzintervall** mit der Untergrenze $p_u = 0,825$ und der Obergrenze $p_o = 0,928$

Und eine Spezifität von

Spezifität = $d / c+d = 138 / 167 = 0,83$ bei einem **Konfidenzintervall** mit der Untergrenze $p_u = 0,769$ und der Obergrenze $p_o = 0,869$

Somit sind auch die Kriterien eines validen Tests erfüllt:

Test valide \Leftrightarrow Sens $> 1 -$ Spez \Leftrightarrow Sens + Spez > 1

In der Klinik interessieren neben Spezifität und Sensitivität noch mehr der positive prädiktive Wert und der negative prädiktive Wert.

Diese zwei Messgrößen geben die Zuverlässigkeit eines Befundes an, also mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Person mit pathologischem Befund wirklich krank ist (positiver prädiktiver Wert) und eine Person mit unauffälligem Befund wirklich gesund ist (negativer prädiktiver Wert). Diese zwei Maße hängen von der Krankheitshäufigkeit, genauer von der Prävalenz ab, während Sensitivität und Spezifität von der Häufigkeit der Krankheit unbeeinflusst bleiben.

Endosonographie:

Positive Korrektheit : $a / a+c = 112 / 134 = 0,84$

Negative Korrektheit: $d / b+d = 201 / 203 = 0,99$

Computertomographie:

Positive Korrektheit: $a / a+c = 97 / 126 = 0,77$

Negative Korrektheit: $d / b+d = 138 / 150 = 0,92$

Zusammenfassend dargestellt ergibt sich für die **Sensitivität**:

Tabelle 5, Sensitivität der Computertomographie und Endosonographie

Untersuchungsverfahren	Sensitivität	Konfidenzintervall
Endosonographie	0,98	[0,933;0,993]
Computertomographie	0,89	[0,825;0,928]

Für die **Spezifität** ergibt sich

Tabelle 6, Spezifität der Computertomographie und Endosonographie

Untersuchungsverfahren	Spezifität	Konfidenzintervall
Endosonographie	0,90	[0,862;0,928]
Computertomographie	0,83	[0,769;0,869]

Positive und negative Korrektheit

Tabelle 7, positive und negative Korrektheit der Endosonographie und Computertomographie

Untersuchungsverfahren	Positive Prädiktion	Negative Prädiktion
Endosonographie	0,84	0,99
Computertomographie	0,77	0,92

3.3.3 Wertigkeit des Stagings für CT und EUS bei Verdacht auf Pankreaskarzinom

Neben der Spezifität und Sensitivität und positivem und negativem prädiktivem Wert kann man aber auch unterscheiden, ob, falls eine Malignität in der entsprechenden Untersuchung gesehen wurde und histologisch bestätigt wurde, dieses Karzinom wirklich die entsprechende Größe hatte oder eher unterklassifiziert oder überklassifiziert wurde. Wie bereits in der Methodik beschrieben lag dabei das Augenmerk auf der Tumorgröße und nicht darauf, ob Lymphknoten befallen waren oder der Tumor schon Metastasen hatte.

Außerdem galt als Grundvoraussetzung für Gruppe 1 bis 3 ein positives Ergebnis im endosonographischen Ultraschall. Für die Computertomographie und Histologie galt dies nicht als Bedingung um in Gruppe 1 bis 3 eingeteilt zu werden. Somit gibt es in all diesen Gruppen im EUS nicht das Ergebnis „kein Karzinom vorhanden“, wohingegen CT und Operation durchaus „kein Karzinom“ als Ergebnis haben können.

3.3.3.1 Gruppe 1

3.3.3.1.1 Histologische Einteilung

Zunächst einmal kann man die operativ festgelegten Karzinomgrößen betrachten. Die Gesamtzahl der betrachteten Patienten, die als bildgebende Diagnostik sowohl ein CT als auch eine Endosonographie erhielten und histologisch gesichert wurden, beträgt 117. Man stellt fest, dass 40 Patienten ein T3 Karzinom hatten und 34 Patienten ein T4 Tumor. Das heißt in bereits 74 von 117 Fällen war das Karzinom schon über die Organgrenze hinausgewachsen. Dies macht einen Anteil von 63, 2%. In nur 7 Fällen war die Malignität unter 2 cm, also ein T1 Karzinom und in 17 Fällen war sie immerhin noch auf das Pankreas begrenzt (T2 Tumorgöße). In 19 Fällen konnte histologisch kein Pankreaskarzinom festgestellt werden.

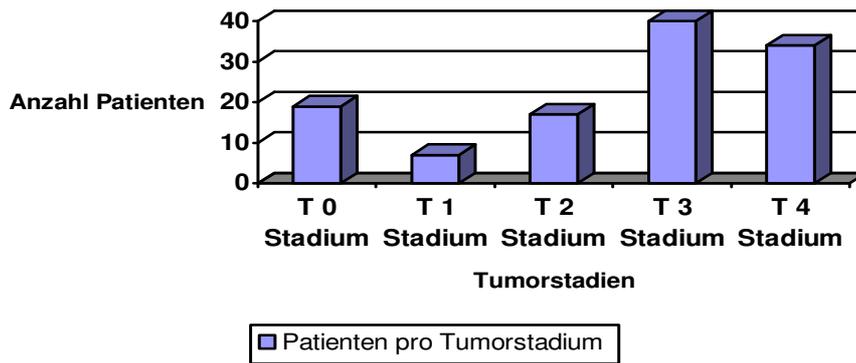


Abbildung 8, histologisch gesicherte Tumorverteilung der Gruppe 1
T0 – T4: Tumorgröße nach internationaler Klassifikation (siehe Seite 20/21)

3.3.3.1.2 Vergleich der EUS Ergebnisse mit denen der Histologie

Tabelle 8, Vergleich der endosonographischen mit den histologischen Ergebnissen der Gruppe 1

EUS \ Histo	Histo					Σ
	Kein Tumor	T1	T2	T3	T4	
T1	6	5	0	0	2	13
T2	8	1	15	9	3	36
T3	5	1	2	29	9	46
T4	0	0	0	2	20	22
Σ	19	7	17	40	34	117

Histo: Histologie; T1 – T4: Tumorgröße nach internationaler Klassifikation (siehe Seite 20/21); EUS: Endosonographischer Ultraschall

Man sieht als Ordinate die geschätzte Karzinomgröße durch den EUS und als Abszisse die tatsächliche Karzinomgröße bestimmt durch histologische Aufarbeitung von operativ entnommenem Gewebe.

Dabei fällt auf, dass 69 von 117 Patienten richtig klassifiziert worden waren, d.h. ein T1 Karzinom im EUS hat sich operativ auch wirklich als T1 Karzinom herausgestellt, ein T2 Karzinom als T2 usw.. Die Korrektheit des endosonographischen Stagings beträgt damit insgesamt 59,0%.

25 Patienten (21, 4%) wurden zu hoch geschätzt und 23, also 19, 6% zu niedrig. Schaut man sich diese Verteilung in Bezug auf die Tumorgöße an, so ergibt sich folgende Tabelle:

Tabelle 9, Korrektheit der Tumorgößeneinteilung (T0-T4) im endosonographischen Ultraschall der Gruppe 1

T-Stadien	Richtig klassifiziert Im EUS	Zu hoch im EUS	Zu niedrig im EUS
T0	-	19 fälschl. als Tumor klassifiziert	-
T1	71,4%	28,6%	-
T2	88,2%	11,8%	-
T3	72,5%	5%	22,5%
T4	58,8%	-	41,2%

EUS: Endosonographischer Ultraschall;

T0 – T4: Tumorgöße nach internationaler Klassifikation (siehe Seite 20/21)

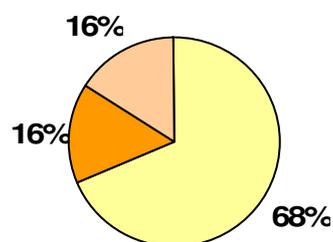
71,4% (n=5 von n=7) der T1 Malignitäten und 88,2% (n=15 von n=17) der T2-Karzinome wurden richtig eingeschätzt.

Die Treffsicherheit bei den T3 Karzinomen lag bei 72,5% und bei den T4 Karzinomen nur bei 58,8%.

Schaut man sich die zu niedrig klassifizierten Patienten an, so sieht man dass 9 der 23 zu niedrig klassifizierten Karzinome, also 39,1% T3 Karzinome sind, die für ein T2 Karzinom gehalten wurden, man also im endosonographischen Ultraschall übersehen hatte, dass der Tumor die Organgrenze schon überschreitet.

In 13 Fällen, also 56,5%, der unterschätzten Karzinome waren T4 Karzinome, die zu klein gesehen wurden. Somit befinden sich 95,6% der unterschätzten Karzinome im T3 und T4 Stadium.

Bei den n=25 insgesamt zu hoch klassifizierten Patienten ist auffällig, dass n=19, also 75%, gar keine Malignität im Sinne der Fragestellung hatten, also gesund waren. Betrachtet man diese Fälle genauer, sieht man, dass gesund relativ ist, denn n=13 Patienten hatten eine chronische Pankreatitis, n=3 eine Pankreaszyste und nur n=3 hatten keine Auffälligkeiten am Pankreas.



□ chronische Pankreatitis ■ Pankreas(pseudo)zyste □ unauffälliger Pankreas

Abbildung 9, Histologie des Pankreasbefundes bei falsch positivem endosonographischen Ultraschall

Studiert man das Verhältnis von Über- und Unterschätzen in den einzelnen Karzinomstadien so wurden alle falsch klassifizierten T1 Tumore in der EUS zu hoch geschätzt. Dies waren n=2 von n=7, also 28,6%. Einen T1 Tumor in Gruppe 1 zu niedrig zu schätzen ist auf Grund des Studienplans nicht möglich, da wie

oben erwähnt als Grundvoraussetzung das EUS Ergebnis mindestens ein T1 Karzinom beschreiben musste.

Bei den T2 Karzinomen wurden ebenfalls alle nicht korrekt klassifizierten Fälle in ein höheres Malignitätsstadium eingeteilt, hier in T3. Damit wurden 11,8% der T2 Karzinome zu hoch klassifiziert.

Bei den T3 Malignitäten wurden 22,5% zu niedrig eingeschätzt und für T2 Karzinome gehalten und in 5% wurde im EUS ein T4 Karzinom gesehen, das sich dann aber histologisch als T3 Malignität erwies.

T4 Stadien können per Definition nicht überschätzt werden, somit waren alle falsch eingeschätzten Tumore zu niedrig klassifiziert. Dies waren 38,2%, von denen 69,2% als T3 Karzinome gesehen wurden und jeweils 15,4% als T2 und T1 Karzinome.

Differenziert man nur zwischen auf das Pankreas beschränkten Tumoren (T1 und T2 zusammengefasst) und über das Pankreas hinausgewachsenen Tumoren (T3 und T4 zusammengefasst), ergibt sich:

21 von 24 auf das Pankreas beschränkten Karzinomen wurden als solche erkannt, das sind 87,5%.

Von den 74 über das Pankreas hinausgewachsenen Tumoren wurden 60 als solche erkannt. Dies sind 81%.

3.3.3.1.3 Vergleich der CT Ergebnisse mit dem histologischen Staging

Wie oben erwähnt wurde in Gruppe 1 ebenfalls eine CT durchgeführt, deren Ergebnisse mit der histologischen Klassifikation der Tumorgrößen verglichen werden können. Dabei lassen sich die Ergebnis wieder in einer „5-Felder Tafel“ gegenüberstellen.

Tabelle 10, Vergleich der Ergebnisse der Computertomographie mit denen der Histologie in Gruppe 1

Histo CT	Kein Tumor	T1	T2	T3	T4	Σ
Kein Tumor	7	2	3	4	4	20
T1	4	2	0	1	1	8
T2	4	2	11	11	4	32
T3	4	1	2	23	8	38
T4	0	0	1	1	17	19
Σ	19	7	17	40	34	117

CT: Computertomographie; Histo: Histologie; T1-T4: Tumorgößenverteilung nach internationaler Klassifikation (siehe Seite 20/21)

Auch hier wieder die operativ festgestellte Tumorgöße in der Abszisse, jetzt aber das Computertomographische Ergebnis der Schätzung in der Ordinate. Es sind insgesamt genau die gleichen Patienten, sodass die Tumorverteilung wie bei 4.3.3.1.1. Abbildung 8 gilt.

Die grauen Felder geben die richtig klassifizierten an. Insgesamt sind dies $n=60$ von $n=117$, also 51,3 %. D.h., das Computertomographische Staging hatte eine Korrektheit von 51,3%

38 Karzinome, also 32,5% wurden unterschätzt und in 19 Fällen (16,2%) wurde zu hoch geschätzt.

Die zu niedrig klassifizierten machen hier eine deutlich größere Gruppe aus, als die zu hoch klassifizierten. In 13 dieser 38 Fälle wurde im CT kein Tumor erkannt, histologisch aber als Karzinom klassifiziert. Diese 13 nicht als Malignität erkannten Fälle waren in 2 Fällen ein T1 Tumor (15,4%), in 3 Fällen ein T2 Karzinom (23,1%)

und in jeweils 4 Fällen (30,8%) T3 und T4 Karzinome. 28, 9% aller zu niedrig klassifizierten waren außerdem T3 Malignitäten, die als T2 Karzinome geschätzt wurden, und weitere 21,1% waren T4 Karzinome, die aber für T3 Malignome gehalten wurden.

