

Aus der Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Analyse der Daten des DEGUM-Endosonographie-Registers zur
endosonographischen Feinnadelpunktion im deutschsprachigen Raum

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Aurélie Johanna Rakowski
aus Hamburg

Datum der Promotion: 03.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
Abstract	10
1. Einleitung	12
1.1. Endosonographie.....	12
1.2. Bedeutung der endosonographischen Feinnadelpunktion	13
1.3. Geschichte der endosonographischen Feinnadelpunktion.....	14
1.4. Fragestellung zur Analyse	16
2. Material und Methoden	17
2.1. DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V.)	17
2.2. Deutsches Endosonographieregister.....	17
2.2.1 Aufbau der Datenbank.....	18
2.2.2 Umfang der ausgewerteten Daten.....	18
2.3. Statistische Auswertung	19
2.4. Aufbau des Endosonoscops und der Biopsienadeln	20
2.5. Vorbereitung der endosonographischen Feinnadelpunktion	21
3. Ergebnisse	23
3.1. Allgemeine Ergebnisse zur EUS-FNA	23
3.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung aller endosonographierten Patienten	23
3.1.2. Alters- und Geschlechterverteilung bei Patienten mit EUS-FNA	24
3.1.3 Ambulante versus stationäre Durchführung der endosonographischen Feinnadelpunktion	26
3.1.4. Ambulante versus stationäre Durchführung aller Endosonographien	28
3.2. Indikation	30

3.2.1. Indikation zur Endosonographie	30
3.2.2. Indikation zur endosonographischen Feinnadelpunktion.....	31
3.2.3. Indikationsverteilung zur Endosonographie: Stationär oder ambulant?	32
3.2.4. Lokalisation der Endosonographie mit und ohne Feinnadelpunktion	33
3.3. EUS-FNA und Nadeldurchmesser	35
3.3.1. Nadeldurchmesser und Punktionshäufigkeit	35
3.3.2. Nadeldurchmesser und Punktionsort.....	37
3.3.3. Erfolg der Zytologie-Gewinnung: Abhängigkeit von Nadeldurchmesser und Punktionsvorgang	38
3.3.4. Erfolg der Histologie-Gewinnung: Abhängigkeit von Nadeldurchmesser und Punktionsvorgang	40
3.3.5. Bewertung des gewonnenen Materials: Aussage des Pathologen und klinische Diagnose.....	42
3.4.1. Art der Komplikation bei EUS-FNA.....	44
3.4.2. Einflussfaktoren der Komplikationen bei EUS-FNA: Geschlecht, ambulant vs. stationär, Lokalisation	46
3.4.3. Einflussfaktoren der Komplikationen bei EUS-FNA: Nadeldurchmesser und Punktionshäufigkeit.....	48
3.4.4. Komplikationen bei EUS Patienten ohne Feinnadelpunktion	50
3.4.5. Begünstigende Faktoren für Komplikationen bei EUS-Patienten mit und ohne EUS-FNA	51
4. Diskussion.....	53
4.1. Allgemeine Ergebnisse zur EUS-FNA	53
4.1.1. Alters- und Geschlechterverteilung aller endosonographierten Patienten.....	53
4.1.2. Alters- und Geschlechterverteilung bei Patienten mit EUS-FNA	56
4.1.3. Ambulante versus stationäre Durchführung bei feinnadelpunktierten Patienten und für alle endosonographierten Patienten	57
4.2. Indikation	59

4.2.1. Indikation zur Endosonographie	59
4.2.2. Indikation zur endosonographischen Feinnadelpunktion.....	60
4.2.3. Indikationsverteilung zur Endosonographie: Stationär oder ambulant?	62
4.2.4. Lokalisation der endosonographischen Feinnadelpunktion und der Endosonographie.....	63
4.3. EUS-FNA und Nadeldurchmesser	66
4.3.1. Nadeldurchmesser und Punktionshäufigkeit	66
4.3.2. Nadeldurchmesser und Punktionsort.....	68
4.3.3. Erfolg der Zytologie-Gewinnung: Abhängigkeit von Nadeldurchmesser und Punktionsvorgang	70
4.3.4. Erfolg der Histologie-Gewinnung: Abhängigkeit von Nadeldurchmesser und Punktionsvorgang	71
4.3.5. Bewertung des gewonnenen Materials: Aussage des Pathologen und klinische Diagnose.....	73
4.4. Komplikationen bei EUS-FNA.....	74
4.4.1. Art der Komplikationen bei EUS-FNA.....	74
4.4.2. Einflussfaktoren auf die Komplikationen bei EUS-FNA: Geschlecht, ambulant vs. stationär, Lokalisation	75
4.4.3. Einflussfaktor der Komplikationen bei EUS-FNA: Nadeldurchmesser und Punktionshäufigkeit.....	77
4.4.4. Komplikationen bei EUS-Patienten ohne Feinnadelpunktion	78
4.4.5. Begünstigende Faktoren für Komplikationen bei EUS-Patienten mit und ohne EUS-FNA	79
5. Zusammenfassung	81
6. Literaturverzeichnis.....	82
7. Eidesstattliche Erklärung.....	90
8. Lebenslauf.....	92
9. Danksagung	93

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Übersicht der Geschlechter- und Altersverteilung	23
Tab. 2:	Geschlechterverteilung absolut und in Prozent: Endosonographie ohne und mit Feinnadelpunktion	25
Tab. 3:	Tabellarische Altersverteilung der EUS-FNA, differenziert nach Geschlecht	25
Tab. 4:	Modalität der Untersuchung, EUS vs. EUS-FNA	26
Tab. 5:	Geschlechtsunterschiede der EUS-FNA ambulant und stationär	27
Tab. 6:	Alter EUS-FNA-Patienten: ambulant vs. Stationär	27
Tab. 7:	Geschlecht bei Endosonographien ohne FNA: Ambulant vs. stationär	28
Tab. 8:	Alter bei Endosonographien ohne FNA: ambulant vs. stationär	29
Tab. 9:	Indikation zur Endosonographie (gesamte endosonographische Datenbank)	30
Tab. 10:	Geschlechterbezogene Indikationsverteilung der EUS-FNA	31
Tab. 11:	Häufigkeits- und Geschlechterverteilung der feinnadelpunktierten Läsionen in Abhängigkeit von der Lokalisation	33
Tab. 12:	Häufigkeitsverteilung der diagnostisch-endosonographisch Untersuchten Lokalisationen beim Tumorstaging (alle EUS-Untersuchungen)	34
Tab. 13:	Lokalisation von Tumor-Neuerkrankungen 2011/2012, herausgegeben von RKI und GEKID	35

Tab. 14:	Anzahl der verwendeten Nadeldurchmesser	36
Tab. 15:	Anzahl der Punktionsvorgänge	36
Tab. 16:	Häufigkeit der Punktionsvorgänge im Hinblick auf die Nadelgröße	37
Tab. 17:	EUS-FNA an verschiedenen Punktionsorten: Verwendung der verschiedenen Nadeldurchmesser absolut, relativ [%] für die jeweilige Lokalisation und gesamt	38
Tab. 18:	EUS-FNA: Erfolg einer zytologischen Materialgewinnung in Abhängigkeit vom Nadeldurchmesser	39
Tab. 19:	EUS-FNA: Häufigkeit der Punktionsvorgänge in Abhängigkeit vom Nadeldurchmesser bei erfolgreicher Materialgewinnung für zytologisches Material	40
Tab. 20:	EUS-FNA: Erfolg einer histologischen Materialgewinnung in Abhängigkeit vom Nadeldurchmesser	41
Tab. 21:	EUS-FNA mit erfolgreicher Materialgewinnung für histologisches Material: Häufigkeit der Punktionsvorgänge in Abhängigkeit vom Nadeldurchmesser	42
Tab. 22:	EUS-FNA: Korrelation zwischen Anzahl der Punktionsvorgänge und Aussage des Pathologen	43
Tab. 23:	Bewertung von Punktaten durch den Pathologen im Vergleich zur endgültigen klinischen Diagnose	44
Tab. 24:	Komplikationen durch die Untersuchung bei EUS-FNA	45
Tab. 25:	Häufigkeit der Punktationen an den verschiedenen Lokalisationen und relative Häufigkeit der Komplikation „Blutung“	46
Tab. 26:	Komplikationen der EUS-FNA in Abhängigkeit vom Geschlecht	46

Tab. 27:	Häufigkeit der Komplikationen bei EUS-FNA, Vergleich zwischen ambulant und stationär untersuchten Patienten	47
Tab. 28:	Punktierte Lokalisationen und die relative Häufigkeit der Komplikationen	48
Tab. 29:	Häufigkeit der Verwendung der verschiedenen Nadeldurchmesser, und relative Häufigkeit der Komplikation	49
Tab. 30:	Punktionsanzahl und relative Häufigkeit der Komplikation	49
Tab. 31:	Komplikationen im Rahmen einer endosonographischen Untersuchung (alle Endosonographien)	50
Tab. 32:	Häufigkeit von Komplikationen bei EUS allgemein: Vergleich zwischen ambulant und stationär untersuchten Patienten	51

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Altersverteilung aller endosonographierten Patienten	24
Abb. 2:	Graphische Altersverteilung der EUS-FNA, differenziert nach Geschlecht	26
Abb. 3:	Indikationen zur Endosonographie in der gesamten endosonographischen Datenbank in Abhängigkeit zur Nachsorge	32

Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
EKG	Elektrokardiogramm
ERC	endoskopische retrograde Cholangiographie
EUS	Endosonographie
EUS-FNA	Endoultraschall-Feinnadelaspiration
FNA	Feinnadelaspiration
G	Gauge
Lymphkn.	Lymphknoten
Mediast.	Mediastinum
mm	Millimeter
MHz	Megahertz
NSAR	nichtsteroidales Antirrhumatikum
Ret.	Retroperitonealraum
TruCut	Eigenname
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

Abstract

Hintergrund: Die endosonographische Feinnadelpunktion mit Aspiration (EUS-FNA = Endoultraschall-Feinnadelaspiration) ist ein Verfahren zur diagnostischen Punktion schwer erreichbarer pathologischer Strukturen.

Ziel der Arbeit ist es, die EUS-FNA hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung, sowie die Rolle einer ambulanten Untersuchung unter Berücksichtigung der verschiedenen Indikationen und Punktionsorte zu untersuchen. Außerdem sollen technische Fragen wie Nadeldurchmesser, Punktionshäufigkeit und Ergebnisqualität sowie Komplikationen der endosonographischen Feinnadelpunktion betrachtet werden.

Material und Methoden: Im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 18.09.2012 wurden im deutschen Endosonographieregister „EUS-DEGUM Register“ Daten von insgesamt 20299 Patienten von 132 Untersuchern in 102 Zentren deutschlandweit erfasst. Von diesen 20299 erfassten Patienten wurden die 2724 feinnadelpunktierten Patienten statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: In der retrospektiven Analyse zeigte sich eine Häufung der Durchführung der EUS-FNA für viele Lokalisationen v.a. bei älteren, männlichen Patienten. Diese Häufung lässt sich auf geschlechtsspezifisch unterschiedlich verteilte „gesundheitsbeeinflussende Lebensweisen“ wie Rauchen, Alkoholkonsum und Ernährung zurückführen. Die EUS-FNA wird weit überwiegend (92%) stationär durchgeführt. Zur Punktion wird überwiegend die 22G Nadel verwendet (65%). In 42% der Fälle wurde „>4 Mal“ und in 41% der Fälle „2-4 Mal“ punktiert. Nadeln mit dünnerem Durchmesser (22G und 25G) waren häufiger erfolgreich zur Gewinnung von Material für eine zytologische Auswertung, während die 19G Nadeln besser Material für eine histologische Auswertung erbrachten. Die Komplikationsrate der EUS-FNA liegt unabhängig von Nadeldurchmesser und Geschlecht bei 2,5%. Die Hauptmanifestationen stellen Blutungen und Schmerzen dar

Zusammenfassung: Anhand der Ergebnisse kann gezeigt werden, dass die endosonographische Feinnadelpunktion eine komplikationsarme und treffsichere Methode ist, die minimalinvasiv mit großem diagnostischem Erfolg Teil des klinischen Alltags ist.

Abstract

Background: Endosonographic fine needle puncture with aspiration (EUS-FNA = Endoultrasonic Fine Needle Aspiration) is a procedure for diagnostic puncture of pathological structures that are difficult to reach.

The aim of this thesis is to investigate EUS-FNA with respect to age and gender distribution as well as the role of an outpatient examination considering the different indications and puncture sites. Furthermore, technical questions such as needle diameter, puncture frequency and quality of results as well as complications of endosonographic fine needle puncture will be considered.

Materials and methods: In the period from 01.01.2009 to 18.09.2012, data of a total of 20299 patients from 132 examiners in 102 centers throughout Germany were recorded in the German endosonography register "EUS-DEGUM Register". Of these 20299 patients the 2724 fine needle punctured patients were statistically evaluated.

Results: Retrospective analysis showed an increased frequency of EUS-FNA especially for older male patients for in many localizations. This accumulation can be attributed to gender-specific, differently distributed "health influencing lifestyles" such as smoking, alcohol consumption and nutrition. The EUS-FNA is predominantly (92%) performed as an inpatient procedure. The 22G needle is mainly used for puncture (65%). In 42% of cases ">4 times" and in 41% of cases "2-4 times" were punctured. Thinner diameter needles (22G and 25G) were more often successful in obtaining material for cytological evaluation, while the 19G needles yielded better material for histological evaluation. The complication rate of EUS-FNA is 2.5% regardless of needle diameter and gender. The main manifestations are bleeding and pain.

Summary: The results show that endosonographic fine needle puncture is an accurate method, which is minimally invasive and has a low complication rate with great diagnostic success and is part of the clinical routine.

1. Einleitung

1.1. Endosonographie

Die Endosonographie ist durch die Fusion eines flexiblen Endoskops mit einem hochfrequenten Ultraschallkopf entstanden. Die ersten Prototypen wurden in den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts gebaut (1, 2). Sie ist ein wertvolles diagnostisches Mittel, um nicht nur die sichtbare innere Oberfläche des Gastrointestinaltrakts zu beurteilen, wie es die Endoskopie erlaubt, sondern auch tiefer liegende Gewebeschichten und benachbarte Organe, wie z.B. das Pankreas zu untersuchen. Aktuell dominieren longitudinale und radiale Ultraschallendoskope mit einer maximalen Frequenz zwischen 10 und 12 MHz den Markt. Zusätzlich kommen vereinzelt Minisonden mit einer Hochauflösung bis zu 30 MHz zum Einsatz. Eine höhere Frequenz ermöglicht eine bessere Auflösung von nahgelegenen Objekten (<2 cm vom Schallkopf entfernt), eine niedrigere Frequenz kann Strukturen bis zu 12 cm Entfernung darstellen.

Die radialen Echoendoskope haben eine Schallebene von 360° quer zur Längsachse und eine einstellbare Frequenz von 5, 7,5 oder 10 MHz. Diese Echoendoskope können ausschließlich zu diagnostischen Zwecken verwendet werden. Das lineare Echoendoskop hat einen Schallsektor zwischen 100° und 180° und kann neben der morphologischen Diagnostik auch für Feinnadelpunktionen und therapeutische Interventionen verwendet werden (3, 4).

Die Endosonographie kann für die Primärdiagnostik - z.B. bei Verdacht auf Choledocholithiasis - oder als weiterführende Diagnostikmethode für Läsionen, die mittels anderer Untersuchungen detektiert wurden, eingesetzt werden. Das endosonographische Staging für Tumorerkrankungen von Oesophagus und Magen ist in der lokalen Auflösung allen anderen bildgebenden Verfahren wie der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie überlegen. Dies gilt sowohl für die Invasion des Tumors (T-Stadium) als auch für den Nachweis von lokalen nodalen Metastasen (N-Stadium) (5, 6). Für die Beurteilung von Fernmetastasen sind andere radiologische Verfahren oft im Vorteil.

Außerdem eignet sich die Endosonographie sehr gut zur Darstellung von subepithelialen Läsionen. Sie kann die verschiedenen Schichten der Wand des Gastrointestinaltrakts darstellen und so Ursprung und Größe einer Läsion genau beschreiben (7). Es kann unterschieden werden, ob es sich um eine intramurale Veränderung oder um eine äußere Kompression handelt, und ob die Läsion zystisch, vaskulär oder solide ist (8).

1.2. Bedeutung der endosonographischen Feinnadelpunktion

Die endosonographische Feinnadelpunktion mit Aspiration (EUS-FNA = **Endoultraschall-Feinnadelaspiration**) ist Teil der modernen klinischen Diagnostik. Endosonographisch können pathologische Prozesse, selbst wenn sie nur wenige Millimeter klein sind, auch an ansonsten schwer erreichbaren Stellen punktiert werden. Fragliche Läsionen werden durch Zytologie, Histologie und Laborchemie weiter abgeklärt. Durch Kombination von Darstellung (Endosonographie) und Punktion in der Hand des behandelnden Kliniklers kann die Diagnostik-Zeit im Sinne eines „one stop shopping“ zu einem einzigen Eingriff verkürzt werden. Besonders nützlich erweist sich diese moderne Methode in der Gastroenterologie. Sie kommt bei zahlreichen Erkrankungen, die sich am oder im Umfeld des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes manifestieren, zum Einsatz. Außerdem hat sie auch in der Pulmologie, Hämato-Onkologie, Endokrinologie, Gynäkologie und im Management postoperativer Komplikationen Bedeutung erlangt (9).

Die Endosonographie in Kombination mit der Endosonographie-gesteuerten Feinnadelpunktion (EUS-FNP = endoskopischer Ultraschall mit Feinnadelpunktion) hat vielfache Bedeutung:

- 1.) Zytologische und histologische Diagnostik von Primärtumoren, die ansonsten nicht oder nur schwer einer Gewebegewinnung zugänglich sind: Pankreas- und Gallenwegstumore, periphere Bronchialkarzinome, Lymphome, submuköse Tumore

- 2.) Zytologische und histologische Ausbreitungsdiagnostik durch Sicherung von Lymphknoten- und Fernmetastasen: Lymphknotenpunktion, Punktion von Metastasen
- 3.) Zugangsweg für therapeutische Interventionen wie Führungsdraht-gestützte Zystendrainage oder Tumorablation durch Alkohol

Die endosonographische Feinnadelpunktion ist ein minimal-invasives, risikoarmes Verfahren. Deutlich komplikationsreichere Untersuchungen und Eingriffe, wie zum Beispiel die Mediastinoskopie, die offene Laparotomie oder die Thorakotomie können in bestimmten Fällen durch eine EUS-FNP umgangen werden. Ein großer Vorteil dieser Methode ist die unmittelbare Nähe des Schallkopfes zur Läsion, die die Entdeckung und Biopsie von kleinsten Auffälligkeiten möglich macht. Das Ergebnis der Untersuchung ist häufig ausschlaggebend für Diagnose, Prognose und weitere Therapien. (10)

1.3. Geschichte der endosonographischen Feinnadelpunktion

DiMagno et al. stellten 1980 ein modifiziertes Gastroskop mit einem 10-MHz linearen Ultraschallkopf (11) und Strohm et al. im selben Jahr ein radiales Echoendoskop vor (12). Diese Kombination von Endoskopie mit der hochauflösenden Sonographie erlaubte nun erstmalig eine transmurale Diagnostik von Hohlorganen, mit der die Tiefenausdehnung von Tumoren bestimmt werden konnte. Weiterhin war eine Abgrenzung zwischen muralen und extramuralen Prozessen möglich. Mit zunehmender Verbesserung der Schallsysteme verbesserte sich auch die Beurteilung von Nachbarorganen. Strukturen, die mittels Computertomographie (CT) oder abdominalem Ultraschall nicht ausreichend detailliert dargestellt werden konnten, wurden der Diagnostik besser zugänglich. Jedoch war es diesem neuen bildgebenden Verfahren nicht möglich, bei auffälligen Läsionen sicher zwischen benignen und malignen Ursprung zu differenzieren.