Schaut man sich die CT Ergebnisse in Bezug auf Unter-/Überklassifikation an, gilt:
Tabelle 11, Korrektheit der Tumorgroßeneinteilung (T0-T4) in der Computertomographie verglichen mit der Histologie

T-Stadium	Richtig klassifiziert	Zu hoch	Zu niedrig
T0	36,8%	63,2%	-
T1	28,6%	42,9%	28,6%
T2	64,7%	17,6%	17,6%
T3	57,5%	2,5%	40,0%
T4	50%	-	50%

T0 – T4: Tumgröße nach internationaler Klassifikation (siehe Seite 20/21);

Bei 19 Patienten wurde im EUS eine Malignität vermutet, histologisch aber allenfalls eine benigne Pankreaserkrankung festgestellt. Das CT hat von diesen 19 Fällen 7 als richtig negativ erkannt, 12 Patienten wurden allerdings auch vom CT fälschlicherweise als Karzinom gesehen. Allerdings hatten von den 12 fälschlich als positiv angesehenen Patienten 9 eine chronische Pankreatitis, 2 eine Pankreaspseudozyste und nur einer einen unauffälligen Pankreas.

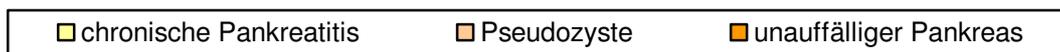
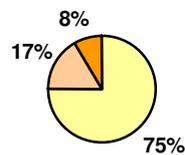


Abbildung 10, Histologie des Pankreasbefundes bei falsch positiver Computertomographie

Schaut man sich nun in den einzelnen Karzinomstadien die Wertigkeit der CT Ergebnisse an, so sieht man, dass die T1 Karzinome vom CT nur in 2 von 7 Fällen korrekt klassifiziert wurden (28,6%). Bei den T2 Tumoren waren immerhin 64,7% erkannt.

Bei den T3 Tumoren wurden 57,5% und bei den T4 Tumoren 50% richtig erkannt.

Schaut man sich jetzt in den einzelnen Tumorstadien die Verteilung von zu hoch und zu niedrig klassifiziert an, so sieht man bei den T1 Karzinomen, dass 28,6% aller T1 Malignome zu niedrig klassifiziert worden waren. In diesem Fall heißt zu niedrig, dass im CT kein Karzinom erkannt worden war. Von allen falsch geschätzten T1 Tumoren machen diese 40% aus, die restlichen 60% wurden zu hoch geschätzt. Dabei wurden 2 von 3 (66,7%) der zu hoch klassifizierten Karzinome für T2 Malignitäten gehalten und 1 von 3 (33,3%) für ein T3 Karzinom. Bei den T2 Karzinomen sind jeweils 17,6% über- bzw. unterschätzt worden. Unterschätzt bedeutete hier, dass im CT kein sicherer Anhalt für ein Karzinom gegeben war. Bei den überschätzten Karzinomen waren 66,7% als T3 Malignitäten gesehen worden und 33,3% als T4 Karzinome.

Die T3 Karzinome wurden in 42,5% falsch eingeteilt. Von diesen nicht richtig klassifizierten wurden 94,1% unterschätzt und nur 5,9% zu hoch.

Von den zu niedrig klassifizierten T3 Karzinomen wurden 68,8% für einen T2 Tumor gehalten und 25% wurden nicht als Karzinom erkannt.

T4 Tumore können per Definition nicht überschätzt werden. Allerdings wurden 50% unterschätzt. 47,1% der unterschätzten waren T4 Karzinome, die für T3 Karzinome gehalten worden waren. Weitere 23,5% wurden für ein T1 Karzinom gehalten und ebenfalls 23,5% aller zu niedrig geschätzten wurden nicht als Tumor erkannt.

Differenziert man auch hier nur zwischen auf das Pankreas beschränkten Tumoren (T1 und T2 zusammengefasst) und über das Pankreas hinausgewachsenen Tumoren (T3 und T4 zusammengefasst), ergibt sich:

15 von 24 auf das Pankreas beschränkten Karzinomen wurden als solche erkannt, das sind 62,5%.

Von den 74 über das Pankreas hinausgewachsenen Tumoren wurden 49 als solche erkannt. Dies sind 66,2%.

Zusammenfassend für Gruppe 1 gilt:

Tabelle 12, Vergleich der korrekten Tumorgrößeneinteilung (T1-T4) in der Computertomographie und im endosonographischen Ultraschall

T-Stadien	Endosonographie	Computertomographie
T0	19 Pat. falsch klassifiziert	12 Patienten falsch, 7 richtig 36,8%
T1	71,4% richtig	28,6% richtig
T2	88,2% richtig	64,7% richtig
T3	72,5% richtig	57,5% richtig
T4	58,8% richtig	50,0% richtig

T0- T4: Tumorgröße nach internationaler Klassifikation (siehe Seite 20/21)

3.3.3.2 Gruppe 2

Bei 17 Patienten konnten die Ergebnisse des endosonographischen Ultraschalls mit denen des histologischen Stagings verglichen werden, allerdings lag keine verbundene Versuchsanordnung vor, da diese Gruppe kein vergleichendes präoperatives CT erhalten hat.

Auch diese Gruppe wird zunächst in einer 5 Felder Tafel verglichen, es gilt wieder die histologische Klassifikation als der Goldstandard.

Tabelle 13, Vergleich der Ergebnisse der Endosonographie mit denen der Histologie in Gruppe 2

Histo EUS	Kein Tumor	T1	T2	T3	T4	Σ
T1	0	0	0	0	0	0
T2	2	0	2	1	0	5
T3	1	1	0	4	0	6
T4	0	0	0	0	6	6
Σ	3	1	2	5	6	17

EUS: Endosonographischer Ultraschall;

Histo: Histologie;

T1 –T4: TumorgroÙe nach internationaler Klassifikation (siehe Seite 20/21)

Die operativ festgestellte TumorgroÙe wieder in der Abszisse, und das endosonographische Ultraschallergebnis der Schätzung in der Ordinate.

Es sind insgesamt n= 17 Patienten. Von diesen wurden 12 richtig klassifiziert. Somit betrügt die Korrektheit der EUS Ergebnisse für diese Gruppe 70, 6%.

Teilt man die Ergebnisse wieder nach TumorgroÙe auf, so ergibt sich hier folgende Tabelle:

Tabelle 14, Korrektheit der Tumorgroßeneinteilung (T0-T4) in der Endosonographie verglichen mit der Histologie in Gruppe 2

T-Stadium	Richtig klassifiziert	Zu hoch	Zu niedrig
T0	-	3 fälschlich als Tumor klassifiziert	-
T1	-	100%	-
T2	100%	-	-
T3	80%	-	20%
T4	100%	-	-

T0 – T4: Tumorgroße nach internationaler Klassifikation (siehe Seite 20/21)

Zunächst einmal kann man sich die Karzinomverteilung, festgelegt durch die histologische Klassifikation ansehen. Dabei fällt auf, dass die meisten Karzinome schon eine Größe von T3 und T4 hatten. 29,4% waren T3 Karzinome und 35,3% T4, also waren 64,7% der Malignitäten bereits über die Organgrenzen hinausgewachsen. 11,8% waren T2 Malignitäten und 5,9% waren T1. Weitere 17,6% waren im EUS als Karzinom gesehen worden, aber histologisch nicht bestätigt.

Damit ergibt sich für T1 Malignitäten eine Korrektheit des EUS von 0%. Nur 1 Patient hatte ein T1 Karzinom und dieses wurde überschätzt und als T3 Malignität interpretiert.

Bei den T2 Malignitäten beträgt die Korrektheit 100%. Bei 2 von 2 Patienten wurde ein T2 Karzinom als solches erkannt.

Bei den T3 Malignitäten wurden 4 von 5 richtig erkannt, somit ergibt sich eine 80% Korrektheit. Die restlichen 20% (1 von n=5) wurden zu niedrig geschätzt und als T2 Malignität interpretiert.

Die T4 Karzinome haben eine Korrektheit von 100%, da 6 von n=6 T4 Malignitäten als solche erkannt worden waren.

Fasst man nun die Gruppe 2 Ergebnisse mit den Endosonographie - Ergebnissen der Gruppe 1 zusammen, so ergibt sich **insgesamt für die Endosonographie:**

Tabelle 15, Korrektheit der Tumorgrößeneinteilung (T0-T4) in der Endosonographie verglichen mit der Histologie der Gruppen 1 und 2

Tumorstadien	Richtig klassifiziert	Zu hoch	Zu niedrig
T 0		22 Patienten	
T 1	62,5%	37,5%	-
T 2	89,5%	10,5%	-
T 3	73,3%	4,4%	22,2%
T 4	65,0%	-	35%

T0 – T4: Tumorgröße nach internationaler Klassifikation (siehe Seite 20/21)

Damit waren 81,5% der auf das Pankreas beschränkten Tumore (T1 und T2) richtig klassifiziert.

Und 82,4% der über das Pankreas hinausgewachsenen Karzinome wurden als solche erkannt.

Fasst man die Histologischen Ergebnisse der Gruppe 1 und Gruppe2 zusammen, so ergibt sich nun folgendes Bild:

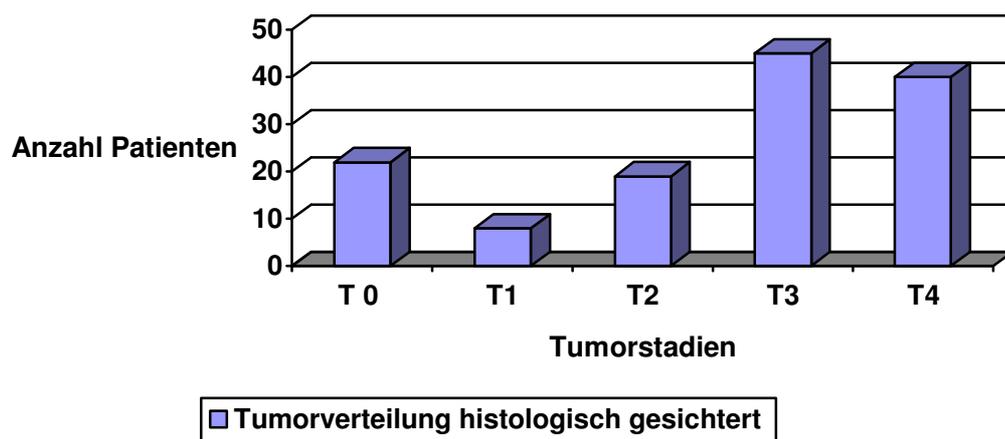


Abbildung 11, histologisch gesicherte Tumorverteilung, Zusammenfassung Gruppe 1+2

T0 –T4: Tumorgröße nach internationaler Klassifikation (siehe Seite 20/21)

3.3.3.3 Gruppe 3

In Gruppe 3 sind n=71 Patienten bei denen eine CT und ein EUS durchgeführt wurden ohne anschließend die Diagnose histologisch zu sichern. Somit ist kein Goldstandard vorhanden, man wird also bei dieser Gruppe nicht beurteilen können, wie sensitiv oder spezifisch die Vorhersage war. Auch kann man nichts über die echte Tumorverteilung aussagen. Zu hoch oder zu niedrig klassifiziert ist bei dieser Gruppe nicht zu beurteilen. Man kann aber die Messwerte hinsichtlich ihrer Tendenz vergleichen, um zu sehen, wie oft beide Untersuchungen das gleiche vorhersagen und ob ein Trend abzulesen ist, z.B. dass eine Untersuchung tendenziell höher schätzt als die andere.

Zunächst einmal lassen sich die Untersuchungsergebnisse des EUS und der CT wieder in einer 5 Felder Tafel darstellen:

Tabelle 16, Vergleich der Ergebnisse der Endosonographie mit denen der Computertomographie in Gruppe 3

EUS \ CT	Kein Karzinom	T1	T2	T3	T4	Σ
T1	5	2	0	0	0	7
T2	8	1	10	3	0	22
T3	1	0	2	20	4	27
T4	3	0	1	0	11	15
Σ	17	3	13	23	15	71

EUS: Endosonographischer Ultraschall;

CT: Computertomographie;

T1 –T4: Tumorgöße nach internationaler Klassifikation (siehe Seite 20/21)

Diesmal stehen die geschätzten CT Ergebnisse in der Abszisse, und das endosonographische Ultraschallergebnis der Schätzung in der Ordinate.

Insgesamt sind es 71 Patienten. Von diesen wurde in 43 Fällen die gleiche Tumorgöße vorausgesagt, es gibt also in 60,6% eine Übereinstimmung. In 21 Fällen schätzte der EUS höher als die CT (29,6 %) und in 7 Fällen wurden die Karzinome vom CT größer gesehen (9,9%).