Tio und Tytgat äußerten 1984, dass ein Biopsie-Kanal zur zytologischen Materialgewinnung die endoskopische Ultraschalluntersuchung bereichern würde (13). Den ersten Versuch unter endosonographischer Sicht mittels eines bioptischen Schneideutensils (Guillotine-Nadel) Gewebe aus einem submukösen Tumor zu erhalten beschrieben 1991 Caletti et al. (14).

Picker und Pentax entwickelten Anfang der 1990er Jahre ein longitudinales Echoendoskop mit einem 5-MHz Konvexschallkopf (curved-array) (15) (10).

Anfang 1992 entwickelten Vilmann und Hancke in Kooperation mit Medi-Globe Ltd. (früher GIP-Medizintechnik), einer deutschen Firma für Endoskopie-Zubehör, eine Punktionsvorrichtung mit Nadelsystem für ein Echoendoskop (16). Zum ersten Mal wurde eine endosonographische Feinnadelpunktion des Pankreas durchgeführt. Hierbei liegt der Nadelverlauf in der Bildebene des Schallkopfes, so dass die Nadel in *real-time* im Punktionsweg dargestellt werden kann (17) (18). Vilmann und Hancke beschrieben 1993 die Punktion von 37 Patienten mit 3 verschiedenen Nadeln. Zwei Prototypen führten nicht zum gewünschten Erfolg. Die dritte Nadel jedoch, mit einer Länge von 160 cm lang und einen Durchmesser von 0,8 mm, in einen Teflon-Katheter eingebettet, wurde bei sieben Patienten mit malignen Tumoren im oberen Gastrointestinaltrakt erfolgreich angewendet (18). Alle heute erhältlichen Punktionsysteme funktionieren nach dem Prinzip von Vilmann und Hancke (16).

1.4. Fragestellung zur Analyse

Die Endosonographie ist im Laufe der Jahre zu einer wichtigen Untersuchungsmethode in der Medizin geworden, die sowohl diagnostische als auch therapeutische Bedeutung hat. Die endosonographische Punktion eröffnet die Möglichkeit bei morphologisch auffälligen Veränderungen direkt kleine Gewebeproben zu entnehmen und diese histologisch und zytologisch zu untersuchen. Mit dieser Arbeit soll die Bedeutung der Anwendung im deutschsprachigen Raum unter verschiedenen Gesichtspunkten untersucht werden.

Die vorgelegte Arbeit basiert auf der prospektiv angelegten multizentrischen Datenbank „EUS-DEGUM Register“, die die Auswertung von vielen Fragestellungen erlaubt. Der Auswertungszeitraum erstreckt sich über etwas mehr als drei Jahre, es wurden über 20.000 Untersuchungen erfasst.

Während durch den allgemeinen Charakter des standardisierten Befragungssystems die Analyse von einzelnen Patienten schwierig ist, erlaubt die hohe Zahl eine statistische Auswertung zu vielen Fragestellungen.

In einem ersten allgemeinen Teil werden Fragestellungen zur Alters- und Geschlechtsverteilung, aber auch zur Rolle einer ambulanten Untersuchung beleuchtet. Die Auswertung erfolgt mit Schwerpunkt auf die Feinnadelpunktion unter Berücksichtigung der verschiedenen Indikationen und Punktionsorte.

Der zweite Abschnitt beschäftigt sich mit technischen Fragen. Hierzu gehören: Welche Nadel führt zum Punktionserfolg? Gibt es Einflussfaktoren (z. B. Nadeldurchmesser oder Punktionshäufigkeit) auf die Qualität des Ergebnisses?

Im dritten Teil werden die Komplikationen der endosonographischen Feinnadelpunktion betrachtet. Was sind die häufigsten Komplikationen, bei welcher Indikation bzw. an welcher Lokalisation treten sie auf? Gibt es einen Zusammenhang mit Geschlecht, Alter, Nadeldurchmesser oder anderen Faktoren?

2. Material und Methoden

2.1. DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V.)

Die deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) mit Sitz in Berlin wurde 1977 gegründet. Ziel dieser Gesellschaft ist der Erfahrungsaustausch auf wissenschaftlicher und praktischer Ebene im Bereich der medizinischen Ultraschallanwendungen. Nicht nur Ärzte aus verschiedenen Fachgebieten, sondern auch Naturwissenschaftler, Techniker und Personen aus medizinischen Assistenzberufen leisten ihren Beitrag (19).

Unterteilt ist die DEGUM in die Fachgebiete, in denen der Ultraschall eine wesentliche Rolle spielt, wie zum Beispiel in der Inneren Medizin, Gynäkologie und Geburtshilfe, Urologie oder in der Neurologie. Diese Fachgebiete bilden Sektionen innerhalb der DEGUM. Mit über 9000 Mitgliedern ist die DEGUM nicht nur eine der größten medizinisch-wissenschaftlichen Gesellschaften Deutschlands, sondern stellt auch im internationalen Vergleich eine der größten Ultraschallgesellschaften.

Durch die DEGUM werden Forschungsprojekte zur Weiterentwicklung des Ultraschalls in der Medizin unterstützt. Des Weiteren werden Kurse zu unterschiedlichen Ultraschallanwendungen, häufig in Kooperation mit der Ärztekammer, angeboten.

Ein Hauptaugenmerk legt die deutsche Gesellschaft für Ultraschall auf die Qualitätssicherung der Ultraschalldiagnostik in der klinischen Arbeit. In den verschiedenen Sektionen kann man jeweils ein DEGUM-Zertifikat erwerben, das spezifische Kenntnisse bestätigt. Die Zertifizierung wird in drei verschiedenen Stufen unterteilt, abhängig von der Qualifikation (19).

2.2. Deutsches Endosonographieregister

Das deutsche Endosonographieregister „EUS-DEGUM Register“ ist seit dem 1. Januar 2009 aktiv und wurde von einer Arbeitsgruppe des DEGUM-Arbeitskreises Endosonographie gemeinsam mit der IOMTech GmbH Berlin

entwickelt. Das Prinzip dieser Internet-basierten Datenbank liegt darin, dass deutsche Endosonographen ihre Untersuchungen und Interventionen mit geringem Zeitaufwand anonym und kostenlos erfassen können. Eine DEGUM-Mitgliedschaft ist hierfür nicht erforderlich.

Ziel der Datenbank ist es, ein Instrument der Qualitätssicherung zu erschaffen. So wird jedem Teilnehmer ermöglicht, seine Qualitätsparameter anonym mit anderen Teilnehmern zu vergleichen (19).

2.2.1 Aufbau der Datenbank

Durch Registrierung auf der Internet-Präsenz des deutschen Endosonographieregisters gelangt man auf eine Eingabemaske. Die Eingaben erfolgen via Dropdown-Menüs, durch Anklicken vorgegebener Kästchen oder durch manuelle Eingabe.

Zu folgenden Aspekten können die Teilnehmer ihre Untersuchungen dokumentieren:

- Allgemeine Daten
- Indikationen zur Endosonographie
- Komplikationen
- Ergebnisqualität
- Diagnose bei „Tumorstaging“ / „Subepitheliale Tumoren/Wandprozesse“ / „EUS-FNA“ / „Pankreato-biliäre Fragestellungen“ / „EUS-Therapie“
- Ziel der Untersuchung / Intervention erreicht?

Unter diesen Überschriften sind genauere Angaben zu der Untersuchung möglich.

2.2.2 Umfang der ausgewerteten Daten

Der erfasste Datensatz umfasst den Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 18.09.2012. Ausgewertet wurden die Daten von insgesamt 20299 Patienten von 132 Untersuchern in 102 Zentren deutschlandweit (19). Im deutschen Endosonographieregister werden nicht nur Endosonographien mit Feinnadelpunktion

erfasst, sondern generell alle endosonographischen Untersuchungen und Interventionen. Von den 20299 erfassten Patienten wurden 2724 Patienten jeden Alters feinnadelpunktiert. Der Hauptfokus dieser Arbeit liegt auf diesem kleineren Patientenkollektiv. Der komplette Datensatz wurde als Vergleichsgruppe hinzugezogen.

Die Daten sind durch die Registerteilnehmer nicht immer vollständig in der Eingabemaske eingegeben worden. Deshalb ist die Anzahl der Patienten, auf denen basierend verschiedene Fragestellungen bearbeitet werden, jeweils unterschiedlich. Der Umfang der Datensätze wird immer gesondert bei der Ergebnisdarstellung angegeben.

2.3. Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Office Excel (Ver. 14.0.2) ausgewertet. Excel ermöglicht eine umfangreiche Berechnung von Formeln und Funktionen. Die Ergebnisse können in Diagrammen und Tabellen mit Hilfe von Sortier-, Gruppier-, und Filterfunktionen, sowie mit Pivot-Tabellen ausgewertet und graphisch dargestellt werden. Zur weiteren statistischen Datenanalyse wurden mittels der Statistik-Software R (Ver. 3.3.0) metrisch skalierte Variablen – bei Vorliegen von normalverteilten Daten mit t-Tests, ansonsten mit Wilcoxon-Tests – analysiert. Nominal skalierte Merkmale wurden entweder per Häufigkeitstabellen (mit anschließendem Chi²-Test auf Gleichverteilung) oder per Kreuztabellen (Chi²-Test auf Unabhängigkeit bzw. Homogenität) analysiert. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0.05$ festgesetzt. Bei einem p-Wert kleiner als α wird von signifikanten Zusammenhängen bzw. Unterschieden gesprochen (20).

Da es sich bei der vorliegenden Datenbank um eine sehr große Stichprobe handelt, werden auch kleine Unterschiede als signifikant ausgewiesen. Die klinische Interpretation dieser signifikanten Unterschiede sollte mit Vorsicht erfolgen.

2.4. Aufbau des Endosonoscops und der Biopsienadeln

Endosonographie ist mit drei verschiedenen Geräteklassen möglich:

- 1.) Echoendoskope mit radialem Schallkopf
- 2.) Echoendoskope mit longitudinalem Schallkopf
- 3.) Minisonden.

Die Diagnostik kann mit allen diesen Geräteklassen durchgeführt werden. Je nach Lokalisation der zu untersuchenden Struktur gibt es Vor- und Nachteile der Geräteklassen. Eine endosonographische Punktion von suspekten Arealen unter sonographischer Kontrolle im *real time*-Modus hingegen ist ausschließlich mit einem Echoendoskop mit longitudinalem, konvexem Schallkopf möglich (21). Der Kern des Punktionsinstrumentes ist eine steife, hohle Stahlnadel mit einer Länge von ungefähr 170 cm (22) (16). In den Biopsie-Handgriff ist ein sogenannter „Pusher“ integriert, der die Bewegung der Punktionsnadel erlaubt. Die Bewegung des Pushers wird unmittelbar auf die Nadelspitze fortgeleitet (16). Mit Hilfe eines Knopfes oder einer Schraube kann der Pusher blockiert und die Nadel somit fixiert werden. So wird eine unbeabsichtigte Vorwärtsbewegung verhindert, die zu Schäden im Biopsiekanal bei Einführung der Nadel führen kann. Die Biopsienadel ist von einer stabilen Metallspirale umhüllt, in der sie geführt wird. Diese Spirale wiederum ist fest durch eine Luer-Lock-Verbindung am Biopsiekanal des Endoscops fixiert. Wird der Handgriff aufgeschraubt, ragt die Metallspirale 4-5 mm distal über den Arbeitskanal hinaus. Die Länge kann an das Endoskop angepasst werden (22) (16).

In der Nadel befindet sich ein abgerundeter innerer Mandrin, der über die Nadelspitze hervorsteht. Dadurch ist die Nadel an der Spitze zunächst stumpf und die Penetration der Spirale sicher verhindert. Erst zur Punktion wird der Mandrin zurückgezogen und die Nadelspitze freigegeben. Die verwendete Stahlnadel ist ausschließlich zur einmaligen Verwendung geeignet.

In aller Regel wird auch die äußere Metallspirale nach Verwendung entsorgt (16), es gab aber in der Frühphase eine wiederverwendbare Variante. Es werden Nadeln mit unterschiedlichen Durchmessern (19, 22 und 25 Gauge) verwendet, die das Gewebe bis 10 cm tief penetrieren können (12).

Außerdem gibt es automatische, unter Federspannung stehende Biopsie-Systeme, die die Nadel bis zu 3 cm ins Gewebe schießen (22). Die Nadeln werden mittels Laser oder Sandstrahltechnik modifiziert und erhalten dadurch einen besonderen Anschliff, der ihre endosonographische Erkennbarkeit verbessert (10).

2.5. Vorbereitung der endosonographischen Feinnadelpunktion

Die endosonographische Feinnadelpunktion ist ein zeit- und personalintensiver Eingriff. Vor Beginn muss die Indikation intensiv geprüft werden. Idealerweise sollten drei Assistenzpersonen und ein erfahrener Untersucher zur Verfügung stehen (10).

Vor einer endosonographischen Feinnadelpunktion sollten alle vorliegenden radiologischen Befunde, wie zum Beispiel CT-Bilder oder Sonographie-Befunde, begutachtet werden, um die Läsionen genau zu lokalisieren. Voraussetzung für eine Punktion ist eine ausreichende Gerinnungsfähigkeit. Diese wird anamnestisch, laborchemisch und unter Kenntnis der laufenden Medikation geprüft.

Die allgemeine Vorbereitung des Patienten entspricht den Vorbereitungen von anderen endoskopischen Untersuchungen des oberen Gastrointestinaltraktes. Sie beinhaltet eine Aufklärung, Nahrungskarenz von 4-6 Stunden, Ausschluss von relativen Risikofaktoren und die Anlage eines venösen Zugangs.

Zur Verbesserung der Toleranz bei dem mitunter länger dauernden Eingriff, und um unkontrollierte Bewegungen während des Eingriffes zu vermeiden, wird der Patient sediert. Hierbei kommen Substanzen wie Midazolam oder Propofol zum Einsatz. Eine sorgfältige Dokumentation ist zu beachten. Der Patient wird in Linksseitenlage mit erhöhtem Oberkörper gelagert. Um Zahnschäden zu vermeiden, wird ein Beißschutz verwendet. Die Vitalparameter werden während der Sedierung durch Blutdruckmanschette, Pulsoxymetrie und ggf. EKG-Ableitungen kontrolliert. Optional wird über eine O₂-Nasensonde Sauerstoff insuffliert.

2.6. Durchführung der endosonographischen Feinnadelpunktion

Zunächst wird die Läsion endosonographisch aufgesucht. Dann wird ein enger Kontakt mit dem Schallkopf gesucht und die Läsion im erwarteten Stichkanal eingestellt. Ein großer Vorteil des Echoendoskops ist die Farbduplex-Funktion, welche die Darstellung von Gefäßen erlaubt (23). Der Stichkanal wird dann so gewählt, dass Gefäßverletzungen vermieden werden.

Jetzt wird die Metallspirale zusammen mit der Nadel in den Arbeitskanal des Endoskops eingeführt. Diese Metallspirale sollte endoskopisch oder endosonographisch an der Spitze des Endoskops erkennbar sein. Erst dann wird die noch stumpfe Nadel aus der Spirale vorgeschoben und die Spitze durch Rückzug des inneren Mandrins um wenige Millimeter freigesetzt.

Jetzt wird die Aspirationsnadel unter kontinuierlicher Ultraschallkontrolle in die Läsion vorgeschoben. Ist die Nadel in der korrekten Position, wird der Mandrin vollständig zurückgezogen und eine 10 ml- oder 20 ml-Spritze mit Vakuum auf die Nadel geschraubt. Die Nadel wird nun unter Sog und fortlaufender Ultraschallkontrolle fünf bis zehn Mal fächerartig vor- und zurückgeschoben. Ist das Biopsat mit viel Blut vermengt, sollten die folgenden Nadelpassagen ohne Sog stattfinden (10). Während sich die Biopsienadel noch in der Läsion befindet, wird der Unterdruck vorsichtig aufgelöst (10) (17) (16), um im Rückzug nicht zusätzlich Flüssigkeit aus dem Gastrointestinaltrakt oder Zellmaterial aus dem Punktionsweg zu aspirieren.

Die Nadel wird dann in ihre Schutzvorrichtung zurückgezogen und arretiert, um Schäden am Instrumentierkanal zu vermeiden. Abschließend kann das gesamte Punktionssystem vom Endoskop entfernt werden (10) (16).

Das gewonnene Biopsat wird mittels einer luftgefüllten Spritze oder durch Wiedereinführen des Mandrins auf einen Objektträger gespritzt und je nach Erfordernissen mit Fixationsspray besprüht. Solide Zylinder werden separat in Formalin fixiert und erlauben bei den meisten Patienten eine zusätzliche histologische Beurteilung.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Ergebnisse zur EUS-FNA

3.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung aller endosonographierten Patienten

Die 20299 untersuchten Patienten, die in der Datenbank erfasst wurden, zeigen eine Altersspanne von 8 bis 99 Jahren (Tabelle 1). Von diesen waren 52% männlich und 48% weiblich.

Der Altersmittelwert der Frauen (64 Jahre) liegt zwei Jahre über dem der männlichen Patienten (62 Jahre). Der Median liegt bei den weiblichen Patienten (67 Jahre) drei Jahre über dem der Männer (64 Jahre). Die untersuchten weiblichen Patienten waren signifikant älter als die männlichen Patienten ($p = 0,001$; t-test und Wilcoxon-Test).

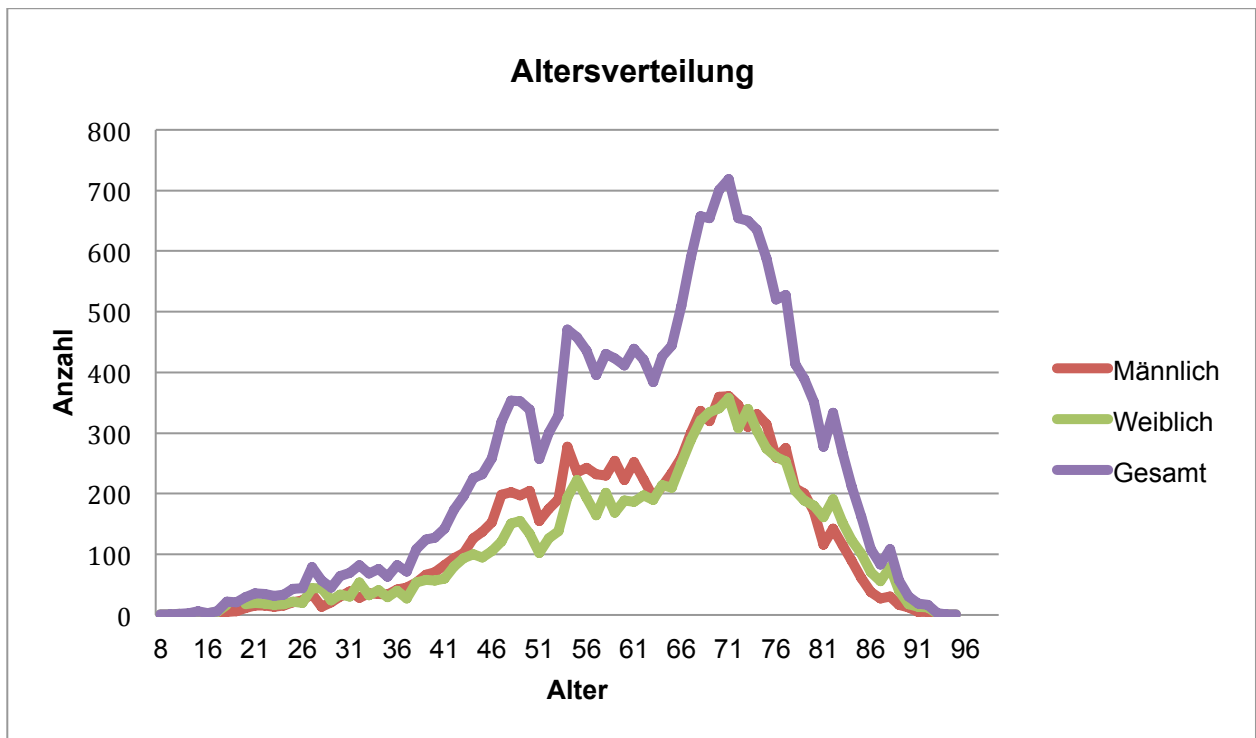
Tabelle 1: Übersicht der Geschlechter- und Altersverteilung

EUS-Gesamt	Männlich	Weiblich	Gesamt
Anzahl	10527 (52%)	9772 (48%)	20299
Mittelwert +/- SD	62 Jahre +/- 14 Jahre	64 Jahre +/- 15 Jahre	63 Jahre +/- 14 Jahre
Median	64 Jahre	67 Jahre	66 Jahre
Altersspanne	14-99 Jahre	8-99 Jahre	8-99 Jahre

20299/20299 Datensätze

Die Altersverteilung wird in Abbildung 1 graphisch dargestellt. Der Altersgipfel der untersuchten Patienten liegt für beide Geschlechter zwischen dem 70. und 73. Lebensjahr.

Abbildung 1: Altersverteilung aller endosonographierten Patienten



20299/20299 Datensätze

3.1.2. Alters- und Geschlechterverteilung bei Patienten mit EUS-FNA

Eine endosonographische Feinnadelpunktion wurde bei 13,4 % der Endosonographien durchgeführt. Es wurden 14% mehr Männer (57%/1551) als Frauen (43%/1173) punktiert. Betrachtet man die Gesamtzahl der endosonographischen Untersuchungen, so ist hier mit 4% ein geringerer geschlechterspezifischer Unterschied auszumachen. Der überproportionale Anteil der Männer bei den durchgeführten Feinnadelpunktionen unter allen endosonographierten Patienten ist statistisch signifikant ($p = 0,001$; Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 2: Geschlechterverteilung absolut und in Prozent: Endosonographie ohne und mit Feinnadelpunktion

Geschlecht	EUS ohne FNA	EUS mit FNA	alle EUS
Männlich	8976 (51%)	1551 (57%)	10527 (52%)
Weiblich	8599 (49%)	1173 (43%)	9772 (48%)
alle	17575	2724	20299

2724/20299 Datensätze

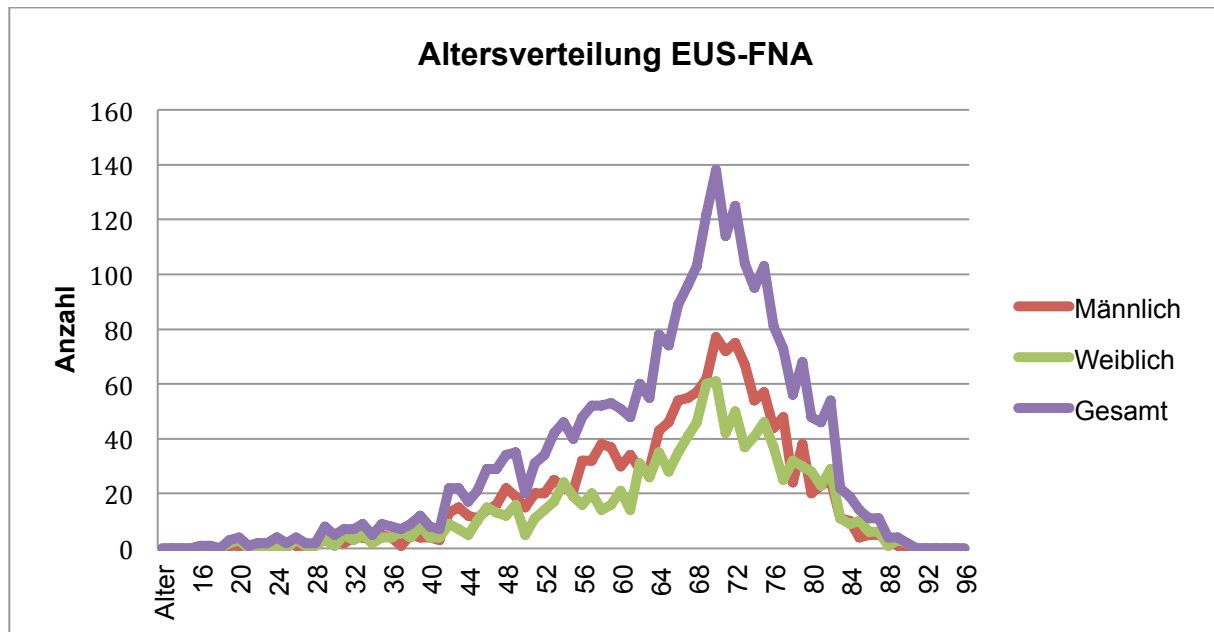
Eine Feinnadelpunktion wurde bei Patienten in einer Altersspanne von 17 bis 91 Jahren durchgeführt. Der Altersmittelwert der punktierten Patienten liegt um drei Jahre höher als in der gesamten EUS Datenbank. Der Mittelwert beträgt bei den Männern 66 Jahre und bei den Frauen 67 Jahre. Die männlichen EUS-FNA-Patienten sind somit vier Jahre, die weiblichen Patienten drei Jahre älter als die Patienten aller endosonographischen Untersuchungen. Der Alters-Median der feinnadelpunktierten Patienten liegt ebenfalls höher (69 bzw. 70 Jahre). Die weiblichen feinnadelpunktierten Patienten sind signifikant älter als die männlichen punktierten Patienten ($p = 0,02907$; Wilcoxon-Test).

Tabelle 3: Tabellarische Altersverteilung der EUS-FNA, differenziert nach Geschlecht

EUS-FNA	Männlich	Weiblich	Gesamt
Anzahl	1551 (57%)	1173 (43%)	2724
Mittelwert +/- SD	66 Jahre +/- 12Jahre	67 Jahre +/- 13 Jahre	66 Jahre +/- 12 Jahre
Median	69 Jahre	70 Jahre	69 Jahre
Altersspanne	17-90 Jahre	18-91 Jahre	17-91 Jahre

2724/20299 Datensätze

Abbildung 2: Graphische Altersverteilung der EUS-FNA, differenziert nach Geschlecht



2724/20299 Datensätze

3.1.3 Ambulante versus stationäre Durchführung der endosonographischen Feinnadelpunktion

In Tabelle 4 wird die Nachversorgungsmodalität für Endosonographien und endosonographische Feinnadelpunktionen verglichen. Die EUS-FNA werden nahezu ausschließlich (92%) stationär durchgeführt. Im Gegensatz dazu erfolgt die rein diagnostische Endosonographie bei jedem dritten Patienten (34%) ambulant. Der Unterschied zu Patienten mit Feinnadelpunktion ist signifikant ($p < 0,001$; Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 4: Modalität der Untersuchung, EUS vs. EUS-FNA

	EUS ohne FNA	EUS-FNA	Gesamt
Ambulant	5832 (34%)	221 (8%)	6053 (30%)
Stationär	11542 (66%)	2467 (92%)	14009 (70%)
alle	17374	2688	20062

20062/20299 Datensätze

In der Tabelle 5 in der Geschlechterverteilung gibt es zwischen ambulanten und stationären Untersuchungen keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,5508$; Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 5: Geschlechtsunterschiede der EUS-FNA ambulant und stationär

	Männlich	Weiblich	Gesamt
Ambulant	130 (8%)	91 (8%)	221
Stationär	1400 (92%)	1067 (92%)	2467
alle	1530	1158	2688

2688/2723 Datensätze

In Tabelle 6 wird das Alter der Patienten bei stationärer und ambulanter Durchführung der endosonographischen Feinnadelpunktion verglichen. Der Mittelwert liegt bei stationär untersuchten Patienten (66 Jahre) drei Jahre über dem der ambulant untersuchten Patienten (63 Jahre). Ebenfalls liegt der Median der stationären Untersuchungen (69 Jahre) zwei Jahre über den ambulanten Untersuchungen (66 Jahre). Stationär untersuchte Patienten sind signifikant älter als ambulant untersuchte Patienten ($p = 0,001$; Wilcoxon-Test).

Tabelle 6: Alter EUS-FNA-Patienten: ambulant vs. stationär

	Ambulant	Stationär
Mittelwert +/- SD	63 Jahre +/- 14 Jahre	66 Jahre +/- 12 Jahre
Median	66 Jahre	69 Jahre
Altersspanne	21-89 Jahre	17-91 Jahre

2688/2724 Datensätzen

Der Altersmittelwert bei stationär untersuchten Patienten liegt bei Männern (66 Jahre) ein Jahr unter dem der Frauen (67 Jahre). Weibliche Patienten sind signifikant älter als männliche Patienten ($p = 0,009353$; Wilcoxon-Test).

Der Altersmittelwert der ambulant feinnadelpunktierten Patienten liegt bei Männern (64 Jahre) drei Jahre über dem der Frauen (61 Jahre). Der Unterschied zwischen den Geschlechtern ist hier nicht signifikant ($p = 0,4652$; Wilcoxon-Test).

3.1.4. Ambulante versus stationäre Durchführung aller Endosonographien

Die diagnostische Endosonographie wird häufiger stationär (66%) als ambulant (34%) durchgeführt (siehe Tabelle 7).

Frauen werden signifikant häufiger als Männer ambulant diagnostisch endosonographiert ($p = 0,001$; Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 7: Geschlecht bei Endosonographien ohne FNA: Ambulant vs. stationär

	Männlich	Weiblich	Gesamt
Ambulant	2696 (30%)	3136 (37%)	5832
Stationär	6176 (70%)	5366 (63%)	11542
alle	8872	8502	17374

17374/20299 Datensätze

Tabelle 8 zeigt den Altersvergleich zwischen stationären und ambulanten endosonographischen Untersuchungen ohne Feinnadelpunktion. Wie auch bei der EUS-FNA sind die Patienten bei ambulanter Untersuchung jünger als bei stationärer Untersuchung.

Die Patienten mit stationär durchgeführter diagnostischer Endosonographie sind durchschnittlich älter, wenn zusätzlich eine Feinnadelintervention erfolgte (64 Jahre

ohne vs. 66 Jahre mit EUS-FNA (siehe Tabellen 5 und 7). Dieser Altersunterschied ist für stationäre Patienten signifikant ($p < 0,001$; Chi-Quadrat-Test).

Der Altersunterschied bei Patienten mit zusätzlicher Feinnadelpunktion ist ambulant ebenfalls nachweisbar (61 Jahre ohne vs. 63 Jahre mit EUS-FNA, siehe Tabellen 5 und 7), erreicht aber nicht Signifikanzniveau ($p = 0,7677$; Wilcoxon-Test).

Tabelle 8: Alter bei Endosonographien ohne FNA: ambulant vs. stationär

	Ambulant	Stationär
Mittelwert +/- SD	61 Jahre +/- 13 Jahre	63 Jahre +/- 15 Jahre
Median	62 Jahre	66 Jahre
Altersspanne	15-99 Jahre	8-99 Jahre

20062/20299 Datensätze

Der Altersmittelwert der stationär endosonographierten Patienten liegt bei männlichen Patienten (62 Jahre) drei Jahre unter dem der weiblichen Patienten (65 Jahre). Weibliche Patienten sind signifikant älter als männliche Patienten ($p < 0,001$; Wilcoxon-Test).

Der Altersmittelwert der ambulant untersuchten Männer (61 Jahre) liegt ein Jahr über dem der Frauen (60 Jahre). Ambulant untersuchte Männer sind nicht signifikant älter als Frauen ($p = 0,9906$; Wilcoxon-Test).

3.2. Indikation

3.2.1. Indikation zur Endosonographie

Sowohl diagnostisch als auch therapeutisch findet die Endosonographie an vielen Lokalisationen Verwendung. Die häufigste Indikation zur Endosonographie stellt mit 51% (10237/20299 Patienten) die „pankreato-biliäre Fragestellung“ dar. Von dieser Fragestellung sind signifikant mehr weibliche (52%) als männliche (48%) Patienten betroffen ($p = 0,001$; Chi-Quadrat-Test). Bei den subepithelialen Läsionen ist das Geschlechterverhältnis ausgeglichen, während für andere aufgeführte Indikationen stets das männliche Geschlecht überwiegt.

Zweithäufigste Indikation ist das „Tumorstaging“ (17%), welches sich aus „Primärstaging“, „nach neoadjuvanter Therapie“, „Nachsorge“ und „Andere“ zusammensetzt.

Die Feinnadelpunktion ist mit einem Anteil von 14% an allen Endosonographien die vierthäufigste Indikation und gleichzeitig die häufigste Intervention. Therapeutische Interventionen (3%) kommen deutlich seltener vor.

Tabelle 9: Indikationen zur Endosonographie (gesamte endosonographische Datenbank)

Indikation	Patienten mit dieser Indikation	Anteil an allen EUS	Geschlechterverteilung für die jeweilige Indikation (absolute Häufigkeit)	
			Männlich	Weiblich
Pankreato-biliäre Fragestellung	10237	51%	48% (4864)	52% (5373)
Subepitheliale Tumore/Wandprozesse	3138	16%	50% (1567)	50% (1571)
Tumorstaging	2977	15%	61% (1830)	39% (1147)
EUS-FNA	2724	14%	57% (1551)	43% (1173)
EUS-Therapie	583	3%	62% (360)	38% (223)

19659/20299 Datensätze

3.2.2. Indikation zur endosonographischen Feinnadelpunktion

Die Häufigkeit der Indikationsstellung zur Durchführung einer endosonographischen Feinnadelpunktion unterscheidet sich von der Häufigkeit der Indikationsstellung zur Endosonographie ohne Intervention. Die EUS-FNA dient in erster Linie der Abklärung unklarer Raumforderungen, der Diagnosesicherung oder der weiteren Klärung bei unklarer Lymphadenopathie. Das Tumorstaging spielt bei den Punktionen eine kleinere Rolle (7%, 153 Interventionen), während dem Staging bei diagnostischen Endosonographien mit 15% (2977 Einsätze) eine größere Bedeutung zukommt (siehe Tabelle 9).

Bei den Indikationen „unklare Lymphadenopathie“ und „Staging“ werden insgesamt signifikant mehr Männer als Frauen ($p = 0,001$; Chi-Quadrat-Test) endosonographisch feinnadelpunktiert. In den Untergruppen „Diagnosesicherung“ ($p = 0,108$; Chi-Quadrat-Test) und „Andere“ ($p = 0,5646$; Chi-Quadrat-Test) wird für die häufigere Untersuchung von Männern das Signifikanzniveau nicht erreicht.

Tabelle 10: Geschlechterbezogene Indikationsverteilung der EUS-FNA

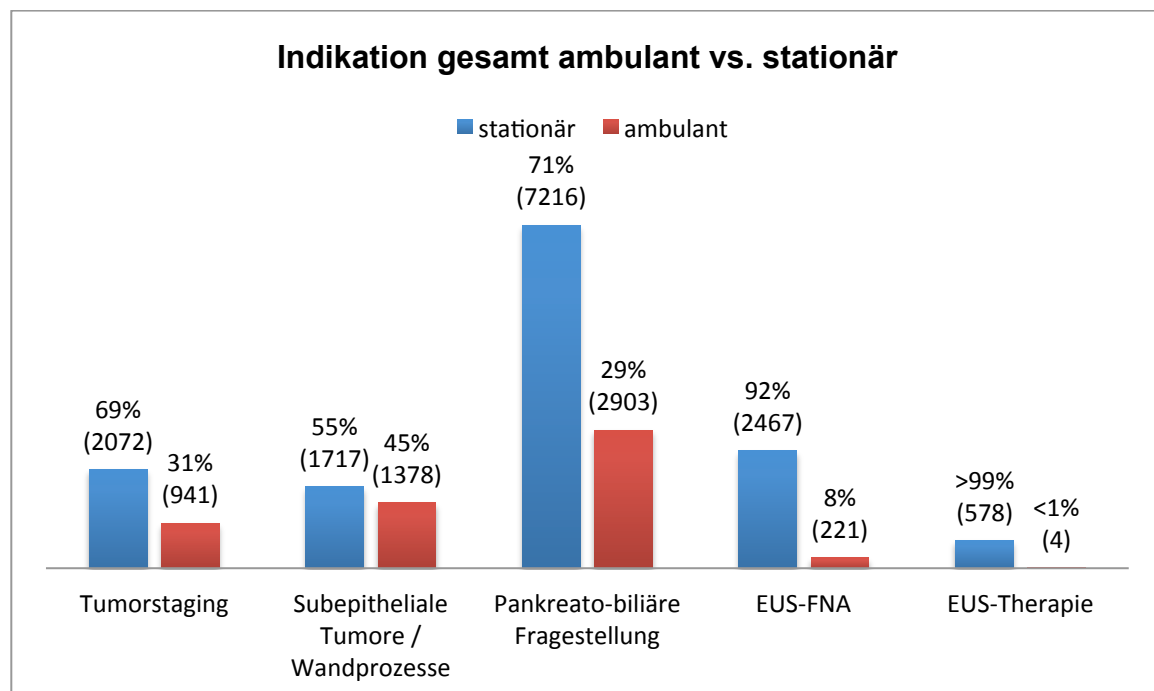
	Gesamt		Geschlechterverhältnis		Signifikanz
			Männlich	Weiblich	
unklare Raumforderung	684	34%	51% (352)	49% (332)	$p=0,001$
Diagnosesicherung	678	33%	54% (363)	46% (315)	$p=0,108$
unklare Lymphadenopathie	447	22%	61% (274)	39% (173)	$p=0,0418$
Staging	153	7%	70% (107)	30% (46)	$p=0,0008$
Andere	79	4%	61% (48)	39% (31)	$p=0,5646$
Gesamt	2041	100%	56% (1144)	44% (897)	$p=1$

2041/2724 Datensätze

3.2.3. Indikationsverteilung zur Endosonographie: Stationär oder ambulant?

Abbildung 3 zeigt die Verteilung zwischen ambulanten und stationären Untersuchungen für verschiedene Indikationen. 71% der pankreato-biliären Fragestellungen und 55% der „subepithelialen Tumore/Wandprozesse“ werden in stationärem Rahmen untersucht. EUS-FNA erfolgen zu 92% stationär. Therapeutische Interventionen finden nahezu ausschließlich stationär statt. Bei allen Indikationen wurde die Endosonographie signifikant häufiger im stationären als im ambulanten Setting durchgeführt (Subepitheliale Tumore/Wandprozesse: $p \leq 0.00001$, Pankreato-biliäre Fragestellung: $p = 0.0079$, EUS-FNA: $p = <0.00001$, EUS-Therapie: $p = <0.00001$, Tumorstaging: $p = 0.011964$; Chi-Quadrat-Test).