Bezogen auf die Tumorgößen ergibt sich folgendes Schätzbild der beiden Untersuchungsmethoden:

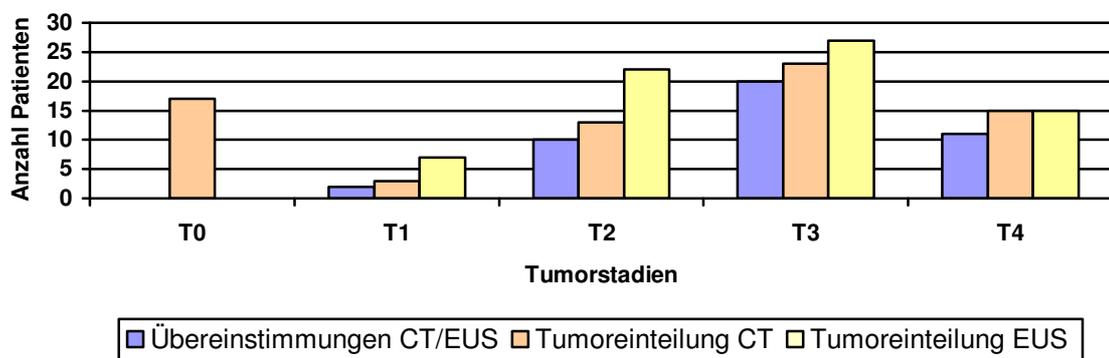


Abbildung 12, Verteilung der Tumorgößeneinteilung in Gruppe 3

EUS: Endosonographischer Ultraschall; CT: Computertomographie;

T0 – T4: Tumorgöße nach internationaler Klassifikation (siehe Seite 20/21)

In diesem Schaubild sieht man als roten Balken die im CT, als weißen Balken die im EUS geschätzten Karzinomgrößen. Der blaue Balken entspricht den Übereinstimmungen.

In 17 Fällen war das CT der Meinung, dass kein Karzinom vorliegt bei positivem Endosonographieergebnis.

Das CT vermutete in 3 Fällen eine T1 Malignität, in 13 Fällen ein T2 Karzinom, in 23 Fällen ein T3 Karzinom und 15-mal ein T4 Stadium.

Der endosonographische Ultraschall dagegen sieht in 7 Fällen ein T1 Stadium, 22-mal ein T2 Stadium, 27-mal ein T3 und 15-mal ein T4 Stadium.

Studiert man die Übereinstimmungen (blauer Balken) der beiden Untersuchungsergebnisse, ergibt sich:

Im EUS werden 7 T1 Karzinome vermutet, wohingegen im CT 3 geschätzt werden. Aber nur in zwei Fällen schätzten Endosonographie und CT gleich. Hier ist die Übereinstimmung der beiden Untersuchungen n=2 von n=8 (alle vermuteten T1 Karzinome), also 25,0%

Bei den geschätzten T2 Malignitäten vermutet die CT in 13 und der EUS in 22 Fällen ein Karzinom. Aber nur in 10 Fällen vermuteten beide Untersuchungen bei gleichen Patienten ein T2 Tumor. Somit ist hier eine Übereinstimmung in 10 von n= 25 Fällen gegeben, also in 40 %

Bei den T3 Karzinomen sind sich CT und EUS in 69,0% einig (in 20 von 29 Fällen), und bei den T4 Malignitäten in 55% (11 von n=20). D.h. die größte Übereinstimmung ist im T3 und T4 Bereich.

Zu den Abweichungen der beiden Untersuchungsergebnisse lässt sich folgendes feststellen:

Tabelle 17, Vergleich der Ergebnisse der Computertomographie mit denen der Endosonographie bei unterschiedlicher Tumorgroße (T0–T4)

T-Stadien im CT	Gleich klassifiziert	EUS schätzt niedriger	EUS schätzt höher
T0	-	-	23,9%
T1	66,7%	-	33,3%
T2	76,9%	-	23,1%
T3	87,0%	13%	-
T4	73,3%	26,7%	

EUS: Endosonographischer Ultraschall; CT: Computertomographie;

T0 – T4: Tumorgroße nach internationaler Klassifikation (siehe Seite 20/21)

Tabelle 18, Vergleich der Ergebnisse der Endosonographie mit denen der Computertomographie bei unterschiedlicher TumorgroÙe (T1–T4)

T-Stadium in der EUS	Gleich klassifiziert	CT schätzt niedriger	CT schätzt höher
T1	28,6%	71,4%	-
T2	45,5%	40,9%	13,6%
T3	74,1%	11,1%	14,8%
T4	73,3%	26,7%	-

EUS: Endosonographischer Ultraschall; CT: Computertomographie;

T1 –T4: TumorgroÙe nach internationaler Klassifikation (siehe Seite 20/21)

In 17 Fällen wurde im CT kein Malignom vermutet, wohl aber in der Endosonographie.

Karzinome, die von der Endosonographie als T1 gesehen wurden, nicht aber vom CT, wurden von diesem allesamt als „kein Karzinom vorhanden“ interpretiert.

Die Karzinome hingegen, die vom CT als T1 Stadium klassifiziert wurden, waren in der Endosonographie höher klassifiziert worden.

Falls im CT ein T2 Tumor klassifiziert wurde, schätzte der EUS diese Malignitäten eher höher ein.

Bei den T2 Stadien laut EUS, nicht aber laut CT, bestand wiederum der Trend, dass das CT niedriger schätzte.

Bei den im CT als T3 Karzinom Klassifizierten hingegen unterschätzte die EUS plötzlich diese Ergebnisse. Auch die im EUS als T3 Stadium gesehenen wurden plötzlich im CT eher höher eingeschätzt.

Bei T4 Tumoren ist klar, dass falls sich die Untersuchungen nicht einig waren, die jeweils andere dieses Ergebnis unterschätzt, da man einen T4 Tumor per

Definition nicht überschätzen kann. Hier unterschieden sich CT und Endosonographie nicht.

3.3.4 Negativ klassifizierte Fälle:

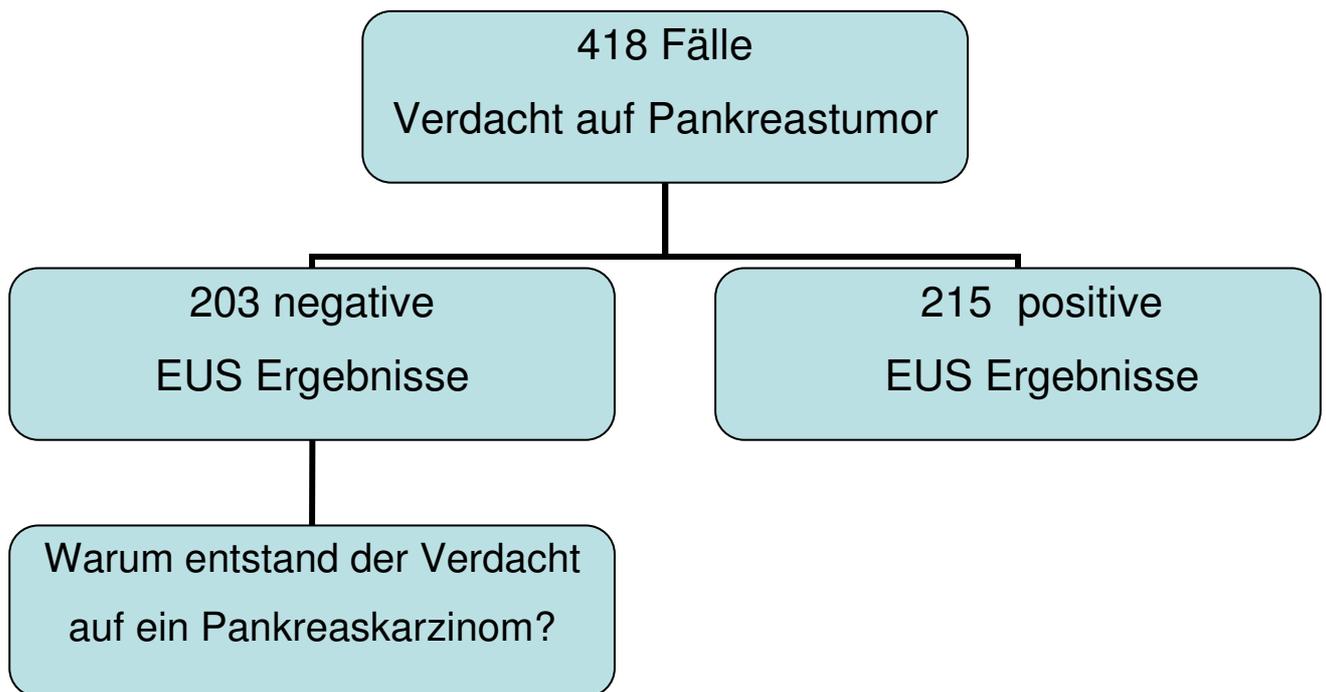


Abbildung 13,

Verteilung der Ergebnisse im Endosonographischen Ultraschall innerhalb der Indikationsgruppe „Verdacht auf Pankreastumor“

EUS: Endosonographischer Ultraschall

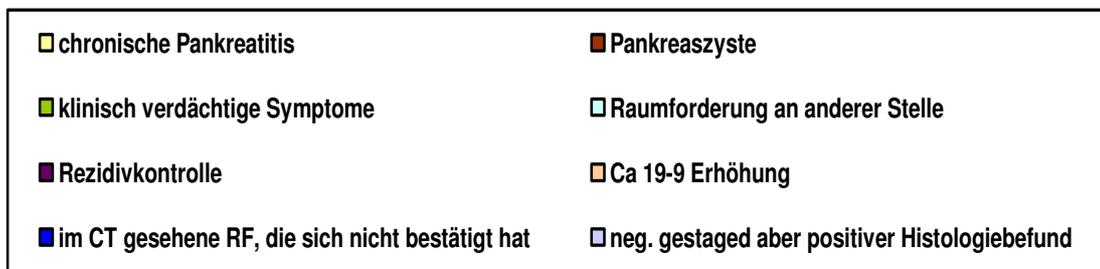
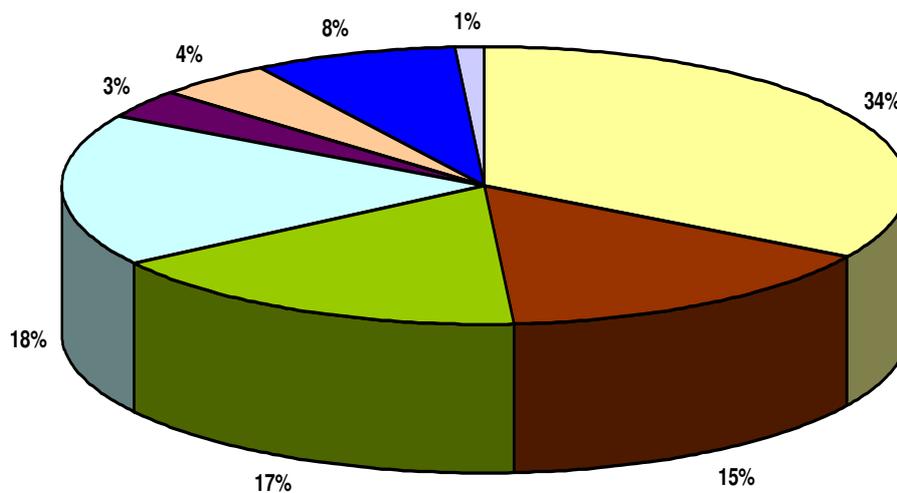


Abbildung 14, die Gruppe „negativ gestaged“, somit kein Anhalt für Malignität in der Endosonographie

Neg: Negativ; CT: Computertomographie; RF: Raumforderung

Diese Graphik stellt die Patienten dar, bei denen aufgrund des Verdachts auf ein Pankreaskarzinom eine Endosonographie durchgeführt wurde, sich aber in dieser Untersuchung der Verdacht aus Sicht des Endosonographen als falsch erwiesen hat.

Insgesamt waren dies 203 Patienten in den Jahren 1999 bis 2003. Die Patientenakte wurde noch bis Ende 2004 weiter beobachtet. Falls bis dahin kein Pankreastumor bekannt wurde, ging man von richtiger Diagnosestellung aus.

Es zeigte sich in **68 Fällen eine chronische Pankreatitis** ohne Hinweis auf eine Raumforderung. Diese Gruppe macht 33% aus und ist somit die größte.

Bei **31 Patienten** wurde der Karzinomverdacht als **Pankreas(pseudo-)zyste** enttarnt.

Bei **34 Patienten** wurde der Verdacht auf eine Pankreasmalignität **aufgrund klinischer Symptome** geäußert, aber endosonographisch nicht bestätigt. Dies

waren zum Beispiel unklare Oberbauchschmerzen, ungewollter Gewichtsverlust von mehreren Kilos, Thrombosen wie der A. mesenterica sup., oder Obstruktion der V. lienalis, Aszites aber auch Übelkeit oder anhaltende Cholestase.

7 Patienten hatten vor dieser Untersuchung schon mal ein Pankreaskarzinom welches durch Operation entfernt wurde. Hier sollte ein **Rezidiv ausgeschlossen** werden.

Bei weiteren **9 Patienten** war der **Tumormarker Ca 19-9 erhöht**, aber im endosonographischen Ultraschall kein Tumor sichtbar.

Bei **16 Patienten** wurde **durch CT ein dringender Verdacht** auf eine Pankreasmalignität ausgesprochen, das Pankreas aber in der Endosono als Normvariante identifiziert.