Abbildung 3: Indikationen zur Endosonographie in der gesamten endosonographischen Datenbank in Abhängigkeit zur Nachsorge



19497 / 20299 Datensätzen

3.2.4. Lokalisation der Endosonographie mit und ohne Feinnadelpunktion

Im Weiteren folgt eine Differenzierung nach dem Ort der Punktion. Lymphknoten im Mediastinum und solide Pankreasläsionen sind sowohl bei Frauen als auch bei Männern die am häufigsten punktierten Strukturen. Zystische Pankreastumore werden häufiger bei Frauen punktiert. Alle anderen Indikationen zur Punktion werden häufiger bei Männern gestellt.

Tabelle 11: Häufigkeits- und Geschlechterverteilung der feinnadelpunktierten Läsionen in Abhängigkeit von der Lokalisation

	Patienten mit dieser Indikation	Anteil an allen EUS-FNA	Geschlechterverhältnis für die jeweilige Indikation (absolute Häufigkeit)	
			Männlich	Weiblich
Pankreas-solide	711	26%	56% (395)	44% (316)
Lymphknoten Mediastinum	693	25%	67% (461)	33% (232)
Pankreas-zystisch	375	14%	45% (169)	55% (206)
Lymphknoten Abdomen/ Retroperitoneum	365	13%	54% (197)	46% (168)
Wandprozess	194	7%	53% (103)	47% (91)
Linke Nebenniere	102	4%	60% (61)	40% (41)
Mediastinaltumor	80	3%	68% (54)	32% (26)
Leber	54	2%	52% (28)	48% (26)
Lymphknoten perirektal	12	1%	75% (9)	25% (3)
Mediastinum	2	0%	100% (2)	0% (0)
andere	136	5%	53% (72)	47% (64)

2724/2724 Datensätze

Vergleicht man die untersuchten Lokalisationen beim Tumorstaging in der gesamten endosonographischen Datenbank mit der Verteilung bei feinnadelpunktierten Patienten, ergibt sich ein unterschiedliches Spektrum. Während mittels EUS-FNA hauptsächlich das Pankreas und Lymphknoten untersucht werden, werden bei endosonographischem Staging ohne FNA überwiegend Rektum (27%), Magen (25%) und Oesophagus (14%) untersucht. 13% aller Untersuchungen betreffen das Pankreas. Signifikant mehr männliche als weibliche Tumorpatienten wurden endosonographisch an Oesophagus ($p < 0.00001$), Magencardia ($p = 0,00001$), Rektum ($p = 0,00001$), Magen ($p = 0,006$) und Lunge/Mediastinum ($p = 0,00001$; Chi-Quadrat-Test) untersucht.

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der diagnostisch-endosonographisch untersuchten Lokalisationen beim Tumorstaging (alle EUS-Untersuchungen)

	Gesamt		Geschlechterverhältnis		Signifikanz
			Männlich	Weiblich	
Rektum	1000	27%	62% (617)	38% (383)	$p=0.00001$
Magen	933	26%	56% (527)	44% (406)	$p=0.006$
Oesophagus	534	14%	83% (445)	17% (89)	$p<0.00001$
Pankreas	501	13%	55% (278)	45% (223)	$p=0.1132$
Lunge/Mediastinum	163	4%	69% (113)	31% (50)	$p<0.00001$
Magencardia	138	4%	78% (108)	22% (30)	$p<0.00001$
Papilla vateri	79	2%	51% (40)	49% (39)	$p=0.9103$
Gallengang	38	1%	45% (17)	55% (21)	$p=0.4189$
Kolon	11	0,3%	64% (7)	36% (4)	$p=0.5519$
Lunge	4	0,11%	50% (2)	50% (2)	$p=1$
andere	317	9%	42% (132)	58% (185)	$p=0.0003$

3718/20299 Datensätzen

In der folgenden Tabelle wird ein Überblick über die Neuerkrankungen an verschiedenen Tumoren im Jahr 2012 tabellarisch dargestellt. 2015 wurde diese Statistik in „Krebs in Deutschland 2011/2012“ vom Robert Koch-Institut (RKI) in

Zusammenarbeit mit der GEKID (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.) herausgegeben (24).

Tabelle 13: Lokalisation von Tumor-Neuerkrankungen 2011/2012, herausgegeben von RKI und GEKID (24)

	Gesamt		Geschlechterverteilung	
			Männlich	Weiblich
Darm (Kolon + Rektum)	62230	39%	54% (33740)	46% (28490)
Lunge	52520	33%	66% (34490)	34% (18030)
Pankreas	16730	11%	49% (8250)	51% (8480)
Magen	15640	10%	59% (9180)	41% (6460)
Oesophagus	6540	4%	77% (5030)	23% (1510)
Gallenwege/Gallenblase	4950	3%	44% (2170)	56% (2780)

158610/477950 (Datensätze)

3.3. EUS-FNA und Nadeldurchmesser

Für die endosonographische Feinnadelpunktion werden Punktionsnadeln mit unterschiedlichem Durchmesser verwendet. Für die verschiedenen Nadelgrößen werden die Unterschiede in Punktionshäufigkeit, Punktionsort, Ausbeute und Verwendbarkeit des gewonnenen Materials analysiert.

3.3.1. Nadeldurchmesser und Punktionshäufigkeit

Tabelle 14 zeigt die anteilige Verwendung der vier verschiedenen Nadeldurchmesser und -typen zur endosonographischen Feinnadelpunktion.

Am häufigsten wird eine Nadel mit einem Durchmesser von 22G verwendet.

Tabelle 14: Anzahl der verwendeten Nadeldurchmesser

Nadeldurchmesser	Anzahl	Prozent
22G	1699	65%
19G	747	29%
25G	121	5%
19G-TruCut	27	1%

2594/20299 Datensätze

Die Anzahl der Punktionen bei EUS-FNA Untersuchungen variiert, wie in Tabelle 15 gezeigt wird. Eine einmalige Punktion ist die Ausnahme.

Tabelle 15: Anzahl der Punktionsvorgänge

Punktionen	Anzahl	
> 4 Mal	1082	42%
2-4 Mal	1054	41%
1 Mal	455	17%

2591/20299 Datensätze

In Tabelle 16 wird gezeigt, wie häufig mit dem jeweiligen Nadeldurchmesser punktiert wurde, um das gewünschte Material zu erhalten. Eine einmalige Punktion war signifikant häufiger mit der 19G- und 19G TruCut-Nadel ausreichend. Gleichzeitig war für 19G aber auch der Anteil der Patienten, bei denen mehr als vier Punktionen erforderlich waren, signifikant am höchsten ($p = 0,001$; Chi-Quadrat-Test). Es zeigt sich, dass mit den Nadeldurchmessern 22G und 25G überwiegend zwei bis vier Mal punktiert wird ($p = 0,001$; Chi-Quadrat Test).

Tabelle 16: Häufigkeit der Punktionsvorgänge im Hinblick auf die Nadelgröße

Nadelgröße	1 Mal punktiert		2-4 Mal punktiert		>4 Mal punktiert		Gesamt
19G	182	25%	204	28%	350	47%	736
22G	239	14%	769	46%	680	40%	1688
25G	18	16%	53	45%	46	39%	117
19G-TruCut	6	23%	19	73%	1	4%	26

2567/20299 Datensätze

3.3.2. Nadeldurchmesser und Punktionsort

Die anschließende Tabelle 17 verdeutlicht, welche Nadelgrößen an den jeweiligen Punktionsorten verwendet werden. Die 22G-Nadel wird am häufigsten verwendet, sowohl insgesamt als auch an jeder einzelnen aufgeführten Lokalisation. Die am zweithäufigsten verwendete 19G-Nadel wird mit 46% relativ am häufigsten für Wandprozesse verwendet. Die 19G TruCut-Nadeln kommen selten zum Einsatz. Sie werden mit einem Anteil von 5% am häufigsten für Wandprozesse verwendet.

Tabelle 17: EUS-FNA an verschiedenen Punktionsorten: Verwendung der verschiedenen Nadeldurchmesser absolut, relativ [%] für die jeweilige Lokalisation und gesamt

Punktionsort	19G		22G		25G		19G-TruCut		Gesamt
	Absolut	Relativ [%]	Absolut	Relativ [%]	Absolut	Relativ [%]	Absolut	Relativ [%]	
Pankreas-solide	172	27%	440	68%	26	4%	6	1%	644
Lymphknoten mediastinal	129	21%	461	76%	15	2%	3	1%	608
Pankreas-zystisch	124	38%	187	58%	13	4%	1	0%	325
Lymphknoten Abdomen/ Retroperitoneum	102	32%	196	63%	15	5%	0	0%	313
Wandprozess	79	46%	81	47%	4	2%	8	5%	172
Linke Nebenniere	39	44%	47	53%	2	2%	0	0%	88
Mediastinaltumor	20	28%	47	65%	3	4%	2	3%	72

2222 / 2724 Datensätze

Auf die Differenzierung für weitere Lokalisationen wird aufgrund von insgesamt geringen Fallzahlen verzichtet (Punktionen der Leber (50), der perirektalen Lymphknoten (11) und des Mediastinums (2)).

3.3.3. Erfolg der Zytologie-Gewinnung: Abhängigkeit von Nadeldurchmesser und Punktionsvorgang

In 95% der endosonographischen Punktionen (2447/2585 Datensätzen) konnte Material für die Zytologie gewonnen werden, in 5% der Fälle (138/2585 Datensätze) war dies nicht möglich.

Die 25G-Nadel zeigte mit 99% die höchste Erfolgsquote zur Gewinnung von zytologischem Material. Mit dem Nadeldurchmesser 22G ließ sich in 97% Material gewinnen. Mit der 22G- und der 25G-Nadel wird signifikant ($p < 0,001$; Chi-Quadrat-Test) häufiger zytologisches Material gewonnen als mit der 19G-Nadel. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der 22G- und der 25G-Nadel ($p = 0,221$; Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 18: EUS-FNA: Erfolg einer zytologischen Materialgewinnung in Abhängigkeit vom Nadeldurchmesser

Nadeldurchmesser	Material für Zytologie				Gesamt
	ja		nein		
19G	668	90%	72	10%	740
22G	1627	97%	45	3%	1672
25G	117	99%	1	1%	118
19G TruCut	16	62%	10	38%	26
Gesamt	2428	95%	128	5%	2556

2556/2594 Datensätze

In der nachfolgenden Tabelle 19 wird dargestellt, wie häufig mit dem jeweiligen Nadeldurchmesser punktiert wurde, um zytologisches Material erfolgreich zu gewinnen. Mit dem Nadeldurchmesser 19G wurde überwiegend häufiger als vier Mal punktiert, wohingegen die Zahl der Punktionsvorgänge beim Nadeldurchmesser 22G zwischen zwei bis vier Mal und über vier Mal relativ ausgewogen ist. Die Häufigkeit der Nadelpassagen für eine erfolgreiche Materialgewinnung bei „2-4 Mal punktiert“ und „>4 Mal punktiert“ sind ebenfalls vom Nadeldurchmesser abhängig. Mit der 22G-Nadel wurde signifikant häufiger „2-4 Mal punktiert“ als mit der 19G-Nadel ($p = < 0,001$; Chi-Quadrat-Test).

Aufgrund der geringen Fallzahlen wird bei der 19G TruCut-Nadel das Signifikanzniveau nicht erreicht.

Tabelle 19: EUS-FNA: Häufigkeit der Punktionsvorgänge in Abhängigkeit vom Nadeldurchmesser bei erfolgreicher Materialgewinnung für zytologisches Material

Nadeldurchmesser	1 Mal punktiert		2-4 Mal punktiert		>4 Mal punktiert		Gesamt
19G	142	21%	181	27%	341	52%	664
22G	229	14%	744	46%	648	40%	1621
25G	17	15%	53	46%	45	39%	115
19G TruCut	1	6%	14	88%	1	6%	16
Gesamt	389	16%	992	41%	1035	43%	2416

2416/20299 Datensätze

Von den 2585 Patienten konnte in 95% der Untersuchungen (2447 Patienten) nach Einschätzung des Untersuchers ausreichend Material für eine zytologische oder histologische Auswertung gewonnen werden. Von diesen 2447 Fällen erachtete der Pathologe in 2004 (82%) Fällen die Proben als repräsentatives Material. In 179 Fällen (7%) konnte der Pathologe keine Diagnose aus dem gewonnenen Material stellen. In 11% (264) der Fälle fehlen in der Datenbank die Angaben zur Beurteilung des Pathologen durch den Untersucher.

3.3.4. Erfolg der Histologie-Gewinnung: Abhängigkeit von Nadeldurchmesser und Punktionsvorgang

Von 2563 Punktationen konnte in 61% (1570) der Untersuchungen Material für die Histologie gewonnen werden, bei 39% (993) war kein histologisches Material verfügbar (Tabelle 20). Die Erfolgsrate für die Gewinnung von zytologischem Material ist mit 95% signifikant höher.

In 2536 Fällen wurden Angaben zum Nadeldurchmesser und zum Punktionserfolg gemacht. Die großen Nadeldurchmesser 19G und 19G TruCut erzielen signifikant häufiger histologisches Probenmaterial als die dünneren 25G- und 22G- Nadeln ($p = 0,001$; Chi-Quadrat-Test). Es zeigt sich jedoch kein Unterschied in der Probengewinnung innerhalb der Gruppen der großen Nadeldurchmessern (19G vs.

19G TruCut, $p = 0,157$; Chi-Quadrat-Test) und der kleinen Nadelgrößen (25G vs. 22G Nadel, $p = 0,627$; Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 20: EUS-FNA: Erfolg einer histologischen Materialgewinnung in Abhängigkeit vom Nadeldurchmesser

Nadeldurchmesser	Material für Histologie				Gesamt
	Ja		Nein		
19G	591	81%	141	19%	732
22G	883	53%	778	47%	1661
25G	60	51%	58	49%	118
19G TruCut	23	92%	2	8%	25
Gesamt	1557	61%	979	39%	2536

2536/20299 Datensätze

In der nachfolgenden Tabelle 21 wird dargestellt, wie häufig mit dem jeweiligen Nadeldurchmesser punktiert wurde, um histologisches Material zu gewinnen. Hier fällt signifikant auf, dass mit der 19G-Nadel im Vergleich zu anderen Nadelgrößen bei über 50% der Punktionen häufiger als vier Mal punktiert wurde, um Material für die histologische Beurteilung zu gewinnen ($p = 0,00001$; Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 21: EUS-FNA mit erfolgreicher Materialgewinnung für histologisches Material: Häufigkeit der Punktionsvorgänge in Abhängigkeit vom Nadeldurchmesser

Nadeldurchmesser	1 Mal punktiert		2-4 Mal punktiert		>4 Mal punktiert		Gesamt
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
19G	123	21%	172	29%	295	50%	590
22G	75	9%	566	64%	238	27%	879
25G	10	17%	31	53%	18	30%	59
19G TruCut	6	26%	16	70%	1	6%	23
Gesamt	214	14%	785	51%	552	35%	1551

1551/20299 Datensätze

Von 2563 Punktionen konnte in 61% (1570/2536) Material für die histologische Auswertung gewonnen werden. Von diesen 1570 Proben erachtete der Pathologe in 83% (1298/1570) der Fälle das Gewebematerial als repräsentativ. In 4% (70/1570) der Fälle konnte der Pathologe keine Diagnosen aus dem gewonnenen Material erheben. In 13% (202/1570) der Fälle erfolgten keine Angaben zur Beurteilung des Pathologen.

3.3.5. Bewertung des gewonnenen Materials: Aussage des Pathologen und klinische Diagnose

In der folgenden Tabelle wird beschrieben, wie viele Nadelpassagen erfolgten und ob das gewonnene Material für den Pathologen für eine Aussage zur Dignität adäquat war. In 11% (2310/20299) der dokumentierten Untersuchungen wurde bei EUS-Feinnadelpunktionen eine Angabe zu den Nadelpassagen gemacht und eine pathologische Bewertung aufgezeichnet. In 18% dieser Fälle (413/2310) wurde, basierend auf der Entscheidung des Untersuchers, nach einer Punktion die Materialgewinnung abgeschlossen. In 82% der Untersuchungen (1897/2310) wurde mehrfach punktiert. Je mehr Punktionen erfolgten, desto höher war die Wahrscheinlichkeit, dass das gewonnene Material aussagekräftig ist.

Die Erfolgsrate zur Gewinnung von repräsentativem Material steigt signifikant, wenn häufiger als einmal punktiert wird ($p \leq 0,001$; Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 22: EUS-FNA: Korrelation zwischen Anzahl der Punktionsvorgänge und Aussage des Pathologen

Anzahl der Nadelpassagen	Repräsentatives Material (laut Pathologe)		Gesamt
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	
1 Mal	358 (87%)	55 (13%)	413
2-4Mal	801 (90%)	90 (10%)	891
<4 Mal	952 (95%)	54 (5%)	1006

2310/20299 Datensätzen

Von 2316 Gewebeproben, die durch die EUS-FNA gewonnen wurden, erhielt der Pathologe in 91% (2116/2316) der Fälle aussagekräftige und adäquate Proben. In 9% (200/2316) der Fälle waren die Proben nicht repräsentativ.

Bei 2156 gewonnenen Proben wurden folgende Spezifikationen des Pathologen erfasst: 53% (1138/2156) benigne, 39% (848/2156) maligne, 5% (109/2156) suspekt und 3% (61/2156) atypisch. In der Rubrik „Diagnose bei EUS-FNA“ wird die endgültige Diagnose von 2320 Interventionen angegeben und in „neoplastisch“ (45%, (1040/2320)), „nicht neoplastisch“ (43%, (1006/2320)) und „unklare Diagnose“ (12%, (274/2320)) unterteilt.

Betrachtet man lediglich die 2019 Patienten, bei denen sowohl die pathologische als auch die klinische Bewertung klar den Kategorien neoplastisch bzw. nicht neoplastisch zugeordnet werden kann, zeigt sich eine Sensitivität des Pathologen von 87% und eine Spezifität von 100% für die Erfassung von neoplastischen Ereignissen. Der positiv prädiktive Wert beträgt 100%, der negativ prädiktive Wert 88%.

Auf Basis des im Rahmen der Endosonographie gewonnenen Materials beträgt die „accuracy“ der pathologischen Bewertung für Patienten mit bekanntem klinischem Verlauf 93%, wenn man die Fälle berücksichtigt, in denen Pathologe und Kliniker zu einer endgültigen Bewertung gekommen sind.

Tabelle 23: Bewertung von Punktaten durch den Pathologen im Vergleich zur endgültigen klinischen Diagnose

	Klinische Diagnose		
	neoplastisch	nicht neoplastisch	unklar
Pathologe: Maligne	798	2	2
Pathologe: Benigne	119	880	64
Pathologe: Sonstiges	57	19	78

2019/20299 Datensätzen

3.4. Komplikationen bei EUS-FNA

3.4.1. Art der Komplikation bei EUS-FNA

Es wurden 55 Fälle mit Komplikationen im Rahmen einer endosonographischen Feinnadelpunktion dokumentiert, entsprechend 2% von 2724 Endosonographien mit Feinnadelpunktion. Am häufigsten traten Blutungen auf (44 Fälle, 80 % aller Komplikationen). Auch postinterventionelle Schmerzen (6 Fälle, 11 %) wurden mehrfach angegeben. Schmerzen wurden bei Punktionen solider Pankreasläsionen und abdomineller Lymphknoten beobachtet. Alle weiteren Komplikationen (je 2%) traten nur jeweils bei einem Patienten auf. Die septische Komplikation wurde nach Punktion einer zystischen Pankreasläsion beobachtet. Eine akute Pankreatitis wurde nach der Punktion einer zystischen Pankreasveränderung dokumentiert. Sonstige Komplikationen traten bei fünf Patienten auf (9%). Die Kategorie „Sonstiges“ beinhaltet Komplikationen wie versehentliche Trachea-Intubation und einen Blutdruckabfall unter 50 mmHg.

Tabelle 24: Komplikationen durch die Untersuchung bei EUS-FNA

Komplikation (EUS-FNA)	Häufigkeit der Komplikation
Blutung	44 (1,62%)
Schmerzsyndrom	6 (0,22%)
Septische Komplikation	1 (0,04%)
Aspiration	1 (0,04%)
Akute Pankreatitis/Pankreatitisschub	1 (0,04%)
Peritonitis	0 (0,00%)
Sonstiges	2 (0,07%)

55/2724 Datensätze

Tabelle 28 zeigt den Zusammenhang der Komplikation „Blutung“ mit der Lokalisation der punktierten Läsion. Bei 44 Fällen kamen Blutungskomplikationen vor. Die häufigsten Blutungen traten bei der Punktion der Leber (6%) sowie bei der Punktion von soliden (2%) oder zystischen (2%) Pankreasläsionen auf.

Für die meisten Punktionslokalisationen liegt die Wahrscheinlichkeit einer Blutung bei 1 bis 2%. Abweichend trat die Komplikation „Blutung“ bei Punktionen der Leber in 6% der Patienten auf.

Tabelle 25: Häufigkeit der Punktionen an den verschiedenen Lokalisationen und relative Häufigkeit der Komplikation „Blutung“

Lokalisation	Anzahl der EUS-FNA	Absolute Häufigkeit einer Blutung (relative Häufigkeit)
Pankreas-solide	711	15 (2%)
Pankreas-zystisch	375	8 (2%)
Lymphkn. Mediast.	693	7 (1%)
Leber	54	3 (6%)
Wandprozess	194	3 (2%)
Lymphkn. Abdomen	365	3 (1%)
Linke Nebenniere	102	1 (1%)
andere	136	4 (3%)

2630/2724 Datensätze

3.4.2. Einflussfaktoren der Komplikationen bei EUS-FNA: Geschlecht, ambulant vs. stationär, Lokalisation

Komplikationen der endosonographischen Feinnadelpunktion traten bei Männern und Frauen je bei 34 Patienten auf. Bei 2724 Interventionen ergibt sich mit 68 Fällen eine Komplikationsrate von 2,5%. Die bei geringerer absoluter Punktionszahl höhere Komplikationsquote bei Frauen ist nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,25396$; Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 26: Komplikationen der EUS-FNA in Abhängigkeit vom Geschlecht

Geschlecht	Häufigkeit d. Komplikation	Gesamte Punktionen
Männlich	34 (2% von 1551)	1551 (57% von 2724)
Weiblich	34 (3% von 1173)	1173 (43% von 2724)

68/2724 Datensätze

Tabelle 25 zeigt, dass Komplikationen nicht signifikant häufiger bei stationären Eingriffen auftraten als ambulant. Bei 68 Patienten wurde eine Komplikation dokumentiert mit Angabe, ob die Intervention stationär oder ambulant stattgefunden hat. Wie oben aufgeführt wurden 8% (221) der Patienten ambulant und 92% (2467) stationär untersucht. Von den ambulant feinnadelpunktierten Patienten kam es bei fünf (2,26%) Patienten zu Komplikationen, bei den stationär untersuchten bei 63 (2,55%) Patienten. Der Unterschied erweist sich als nicht signifikant ($p = 0,0665$; Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 27: Häufigkeit der Komplikationen bei EUS-FNA, Vergleich zwischen ambulant und stationär untersuchten Patienten

Ort	EUS-FNA	Komplikationen Anzahl (relative Häufigkeit im jeweiligen Untersuchungssetting)
ambulant	221	5 (2,26%)
stationär	2467	63 (2,55%)

2688/2724 Datensätzen

Die häufigsten Komplikationen entwickelten sich bei Punktionen der Leber (5,6%), zystischer Pankreasläsionen (3,5%), solider Pankreasläsionen (2,5%) und bei Punktionen mediastinaler Lymphknoten oder Mediastinaltumoren (2,5%). Bei zwölf Punktionen perirektaler Lymphknoten kam es zu keiner Komplikation. Bei den anderen nicht weiter spezifizierten Lokalisationen liegt die Komplikationsrate bei 4%.

Tabelle 28: Punktierte Lokalisationen und die relative Häufigkeit der Komplikationen

Lokalisation	Häufigkeit der EUS-FNA	Häufigkeit Komplikation
Pankreas-solide	711	2,5% (18)
Lymphkn. Mediast.	693	2,5% (17)
Pankreas-zystisch	375	3,5% (13)
Lymphkn. Abdomen/Ret.	365	1,6% (6)
Wandprozess	194	1,5% (3)
Leber	54	5,6% (3)
Mediastinaltumor	80	2,5% (2)
Linke Nebenniere	102	1% (1)
Andere	136	4% (5)

2712/2724 Datensätzen

3.4.3. Einflussfaktoren der Komplikationen bei EUS-FNA: Nadeldurchmesser und Punktionshäufigkeit

Tabelle 29 zeigt den Zusammenhang des Auftretens einer Komplikation mit dem Durchmesser der verwendeten Punktionsnadel. In 55 komplikationsbehafteten Fällen wurde eine Angabe zum verwendeten Nadeldurchmesser gemacht. Bei Verwendung von 22G-, 19G- und 25G-Nadeln zeigte sich eine Komplikationsrate von jeweils 2%. Bei 19G TruCut-Nadeln lag die Komplikationsrate bei 7%. Der Unterschied ist bei geringer Fallzahl ohne statistische Signifikanz. Ein Nadeldurchmesser größer als 25G führt nicht signifikant (22G $p = 1,000$ und 19G $p = 1,000$; Chi-Quadrat-Test) zu vermehrten Komplikationen.

Tabelle 29: Häufigkeit der Verwendung der verschiedenen Nadeldurchmesser, und relative Häufigkeit der Komplikation

Nadeldurchmesser	Absolute Häufigkeit der Verwendung (relativer Anteil an allen EUS-FNA)	Absolute Häufigkeit der Komplikation (relative Häufigkeit der Komplikation bezogen auf den Nadeldurchmesser)
22G	1699 (65%)	37 (2%)
19G	747 (29%)	14 (2%)
19G-TruCut	27 (1%)	2 (7%)
25G	121 (5%)	2 (2%)

2594/2724 Datensätze

Bei 56 registrierten Komplikationen wurde eine Angabe zur Punktionshäufigkeit gemacht. Am häufigsten wurden Komplikationen in der Gruppe „2-4 Mal punktiert“ registriert. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,076$; Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 30: Punktionsanzahl und relative Häufigkeit der Komplikation

Punktionsanzahl	Absolute Häufigkeit der Punktionsanzahl (relativer Anteil an allen EUS-FNA)	Absolute Häufigkeit der Komplikationen (relativer Anteil an der Punktionsanzahl)
1 Mal	455 (17%)	7 (2%)
2-4 Mal	1053 (41%)	31 (3%)
>4 Mal	1082 (42%)	18 (2%)

56/2590 Datensätzen

3.4.4. Komplikationen bei EUS Patienten ohne Feinnadelpunktion

In der gesamten endosonographischen Datenbank unter Ausschluss der FNA-Patienten werden 78 Komplikationen in Zusammenhang mit der Untersuchung angegeben entsprechend 0,44%. Die häufigsten Komplikationen stellen in diesem Kollektiv Perforationen (0,12%), Blutungen (0,09%) und das Schmerzsyndrom (0,06%) dar. Im Vergleich zur Gesamtgruppe der endosonographierten Patienten fällt auf, dass die Komplikation „Perforation“ bei endosonographisch feinnadelpunktierten Patienten nicht registriert wurde.

Tabelle 31: Komplikationen im Rahmen einer endosonographischen Untersuchung (alle Endosonographien)

Komplikation	Häufigkeit der Komplikation (Anteil an allen Endosonographien)
Perforation	21 (0,12%)
Blutung	15 (0,09%)
Schmerzsyndrom	11 (0,06%)
Peritonitis	3 (0,02%)
Aspiration	2 (0,01%)
Akute Pankreatitis/Pankreatitisschub	2 (0,01%)
Septische Komplikation	1 (0,006%)
Sonstiges	23 (0,13%)

79/17575 Datensätze

Die Kategorie „Sonstige“ beinhaltet Komplikationen, wie zum Beispiel Entzündungen, Hypotonie, Zysten, allergische Reaktionen, Bronchospasmus und andere.

In der endosonographischen Gesamt-Datenbank wurden 119 Patienten mit Komplikationen registriert, entsprechend 0,7% aller Endosonographien. Bei Frauen wurden mit 67 (0,78% von insgesamt 8599 untersuchten Frauen) Fällen mehr Komplikationen aufgezeichnet als bei Männern mit 52 (0,58% von insgesamt 8976

untersuchten Männern) Fällen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0.09774$; Chi-Quadrat-Test).

Insgesamt wurde in 117 Fällen eine Angabe zur Nachsorgemodalität gemacht (ambulant vs. stationär). In 14 (0,24% von 5832) ambulanten Untersuchungen resultierten Komplikationen, bei stationären Untersuchungen in 103 (0,89% von 11542) Fällen.

Der Unterschied zwischen einer ambulanten und stationären Untersuchung hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen ($p = 0,001$; Chi-Quadrat-Test) ist signifikant.

Tabelle 32: Häufigkeit von Komplikationen bei EUS allgemein: Vergleich zwischen ambulant und stationär untersuchten Patienten

Ort	Gesamte endosonographische Eingriffe	Komplikationen Anzahl
ambulant	5832	14 (0,24%)
stationär	11542	103 (0,89%)

117/17575 Datensätze

3.4.5. Begünstigende Faktoren für Komplikationen bei EUS-Patienten mit und ohne EUS-FNA

Die Eingabemaske bietet bei der endosonographischen Feinnadelpunktion sechs verschiedene Möglichkeiten zur Angabe von begünstigenden Faktoren für Komplikationen an. Zu den Optionen gehören anatomische oder technische Probleme, unzureichende Untersuchungserfahrung, keine antibiotische Prophylaxe, Gerinnungsprobleme und Sonstige. Bei 33 Patienten wurden Faktoren angegeben, die Komplikationen begünstigt haben können.

In 18 Fällen (54%) wurden anatomische Probleme aufgeführt, hauptsächlich Gefäßanomalien, wie zum Beispiel Umgehungskreisläufe, Zustand nach einer Bestrahlung, Ulzerationen, Verletzung von Gefäßen oder Hypervaskularisation.

Bei zwei Untersuchungen (6%) traten technische Probleme auf, die durch eine versehentliche Intubation der Trachea mit dem Endoskop oder durch Punktion von kleinen Gefäßen verursacht wurden.

In sechs Fällen (18%) wurden Angaben zu Gerinnungsproblemen gemacht: in einem Fall lag der Spontan-INR > 1,5 und in vier Fällen war „low dose“ Heparin angesetzt. Im letzten Fall lag eine therapeutische Antikoagulation vor.

Bei den sieben Angaben (21%) unter „Sonstige“ wurden Lungenerkrankungen wie COPD, Hypopharynx, zystische Pankreasläsionen oder Fehleinschätzung aufgeführt.

In der endosonographischen Gesamt-Datenbank wurden bei 62 Untersuchungen Angaben zu Faktoren gemacht, die Komplikationen begünstigen. Bei 39% (24/62) der Fälle wurden anatomische Faktoren angeführt, wie zum Beispiel Stenosen, Varizen, Zustand nach Bestrahlung, Adipositas, Zysten oder Divertikel. In 16% (10/62) wurden technische Probleme angegeben. Bei 3% (2/62) wurde eine unzureichende Untersuchererfahrung als begünstigender Faktor für Komplikationen aufgeführt. In 3% (2/62) der Fälle lagen Gerinnungsprobleme vor. Unter der Rubrik „Sonstige“, die in 39% (24/62) der Fälle ausgewählt wurde, werden unter anderem COPD, kardiopulmonale Grunderkrankungen, Adipositas und ein hohes Patientenalter angegeben.

4. Diskussion

4.1. Allgemeine Ergebnisse zur EUS-FNA

4.1.1. Alters- und Geschlechterverteilung aller endosonographierten Patienten

Dem Statistischen Bundesamt zufolge setzte sich im Jahre 2012 die Bevölkerung Deutschlands zu 51,25 % (41 142 800) aus Frauen und zu 48,75 % (39 381 000) aus Männern zusammen (25). Bei der Geschlechterverteilung in der untersuchten Datenbank fällt auf, dass sowohl in der gesamten endosonographischen Datenbank, als auch bei der endosonographischen Feinnadelpunktion mehr männliche als weibliche Patienten untersucht wurden.

Hierfür sind folgende Erklärungen denkbar:

- a) ein höherer Anteil der Männer unter den Erkrankten generell
- b) ein höherer Anteil der Männer an den Erkrankungen, die endosonographisch untersucht werden
- c) eine vermehrte Nutzung der Ressource „Endosonographie“ für Männer

Laut der Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes werden mehr Frauen (10.052.395, 53% im Jahre 2012) als Männer (9.029.838, 47% im Jahre 2012) stationär behandelt (26). Somit ist die Erklärung „a)“ widerlegt.

Im Folgenden wird anhand epidemiologischer Daten diskutiert, ob Erklärung „b)“ zutrifft, ob also ein höherer Anteil der Männer an den Erkrankungen vorliegt, die mit der Endosonographie untersucht werden. Aus der Todesursachenstatistik lässt sich entnehmen, dass deutlich mehr Männer an Neoplasien versterben, während Frauen häufiger an Herz-Kreislauf-Erkrankungen versterben. Es entwickeln laut Robert Koch-Institut im Schnitt 43% der Frauen und 51% der Männer im Laufe ihres Lebens ein Tumorleiden (27).

Die drei häufigsten Krebsarten sind laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten vom Robert Koch-Institut bei männlichen Patienten Prostata-, Lungen- und Darmkrebs

und bei den weiblichen Patienten Mamma-, Darm- und Lungenkarzinome. Dem Robert Koch-Institut zufolge erkranken Frauen insgesamt weniger an Tumoren, dafür jedoch häufiger in jüngerem Alter (meist unter 55 Jahren). In höherem Alter erkranken häufiger männliche Patienten an Malignomen (24) (28). Bei weiblichen Patienten treten Tumore zumeist an den Geschlechtsorganen (Mamma, Uterus, Ovarien, Zervix) auf (29). Die endosonographische Datenbank der DEGUM konzentriert sich auf die Erfassung der Untersuchungen bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen. Zum einen sind die teilnehmenden Kolleginnen und Kollegen vorwiegend Gastroenterologen, zum anderen werden mit dieser Methode vor allem gastroenterologische Erkrankungen untersucht. Die Häufung gynäkologischer Tumor-Erkrankungen bei jüngeren Patientinnen spiegelt sich insofern nicht in der Datenbank wider.

Betrachtet man die vom Robert Koch-Institut veröffentlichten Daten zu den häufigsten Tumorlokalisationen, zeigt sich, dass die fünf häufigsten endosonographisch untersuchten Lokalisationen (Rektum, Magen, Oesophagus, Pankreas und Lunge/Mediastinum) zu den häufigsten Tumorlokalisationen gehören. Statistisch erkranken mehr männliche Patienten in einem jüngeren Lebensalter an den zuvor aufgeführten Organen als weibliche Patienten, wenn man vom Pankreaskarzinom absieht (24).

Eine der häufigsten Krebserkrankungen im Magen-Darm-Trakt betrifft das Kolorektum. Die Inzidenz des Darmkrebses steigt sowohl bei Frauen als auch bei Männern linear im fortgeschrittenen Alter. Die Altersgruppe 85+ weist eine über fünffache erhöhte Inzidenz gegenüber Männern in der Altersgruppe 50-59 Lebensjahr auf, bei Frauen zeigt sich eine knapp vierfach erhöhte Inzidenz im Vergleich dieser Altersgruppen. Es zeigt sich bei Männern ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 72 Jahren, bei Frauen von 75 Jahren. Lediglich für das Rektum und nicht für das übrige Kolon gibt es eine Indikation zum endosonographischen Staging. Zudem erfolgt dieses Staging vielerorts durch an der DEGUM Plattform weniger teilnehmende chirurgische Kolleginnen und Kollegen. In der Folge ist das Kolonkarzinom und insbesondere das Rektumkarzinom in der vorliegenden endosonographischen Datenbank kaum repräsentiert.

An einer Krebserkrankung des Oesophagus erkranken mehr als viermal so viel Männer wie Frauen. Das Durchschnittsalter beträgt für Männer 67 Jahre, für Frauen

71 Jahre.

Vergleichbare Daten gibt es zum Magenkarzinom. Im Jahre 2012 wurden 9800 neu erkrankte Männer und 6640 Frauen registriert. Das Durchschnittsalter ist bei Männern (72 Jahre) um drei Jahre geringer als bei Frauen.