Bei **36 Patienten** wurde in Voruntersuchungen eine Raumforderung gesehen oder Metastasen gefunden ohne den Primarius bisher zu kennen. Hier konnte dann durch den endosonographischen Ultraschall diese **Raumforderung als außerhalb des Pankreas** befindlich diagnostiziert werden.

2 Patienten wurden in der Endosonographie als negativ beschrieben, es zeigte sich allerdings im Laufe eines weiteren Jahres, dass doch ein Pankreaskarzinom vorlag. Diese wurden als „**falsch negativ**“ (1x T3 Tumor, 1x T4 Tumor) gewertet.

In der Gruppe der in der Endosonographie negativ geschätzten erhielten **147 Patienten ebenfalls ein CT**. **131 Patienten** wurden auch **im CT als negativ** eingeschätzt. Bei den restlichen **16 Patienten** wurde wie oben erwähnt, der **Verdacht auf ein Pankreaskarzinom** geäußert. Diese Patienten zählten ebenfalls in die Sensitivitäts-/ Spezifitätsrechnung mit ein.

4 Diskussion

Der endoskopische Ultraschall, eingeführt zu Beginn der 80er Jahre – hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einer für die gastroenterologische Diagnostik und Therapieplanung unverzichtbaren Methode entwickelt und den Weg von wenigen spezialisierten Zentren bis in regionale Versorgungskrankenhäuser gefunden.

[51]

In einer 2006 veröffentlichten Studie von Grgurevic et al [43] wird die Wichtigkeit der Endosonographie im Zeitalter des Computertomographen betont.

Ein Bestreben dieser Studie war nun eine realistische Einordnung des EUS in das Indikationsspektrum der Gastroenterologie des Universitätsklinikums Ulm. Dabei zeigte sich neben dem vielfältigen Einsatz vor allem bei Malignomsuche im gesamten Gastrointestinaltrakt ein enormer Stellenwert der Untersuchungsmethode für die Pankreasdiagnostik.

Allerdings stellt auch heute noch die Diagnostik des Pankreaskarzinoms eine Herausforderung dar. Zum eine aufgrund der retroperitonealen Lage des Pankreas und der oft schwierigen Abgrenzung gegenüber den Differenzialdiagnosen, insbesondere der chronischen Pankreatitis. Zum anderen gibt es keine verlässlichen klinischen Zeichen oder Laborparameter zur Diagnose. Daher erfolgt die Diagnostik rein mittels bildgebenden Verfahren. Eine exakte und vor allem korrekte Diagnostik in Bezug auf Detektion und Staging ist Grundvoraussetzung für eine optimale Therapie des Pankreaskarzinoms.

Insbesondere die Differenzierung zwischen resezierbaren und nicht resezierbaren Malignomen sollte mit modernen Untersuchungsmethoden eindeutig ermöglicht werden [56, 79, 89], so dass kostspielige und therapeutisch nicht sinnvolle Operationen vermieden werden können[35, 74, 88].

Ziel dieser Studie war es, die Wertigkeit der beiden bildgebenden Verfahren EUS und CT auszuarbeiten um die Diagnostik und Therapie für Patienten mit einem Pankreaskarzinom weiterhin verbessern zu können.

4.1 Durchführung der Studie

4.1.1 Patientenselektion

In die retrospektive Studie wurden zunächst alle Patienten aufgenommen, die in den Jahren 1999 bis 2003 endosonographiert wurden und deren Untersuchungsergebnis digitalisiert vorlagen. Von diesen wurden dann all diejenigen ausgewählt, bei denen eine Verdachtsdiagnose eines Pankreaskarzinoms vorlag. Anhand dieser Indikationsgruppe wurde dann die Wertigkeit der Endosonographie mit der des CTs verglichen.

Hier kommt es aber zu einer Selektionsbias, also einem systematischen Fehler durch eine speziell selektierte Patientenschaft. Es werden nur die Patienten mit einem Karzinom betrachtet, die in der Endosonographie ein positives Ergebnis hatten. Patienten, die im MRT, ERCP, PET oder in der Angiographie einen positiven Befund hatten wurden nicht berücksichtigt, genauso wenig Patienten die im CT einen positiven Befund hatten, aber keinen endosonographischen Ultraschall erhalten hatten. Damit verschiebt sich vor allem die Sensibilität zum Nachteil der Computertomographie und zum Vorteil der Endosonographie.

Außerdem haben auch aus Gründen wie Fernmetastasen, zu weit fortgeschrittenem Karzinom, schwerwiegenden Risikofaktoren, oder Wunsch des Patienten nicht alle eine Operation erhalten. Somit verschiebt sich aber das Patientengut zugunsten kleinerer Karzinome.

Leider konnten nur bei 134 der 215 Patienten mit endosonographisch geschätztem Malignom der Goldstandard der lokalen Tumorausbreitung ermittelt werden. Verglichen mit anderen Studien[3, 29, 40, 41, 29, 73, 95, 111] ist dies allerdings eine recht große Studienpopulation.

Zudem wurden die digitalisierten Akten der 203 negativen Patienten zwar noch ein Jahr weiterverfolgt, allerdings ist dies natürlich kein Garant, dass nicht doch noch ein Pankreaskarzinom diagnostiziert wurde, eventuell in einer anderen Klinik. Dies könnte zu einem so genannten Verifikationsbias geführt haben, also dem Vergessen falsch-negativer Ergebnisse [38]. Das gleiche gilt auch für Patienten, bei denen in beiden Verfahren ein Tumor ausgeschlossen wurde. Auch hier weiß man nicht, bei wie vielen Patienten nicht doch ein Tumor vorlag, der unentdeckt

blieb. Dies verschiebt die Sensitivität zu höheren Werten als tatsächlich angenommen werden kann.

4.1.2 Befundung, Auswertung, Statistik

Die Befundung wurde retrospektiv durchgeführt. Dazu wurden alle in den Jahren 1999 bis einschließlich Dezember 2003 digital festgehaltenen Endosonographien mit Verdacht auf Pankreaskarzinom ausgewertet. Diese Art von Auswertung dient der Qualitätskontrolle der Untersuchungen am Universitätskrankenhaus Ulm und macht es möglich diese Ergebnisse mit denen in der Literatur beschriebenen zu vergleichen. Ohne eine solche rückblickend erstellte Beurteilung würde der Erfahrungsschatz, der sich in Klinikarchiven verbirgt, für die medizinische Forschung verloren gehen.

Ein Vorteil bei dieser Art von Befundung war, dass immerhin 1594 Patienten in diese Studie eingeschlossen waren und 418 Patienten die Indikation Verdacht auf Pankreaskarzinom hatten. Dies sind für eine unizentrische Studie große Fallzahlen. Außerdem sind der Klinik durch diese Auswertung keine zusätzlichen Kosten entstanden, da die Daten im Prinzip schon vorhanden waren.

Allerdings hat eine retrospektive Auswertung den Nachteil, dass kein Einfluss auf das Untersuchungsprogramm genommen werden konnte, wie zum Beispiel die Einführung eines einheitlichen Untersuchungsprotokolls. Auch konnte nicht kontrolliert werden, ob die Befundung ohne Kenntnis des anderen Untersuchungsergebnisses vollzogen wurde. Hier könnte eventuell eine Voreingenommenheit während der Untersuchung vorgelegen haben.

Ein weiteres Handikap war darüber hinaus, dass eine Unvollständigkeit der Daten nicht ausgeschlossen werden kann. Womöglich waren nicht alle Daten digitalisiert, so dass hier Informationen verloren gingen, die für das Ergebnis relevant gewesen wären. [38]

Bei der Auswertung wurden neben der Validitätsbestimmung des Tests beide Untersuchungsverfahren auf Spezifität und Sensitivität sowie auf negativen und positiven prädiktiven Wert verglichen. Für die beiden ersten Messgrößen wurde darüber hinaus jeweils ein Vertrauensintervall bestimmt. Bei dieser Auswertung gingen folglich nur diejenigen Patienten ein, welche mit beiden Verfahren untersucht worden waren, was bei der Interpretation der Konfidenzintervalle berücksichtigt werden muss.

Die Ergebnisse der beiden Untersuchungsverfahren in Bezug auf Tumorgrößen wurden in einer Vierfeldertafel verglichen und Unterschiede und Gemeinsamkeiten deskriptiv beschrieben. Dabei muss man noch mal verdeutlichen, dass in dieser Studie nur die Tumorgrößen verglichen werden konnten, die Diagnosegenauigkeit in Bezug auf Lymphknotenbefall und Fernmetastasen wurden hier nicht betrachtet. In der Praxis kommt allerdings auch der Endosonographie bei der Beurteilung des M-Stagings nur eine untergeordnete Rolle zu. Hier sind andere bildgebende Verfahren wie z.B. das CT deutlich überlegen.

4.2 Wertigkeit der diagnostischen Verfahren

4.2.1 Sensitivität und Spezifität

Beurteilung der Sensitivität und Spezifität der EUS und der CT

Tabelle 19, Vergleich der Detektionsraten des Pankreaskarzinoms

	EUS	CT
[80]Rösch (1991) <2cm	100%	53% (Sono29%)
[62]Marty(1995)	100%	63%
[21]Cahn (1996)	85%	56%
[48]Ichikawa (1997)	-	76%
[32]Dufuor (1997)	88%	92%
[67]Midwinter (1999)	97%	76,5%
[41]Gress (1999)	100%	74%
[34]Erickson (2000)	100%	87%
[63]Mertz (2000)	93%	53%
[47]Hunt und Faigel (2002)	97%	73%

Fortsetzung S.59

Fortsetzung Tabelle 19

[29]De Witt (2004)	98%	86%
[58]Long (2005)	77%	90% 3D-CT
[71] Neoptolemos (2005)	93%	91%

EUS: Endosonographischer Ultraschall; CT: Computertomographie

In dieser Studie war die Endosonographie dem CT in Bezug auf den Nachweis einer Raumforderung im Pankreas deutlich überlegen. Die Sensitivität betrug 98,2 %, gefolgt vom CT mit 89,0%. Vergleicht man diese Ergebnisse mit anderen Studien ergibt sich ein ähnlich gutes Ergebnis für die Endosonographie (siehe Tabelle oben). Die CT Ergebnisse übertrafen sogar noch die großteils publizierten Studienergebnisse. Allerdings waren die meisten hier beschriebenen älteren CT Ergebnisse mit einem konventionellen bzw. dynamischen CT durchgeführt, die Verwendung einer Spiraltechnik (in unserer Studie bereits verwendet) bei der CT [32, 48] bringt bessere Ergebnisse. Long et al [58] verwendeten schon ein 3- D CT und kamen so auf eine Sensitivität von 90%.

4.2.2 Malignome innerhalb des Pankreas

Da die meisten Pankreaskarzinome bisher in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden, ist die Prognose nur durch die Detektion von kleinen Tumoren zu verbessern. In der vorliegenden Studie waren 27 von 134 (20%) Pankreaskarzinome auf das Pankreas beschränkt. Diese Verteilung ist vergleichbar mit den Zahlen aus der Literatur mit einer Streuung zwischen 7% und 31% [68, 72, 80, 109] und unterstreicht die Bedeutung des EUS für eine möglichst frühe Detektion von Pankreaskarzinomen.

Gerade bei kleiner Tumoren (<20 mm) ist die Endosonographie dem CT überlegen [94] Mehrere Untersuchungen ermittelten für die Endosonographie eine Sensitivität von 80 – 100% [68, 70, 80, 108, 109 und siehe Tabelle 19].

Auch in unserer Studie wurden 85,2% der auf das Pankreas beschränkten Tumore in der Endosonographie als solche erkannt bei einer Sensitivität von 100%. In der Spiral- CT wurden 62,5% korrekt, als auf das Pankreas beschränkt, klassifiziert.

Die Sensitivität für kleinere Tumoren betrug 79,2%. Aber auch dieses Ergebnis lässt sich mit anderen Studien vergleichen.

Müller et al. [68] berichten über eine hohe Sensitivität der Endosonographie in der Detektion von kleinen Tumoren (94%), verglichen mit MRT (67%) und CT (53%).

Auch die Studie von Legmann et al [56] zeigt für T1 Karzinome eine deutliche Überlegenheit des endosonographischen Ultraschalls in Bezug auf Sensitivität: EUS 100% versus CT 67%. Yasuda et al. [109] kamen sogar nur auf eine Sensitivität von 10% für Tumoren unter 3 cm für die CT, während die Endosonographie auf 80% Sensitivität kam.

Bei Gress et al. (1999) [41] wurden 81 Patienten mit einem Spiral CT verglichen und für kleine Tumoren eine Sensitivität von 92% für den EUS und 65% für die CT gemessen.

In einem 2002 veröffentlichten Review beschreiben auch Hunt und Faigel [47] die Überlegenheit in Bezug auf Detektion eines kleinen Pankreastumors. Der EUS kam in dieser Studie auf 97%, die Spiral CT auf 73%.

4.2.3 Über das Pankreas hinausgewachsene Malignome

Über das Pankreas hinausgewachsene Malignome wurden in 69% im CT als solche erkannt und in 82,4% in der Endosonographie, bei Sensitivitäten von 97,8% (EUS) und 89,2% (CT). Dies sind gerade für die Endosonographie anschauliche Ergebnisse, da man eigentlich durch die limitierte Eindringtiefe schlechtere Werte erwarten könnte. Man merkte allerdings durchaus, dass bei T4 Tumoren die Korrektheit abnimmt, in unserer Studie wurden in der Endosonographie relativ viele T4 Tumoren für T3 Tumoren gehalten. Vergleichbare, sogar noch etwas bessere Werte liefern die Studienergebnissen von Rösch [84], Tio [103], Yasuda [108], Gress[41] und Akahoshi [3]. Allerdings zeigt sich hier die Abhängigkeit von verschiedenen Untersuchungsprotokollen, die zu differierenden Studienergebnissen führen können.

Die hohe Sensitivität der EUS (97,8%) lässt sich auch durch das Studienprotokoll miterklären. Wie davor bereits mehrfach erwähnt, war Grundvoraussetzung ein positives Endosonoergebnis um in die Gruppen aufgenommen zu werden. Dies erhöht selbstverständlich die Sensitivität.

Im CT war das Hauptproblem, dass T3 Tumoren für T2 Tumoren gehalten wurden. Ein möglicher Grund könnte hier mangelnde Kontrastierung gewesen sein und selbstverständlich auch die relativ große Abhängigkeit durch die befundenden Ärzte. Dies ist ein Nachteil retrospektiver Betrachtung.

In einer kürzlich erschienenen Studie von Smith et al [95] kommt die CT auf eine Sensitivität von 81,8% für größere Tumoren.

Und Studienergebnissen zur Folge befindet sich die Treffsicherheit bei größeren Tumoren im CT zwischen 38% und 87% [29, 41, 73, 95, 111]

4.2.4 Korrektes Staging der Tumore

Neben der Detektion kleiner Tumoren kommt der Endosonographie eine besondere Bedeutung im Staging der Tumoren zu. Eine richtige Beurteilung des T-Stagings gelingt laut Studienlage in 33 -100% [2, 3, 19, 29, 40, 41, 84, 103, 109] im Vergleich zu 41-94% in der CT-Diagnostik [29, 41, 73, 95, 111]. Die Spannbreite der Ergebnisse verdeutlicht die Abhängigkeit der Ergebnisse durch Subjektivität und Erfahrung des jeweiligen Befunders.

In unserer Studie wurden insgesamt 60,4% endosonographisch und 51,2% im CT richtig klassifiziert.

Tabelle 20, Vergleich der korrekten Tumorgroßeneinteilung (Computertomographie und Endosonographie) bei unterschiedlicher Tumorgroße (T1-T4)

CT Korrekt Klassifiziert		EUS Korrekt Klassifiziert
T1	28,6%	62,5%
T2	64,7%	89,5%
T3	57,5%	73,3%
T4	50,0%	65,0%

EUS: Endosonographischer Ultraschall; T1 –T4: Tumorgroße nach internationaler Klassifikation (siehe Seite 20/21); CT: Computertomographie

Diese relativ niedrige Treffsicherheit könnte bedingt sein durch die genaue Differenzierung in unserer Arbeit zwischen T1 und T2 Tumoren. Die meisten publizierten Studien fassen diese Stadien als T1a und T1b zusammen. Würden

wir das auch tun, ergäbe sich eine Treffsicherheit für T1/T2 von 62,5% beim CT und 85,2% bei der Endosonographie.

Allerdings ist bekannt, dass gerade T1 Tumoren in der CT [94] schwierig zu diagnostizieren sind. In einer Studie von Yasuda et al. [109] zeigte sich ein Treffsicherheit von 10% bei Raumforderungen < 2 cm im CT, während bei größeren Tumoren die Treffsicherheit 80% war. Auch in unserer Studie war die Treffsicherheit für T1 Tumoren im CT am schlechtesten.

Etwas abweichende Ergebnisse davon publizierte Gress et al [41]. Bei ihnen waren 65% der T1 Stadien, 67% der T2 Stadien und nur 38% der T3 Stadien im CT richtig erkannt. Ein möglicher Grund dafür könnte die oft nicht ausreichende Kontrastierung des Portalsystems in der Spätphase sein.

Tabelle 21, korrekte Tumorstadieneinteilung in Computertomographie und Endosonographie

CT	N	Korrektes T-Stadium
[111]Zeman 1997	24	87%
[41]Gress 99	81	T1 65% T2 67% T3 38%
[73]Pauls 2003	61	66%
[29]De Witt 2004	80	41%
[95]Smith 2007	40	72,7%
EUS	n	Korrektes T-Stadium
[40]Gress 1997	17	94%
[3]Akahoshi 1998	37	64% (90%<3cm, 30%>3cm)
[19]Buscail 1999	73	72%
[2]Ahmad 2000	36	61%
[29]De Witt 2004	80	67%

EUS: Endosonographischer Ultraschall; CT: Computertomographie;

T1 –T4: Tumorgröße nach internationaler Klassifikation (siehe Seite 20/21)

Tabelle 22, Treffsicherheit der Endosonographie für das globale Pankreastumorstaging und für das Staging in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Autor	Jahr	N	T-global %	pT1%	pT2%	pT3%
[84]Rösch	1995	166	80	80	81	85
[109]Yasuda	1995	37	89	86	80	100
[103]Tio	1996	70	84	100	78,3	84,8
[40]Gress	1997	16	88	100	83	89
[3]Akahoshi	1998	96	64	100	33	73
[41]Gress	1999	81		92	85	93
Eigene Ergebnisse	2003	134		85,2 entspricht T1/2	73,3	65

N: Anzahl Patienten; pT1-T3: Tumorgröße nach internationaler Klassifikation (siehe Seite 20/21)

Tabelle 22 zeigt die Treffsicherheit für das globale Pankreastumorstaging, die zwischen 64% und 89% liegt, und für das Staging in Abhängigkeit vom Tumorstadium, wobei Ergebnisse zwischen 33% und 100% angegeben werden. [3, 40,41, 84, 103,109] (T1 entspricht unserem T1/T2, T2 entspricht hier unserem T3, und T3 unserem T4)

In unserer Studie konnte ein Trend abgelesen werden, dass die Endosono eher höher schätzt als das CT. Doch muss man auch erwähnen, dass die Versuchsanordnung die Ergebnisse leicht in diese Richtung bewegt, da To nur im CT vorkommen kann, nicht aber in der Endosonographie.

Parallel zu unserer Studie zeigten die Studien von Rösch [84] und Gress [41], dass die Endosono die Stadien eher zu hoch einschätzt. Und ebenfalls wie in unserer Studie zeigten Müller et al. [68], dass das CT das Tumorstadium eher unterschätzt.

4.2.5 Dignität einer Pankreaserkrankung

Die Differentialdiagnose der fokal segmental chronischen oder akuten Pankreatitis vom Pankreaskarzinom ist, trotz umfangreicher komplementärer Diagnostik (Sono, CT, ERCP, EUS, MRT, PET) schwierig. [9, 110] Dies wird durch die Tatsache dokumentiert, dass bei einem Teil der Patienten, die unter dem Verdacht auf ein Pankreaskarzinom operiert werden eine chronische Pankreatitis vorliegt und bei etwa bei der gleichen Prozentzahl an Patienten, die wegen einer chronischen Pankreatitis operiert werden, ein Pankreaskarzinom zu finden ist.

Bei einer normalen Morphologie kann mit der Endosonographie ein Pankreaskarzinom ausgeschlossen werden [23]. Handelt es sich aber um eine chronische Pankreatitis mit Pseudotumor ist ein maligner Tumor nach derzeitigem Stand der Bildgebung nicht auszuschließen [4 ,9 , 102]. Auch wenn Snady et al [96] die Endosonographie als Goldstandard zur Diagnostik einer chronischen Pankreatitis sehen, sind in mehreren Studien die Schwierigkeiten in der Dignitätsbeurteilung beschrieben.

Auch in unserer Studie stellten wir in der Gruppe der histologisch gesicherten Karzinome 22 falsch positive Diagnosen mit der Endosonographie (16,4%) und 12 falsch positive Diagnosen (10,3%) mit der CT.

Yasuda et al [108] konnten Pankreaskarzinome in 78, 6% der Fälle von chronischer Pankreatitis unterscheiden. Rösch et al [85] berichteten in 14% eine falsche Einschätzung von pseudotumoröser Pankreatitis als Pankreaskarzinom. Buscail et al beschrieben für die chronische Pankreatitis eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 95% im CT, verglichen mit 88% und 100% für die Endosonographie; Und in einer 2005 veröffentlichten Studie verdeutlichte Neoptolemos [71], dass die Differenzierung der beiden Diagnosen noch stets Probleme macht. (Sensitivität CT: 81%, EUS 86%).

Sie alle konnten keine eindeutigen Unterscheidungsmerkmale festlegen. In retrospektiver Betrachtung stellten sie fest, dass sich beide Fälle in Hinblick auf Echoverhalten und Begrenzung ähnlich darstellen. Auch Palazzo et al. [72] konnten keine sicheren morphologischen Kriterien zur Unterscheidung festlegen. Sowohl eine entzündliche wie eine neoplastische Läsion kann sich als echoarme, inhomogene Raumforderung mit unscharfer Begrenzung darstellen. Auch Müller et al [67] folgerten, dass in der Endosonographie die Dignität nur in typischen

Fällen vorhersagbar sei. Brugge et al [15] schlagen Gefäßkollateralenbildung als mögliches Zeichen eines malignen Geschehens vor, allerdings sind diese ebenso bei portaler Hypertension vorhanden.

Auch mittels CT und MRT ist die Spezifität, vor allem bei Vorliegen einer chronischen Pankreatitis, noch unzureichend, wie mehrere Studien aufzeigten [24, 36, 37, 54]

Zwar erhärten in der CT kontrastmittelaufnehmende Raumforderungen, unscharfe Randbegrenzungen, Densitätsdefekte, Stenosierung des Ductus choledochus, Pankreasgangabbruch, Lymphknotenvergrößerungen und extrapankreatische Infiltrationen den Verdacht auf ein malignes Geschehen, können aber auch für ein entzündliches Geschehen sprechen. Auch umgekehrt sind Nekrosen und Kalzifikation sowie Auftreibungen häufiger auf eine Pankreatitis zurückzuführen, schließen aber ein malignes Geschehen nicht aus. [78]

4.3 Kosten, Risiko, Limitationen für Patienten

4.3.1 Risiken und Limitationen der Computertomographie

Die CT ist ein nicht invasives Verfahren, dass somit risikoärmer und angenehmer für den Patienten ist.

Da aber die Basis der CT-Untersuchung Röntgenstrahlen sind, kommt es bei der Untersuchung zu einer Strahlenbelastung, die nicht unerheblich ist. [55, 27]

Des Weiteren ist die CT-Untersuchung von der Mitarbeit des Patienten abhängig, um Atmungsartefakte zu vermeiden. Auch das Vorliegen von Platzangst kann ein Abbruchkriterium darstellen. Ggf. kann vor der Untersuchung Beruhigungsmittel gegeben werden.

Außerdem muss im Vorfeld geklärt werden, dass keine Allergie gegen Jod oder Kontrastmittel bekannt ist. Ist nichts bekannt, wird das CT in der Regel mit Kontrastmittelgabe durchgeführt.

4.3.2 Risiken und Limitationen der Endosonographischen Untersuchung

Die Endosonographie ist als invasives Verfahren risikoreicher. Allerdings gelten sowohl die Endosonographie als auch die endosonographische Punktion als sehr sichere Untersuchungsmethoden. Die Komplikationsrate endosonographischer Untersuchungen allein betrug in einer großen Studie mit 37.915 eingeschlossenen Untersuchungen 0,05%. Die Mortalitätsrate lag bei 0,03% [83]. Die Komplikationsrate endosonographischer Punktionen liegt zwischen 1-5% für solide Strukturen [76] und bei ca. 14% für zystische Strukturen [107].

Auch wenn Komplikationen nicht häufig vorkommen, so kann es bei der Untersuchung des Pankreas zu Ösophagus, Pharynx oder Duodenumperforationen kommen. Auch Blutungen und Infektionen sind möglich. Bei Vorliegen einer tumorbedingten Duodenalstenose ist die Endosonographie nur mit Einschränkung durchführbar. Zudem ist die Beurteilbarkeit von Fernmetastasen in Leber und Peritoneum durch die fehlende räumliche Nähe methodenbedingt nur mit Einschränkung möglich.

4.3.3 Verfügbarkeit und Kosten

Nicht in jeder Klinik stehen beide Untersuchungsverfahren zur Verfügung. Jedoch finden sie mittlerweile auch in kleineren Krankenhäusern immer mehr Verbreitung, so dass mit diesen beiden bildgebenden Verfahren die meisten Malignome erkannt werden können. Im Jahre 1992 gab es 77 CT-Geräte in den neuen Bundesländern und 763 in den alten Bundesländern. Ein Jahr später waren es bereits 156 CT-Geräte in den neuen Bundesländern und 889 in den alten. Im Jahre 1998 gab es knapp 2000 installierte CT-Geräte in Deutschland [91, 92, 93]. Nach Angaben des europäischen Industrieverbandes COCIR waren Ende 2001 in Deutschland etwa 2350 CT-Geräte im Einsatz. Mit zunehmender Anzahl der CT-Geräte stieg von 1988 bis 1994 die Anzahl der ambulanten CT-Untersuchungen des Schädels und der sonstigen Körperregionen bei ambulanten Kassenpatienten um 12,2 % bzw. 25,2 % pro Jahr an [17, 112].