Hinsichtlich des Pankreatobiliären-Systems zeigen sich ebenfalls Unterschiede in der Genderverteilung. Im Jahr 2012 erkrankten laut Robert Koch-Institut 2% mehr Frauen (8480) an einem Pankreas malignom als Männer (8250). Das Erkrankungsalter liegt bei Männern durchschnittlich vier Jahre unter dem der Frauen (71 vs. 75 Jahre). An malignen Neubildungen an der Gallenblase und Gallenwege erkrankten im Jahre 2012 1,5% mehr Frauen als Männer (8480 vs. 8250). Von den 16700 erkrankten Menschen war laut Robert Koch-Institut die maligne Entartung in ca. 37% der Fälle in der Gallenblase und in 63% der Fälle in den Gallenwegen lokalisiert. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei Männern vier Jahre unter dem der Frauen (71 vs. 75 Jahre).

Die Endosonographie kommt ebenfalls häufig im Bereich der Lungendiagnostik zum Einsatz. An einem Lungenkarzinom erkrankten doppelt so viele Männer (35270) wie Frauen (17710). Insbesondere im Lebensalter zwischen 65 und 84 Jahren steigt bei Männern die Inzidenz des Lungenkarzinoms auf das dreifache an, bei Frauen im gleichen Altersintervall nur auf das doppelte (24, 28).

Eine Begründung für die häufigere Erkrankung des Gastrointestinaltraktes bzw. der Lunge bei Männern könnte die ungleiche Verteilung der Risikofaktoren darstellen. Neben zahlreichen Risikofaktoren spielen unter anderem „gesundheitsbeeinflussende Lebensweisen“ wie Rauchen, Alkoholkonsum und Ernährung eine signifikante Rolle in der Entwicklung einer malignen Erkrankung (28, 29). Männer zeigen häufiger als Frauen einen höheren Zigaretten- und Alkoholkonsum, neigen tendenziell häufiger zu Übergewicht und ernähren sich schlechter (28).

Insgesamt ist das Staging maligner Tumoren für 15% der endosonographischen Untersuchungen verantwortlich. Der Anteil der Männer von über 60% lässt sich durch die erläuterten Faktoren im Wesentlichen erklären.

Laut der Gesundheitsberichterstattung des Bundes vom Robert Koch-Institut haben Männer eine Lebenserwartung von 75,7 Jahren und Frauen eine knapp sechs Jahre höhere Lebenserwartung von 81,4 Jahren (28). Diese unterschiedliche Lebenserwartung kann die Unterschiede in der Altersverteilung der endosonographischen Datenbank erklären.

Die gesamte endosonographische Datenbank verzeichnet nicht nur Patienten mit tumorösen Erkrankungen, sondern erfasst auch über 50% endosonographische Untersuchungen die sich mit pankreato-biliären Fragestellungen wie der akuten und chronischen Pankreatitis oder der Choledocholithiasis beschäftigen. Frauen leiden zwei- bis dreimal so häufig an Gallensteinen wie Männer. In der Folge erkranken mehr Frauen an einer akuten Pankreatitis, insbesondere zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Diese biliären Erkrankungen in jüngeren Lebensjahren senken den Altersmittelwert und Median der endosonographierten Frauen. Männer hingegen erkranken häufiger an einer chronischen Pankreatitis aufgrund von gesundheitsbeeinflussenden Risikofaktoren (30).

Zusammenfassend lassen sich viele Faktoren ausfindig machen, die zur ungleichen Nutzung der Endosonographie in Abhängigkeit vom Geschlecht führen. Ein Hinweis für eine genderspezifische Mehrnutzung der Ressource „Endosonographie“ ergab sich nicht.

4.1.2. Alters- und Geschlechterverteilung bei Patienten mit EUS-FNA

Die alleinige endosonographische Untersuchung ermöglicht es nicht, zuverlässig zwischen benignen und malignen Läsionen zu unterscheiden. Deshalb wird meist bei Patienten mit Malignomverdacht eine endosonographische Feinnadelpunktion durchgeführt, um mittels einer Gewebeprobe die Verdachtsdiagnose zytologisch und histologisch zu untermauern (31). Dementsprechend werden hauptsächlich Patienten mit Neoplasien der Intervention unterzogen. Aufgrund der unterschiedlichen Indikationen und Lokalisationen der EUS-FNA ergibt sich ein Ungleichgewicht der Geschlechter. Es werden statistisch signifikant 14 % mehr Männer als Frauen feinnadelpunktiert. Diese Zahlen spiegeln wider, dass Männer häufiger an malignen Entartungen im gastrointestinalen und respiratorischen Bereich erkranken (29). Der

Zusammenhang mit erhöhten Risikofaktoren in der Lebensführung wurde oben erläutert (28).

Die Altersmittelwerte liegen für die EUS-FNA um einige Jahre höher als bei der gesamten endosonographischen Datenbank. Überwiegend werden Patienten mit Malignomverdacht punktiert. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für die meisten Tumore um das 70. Lebensjahr. Somit erklärt sich die Differenz der Altersmittelwerte zur diagnostischen EUS.

4.1.3. Ambulante versus stationäre Durchführung bei feinnadelpunktierten Patienten und für alle endosonographierten Patienten

In der Literatur wird die endosonographische Feinnadelpunktion als eine komplikationsarme, minimal-invasive Untersuchungsmethode beschrieben, die gut ambulant erfolgen kann (32-34) (35). Es wird beschrieben, dass in den meisten Fällen eine ambulante Untersuchung stattfindet, es sei denn, der Patient wird bereits stationär behandelt oder weist Risiken auf (22, 35, 36).

In dieser Arbeit ergab sich jedoch ein anderes Bild: Die meisten Untersuchungen fanden stationär statt. Lediglich 34 % der EUS-Untersuchungen ohne FNA und 8 % mit FNA wurden ambulant durchgeführt.

Eine ambulante Untersuchung würde für das Gesundheitssystem den Vorteil mit sich bringen, dass Kosten und Ressourcen durch Verkürzung oder sogar Vermeidung von Klinikaufenthalten gespart werden könnten (37).

Gegen eine ambulante Untersuchung sprechen mehrere Gründe. Ein Teil der Patienten befindet sich in einem schlechten gesundheitlichen Zustand, der unabhängig von der Punktion einen stationären Aufenthalt erfordert. Der Allgemeinzustand ist nicht aus der Datenbank abzuleiten.

In der Datenbank ist nicht erfasst, ob die EUS-FNA die alleinige Indikation zur stationären Aufnahme war. Die Indikation zur Feinnadelpunktion ergibt sich häufig im Rahmen von komplexen Krankheitsbildern. So wird ein Patient mit Ikterus und Schmerzen stationär aufgenommen, die Notwendigkeit einer endosonographischen

Punktion einer suspekten Pankreasläsion ergibt sich allerdings erst im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes. Weitere Eingriffe wie ERC (endoskopische retrograde Cholangiographie) mit Papillotomie und Stenteinlage oder eine Operation werden im Verlauf notwendig. Das Einsparpotential durch eine Verlagerung der Prozedur EUS-FNA in den ambulanten Bereich bleibt somit offen.

Wie von Parusel et al. 2003 (37) beschrieben wurde, beanspruchen ambulante Untersuchungen mehr Zeit in den Räumlichkeiten der Endoskopie als stationäre, was mit der Notwendigkeit zu längeren Überwachungszeiten bei ambulanten Eingriffen zusammenhängt. Dies bedeutet einen erhöhten Personalaufwand für den endoskopischen Arbeitsbereich.

Zudem gibt es aktuell keine kostendeckende Abrechnungsmöglichkeit für eine ambulant durchgeführte Endosonographie bei der Kassenärztlichen Vereinigung. Insbesondere bei gesetzlicher Krankenversicherung und wenn die EUS in Kombination mit einer endosonographischen Feinnadelpunktion erfolgt, kann die Leistung durch den Untersucher im ambulanten Bereich nicht adäquat abgerechnet werden. In der fehlenden Kostendeckung liegt mutmaßlich die Ursache dafür, dass endosonographische Feinnadelpunktionen nahezu ausschließlich stationär durchgeführt werden (37).

Ein weiterer Punkt ist das erhöhte Komplikationsrisiko bei EUS-FNA-Patienten gegenüber Patienten, die eine nicht-invasive Diagnostik erhielten. Die Erfassung dieses Risikos ist eine der Aufgaben der im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten Datenbank. Die Häufigkeit von Komplikationen bei endosonographischen Punktionen liegt bei 2 %. Ob diese Rate eine zwingend stationäre Durchführung rechtfertigt, bleibt offen.

4.2. Indikation

4.2.1. Indikation zur Endosonographie

Die endosonographische Datenbank bietet als Eingabeoptionen die fünf wichtigsten Indikationen zur Endosonographie: Tumorstaging, subepitheliale Tumore/Wandprozesse, EUS-FNA, Pankreato-biliäre Fragestellung und therapeutische Interventionen.

Insgesamt ist die pankreato-biliäre Fragestellung die häufigste Indikation der gesamten endosonographischen Datenbank. Unter dieser Indikation wurden 4% mehr Frauen untersucht. Eine Erklärung ist, dass Frauen doppelt so häufig an Gallensteinen leiden wie Männer, hingegen seltener an duktalem Pankreasadenokarzinomen (Männer 12,8/100.000 und Frauen 9,5/100.000 Todesfälle durch duktales Adenokarzinom des Pankreas im Jahr 2010) (30). Ebenso zeigt sich bei zystischen Pankreasläsionen eine ausgeprägte Häufung beim weiblichen Geschlecht (serös-zystische, muzinös-zystische und solid-pseudo-papilläre Neoplasien), jedoch mit Ausnahme von Pseudozysten (38). Weiterhin zeigt sich eine umgekehrte Geschlechtsverteilung für die chronische Pankreatitis, an der aufgrund von vermehrtem Zigaretten- und Alkoholkonsum überwiegend Männer erkranken. Insgesamt ergibt sich in der Summe ein häufigerer Gebrauch der Endosonographie bei pankreato-biliären Fragestellungen bei Frauen.

Die endosonographische Feinnadelpunktion macht mit 14 % einen kleinen Teil der Indikationen aus. Dies kann durch mehrere Ursachen erklärt werden. Zum einen ist nicht jede Indikation zur Endosonographie auch eine Indikation zur Feinnadelpunktion (z.B. Verdacht auf Choledocholithiasis). Zum anderen sind die technischen und personellen Voraussetzungen für eine Punktion nicht in jedem Krankenhaus gegeben. Für eine Feinnadelpunktion muss neben einem erfahrenen Untersucher auch ein longitudinales Endosonoskop verfügbar sein (39).

Die therapeutischen Interventionen machen 3 % der Indikationen aus. Eine therapeutische Intervention würde somit bei angenommenen 400 Untersuchungen pro Jahr nur einmal pro Monat erfolgen und ist selten.

Insgesamt spiegelt das Spektrum der Anwendungen die Vorteile der Endosonographie wider:

- 1.) Zugänglichkeit von anders nur schlecht und mit erhöhtem Risiko zugänglichen Organen wie Pankreas und Gallenwegen
- 2.) Auflösung der Wandstrukturen zur Analyse von subepithelialen Prozessen und zum Tumorstaging
- 3.) Steuerung von Feinnadelpunktion und aufwendigeren Interventionen

4.2.2. Indikation zur endosonographischen Feinnadelpunktion

Die Indikation zur Feinnadelpunktion wird in der Datenbank unter vier Rubriken erfasst: Unklare Raumforderung, Diagnosesicherung, unklare Lymphadenopathie und Staging. Wie Erickson (40) und Jenssen (41) beschreiben, ist die bedeutendste Indikation für eine EUS-FNA die zytopathologische Diagnose von Läsionen, die aufgrund ihrer Lage oder Größe durch andere diagnostische Verfahren nicht gesichert werden können. Die Diagnostik dieser ungeklärten Läsionen wird in der Datenbank mit den Rubriken „unklare Raumforderung“ und „Diagnosesicherung“ erfasst, weniger unter „unklare Lymphadenopathie“. Sie macht zusammenfassend 67% (1362) der Indikationen zur Feinnadelpunktion aus. In allen drei Rubriken ist eine Läsion bekannt, für die bereits zum Teil ein Verdachtsdiagnose besteht („Diagnose-Sicherung“), zum Teil lediglich die Zuordnung zum lymphatischen System („unklare Lymphadenopathie“) vermutet wird. Diese Läsion wird dann durch Punktion weiter abgeklärt. Die Beschränkungen durch Indikation, anatomische Zugänglichkeit und Abwägungen bezüglich der in Kauf zu nehmenden Komplikationen erklären den mit 14% geringen Anteil der EUS-FNA (insgesamt 2041) an allen Endosonographien.

Weder die Endosonographie allein noch andere Verfahren, wie z.B. eine Computertomographie, können ausreichend zwischen benignen und malignen Lymphadenopathien differenzieren. Hier ist eine feingewebliche Abklärung erforderlich. Diese erfolgt häufig durch endosonographische Feinnadelpunktion entsprechend 22% (447) der Indikationen. Limitierender Faktor ist eine minimale

Lymphknotengröße von mindestens 10 mm, um eine zuverlässige Diagnose stellen zu können. Bei Lymphadenopathien mit einer Lymphknotengröße unter 10 mm ist eine reduzierte Genauigkeit zu erwarten; ebenso ist es technisch schwieriger, Mikrometastasen zu punktieren (42-44).

Die Anwendung der endosonographischen Feinnadelpunktion zum Tumorstaging erfolgt nur in 7% (153) der Punktionen. Beispielsweise kann ein Lymphknotenbefall oder eine Fernmetastasierung durch die Punktion gesichert werden. Die Indikation hierfür besteht selten und wird nur beim Bronchialkarzinom häufig gestellt. Hier ist die Ausdehnung des Lymphknotenbefalls entscheidend und die Endosonographie ermöglicht oft als einzige Methode einen einfachen Zugang zu den relevanten mediastinalen Lymphknoten.

Bei den Tumoren des Gastrointestinaltraktes ist die Punktion von verdächtigen Lymphknoten oft nur auf einem Punktionsweg durch den Tumor möglich, was sich aufgrund der Verfälschung des Punktionsergebnisses und aufgrund der Gefahr von Impfmetastasen verbietet. Fernmetastasen werden durch alternative Methoden, wie z.B. eine perkutane Leberpunktion gesichert. Wie Jenssen (41) beschreibt, ist es möglich, Strukturen im Gastrointestinaltrakt und auch umliegende Lymphknoten zu punktieren. Laut Erickson (40) besteht die Indikation zur endosonographischen Feinnadelpunktionen insbesondere bei pankreatischen, mediastinalen und submukösen Läsionen oder bei mediastinalen sowie abdominellen Lymphknoten.

Bei Staging und Punktion unklarer Lymphadenopathien werden signifikant mehr Männer untersucht. Die höhere männliche Tumorzinzidenz für die meisten Entitäten und insbesondere für die Bronchialkarzinome, bei denen das endosonographische Staging durch Feinnadelpunktion relevant ist, erklärt diese Geschlechtsverteilung. Wie bereits im vorherigen diskutiert, sind diese Ergebnisse unter anderem insbesondere auf ungleiche Verteilung der Risikofaktoren zurückzuführen.

4.2.3. Indikationsverteilung zur Endosonographie: Stationär oder ambulant?

Die mediane Untersuchungszeit für eine diagnostische Endosonographie liegt bei ca. 20 Minuten, die der Nachüberwachung bei teilweise mehreren Stunden (laut Leitlinie: Mindestens zwei Stunden (37)). Wie bereits diskutiert, erweist sich eine ambulante Durchführung der Endosonographie auf Grund der mangelnden Kostendeckung nicht als praktikabel. In der multizentrisch-prospektiven Studie von Parusel et al. sprachen die verlängerte Überwachungszeit durch die Sedierung und die mangelnde Kostendeckung gegen eine ambulante Durchführung der Untersuchung (37). Diese Aspekte werden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Gleichfalls liegen aus dem Register keine Informationen zum klinischen Status der Patienten vor.

Punktionen und insbesondere therapeutische Eingriffe werden fast ausschließlich stationär durchgeführt. Neben der höheren Komplikationsrate des Eingriffs mit entsprechender Nachüberwachung sind als Erklärung auch die komplexen Krankheitsbilder und die erforderlichen weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen anzuführen.

Untersuchungen von subepithelialen Tumoren und Wandprozessen werden in höherem Anteil als andere Indikationen ambulant durchgeführt. Dies kann auf die geringe Komplikationsrate der diagnostischen Endosonographie zurückgeführt werden, aber auch auf die einfache Fragestellung mit häufig abschließender Klärung durch die einmalige Untersuchung. Eine Einordnung einer subepithelialen Raumforderung z.B. als Lipom ist zumeist abschließend und bedarf keiner weiteren diagnostischen oder therapeutischen Folgeeingriffe.

Der mit 31% relativ hohe ambulante Anteil am endosonographischen Tumorstaging ist ohne Detailinformationen, die sich aus der Datenbank nicht ergeben, nicht zu erklären. Zum einen könnte es sich um benigne Raumforderungen handeln, in diesem Fall war ein TNM-Staging nicht Ziel der Untersuchung. Zum zweiten könnte es sich um Auftragszuweisungen handeln, z.B. die endosonographische Klassifizierung eines Magenkarzinoms vor Beginn der Therapie im Auftrag einer anderen Klinik. Schließlich wird auch im neoadjuvanten Setting häufig ambulante Diagnostik durchgeführt: Ein extern diagnostiziertes Rektumkarzinom wird ambulant endosonographiert. In den Folgetagen trifft ein Tumorboard die Entscheidung zur neoadjuvanten Radiochemotherapie, die im Weiteren ambulant erfolgt. Nach

Abschluss der neoadjuvanten Therapie findet zum Re-Staging erneut eine endosonographische Untersuchung statt. Ein stationärer Aufenthalt kann so vermieden werden.

4.2.4. Lokalisation der endosonographischen Feinnadelpunktion und der Endosonographie

Im Fokus der endosonographischen Feinnadelpunktionen liegen das Pankreas, das lymphatische System (mediastinal, abdominal) und intestinale Wandprozesse.

In der Datenbank findet man die Unterteilung der Pankreasraumforderungen in solide und zystische Formen. Die soliden Läsionen werden häufiger punktiert. Das duktales Pankreasadenokarzinom macht 95 % der Pankreaskarzinome aus, was wiederum 90 % der soliden Pankreasraumforderungen entspricht. Differenzialdiagnostisch muss auch an Metastasen, neuroendokrine Tumoren und fokale Pankreatitiden gedacht werden (45, 46). Die soliden Pankreasraumforderungen werden gemäß der untersuchten Datenbank bei Männern in 12% häufiger punktiert als bei Frauen. Aus dem „Zentrum für Krebsregisterdaten“ des Robert Koch-Instituts lässt sich entnehmen, dass beim Pankreaskarzinom die Zahl der Neuerkrankungen für weibliche Patienten (8420 im Jahre 2011) minimal höher liegt als für männliche Patienten (8280 im Jahre 2011) (24). Laut Grundmann et al. liegt die Sterberate beim duktalem Adenokarzinom im Pankreas bei Männern höher als bei Frauen (30).