Ein Nachteil beider Methoden ist die starke Untersucherabhängigkeit. Damit sind die unter Studienbedingungen meist an hochspezialisierten Zentren erhobenen

Ergebnisse sehr wahrscheinlich nicht in der Breite multizentrisch und außerhalb von Studien reproduzierbar.

Außerdem wird in Zeiten der Kostenreduzierung und Budgetminimierung in Krankenhäusern die Frage nach dem finanziellen Aufwand gestellt.

In einer 1999 veröffentlichten Studie hatten die Amerikaner Wilson and Lightwood, [106] die direkten jährlichen Kosten, die in Amerika auf Grund eines Pankreaskarzinoms entstehen auf 881 Millionen US – Dollar geschätzt. Dies sind 1,8% der jährlichen Gesamtkosten, die durch maligne Erkrankungen in den USA entstehen. In Deutschland gibt es erst eine Studie [69] die sich mit den Kosten der Behandlung eines Pankreaskarzinoms auseinandersetzt. Müller-Nordhorn et al [69] ermittelten monatliche Kosten von 4075 € pro Patient, wobei 75% der Kosten durch Krankenhausaufenthalte entstehen.

Dies zeigt die Wichtigkeit einer genauen präoperativen bildgebenden Diagnostik. In Deutschland ist die Abrechnung einer Untersuchungen von mehreren Faktoren abhängig. Ein CT oder eine Endosonographie, die im Rahmen eines stationären Aufenthaltes durchgeführt wird, wird seit 2003 nach DRG´s (Diagnosis related groups) [28] abgerechnet. Eine prästationäre Untersuchung wird anders abgerechnet als eine ambulant durchgeführte Untersuchung und Privatpatienten werden anders abgerechnet als Kassenpatienten. Auch muss sich die Abrechnung nicht immer mit den tatsächlichen Kosten decken. Gerade kleinere Krankenhäuser haben auf Grund geringerer Abnahmezahlen höhere Materialkosten.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden nun die Kosten für eine ambulant durchgeführte Untersuchung bei Privatpatienten verglichen, abgerechnet nach GOÄ, mit dem im Krankenhaus üblichen Satz von 2,3.

Tabelle 23, Kosten der Endosonographie

Endosonographie im oberen Gastrointestinaltrakt:		
Ziffern	Untersuchung	2,3 facher Satz
1000	Beratung	10,72 €

Fortsetzung S. 68

Fortsetzung Tabelle 23

5000	Syptombezogene Untersuchung	10,72 €
253000	Injektion, i.v.	09,38€
484000	Lokalanästhesie Kehlkopf	6,17€
685000	Duodeno/Jejunoskopie	180,87€
403000	Zuschlag bei transkavitärer Untersuchung	15,74€
410000	Sonographie Organ	26, 81€
420000	Folgesono Organ	10,72€
Und falls eine Gewebeprobe entnommen wird:		
1000	Beratung	10,72 €
5000	Syptombezogene Untersuchung	10,72 €
253000	Injektion, i.v.	09,38€
484000	Lokalanästhesie Kehlkopf	6,17€
685000	Duodeno/Jejunoskopie	180,87€
403000	Zuschlag bei transkavitärer Untersuchung	15,74€
410000	Sonographie Organ	26, 81€
420000	Folgesono Organ	10,72€
315000	Punktion Organ	33,52€
MI 10003	Steriles Führungsset	21,99€
MI 10004	Punktionsnadel	1,08€

Folgesono: Folgesonographie; i.v.: intravenös

Das heißt für eine Endosonographie, bei der nur ein Organ mit dem Ultraschall angesehen wurde, wird nach GOÄ **260,41 €** abgerechnet. (2,3 facher Satz)
Falls während der Untersuchung eine Gewebeprobe entnommen wird, werden nach GOÄ **317 €** abgerechnet.

Für eine Computertomographie gilt :

Bei 2,3 facher Satz nach GOÄ **223,30 €**

Vergleicht man preislich die ebenfalls gängigen Verfahren zur Diagnostik eines Pankreaskarzinoms ist die Strategie "nur US" mit erwarteten Kosten von **37,90 €** am billigsten, allerdings auch diagnostisch am unsichersten. Die erwarteten Kosten der Strategie "nur CT" liegen bei **223,30 €**, es werden aber auch mehr Patienten korrekt diagnostiziert. Die Endosonographie kostet **260, 41€** und mit Biopsieentnahme **317,00€**. Die Strategie "nur MRT" beläuft sich auf **378,00 €**.

4.4 Zukunftsperspektiven und Algorithmus der Pankreasdiagnostik

Die hier berücksichtigten bildgebenden Untersuchungsverfahren zählen immer noch zu den Hauptbestandteilen einer Pankreasdiagnostik. Doch gibt es eine Reihe von Untersuchungsmethoden die nicht berücksichtigt wurden.

Die Abdomensonographie und ERCP können weitere wichtige Informationen liefern. Die Wertigkeit von MRT und/oder PET kann ebenfalls noch nicht endgültig beurteilt werden. So halten Lytras et al [60] das PET - CT in Sensitivität und Spezifität dem Spiral -CT nicht überlegen und sehen auch keinen zusätzlichen Nutzen in der Kombination beider Verfahren. Auch Michl et al [66] und Soriano et al [100]halten die Strategie aus Computertomographie und Endosonographie für den sensitivsten und zugleich kostengünstigsten Diagnoseweg. Dem stehen z.B. die Studie von Mertz et al [63]und Bang et al [6] gegenüber, die das FDG- PET für genauer als das CT halten, vor allem bei kleinen Tumoren und Lebermetastasen.

Auch konkurriert die höhere Ortsauflösung der CT mit der besseren Kontrastauflösung der MRT.

Hingegen sind „konventionelle“ radiologische Untersuchungsmethoden wie die Ausscheidungscholangiographie oder die Magen-Darm-Passage ebenso wie die Angiographie nur noch in Ausnahmefällen indiziert. [16, 100]

Diagnostischer Algorithmus?

Ein diagnostischer Algorithmus des Pankreaskarzinoms ist derzeit nicht mehr scharf zu definieren. Fortschritte im Ultraschall, der CT und MRT lassen die Verfahren untereinander konkurrieren und werden gleichzeitig durch die Endosonographie selbst wieder in Frage gestellt.

So werden z.B. seit kurzer Zeit Kontrastmittel während der endosonographischen Untersuchung angewandt. Nach Kontrastmittel-Injektion kann ein signifikant verstärktes Dopplersignal verzeichnet werden. Weitere Studien müssen zeigen, ob dies die Genauigkeit der Endosonographie bei der Diagnose einer malignen Gefäßinvasion, eines okkulten Pankreaskarzinom oder einer vaskulären Thrombose signifikant verbessert. [8, 50]

Gegenüber dem CT und der CT- gesteuerten Punktion hat die Endosonographie allerdings mehrere Vorteile: zum einen können - wie unsere Studie und die in 5.2.2 diskutierten Literaturergebnisse zeigen - endosonographisch mit einer höheren Sensitivität auch kleinere Raumforderungen des Pankreas entdeckt und damit auch punktiert werden.

Da endosonographisch allerdings nicht die vollständige Leber einsehbar ist, ist sie für ein komplettes Staging des Pankreaskarzinoms nicht geeignet. [49, 66, 73, 41]

Auch ist fraglich, ob die Endosonographie präzise genug zwischen einer malignen und einer benignen Raumforderung, z.B. einer fokalen chronischen Pankreatitis, unterscheidet. Mit der Entwicklung der Linearscanner und Einführung der endosonographischen Punktion wurde hier die entscheidende Grundlage geschaffen, eine zytologische oder histologische Differenzierung zu treffen.

Die endosonographische Punktion hat zudem den Vorteil des kürzeren Nadelwegs im Vergleich zur CT gesteuerten Punktion. Die Verschleppung von malignen Zellen wurde bis jetzt nicht nachgewiesen.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse sollte daher die Endosonographie nach Durchführung eines CT mit Ausschluss von hepatischen Metastasen und einer Gefäßinvasion durch den Tumor eingesetzt werden. Diese präoperative Festsetzung ist für eine mögliche R0-Resektion mitentscheidend [66, 73]. Zeigt sich endosonographisch ein unresektabler Befund, so kann mittels Feinnadelpunktion in der gleichen Sitzung eine Zytologie oder Histologie gewonnen werden und - nach weiterer Etablierung der Methode - bei vorliegender starker abdomineller Schmerzsymptomatik eine endosonographisch gesteuerte Neurolyse des Plexus coeliacus erfolgen. [33]

Zystische Neoplasien des Pankreas können ebenfalls endosonographisch punktiert werden. Der gewonnene Zysteninhalt kann zur weiteren Differenzierung zytologisch, bakteriologisch und serologisch untersucht werden [42, 64].

Allerdings wird in der Praxis weniger der wissenschaftlich dokumentierbare Fortschritt über die Wahl des Verfahrens entscheiden, sondern Verfügbarkeit und Anwendungstradition.

Die geläufigen Studienergebnisse zeigen jedoch einstimmig, dass bislang keine Modalität alleine in der Lage ist, alle diagnostischen Fragen mit hinreichender Genauigkeit zu beantworten.

5 Zusammenfassung

Im Zeitraum von September 1999 bis Dezember 2003 wurden im Universitätsklinikum Ulm, Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin I 1594 Patienten endosonographiert. Ein Ziel dieser Studie war eine realistische Einordnung der Endosonographie (EUS) in das Indikationsspektrum der Gastroenterologie des Universitätsklinikums Ulm. Dabei ergab sich folgende Verteilung:

634 EUS wurden durchgeführt aufgrund von Pankreaserkrankungen (40%), 358 aufgrund von Magenerkrankungen (22%), 228 aufgrund von Ösophaguserkrankungen (14%), 140 aufgrund Cholepathien (9%), 100 aufgrund von Darmerkrankungen (6%) , 71 aufgrund von Lymphomen (4%), 63 aufgrund von Papillentumoren (4%).

Da die Indikationsgruppe „ Verdacht auf Pankreaskarzinom“ den größten Anteil der Untersuchungen ausmachte, wurde diese genauer betrachtet und analysiert.

Dabei wurden in retrospektiver Auswertung die Untersuchungsbefunde der Endosonographie mit denen der Computertomographie (CT) in Bezug auf Spezifität, Sensitivität, positive und negative Prädiktion, sowie auf Korrektheit der Tumorgrößenbestimmung verglichen. Als Referenzwert galt die histologisch gesicherte Diagnose.

Dabei ergab sich für die EUS eine Sensitivität von 98,2% und eine Spezifität von 90,1%. Die CT erreichte eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 83% bei einem positiven prädiktiven Wert und negativen prädiktiven Wert von 84% (EUS), 77% (CT) und 99% (EUS), 92% (CT). Bezogen auf die Tumorgrößen betrug die Sensitivität für kleine Tumoren 100% (EUS), 79,2% (CT) und für die größeren Tumoren 97,8% (EUS) und 89, 2% (CT).

Die globale Treffersicherheit für die Tumorgröße-Stadien (T-Stadien nach internationaler Klassifikation, siehe S. 20/21) betrug 60,4% für die EUS und 51,3% für die CT.

Die Treffersicherheit im Einzelnen war im CT versus EUS bei T1- Tumoren 28,6% vs. 62,5%, bei T2-Tumoren 64, 7% vs. 89,5%, bei T3-Tumoren 57,5% vs. 73,3% und bei T4 Tumoren 50% vs. 65%. Dabei wurden in der EUS 85,2% und im CT 62, 5% der auf das Pankreas begrenzten Malignome auch als solche erkannt. Bei

den über das Pankreas hinausgewachsenen Tumoren verbesserte sich das CT auf 69% und die EUS fiel auf 82,4% ab.

In der vorliegenden Studie fand sich mit 20,1% eine hohe Rate kleiner Pankreaskarzinome (T1 und T2).

Im EUS und im CT zeigten sich Schwierigkeiten bei der Malignitätsbeurteilung: So wurde im EUS bei 22 der 134 Patienten fälschlicherweise ein Karzinom vermutet, im CT bei 12 der 117 Patienten. Bei diesen Patienten lag histologisch meist eine chronische Pankreasentzündung vor.

Bei den Patienten, bei denen ein Pankreaskarzinom durch die EUS ausgeschlossen wurde, wurde die Ursache für den anamnestisch geäußerten Verdacht auf ein Pankreaskarzinom untersucht.

In den insgesamt 203 Fällen ergab sich in 68 Fällen eine chronische Pankreatitis, in 31 Fällen eine Pankreaszyste oder Pseudozyste, in 16 Fällen war ein positiver oder verdächtiger CT-Befund im Vorfeld der Grund für eine weitere endosonographische Abklärung. In weiteren 7 Fällen sollte ein Rezidiv ausgeschlossen werden, bei 36 Patienten wurde eine sichtbare Malignität endosonographisch einem anderen Organ als dem Pankreas zugeordnet, 34 Patienten hatten verdächtige klinische Zeichen und in 9 Fällen lag eine Tumormarkererhöhung als Grund eines Verdachts auf ein Pankeaskarzinom vor. 2 Fälle wurden festgestellt, bei denen endosonographisch der Verdacht auf einen Pankreastumor verneint wurde, sich im Verlauf jedoch bestätigte.

Aus den vorliegenden Ergebnissen lässt sich zusammen mit den Daten aus der Literatur die Bedeutung der EUS für eine möglichst frühe Karzinomdetektion des Pankreas unterstreichen. Die EUS war in Bezug auf Sensitivität, Spezifität und Tumorgrößenbestimmung der CT überlegen. Sowohl CT als auch EUS hatten Schwierigkeiten mit der Abgrenzung gegenüber verschiedener Differentialdiagnosen, insbesondere der chronischen Pankreatitis.

Für ein komplettes Staging ist somit bislang keine der beiden Modalität alleine in der Lage, alle diagnostischen Fragen mit hinreichender Genauigkeit zu beantworten.

6 Literaturverzeichnis

- 1 **Abel U**: Die Bewertung diagnostischer Tests. 1. Auflage, Hippokrates, Stuttgart, S. 3-17 (1993)
- 2 **Ahmad NA**, Lewis JD, Siegelman ES, Rosato EF, Ginsberg GG, Kochman ML: Role of endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging in the preoperative staging of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 95: 1926-31 (2000)
- 3 **Akahoshi K**, Chijiwa Y, Nakano I, Nawata H, Ogawa Y, Tanaka M, Nagai E, Tsuneyoshi M: Diagnosis and staging of pancreatic cancer by endoscopic ultrasound. *Br J Radiol* 71: 492-6 (1998)
- 4 **Ardengh JC**, Lopes CV, Campos AD, Pereira de Lima LF, Venco F, Modena JL: Endoscopic Ultrasound and Fine Needle Aspiration in chronic Pancreatitis: Differential Diagnosis between Pseudotumoral Masses and Pancreatic Cancer. *J Pancreas* 8: 413-21 (2007)
- 5 **Baenkler H- W**, Fritze D, Fießl HS, Goeckenjan G , Hamm C, Harenberg J, Hebe J, Hengstmann JH, Hörl WH, Klingmüller D, Köster R, Küchenhoff J, Kuck KH, Ludwig MM, Matzdorff A, Nienaber C , Riede U-N, Rösch W, Rudolf G, Schaefer H-E, Schuchert A, Schweikert H-U, Siebels J, Terres W, Wahl P, Ziegler R: Pankreaskarzinom. In: Bob A, Bob K (Hrsg): *Duale Reihe – Innere Medizin*, 199. Auflage, Thieme, Stuttgart, S. 1190-1192 (2001)
- 6 **Bang S**, Chung HW, Park SW, Chung JB, Yun M, Lee JD, Song SY: The clinical usefulness of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis, staging, and response evaluation after concurrent chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 40: 923-9 (2006)
- 7 **Beger HG**, Arbogast R: The art of surgery in the 21st century: based on natural sciences and new ethical dimensions. *Langenbecks Arch Surg* 391: 143-8 (2006)
- 8 **Bhutani MS**, Hoffmann BJ, Van Velse A, Hawes RH: Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography with galactose microparticles: SHU508A (Levovist). *Endoscopy* 29: 635-9 (1997)
- 9 **Bhutani MS**, Gress FG, Giovannini M, Erickson RA, Catalano MF, Chak A, Deprez PH, Faigel DO, Nguyen CC: No Endosonographic Detection of Tumor

(NEST) Study: a case series of pancreatic cancers missed on endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 36: 385-9 (2004)

10 **Böcker W**, Heitz PU, Klöppel G: Pankreas. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU (Hrsg): *Pathologie*, 2. Auflage, Urban und Fischer, München, Jena, S.753-765 (2001)

11 **Böhmig M**, Wiedenmann B, Rosewicz S: Diagnose und Staging des Pankreaskarzinoms. *Dtsch Med Wochenschr* 126: 113-6 (2001)

12 **Böhmig M**, Rosewicz S: Pankreaskarzinom. *Z Gastroenterol* 42: 261-8 (2004)

13 **Bortz J**: Verfahren zur Überprüfung von Unterschiedshypothesen. In: Bortz J (Hrsg): *Statistik für Sozialwissenschaftler*, 5. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S. 133-170 (1999)

14 **Brambs H-J**: Pitfall: Echoarmer Processus uncinatus im Ultraschall. *Röntgenpraxis* 49: 139-140 (1996)

15 **Brugge WR**: Pancreatic cancer staging: Endoscopic ultrasonography criteria for vascular invasion. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 5: 741-753 (1995)

16 **Buchs N**, Frossard J, Rosset A, Chilcott M, Koutny-Fong P, Chassot G, Fasel J, Poletti P, Becker C, Mentha G, Bühler L, Morel P: Vascular invasion in pancreatic cancer: evaluation of endoscopic ultrasonography, computed tomography, ultrasonography, and angiography. *Swiss Med Wkly* 137: 286-91 (2007)

17 **Bundesministerium** für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit: Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung, Teil IV: Strahlenexposition durch medizinische Maßnahmen. *Jahresbericht BMU*: 674 (1994)

18 **Buscail L**, Escourrou J, Moreau J, Delvaux M, Louvel D, Lapeyre F, Tregant P, Frexinos J: Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis: a comparative prospective study with conventional ultrasonography, computed tomography, and ERCP. *Pancreas* 10: 251-7 (1995)

19 **Buscail L**, Pagès P, Berthélemy P, Fournanier G, Frexinos J, Escourrou J: Role of EUS in the management of pancreatic and ampullary carcinoma: a prospective study assessing resectability and prognosis. *Gastrointest Endosc* 50: 34-40 (1999)

- 20 **Buscail L**, Bournet B: Risk factors of pancreatic carcinoma. *Presse Med* 36: 1244-8 (2007)
- 21 **Cahn M**, Chang K., Nguyen P., Butler J: Impact of endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration on the surgical management of pancreatic cancer. *Am J Surg* 172: 470-2 (1996)
- 22 **Catalano MF**: Normal structures on endoscopic ultrasonography: Visualization measurement data and interobserver variation. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 5: 475-86 (1995)
- 23 **Catanzaro A**, Richardson S, Veloso H, Isenberg GA, Wong RC, Sivak MV, Chak JR: A Long-term follow-up of patients with clinically indeterminate suspicion of pancreatic cancer and normal EUS. *Gastrointest Endosc* 58: 836-40 (2003)
- 24 **Cooperman A**, Kini S, Snady H, Bruckner H, Chamberlain RS: Current surgical therapy for carcinoma of the pancreas. *J Clin Gastroenterol* 31: 107-113 (2000)
- 25 **Dancygier H**: Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 5: 795-804 (1995)
- 26 **De Braud F**, Cascinu S, Gatta G: Cancer of pancreas. *Crit Rev Oncol Hematol* 50: 147-55 (2004)
- 27 **De Marco JJ**, Cagnon CH, Cody DD, Stevens DM, McCollough CH, O'Daniel J, McNitt-Gray MF: A Monte Carlo based method to estimate radiation dose from multidetector-CT: cylindrical and anthropomorphic phantoms. *Phys Med Biol* 50: 3989-4004 (2005)
- 28 **Deutsche Krankenhausgesellschaft** (DKG), Spitzenverbände der Krankenkassen (GKV), Verband der privaten Krankenversicherung (PKV), Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK gGmbH): Deutsche Kodierrichtlinien für die Verschlüsselung von Krankheiten und Prozeduren, Version 2005, 5. Auflage, Deutsche Krankenhaus Verlagsgesellschaft, Düsseldorf, S. 56-103 (2005)
- 29 **DeWitt J**, Devereaux B, Chriswell M, McGreevy K, Howard T, Imperiale TF, Ciaccia D, Lane KA, Maglinte D, Kopecky K, LeBlanc J, McHenry L, Madura J, Aisen A, Cramer H, Cummings O, Sherman S: Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Annals of internal medicine* 10: 753-763 (2004)

- 30 **DiMagno EP**, Buxton JL, Regan PT: Ultrasonic endoscope. *Lancet* 1: 629-631 (1980)
- 31 **DiMagno EP**, Reber HA, Tempero MA: AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 117: 1464-84 (1999)
- 32 **Dufour B**, Zins M, Vilgrain V, Levy P, Bernades P, Menu Y: Comparison de la tomodensitometrie en mode helicoidal et de l'échoendoscopie dans le diagnostic et le bilan des adenocarcinomes du pancreas. *Gastroenterol Clin Biol* 21: 124-130 (1997)
- 33 **Eloubeidi MA**, Jhala D, Chhieng DC, Chen VK, Eltoun I, Vickers S, Mel Wilcox C, Jhala N: Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in patients with suspected pancreatic carcinoma. *Cancer* 99: 285-92 (2003)
- 34 **Erickson RA**, Garza AA: Impact of endoscopic ultrasound on the management and outcome of pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 95: 2248-54 (2000)
- 35 **Fletcher JG**, Wiersema M, Farrell M, Fidler J, Burgart L, Koyama T, Johnson CD, Stephens D, Ward E, Scott Harmsen W: Pancreatic malignancy: value of arterial, pancreatic, and hepatic phase imaging with multi-detector row CT. *Radiology* 229: 81-90 (2003)
- 36 **Freeny PC**: Pancreatic carcinoma: Imaging update 2001. *Dig Dis* 19: 37-46 (2001a)
- 37 **Freeny PC**: Pancreatic carcinoma: What is the best imaging test. *Pancreatology* 1: 604-609 (2001b)
- 38 **Gaus W**: Medizinische Statistik und Informationsverarbeitung. In: Bob A, Bob K (Hrsg): *Duale Reihe Ökologisches Stoffgebiet*, 3. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, S.19-103 (1999)
- 39 **Ghaneh P**, Sultana A, Shore S, Stocken D, Neoptolemos J: The case for adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20: 383-401 (2006)
- 40 **Gress F**, Savides T, Cummings O, Sherman S, Lehman G, Zaidi S, Hawes R: Radial scanning and linear array endosonography for staging pancreatic cancer: a prospective randomized comparison. *Gastrointest Endosc* 45: 138-142 (1997)

- 41 **Gress F**, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Cummings O, Kopecky K, Sherman S, Wiersema M, Lehman GA: Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc* 50: 786-91 (1999)
- 42 **Gress F**, Michael H, Gelrud D, Patel P, Gottlieb K, Singh F, Grendell J: EUS-guided fine-needle aspiration of the pancreas: evaluation of pancreatitis as a complication. *Gastrointest Endosc* 56: 864-7 (2002)
- 43 **Grgurević I**, Banić M, Buljevac M, Cabrijan Z, Kardum D, Kujundzić M, Lesnjaković I, Tadić M, Urek M, Brkljacić B: The role of endoscopic ultrasound in digestive tract diseases in era of advanced techniques of computed tomography. *Lijec Vjesn* 128: 217-24 (2006)
- 44 **Guggenmoos-Holzmann I**, Wernecke KD: *Medizinische Biostatistik*. 1. Auflage, Blackwell Wissenschafts Verlag, Berlin, S. 31-210 (1995)
- 45 **Herold G**: Pankreas. In: Herold G (Hrsg): *Innere Medizin, eine vorlesungsorientierte Darstellung*, Ausgabe 2004, Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Köln, S. 418-426 (2004)
- 46 **Hidajat N**, Schedel H, Vogl T, Schröder R-J, Keck H, Felix R: Spiral-CT des Pankreas: Klinischer Vergleich mit der konventionellen CT und der dynamischen CT. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 163: 16-23 (1995)
- 47 **Hunt GC**, Faigel DO: Assessment of EUS for diagnosing, staging, and determining resectability of pancreatic cancer: a review. *Gastrointest Endosc* 55: 232-7 (2002)
- 48 **Ichikawa T**, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Ohtomo K, Kinoshita T, Araki T: Pancreatic ductal adenocarcinoma: preoperative assessment with helical CT versus dynamic MR imaging. *Radiology* 202: 655-662 (1997)
- 49 **Iglesias-Garcia J**: Pancreatic tumors. *Gastroenterol Hepatol* 3: 91-8 (2006)
- 50 **Itoh T**, Hirooka Y, Itoh A, Hashimoto S, Kawashima H, Hara K, Kanamori A, Ohmiya N, Niwa Y, Goto H: Usefulness of contrast-enhanced transabdominal ultrasonography in the diagnosis of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 100: 144-52 (2005)
- 51 **Jenssen C**, Schick B, Siebert C: Quo vadis Endosonographie. *Brandenburgisches Ärzteblatt* 13: 346-349 (2003)