Die Diskrepanz lässt sich durch mehrere Faktoren erklären. Zum einen könnte die Inzidenz des zumeist soliden Adenokarzinoms des Pankreas bei Männern höher liegen, aber die RKI-Daten könnten auch andere, bei Frauen gehäuft auftretende, zystische Tumoren des Pankreas wie zum Beispiel muzinöse Zystadenome miteinfassen. Die Risikofaktoren für ein Adenokarzinom des Pankreas beinhalten Rauchen, hoher Alkoholkonsum, Adipositas, sowie chronische Pankreatitiden. Diese Risikofaktoren treten bekanntermaßen beim männlichen Geschlecht gehäuft auf.

Eine andere Erklärung für die höhere Punktionsrate bei Männern wäre, dass Männer aufgrund häufiger zum Ausschluss eines Malignoms oder einer Metastase punktiert

wurden, wenn z. B. eine chronische Pankreatitis vorliegt, die endosonographisch-morphologisch schwer abgrenzbar ist.

Schließlich könnte bei Frauen aufgrund der häufiger fehlenden „Störartefakte“ einer chronischen Pankreatitis häufiger die Indikation zu einer Operation unter Verzicht auf eine EUS-FNA gestellt werden.

Welches Erklärungsmodell greift, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht klären.

Bei den zystischen Raumforderungen des Pankreas werden 5 % mehr weibliche Patienten punktiert. Die Mehrheit der zystischen Läsionen des Pankreas (95%) ergeben sich aus Pseudozysten und den vier neoplastischen Entitäten (solid-pseudo-papillären, serös-zystischen, muzinös-zystischen und intraduktal papillär muzinösen Neoplasien). Die muzinösen Zystadenome, sowie eine Untergruppe der serösen Zystadenome des Pankreas treten überwiegend bei Frauen auf, während die Pseudozysten aufgrund der Risikofaktoren (Alkoholismus und Nikotin) vermehrt bei Männern zu beobachten sind (47). In der Betrachtung dieser beiden geschlechterspezifischen Unterschiede lässt sich die Häufung der Punktionen beim weiblichen Geschlecht erklären.

Mediastinale Lymphknoten werden doppelt so häufig bei Männern punktiert. Die Indikation zur Punktion von mediastinalen Lymphknoten ergibt sich bei bekanntem Tumorleiden zum Staging zumeist bei Bronchialkarzinomen und bei Oesophaguskarzinomen. Das Punktionsergebnis kann hier therapierelevant sein. Je nach Ausmaß der Lymphnotenbeteiligung ergibt sich beispielsweise beim Oesophaguskarzinom die Indikation zur neoadjuvanten Therapie, oder beim Bronchialkarzinom ist ein kurativer Operationsansatz nicht mehr gegeben. Somit weist die erhöhte Punktionsrate für Männer wieder auf die höhere Neuerkrankungsrate von männlichen Patienten an Lungen- und Oesophaguskarzinomen hin (29).

Intestinale Wandprozesse sind zu 80% Zufallsbefunde und können mittels Endosonographie als einzigem bildgebenden Verfahren detailliert intramural dargestellt werden. Jedoch werden nur 7% der suspekten Wandprozesse feinnadelpunktiert. Da die Endosonographie hoch auflösend ist und durch die morphologische Darstellung oftmals auf die Dignität geschlossen werden kann, ist

die Indikation einer Punktion nur dann gegeben, wenn die EUS nicht eindeutig ist (48).

Zur EUS-FNA an der Leber und der Nebenniere existieren derzeit überwiegend Fallberichte.

Die Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts zeigen, dass das Bronchialkarzinom beim Mann die häufigste und bei der Frau die zweithäufigste Todesursache unter den Krebserkrankungen darstellt. Im Gegensatz dazu zeigt sich in dieser Arbeit, dass die Lunge für die diagnostische Endosonographie, wie auch für die Feinnadelpunktion in dieser Datenbank eine untergeordnete Rolle spielt. Die primäre Lungenkarzinomdiagnostik beruht unter anderem auf dem Erhalten von Gewebeproben mittels Bronchoskopie, CT-gestützter Punktion oder Thorakotomie. Selten kann ein oesophagus- oder pleuranahes Bronchialkarzinom durch endosonographische Primärtumorpunktion gesichert werden. Das Lymphknotenstaging von Lungentumoren erfolgt hingegen oftmals durch EUS-FNA und führt, wie von Annema et al. beschrieben, zur Vermeidung von invasiveren Diagnostikmethoden wie der Mediastinoskopie oder der Thorakoskopie. Gleichzeitig können zusätzliche Kosten gespart werden (34, 43). Damit ist erklärt, dass sich im Register kaum direkte Untersuchungen von Lungentumoren, aber häufig Punktionen von mediastinalen Lymphknoten finden. Eine andere Erklärung wäre eine mögliche Unterrepräsentanz von pulmologischen Kollegen im DEGUM-EUS-Register.

Die aufgeführten Punktionen der linken Nebenniere dürften u.a. dem M-Staging von Bronchialkarzinomen, die hier bevorzugt Metastasen setzen, dienen. Die Diagnostik von primären malignen Tumoren der Nebenniere wie z.B. dem Phäochromozytom findet durch Laboruntersuchungen statt, eine Punktion ist hier relativ kontraindiziert. Der klinische Zusammenhang der erfassten Nebennierenpunktionen ergibt sich aus dem Register nicht.

4.3. EUS-FNA und Nadeldurchmesser

4.3.1. Nadeldurchmesser und Punktionshäufigkeit

Die drei verwendeten Punktionsnadeln (19G, 22G und 25G) unterscheiden sich hinsichtlich ihres Innendurchmessers, wobei die 19G-Nadeln den größten und die 25G-Nadeln den kleinsten Durchmesser aufweisen. Die 22G-Nadel kommt, wie auch in den meisten Publikationen, in den in der Datenbank registrierten Punktionen am häufigsten zur Anwendung (39). Die 25G-Nadel findet nur bei 5 % der Punktionen Verwendung. Die Aufzeichnung der Daten der Datenbank begann am 01.01.2009, als die neue 25G-Nadel erst seit kurzem auf dem Markt war. Zu diesem Zeitpunkt gab es wenig publizierte Studien, die die Tauglichkeit dieser neuen Größe evaluiert hatten. Beschrieben sind für die 25G-Nadel eine höhere Flexibilität und eine leichtere Punktion von verhärteten Läsionen. Die Proben sind mutmaßlich weniger mit Blutzellen und Zelltrümmern kontaminiert, was die zytologische Beurteilung erleichtert. Im Gegensatz zu größeren Nadeldurchmessern kann allerdings weniger häufig Probenmaterial für histologische Untersuchungen gewonnen werden (49, 50). Ob diese Vor- und Nachteile im klinischen Alltag relevant sind, konnte aufgrund des geringen Einsatzes in dieser Studie nicht evaluiert werden.

Die 22G-Nadel weist eine 95- bis 100-prozentige diagnostische Genauigkeit bei Pankreasläsionen und eine 82- bis 91-prozentige diagnostische Genauigkeit bei gastrointestinalen Stromatumoren auf (51). Die große 19G-Nadel hingegen eignet sich insbesondere, um histologische Proben zu entnehmen. Allerdings ist es schwieriger, diese Nadeln in angulierter Position durch das Echoendoskop vorzuschieben und fibrotisch-kalzifizierte Läsionen zu punktieren (49).

Am seltensten wurden sogenannte „TruCut-Nadeln“ verwendet, anhand der Daten dieser Arbeit in 1% der Punktionen. Dieser Nadeltyp ermöglicht es, einen zusammenhängenden Gewebekblock aus einer Läsion zu entnehmen. So soll eine histologische Beurteilung erleichtert werden. Die Nadeln sind im Vergleich deutlich teurer, kamen erst im Verlauf der Studie auf den Markt und zeigen einige technische Probleme (39). Diese Faktoren erklären den seltenen Einsatz.

Es existieren diverse Studien, die die Anwendung unterschiedlicher Nadeldurchmesser miteinander vergleichen; hauptsächlich wird hier die Anwendung bei Pankreasläsionen untersucht (39). Am häufigsten wurden die 22G- und die 25G-Nadel miteinander verglichen. Die meisten Studien kommen zu der Bewertung, dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Diagnostikgenauigkeit zwischen den beiden Nadelgrößen gibt.

Theoretisch erzielen Nadeln mit größerem Durchmesser (z.B. 19G) mehr Gewebematerial. Allerdings ist dies auch mit einem erhöhten Risiko an Komplikationen behaftet und korreliert nicht mit der diagnostischen Ausbeute. Des Weiteren bestehen Anwendungsprobleme bei größeren Nadeln aufgrund ihrer Steifigkeit in abgewinkelter Echoendoskop-Position. Hier ist die Punktion mit einer 25G-Nadel leichter (49, 52). Ein kleinerer Nadeldurchmesser (z.B. 25G) ist zum Beispiel am Pankreaskopf und den umgebenden Lymphknoten leichter in die Läsion vorzuschieben, was in Zusammenhang mit der erhöhten Flexibilität der Nadel steht (53). Laut Imazu et al. sind 25G-Nadeln schärfer als 22G-Nadeln und können somit leichter verhärtete Läsionen penetrieren, was die diagnostische Genauigkeit und Gewebeausbeute beeinflussen würde (51). In den Daten aus dieser Arbeit wurden knapp ein Drittel der Punktionen mit den 19G-Nadeln durchgeführt.

Die Anzahl der Punktionsvorgänge ist ein wichtiger Faktor bei der Gewinnung von adäquatem Material für Zytologie und Histologie. Theoretisch kann mit jedem Punktionsvorgang zusätzliches Material gewonnen werden, welches die Aussagekraft erhöht. Limitierend für die Zahl der Punktionen sind der erforderliche Zeitaufwand, das zunehmende Risiko und die Belastbarkeit der verwendeten Nadel. Die Punktionshäufigkeit hängt außerdem von der Erfahrung und Einschätzung des Untersuchers, der Zugänglichkeit des Punktionsortes und der Beschaffenheit des punktierten Gewebes ab. Die Punktionshäufigkeit hängt ferner von der verwendeten Nadel ab.

Die Analyse der Datenbank zeigte, dass in den meisten Fällen zwei bis vier Mal oder über vier Mal punktiert wurde.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen LeBlanc et al. und Erickson et al. Sie beschrieben die Notwendigkeit von fünf bzw. sieben Nadelpassagen (54, 55). In diesen beiden Studien wurde ausschließlich die 22G-Nadel evaluiert. Laut Kida et al. haben

vorherige Studien bestätigt, dass fünf bis sieben Punktionen die diagnostische Genauigkeit erhöhen, wohingegen acht und mehr Punktionen die Ergebnisqualität nicht weiter verbesserten (53).

Im Rahmen dieser Arbeit zeigte sich, dass die Punktionshäufigkeit signifikant auch von dem jeweilig verwendeten Nadeldurchmesser abhängig ist. Die Häufigkeit der durchgeführten Punktionen wurde allerdings nur in groben Kategorien erfasst, so dass nicht genau ersichtlich ist, wie viele Punktionen tatsächlich durchgeführt wurden.

Die Häufigkeit der Punktionen ist nicht nur abhängig vom jeweiligen Nadeldurchmesser, sondern auch von der Beschaffenheit des Gewebes und der Größe des Tumors (56). Dieser Zusammenhang wurde im Register nicht erfasst. In der prospektiven Studie von Song et al. wurde beschrieben, dass Nadeln mit einem größeren Durchmesser mehr Material zur zytologischen Analyse gewinnen können und somit weniger Punktionen notwendig sind. Mit der 19G-Nadel wurde weniger häufig punktiert als mit der 22G-Nadel (57). Auch in dieser Studie wurde mit der 19G-Nadel signifikant häufiger nur einmal punktiert.

4.3.2. Nadeldurchmesser und Punktionsort

Bei etwa zwei Dritteln aller Patienten findet die 22G-Nadel Verwendung. Die Nadelwahl sollte durch den zu punktierenden Ort und die Gewebeeigenschaft beeinflusst werden (39).

Im Vergleich zur 22G-Nadel ist die 19G-Nadel steifer. In der Folge ist der Einsatz in einer angewinkelten Position, wie z.B. dem Pankreaskopf, erschwert (57). In der Datenbank wird ausschließlich zwischen zystischen und soliden Pankreasläsionen unterschieden. Es werden keine Angaben zur exakten Lokalisation innerhalb des Pankreas erfasst, sodass genauere Angaben zur Praktikabilität beim Einsatz an verschiedenen Lokalisationen des Pankreas nicht möglich sind. Laut Song et al. erhält man mit der 19G-Nadel im Pankreascorpus und -schwanz eine signifikant höhere diagnostische Genauigkeit. Zusätzlich wird in der Studie beschrieben, dass es in ca. 80% der Fälle technisch möglich war, die Raumforderung im Pankreas-Kopf zu punktieren (57). Ebenso ist es denkbar, dass aufgrund der erhöhten Flexibilität,

sowie aufgrund der geringeren Reibung bei kleinerem Durchmesser bei soliden Pankreastumoren vermehrt 22G-Nadeln zum Einsatz kommen (58). Jedoch konnte die Studie von Sakamoto et al zeigen, dass die 25G-Nadel hinsichtlich der zytologischen Diagnostik und der diagnostische Präzision den anderen Nadelgrößen im Bereich des Pankreaskopfes und des Processus uncinatus überlegen ist (50). In der Untersuchung von Ramesh et al. wurde die 19G-Nadel mit der 25G-Nadel bei Punktionen von soliden Pankreasläsionen verglichen, wobei kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Punktionshäufigkeit festgestellt wurde. Jedoch zeigt sich eine signifikant bessere Ausbeute bei 19G-Nadeln bei der Beschaffung von zusammenhängenden Gewebeblöcken (59).

Bei der Punktion von intestinalen Wandprozessen werden die 19G- und 22G-Nadeln etwa mit gleicher Häufigkeit verwendet. Ein Erklärungsmodell wäre, dass intestinale Wandprozesse einfacher zu erreichen sind und dass damit die geringere Flexibilität der 19G-Nadel keine Behinderung ist. Wahrscheinlicher erscheint, dass der größere Durchmesser verwendet wurde, um Gewebeblöcke zur histologischen Differenzierung zytologisch ähnlicher Tumore zu gewinnen. Gastrointestinale Stromatumoren sind oft nur immunhistochemisch vom benignen Leiomyom und von neuroendokrinen Tumoren zu differenzieren (51).

Die 19G TruCut-Nadel wird selten genutzt und kommt vornehmlich zum Einsatz, um histologische Proben zu gewinnen. Sie wird insbesondere für Lymphome, neuroendokrine Tumore und gastrointestinale Stromatumore verwendet. Schwierig ist die Nutzung dieser Nadel bei starker Winkelung des Endoskops, wodurch das Punktionssystem blockiert wird (57). Am besten lassen sich der Pankreasschwanz und -corpus mit dieser Nadel punktieren (60). Aufgrund der geringen Fallzahlen in dieser prospektiven Studie kann hierzu keine hinreichende Analyse erfolgen.

Insgesamt lässt sich der differenzierte Einsatz der unterschiedlichen Nadeltypen in der EUS-Register-Datenbank aufgrund der fehlenden Erfassung der genauen Lokalisation der Punktion nicht herausarbeiten.

4.3.3. Erfolg der Zytologie-Gewinnung: Abhängigkeit von Nadeldurchmesser und Punktionsvorgang

Bei der zytologischen Materialgewinnung werden einzelne Zellen bzw. kleine zusammenhängende Zellverbände entnommen. Im Rahmen dieser Arbeit zeigte sich, dass unabhängig vom Nadeltyp über 90 % der Punktionen Material für die Zytologie erbrachten. Für die kleineren Nadeln (22G und 25G) zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit, adäquates zytologisches Material zu gewinnen. Zu diesem Thema wurden zahlreiche Studien veröffentlicht. Die meisten Studien kommen zu dem Ergebnis, dass es bei den verschiedenen Nadeldurchmessern keinen relevanten Unterschied in der zytologischen Ausbeute gibt. In den Studie von Camellini et al. (49) und Siddiqui et al. (61) wurde gezeigt, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen der 22G- und der 25G-Nadel in puncto Anzahl der Nadelpassagen und Erhalt von adäquatem zytologischen Material gibt, insbesondere bei Punktionen von Pankreas, Lymphknoten und neuroendokrinen Tumoren.

Die 25G-Nadel hat aufgrund ihrer Flexibilität den Vorteil, in schwierigen Situationen dennoch genügend Material für die Zytologie zu beschaffen (49, 61). Laut Uehara et al. konnte aus malignen Läsionen im Pankreas unabhängig von der Größe der Läsion und vom verwendeten Nadeldurchmesser adäquates Material für die Zytologie gewonnen werden (62). Die technische Erfolgsrate der 22G-, 25G- und 19G TruCut-Nadeln, zytologisches Material zu gewinnen, liegt laut Studien bei 100% für die 22G-Nadeln, bei 78 bis 100% für die 25G-Nadeln bei und bei 50% für die 19G TruCut-Nadeln (39). In der vorliegenden Arbeit konnte dargestellt werden, dass mit der 25G-Nadel zu 99%, mit der 22G-Nadel zu 97%, mit der 19G-Nadel zu 90% und mit der 19G TruCut-Nadel zu 62% zytologisches Material gewonnen werden konnte. Erklärend muss festgehalten werden, dass die Konstruktion und der Punktionsablauf der 19G TruCut-Nadel auf die Gewinnung von Material für histologische und nicht für die zytologische Untersuchung ausgerichtet ist. Die Studie von Song et al. kommt zu dem Schluss, dass mit dem Einsatz einer 19G-Nadel eine signifikant höhere diagnostische Genauigkeit und Qualität der gewonnenen Proben erzielt wird als mit der 22G-Nadel. Allerdings sieht auch diese Studie die Steifheit der 19G-Nadel als großen Mangel an (57).

In der Literatur sind kaum Studien zu finden, die die Abhängigkeit von Nadeldurchmesser und Nadelpassagen untersuchen. Vielmehr ist die Anzahl der Nadelpassagen von der Lokalisation abhängig. Es sollten drei bis sieben Nadelpassagen bei Pankreasläsionen erfolgen, sowie zwei bis drei Passagen bei Lymphknoten oder Leberläsionen (22). Bei Verwendung der 25G-Nadel zeigte sich, dass pro Nadel meist nur zwei Punktionen erforderlich waren (50). In unserer Arbeit zeigt sich, dass der Nadeldurchmesser signifikant die Anzahl der Passagen beeinflusst. Die Studie von Song et al. zeigt, dass mit der 19G-Nadel weniger Passagen nötig waren, um zytologisches Material zu gewinnen, als mit der 22G-Nadel (57), was nicht mit den Ergebnissen unserer Arbeit konform geht. Dies wird durch den Umstand erklärt, dass es durch den größeren Nadeldurchmesser möglich ist, mehr Gewebe zu gewinnen und dass somit weniger Punktionen notwendig sind. Ob auch technische Aspekte, wie z.B. eine zunehmende Verbiegung der Punktionsnadel Einfluss auf die Punktionshäufigkeit haben, war nicht Gegenstand der in dieser Studie untersuchten Datenerfassung.