- 52 **Kalender WA**, Seissler W, Klotz E, Vock P: Spiral Volumetric CT with Single-Breath-Hold Technique, Continuous Transport, and Continuous Scanner Rotation. *Radiology* 176: 181-183 (1990)
- 53 **Kausch W**: Das Karzinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beitr Klin Chir* 78: 439–486 (1912)
- 54 **Kelly DM**, Benjamin IS: Pancreatic Carcinoma. *Ann Oncol* 6: 19-28 (1995)
- 55 **Langkowski JH**, Pogada P, Hess A: Untersuchungen zur Strahlenexposition der CT Diagnostik mit der Standard- und Spiraltechnik. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 161: 3-11 (1994)
- 56 **Legmann P**, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, Coste J, Louvel A, Roseau G, Couturier D, Bonnin A: Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopicsonography. *Am J Roentgenol* 170: 1315–22 (1998)
- 57 **Li D**, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL: Pancreatic cancer. *Lancet* 363: 1049-57 (2004)
- 58 **Long EE**, Van Dam J, Weinstein S, Jeffrey B, Desser T, Norton JA: Computed tomography, endoscopic, laparoscopic, and intra-operative sonography for assessing resectability of pancreatic cancer. *Surg Oncol* 14: 105-13 (2005)
- 59 **Lowenfels AB**, Maisonneuve P: Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 34: 238-44 (2004)
- 60 **Lytras D**, Connors S, Bosonnet L, Javan R, Evans J, Hughes M, Garvey CJ, Ghaneh P, Sutton R, Vinjamuri S, Neoptolemos JP: Positron emission tomography does not add to computed tomography for the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Dig Surg* 22: 55-61 (2005)
- 61 **Mallek R**, Frank W, Mostbeck GH: Täuschungsmöglichkeiten bei der Sonographie von Pankreas und Milz. *Radiologe* 33: 27-32 (1993)
- 62 **Marty O**, Aubertin JM, Bouillot JL, Hernigou A, Bloch F, Petite JP: Prospective comparison of ultrasound endoscopy and computed tomography in the assessment of locoregional invasiveness of malignant ampullar and pancreatic tumors verified surgically. *Gastroenterol Clin Biol* 19: 197-203 (1995)
- 63 **Mertz HR**, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD: EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 52: 367-71 (2000)

- 64 **Michael H**, Gress F: Diagnosis of cystic neoplasmas with endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 12: 719-33 (2002)
- 65 **Michaud DS**, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS: Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *J Am Med Assoc* 286: 921-9 (2001)
- 66 **Michl P**, Pauls S, Gress TM: Evidence-based diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20: 227-51 (2006)
- 67 **Midwinter MJ**, Beyeridge CJ, Wilsdon JB, Bennett MK, Baudouin CJ, Charnley RM: Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. *Br J Surg* 86: 189-93 (1999)
- 68 **Müller MF**, Meyenberger C, Bertschinger P, Schaer R, Marincek B: Pancreatic tumors: Evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology* 190: 745-751 (1994)
- 69 **Müller-Nordhorn J**, Brüggjenjürgen B, Böhming M, Selim D, Reich A, Noesselt L, Roll S, Wiedenmann B, Willich SN: Direct and indirect costs in a prospective cohort of patients with pancreatic cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 22: 405-15 (2005)
- 70 **Nakaizumi A**, Uehara H, Iishi H, Tatsuta M, Kitamura T, Kuroda C, Ohigashi H, Ishikawa O, Okuda S: Endoscopic ultrasonography in diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Dig Dis Sci* 40: 696-700 (1995)
- 71 **Neoptolemos JP**: Is endoscopic ultrasonography superior to multidetector CT for assessing pancreatic cancer. *Nature Clinical Practice Oncology* 2: 78-79 (2005)
- 72 **Palazzo L**, Roseau G, Gayet B: Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. *Endoscopy* 25: 143-150 (1993)
- 73 **Pauls S**, Sokiranski R, Schwarz M, Rieber A, Moller P, Brambs HJ: Value of spiral CT and MRI (1,5 T) in preoperative diagnosis of tumors of the head of the pancreas. *Roentgenpraxis* 55: 3-15 (2003)
- 74 **Prokesch RW**, Schima W, Chow L, Jeffrey BR: Multidetector CT of pancreatic adenocarcinoma: diagnostic advances and therapeutic relevance. *Eur Radiol* 13: 2147-54 (2003)

- 75 **Rau B**, Bothe A, Beger HG: Surgical treatment of necrotizing pancreatitis by necrosectomy and closed lavage: changing patient characteristics and outcome in a 19-year, single-center series. *Surgery* 138: 28-39 (2005)
- 76 **Raut CP**, Grau AM, Staerkel GA, Kaw M, Tamm EP, Wolff RA, Vauthey JN, Lee JE, Pisters PW, Evans DB: Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 7: 118-26 (2003)
- 77 **Reber HA**: Lymph Node Involvement as a Prognostic Factor in Pancreatic Cancer. *Int J Pancreatol* 6: 125-127 (1990)
- 78 **Reiser M**, Kuhn FP, Debus J: Pankreas. In: Bob A, Bob K (Hrsg): *Duale Reihe Radiologie*, 2. Auflage, Thieme, Stuttgart, S. 510-531 (2006)
- 79 **Richter GM**, Wunsch C, Schneider B, Dux M, Klar E, Seelos R, Kauffmann GW: Hydro-CT in der Detektion und im Staging des Pankreaskarzinoms. *Radiologe* 38: 279-86 (1998)
- 80 **Rösch T**, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, Classen M: Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc* 37: 347-352 (1991)
- 81 **Rösch T**, Classen M: EUS in Gastroenterology. In: Rösch T, Classen M (Hrsg): *Gastroenterologic Endosonography, Textbook and Atlas*, 1. Auflage, Thieme, Stuttgart, New York, S. 51- 189 (1992)
- 82 **Rösch T**, Dittler T, Fockens L, Yasuda A: Major complications of endoscopic ultrasonography: results of a survey of 42105 cases. *Gastrointest Endosc* 39: 370 (1993)
- 83 **Rösch T**, Classen M: Endosonographic possibilities in the pancreatobiliary area. *Baillieres Clin Gastroenterol* 8: 621-633 (1994)
- 84 **Rösch T**: Staging of pancreatic cancer. Analysis of literature results. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 5: 735-739 (1995)
- 85 **Rösch T**, Dittler HJ, Strobel K, Meining A, Schusdziarra V, Lorenz R, Allescher HD, Kassem AM, Gerhardt P, Siewert JR, Höfler H, Classen M: Endoscopic ultrasound criteria for vascular invasion in the staging of cancer of the head of the pancreas: a blind reevaluation of videotapes. *Gastrointest Endosc* 52: 469-77 (2000)
- 86 **Rosewicz S**, Wiedenmann B: Pancreatic carcinoma. *Lancet* 349: 485-9 (1997)

- 87 **Rosewicz S**: Aktuelle Aspekte zur Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms. *Z Gastroenterol* 40: 62-3 (2002)
- 88 **Schima W**, Ba-Ssalamah A: Radiologisches Staging von Leber- und Pankreas malignomen. *Radiologe* 39: 568–77 (1999)
- 89 **Schima W**, Függer R: Evaluation of focal pancreatic masses: comparison of mangafodipir-enhanced MR imaging and contrast-enhanced helical CT. *Eur Radiol* 12: 2998–3007 (2002)
- 90 **Schlosser W**, Siech M, Beger HG: Pseudocyst treatment in chronic Pancreatitis - surgical treatment of the underlying disease increases the long-term success. *Dig Surg* 22: 340-5 (2005)
- 91 **Schmidt T**, Wucherer M, Kalender W: Strahlenexposition bei der Computertomographie. In: Reiners C (Hrsg): *Strahlenschutz in Forschung und Praxis*, Bd. 38, 1. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Jena, S. 125-136 (1996)
- 92 **Schmidt T**: Zur Situation der Strahlenexposition bei CT. In: Nagel HD (Hrsg): *Fachbuch zur Strahlenexposition in der Computertomographie*, 1. Auflage, Zentralverband Elektrotechnik und Elektroindustrie, Frankfurt, S. 6-53 (1999)
- 93 **Schwing C**: CT market enters state of flux in Germany. *Diagnostic Imaging Europe*: 68-72 (1994)
- 94 **Siddiqui AA**, Tierney WM: The role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. *J Okla State Med Assoc* 98: 539-44 (2005)
- 95 **Smith SL**, Basu A, Rae DM, Sinclair M: Preoperative staging accuracy of multidetector computed tomography in pancreatic head adenocarcinoma. *Pancreas* 34: 180-4 (2007)
- 96 **Snady H**, Endoscopic ultrasonography in benign pancreatic disease. *Surg Clin North Am* 8: 329-44 (2001)
- 97 **Sobin LH**: evolution and relation to other prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 21: 3-7 (2003a)
- 98 **Sobin LH**: TNM, sixth edition: new developments in general concepts and rules. *Semin Surg Oncol* 21: 19-22 (2003b)
- 99 **Sokiranski R**, Elsner K, Welke M, Görich J, Rilinger N, Fleiter T: Neues Verfahren zur Bestimmung der individuellen Verzögerungszeit für die Bolusapplikation im Spiral-CT. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 166: 550-553 (1997)

- 100 **Soriano A**, Castells A, Avuso C, Avuso JR, de Caralt MT, Gines MA, Real MI, Gilabert R, Quinto L, Trilla A, Feu F, Montanya X, Fernandez-Cruz L, Navarro S: Preoperative staging and tumor respectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol* 99: 492-501 (2004)
- 101 **Strohm WD**, Philip J, Hagemuller F, Classen M: Ultrasonic tomography by means of ultrasonic fiberscope. *Endoscopy* 12: 241-244 (1980)
- 102 **Taylor B**: Carcinoma of the head of the pancreas versus chronic pancreatitis: diagnostic dilemma with significant consequences. *World J Surg* 27: 1249-57 (2003)
- 103 **Tio TL**, Sie LH, Kallimanis G, Luiken GJ, Kimmings AN, Huibregtse K, Tytgat GN: Staging of ampullary and pancreatic carcinoma: Comparison between endosonography and surgery. *Gastrointest Endosc* 44: 706-13 (1996)
- 104 **Whipple OA**, Pearson WB, Mullins CR: Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 102: 763-769 (1935)
- 105 **Wiersema MJ**, Wiersema LM: Endosonography of the pancreas: Normal variation versus changes of early chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 5: 487-496 (1995)
- 106 **Wilson LS**, Lightwood JM: Pancreatic cancer: total costs and utilization of health services. *J Surg Oncol* 71: 171-81 (1999)
- 107 **Wiersema MJ**, Vilmann P, Giovannini M: Endosonographic guided fine-needle aspiration biopsy: Diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 112: 1087-1096 (1997)
- 108 **Yasuda K**, Mukai H, Nakajima M, Kawai K: Staging of pancreatic carcinoma by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 25: 151-155 (1993)
- 109 **Yasuda K**; Mukai H, Nakajima M: Endoscopic ultrasonography diagnosis of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 5: 699-712 (1995)
- 110 **Yusuf TE**, Bhutani MS: Differentiating pancreatic cancer from pseudotumorous chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 4: 135-9 (2002)
- 111 **Zeman RK**, Zeiberg AS, Davros WJ, Ascher SM, Cooper CJ, Weltman DI, Patt R, Garra BS, Griego GL, Silverman PM: Routine Helical CT of the Abdomen: Image Quality Considerations. *Radiology* 189: 395-400 (1993)

112 **Zvei**: Neue Studie zur Strahlenbelastung durch Röntgenuntersuchungen unterstreicht Notwendigkeit zur Dosisreduzierung. Pr ZVEI 5: 1-2 (2004)

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1, Gesamtheit der Indikationen, die zu einer endosonographischen Untersuchung führten.....	26
Abbildung 2, Indikationen zur Endosonographie des Pankreas.....	27
Abbildung 3, Indikationen zur Endosonographie des Ösophagus.....	28
Abbildung 4, Indikationen zur Endosonographie des Magens	28
Abbildung 5, Indikationen zur Endosonographie im Darmbereich.....	29
Abbildung 6, Indikationen zur Endosonographie im Gallenbereich.....	29
Abbildung 7, Gruppeneinteilung aller endosonographisch untersuchten Fälle mit „Verdacht auf Pankreastumor“	30
Abbildung 8, histologisch gesicherte Tumorverteilung der Gruppe 1	37
Abbildung 9, Histologie des Pankreasbefundes bei falsch positivem endosonographischen Ultraschall	39
Abbildung 10, Histologie des Pankreasbefundes bei falsch positiver Computertomographie.....	42
Abbildung 11, histologisch gesicherte Tumorverteilung, Zusammenfassung Gruppe 1+2	47
Abbildung 12, Verteilung der Tumorgrößeneinteilung in Gruppe 3.....	49
Abbildung 13,	52
Verteilung der Ergebnisse im Endosonographischen Ultraschall innerhalb der Indikationsgruppe „Verdacht auf Pankreastumor“	52
Abbildung 14, die Gruppe „negativ gestaged“, somit kein Anhalt für Malignität in der Endosonographie	53

8 Danksagungen

Mein Dank gilt Herrn **Prof. Dr. med. G. Adler** für die Möglichkeit zur Promotion in seiner Abteilung Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin I, des Universitätsklinikums Ulm.

Ebenfalls sehr danken möchte ich Herrn **PD Dr. med. C. von Tirpitz** für den Einsatz bei der Betreuung dieses Werkes.

Frau **Dr. med. S. Pauls**, Oberärztin in der Abteilung Radiologie, danke ich ebenfalls für Ihre Unterstützung.

Für die statistische Betreuung danke ich ganz herzlich **Frau Rohlmann** sowie **Frau Chrenko** der Abteilung Biometrie.

Herzlichen Dank der gesamten Platzgasse 13, ganz besonders Herrn Stefan Fischer und Herrn David Ben Zamel.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Steffen Gauss bedanken für die Geduld und Motivation, die zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.