4.3.4. Erfolg der Histologie-Gewinnung: Abhängigkeit von Nadeldurchmesser und Punktionsvorgang

In dieser Arbeit zeigt sich, dass bei 61% der Punktionen Material für eine histologische Auswertung gewonnen werden konnte. Um eine adäquate histologische Untersuchung zu ermöglichen, ist ein zusammenhängendes Gewebestück mit erhaltener Gewebestruktur erforderlich. Bei der zytologischen Probenentnahme liegen die Zellen nicht als Gesamtstück vor, sondern vielmehr als Einzelzellen bzw. kleine Zellverbände.

Eine histologische Untersuchung ermöglicht die genauere Klassifizierung eines Tumors und gibt Aufschluss über die Gewebestruktur und die Invasivität des Tumors. Diese detailliertere Differenzierung beeinflusst die nachfolgende Diagnostik und Therapie vor allem bei z. B. Lymphomen oder neuroendokrinen Tumoren. Ferner besteht die Möglichkeit, immunhistologische und molekularbiologische Analysen anzuschließen (39, 63). In unserer Studie wurde untersucht, ob ein größerer

Nadeldurchmesser für den Erhalt eines zusammenhängenden Gewebblocks von Vorteil ist.

In den Ergebnissen zeigte sich, dass der Materialgewinn signifikant vom Durchmesser der Nadel abhängig ist. Bei über 80 % der Punktionen mit 19G-Nadeln konnte histologisch auswertbares Material gewonnen werden, wohingegen bei kleineren Nadeldurchmessern die Ausbeute bei ca. 50% liegt. Bei der TruCut-Nadel ließ sich bei über 90% auswertbares Material gewinnen.

Es zeigt sich nicht nur in dieser Arbeit eine Tendenz zur größeren 19G-Nadel, sondern auch im Review von Hollerbach et al. Hintergrund könnte sein, dass man sich durch Verwendung eines größeren Nadeldurchmessers größere Gewebeproben erhofft und dass man eine erhöhte diagnostische Genauigkeit erwartet, wenn die 19G-Nadeln nicht transduodenal zum Einsatz kommen (39).

Laut Itoi et al. ist bei Läsionen im Pankreaskopf die diagnostische Genauigkeit der 22G-Nadel besser als die der 19G-Nadel oder der 19G TruCut-Nadel. Die Ergebnisse basieren auf den flexibleren Eigenschaften dieser Nadel, sowie auf der Möglichkeit der Punktion von Läsionen mit bis zu 0,7 mm Durchmesser (60).

Ramesh et al. beschrieben im Gegensatz dazu, dass mit der 19G-Nadel signifikant besser größere Gewebestücke entnommen werden können als mit der kleinen 25G-Nadel. Allerdings besteht ein erhöhtes Risiko für postinterventionelle Blutungen (59). In der prospektiven Studie von Sakamoto et al. wird dargelegt, dass sich die 19G TruCut-Nadel signifikant besser eignet als die 25G- und 22G-Nadeln, um histologisches Material zu gewinnen, da die Gewebeproben bei einem kleineren Nadeldurchmesser für eine histologische Analyse nicht ausreichend sind.

Die diagnostische Genauigkeit lag bei den 22G-, 25G- und 19G-TruCut-Nadeln bei 46 %, 79 % und 83 % (50). Die TruCut-Nadel besitzt einen Schneidemechanismus, mit dem zusammenhängende Gewebelöcke gewonnen werden können. Die hohe Erfolgsrate zur Gewebegewinnung wurde auch im Rahmen dieser Arbeit bestätigt (90%). Jedoch zeigten von neun Studien nur drei eine verbesserte diagnostische Genauigkeit. Hierunter wird die Summe von histologischen und zytologischen Untersuchungen verstanden (39). Diese Nadeln sind teuer im Gebrauch und zumeist relativ starr analog der 19G-Nadel.

Bei der 19G-Nadel fällt auf, dass bei über 50% der Untersuchungen mehr als vier Punktionen durchgeführt wurden, signifikant häufiger als bei den anderen Durchmessern. Wie bereits oben beschrieben und von Uehara et al. untermauert ist die 19G-Nadel relativ steif, was gehäuft zu technischen Problemen führen könnte, insbesondere in angulierten Positionen (62). Ob die erhöhte Punktionsnotwendigkeit sich aus diesen technischen Problemen erklärt oder Folge des Einsatzes bei schwierigen Fällen ist, lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten.

4.3.5. Bewertung des gewonnenen Materials: Aussage des Pathologen und klinische Diagnose

In der vorliegenden Datenbank ist keine Angabe gemacht worden, ob bei den EUS-FNA ein Zytologe anwesend war. Man muss davon ausgehen, dass die überwiegende Zahl der Untersucher die Probe ausschließlich makroskopisch begutachtet und sie dann zum jeweiligen Pathologen versendet.

Die die Endosonographie durchführenden Kolleginnen und Kollegen beurteilten also zunächst, ob das gewonnene histologische und zytologische Material ausreichend für eine weitere Diagnostik ist. Es wurde beschrieben, dass in 7% der Fälle trotz vorausgegangener positiver Einschätzung des Untersuchers keine Erhebung eines zytologischen Befundes und in 13% der Fälle keine Erhebung eines histologischen Befundes möglich war. Der Untersucher lag somit in seiner Einschätzung falsch (64).

Es ist nicht möglich morphologisch sicher zu unterscheiden, ob es sich bei einer pathologischen Lymphknotenvergrößerung um einen Primärtumor, eine Metastase oder eine Entzündung handelt. Deshalb ist es in vielen Fällen relevant, mittels Feinnadelpunktion Gewebeproben zu gewinnen und diese zytologisch zu untersuchen (42). Die Studie von Williams et al. kommt zu dem Ergebnis, dass die Treffsicherheit für maligne Diagnosen mittels Feinnadelpunktion bei 86% liegt – mit einer Sensitivität von 84% und einer Spezifität von 96%. Dies gilt laut der Untersuchung insbesondere für Lymphknoten, aber auch für pankreatische und perirektale Läsionen (43). Insgesamt beschreibt die Arbeit eine Sensitivität der Feinnadelpunktion von 87% und eine Spezifität von 100% für Malignität. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Studien (61, 62).

Fehlerhafte Diagnosen auf Basis einer EUS-FNA kommen in aller Regel durch falsch negative Aspiратe zustande. Dies beruht z.B. auf einer geringeren Sensitivität für Lymphknoten, welche weniger als 10 mm messen. Laut Williams et al. ist dies bedingt durch die Schwierigkeit, kleinere Herde zu identifizieren und endosonographisch gesteuert zu punktieren – im Gegensatz zu Lymphknoten, die bereits vergrößert sind und somit leichter detektiert und gezielter punktiert werden können. Falsch negative zytologische Ergebnisse können auch bei Pankreaskarzinomen erzeugt werden, und zwar aufgrund der Eigenschaft, dass diese Tumore häufig von ausgedehnten Entzündungen und Fibrosen begleitet und verhärtet sind und sich somit eine Penetration mit der Nadel als schwierig erweist (42) oder nicht diagnostische Areale innerhalb eines Tumors erfasst.

4.4. Komplikationen bei EUS-FNA

4.4.1. Art der Komplikationen bei EUS-FNA

Die häufigste der im Register erfassten Komplikationen der EUS-FNA sind postinterventionelle Blutungen (80% der Komplikationen, 1,6% absolut). In der Literatur wird dies mit unter 1% der durchgeführten EUS-FNA als Rarität beschrieben (65, 66). Zwei begünstigende Faktoren werden angeführt. Durch Verletzung der zentralen Gefäße der Läsion, die bei malignen Neoplasien typischerweise proliferieren und vergrößert sind, entsteht ein erhöhtes Blutungsrisiko, weshalb eher in der Peripherie punktiert werden sollte (67). Außerdem erhöht – im Gegensatz zu ASS und NSAR – eine Heparintherapie das Risiko zur Blutung (66). Am häufigsten traten in unserer Arbeit Blutungen infolge der Punktion von soliden Pankreasläsionen auf, was nicht konform mit den vorliegenden Studien geht (68). Erklärend könnten z.B. venöse Kollateralen sein, die sich bei malignem Verschluss im Portalsystem bilden können.

Die zweithäufigste Komplikation stellt das Schmerzsyndrom (9%) dar. In der Studie von Wang et al. sind Schmerzen (34%) und Pankreatitis (33%) relativ die häufigsten Beschwerden nach endosonographischer Feinnadelpunktion (69). Insbesondere treten bei Punktionen von zystischen Pankreastumoren akute Pankreatitiden als Folge von Hämorrhagien auf (70). Septische Komplikationen wurden in der Literatur

insbesondere infolge einer Punktion eines zystischen Pankreastumors beschrieben. In dieser Arbeit konnte, analog zur Literatur, ein Fall beobachtet werden. Aufgrund der septischen Gefahr bei Punktion zystischer Pankreasraumforderungen wird in der Publikation eine antibiotische Prophylaxe empfohlen (71).

Die Möglichkeit der Aussaat von Tumorzellen im Rahmen der Punktion, sogenannte Stichkanalmetastasen, wurden als eine weitere mögliche Komplikation in dieser Datenbank nicht systematisch erfasst. Studien berichten, dass insbesondere bei perkutaner Punktion ein erhöhtes Risiko einer Aussaat von Tumorzellen besteht (69, 71, 72). Für die Feinnadelpunktion ist diese Komplikation nur in Einzelfällen beschrieben. Der erste Fallbericht wurde von Paquin et al. im Jahr 2005 nach einer Punktion einer Raumforderung im Pankreas mit daraus resultierenden Stichkanalmetastasen in der Magenwand geliefert (73).

4.4.2. Einflussfaktoren auf die Komplikationen bei EUS-FNA: Geschlecht, ambulant vs. stationär, Lokalisation

Die endosonographische Feinnadelpunktion ist ein komplikationsarmes Verfahren, was sich in dieser Arbeit mit einer geschlechterunabhängigen Komplikationsrate von 2,5 % bestätigt. In der Literatur liegt die Komplikationsrate zwischen 1 % und 3 % (52, 66, 70, 74).

Bei hoher diagnostischer Genauigkeit gepaart mit , im Vergleich zu anderen invasiven diagnostischen Verfahren, einer geringen Komplikationsrate zeigt sich die endosonographische Feinnadelpunktion als eine überlegene Methode. In den vorliegenden Daten ergibt sich kein Unterschied in der Komplikationsrate zwischen ambulanten (2,26 %) und stationären (2,55 %) EUS-Feinnadelpunktionen. Meist bleiben die Patienten jedoch mindestens 24 Stunden in stationärer Überwachung. Erste Symptome der Komplikationen treten erfahrungsgemäß innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach der Untersuchung auf (65). Es gibt in den verschiedenen Zentren keine gleichartigen Komplikationskriterien, weshalb somit eventuell auch nicht alle Komplikationen erfasst wurden (66).

Für den geringen, nicht signifikanten Unterschied in der Komplikationsrate von stationären und ambulanten Punktionen kämen viele Erklärungen in Frage. Patienten mit einem höheren Komplikationsrisiko werden mutmaßlich eher stationär untersucht. Bereits stationär liegende Patienten haben vermutlich bei Punktion ein höheres Risiko als aus dem häuslichen Umfeld kommende Patienten. Auch technisch schwierigere Punktionen führen zu einer Durchführung unter stationären Bedingungen. Möglicherweise liegt die ambulante Komplikationsrate sogar höher, da im häuslichen Umfeld Komplikationen schwieriger zu erfassen sind.

Die eindeutige Tendenz zur stationären Durchführung von EUS-FNA muss auch vor dem Hintergrund einer fehlenden kostendeckenden Abrechnungsmöglichkeit im ambulanten Bereich gesehen werden.

Aufgrund dieser komplexen Hintergründe kann man aus dem vorliegenden Datenmaterial nicht ableiten, dass eine häufigere ambulante Durchführung von endosonographischen Feinnadelpunktionen zu rechtfertigen wäre.

Betrachtet man die Komplikationen in Abhängigkeit von der Lokalisation der endosonographischen Feinnadelpunktion, zeigt sich die höchste Komplikationsrate (5,6 %) bei der Punktion der Leber. Hier kommt es in erster Linie zu Blutungen. In der Literatur sind geringe Häufigkeiten beschrieben. In der retrospektiven Studie von tenBerge et al. wird eine Komplikationsrate von 4% angegeben. Hier stellen Blutungen, Schmerzen und Infektionen die Hauptkomplikationen dar. In einem Fall kam es zum Tod des Patienten (74). In der prospektiven Studie von Hollerbach et al. ergab sich eine Rate von 2,5%. Die Komplikationen manifestierten sich als selbstlimitierende Blutungen (75).

Die Punktion von zystischen Prozessen des Pankreas (3,5%) hat eine höhere Komplikationsrate als die Punktion von soliden Läsionen (2,5%). Die beiden Studien von Chang et al. und O'Toole et al. kommen zum gleichen Ergebnis wie diese Arbeit. Sie zeigen auf, dass bei Punktion von zystischen Pankreasläsionen eine signifikant erhöhte Rate an Komplikationen in Form von Blutungen und Entzündungen auftritt (31, 70).

Wie bereits oben erwähnt, beträgt bei der Punktion von soliden Pankreasläsionen in unserer Arbeit die Komplikationsrate 2,5%. In unserer Datenauswertung zeigte sich, dass unter den 18 registrierten Fällen mit Komplikationen in 13 Fällen

postinterventionelle Blutungen auftraten. In der Literatur liegt die Rate meist bei unter 2% (76). In der Studie von Eloubeidi et al. zeigte sich eine Komplikationsrate in Höhe von 2,5%. Hier standen die Komplikationen Pankreatitis, Schmerzen und Fieber im Vordergrund. Es wurden keine Blutungen berichtet (68). O´Toole et al. beschreiben, dass es zu keiner Pankreatitis bei soliden Pankreasläsionen kam. Als Erklärung wird angegeben, dass solide Pankreastumore bereits von Entzündungsinfiltrat umgeben ist, dem protektive Eigenschaften zugeschrieben werden (70).

Sowohl bei mediastinalen Tumoren als auch bei mediastinalen Lymphknoten liegt die Rate der Komplikationen in der vorliegenden Arbeit ebenfalls bei 2,5%. In der Untersuchung von Wang et al. liegt die Komplikationsrate bei mediastinalen Lymphknoten bzw. bei mediastinalen Läsionen hingegen bei 0,38%. Als Komplikationen wurden selbstlimitierende Blutungen und Schmerzen angegeben. Alle Patienten wurden zusätzlich prophylaktisch mit Antibiotika behandelt. Ebenso wurde in der Auswertung von Wang et al. demonstriert, dass bei prospektiven Studien 0,43% und bei retrospektiven Studien 0,26% Komplikationen verzeichnet wurden (69). Hier ist zu sagen, dass unterschiedliche Komplikationskriterien ursächlich für die Diskrepanz der Komplikationshäufigkeit sein könnten.

4.4.3. Einflussfaktor der Komplikationen bei EUS-FNA: Nadeldurchmesser und Punktionshäufigkeit

Die Datenlage zum Einfluss von Nadelgröße und der Anzahl der Passagen auf die Häufigkeit von Komplikationen ist spärlich (69). In dieser prospektiven Untersuchung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Nadeldurchmessern hinsichtlich der Komplikationsrate nachgewiesen werden. Lediglich für die 19G TruCut-Nadel fällt eine höhere Komplikationsrate in Höhe von 7% auf; dieses Untersuchungsergebnis ist aufgrund der geringen Fallzahl jedoch nicht statistisch signifikant. Laut Welch et al. ist die Nadelgröße insbesondere bei perkutanen Punktionen ein Risikofaktor für Komplikationen (77). Diese Einschätzung konnte für endosonographische Punktionen im Rahmen dieser Arbeit nicht bestätigt werden. In unserer Studie ist die Komplikationsrate nicht signifikant vom verwendeten Nadeldurchmesser abhängig. In der Arbeit von Yusuf et al und Mitsuhiro et al. konnten bei Verwendung der 25G-Nadel keinerlei Komplikationen verzeichnet werden (53, 78). Durch den kleineren

Diameter sei eine atraumatischere Punktion möglich (78). In der Studie von Eloubeidi et al. wurde beschrieben, dass eine höhere Anzahl von Punktionen das Komplikationsrisiko steigert (68); Aboud et al. wiesen nach, dass bereits nach ein bis zwei Nadelpassagen Komplikationen auftraten (67). Im Rahmen der vorliegenden Auswertung des EUS-Registers wurden bei über vier Punktionen seltener Komplikationen beobachtet als bei einer geringeren Punktionshäufigkeit. Der Unterschied der Häufigkeit war nicht signifikant und wäre auch schwerlich zu erklären.

4.4.4. Komplikationen bei EUS-Patienten ohne Feinnadelpunktion

Auch die rein diagnostische endosonographische Untersuchung kann Komplikationen nach sich ziehen, jedoch erscheint das Risiko sehr gering, die Komplikationsrate liegt hier bei 0,6%. Eine entscheidende Komplikationsquelle – wie auch bei der EUS-FNA – birgt die periinterventionelle Sedierung. Auf diese Variable wird in dieser Arbeit nicht detailliert eingegangen. Ein großer Anteil (30 bis 40 %) der Komplikationen – überwiegend kardiopulmonale Komplikationen – wird durch die intravenöse Sedierung und die damit verbundenen häufigen Abfälle der Oxygenierung verursacht (65, 66, 79). Die hier erfasste relevanteste Komplikation der Endosonographie macht die Perforation aus (0,12%). Hauptsächlich kommt im Duodenum und im Oesophagus zu Perforationen, mutmaßlich verursacht durch die starre Spitze des Gerätes. Laut Jenssen et al. tritt dies häufiger bei longitudinalen Geräten auf, die erforderlich sind, um Feinnadelpunktionen durchführen zu können (66). Dass die Perforation bei zusätzlicher Feinnadelpunktion nicht als Komplikation auftritt ist möglicherweise auf die höhere Erfahrung von Untersuchern zu erklären, die diese Intervention durchführen. Die für eine Punktion erforderliche Verwendung eines longitudinalen Endosonoscops hätte eher eine Häufung in der EUS-FNA Gruppe erwarten lassen.

In der vorliegenden Arbeit wurden anhand der untersuchten Daten als häufigste Komplikationen Blutungen und das Schmerzsyndrom identifiziert. Blutungen erklären sich durch mögliche im Rahmen der Punktion interponierende Gefäße oder durch Verletzungen mittels des Endosonoscops. Insgesamt ist die Blutungsrate gering. Schmerzen können durch die im Rahmen der Endoskopie erforderlichen

Luftinsufflation, Verletzungen oder lokale Entzündung wie z.B. eine Pankreatitis erklärbar sein. Auch hier ist die Zahl der Fälle gering.

4.4.5. Begünstigende Faktoren für Komplikationen bei EUS-Patienten mit und ohne EUS-FNA

Als begünstigende Faktoren für eine Komplikation der Endosonographie wurden im Rahmen dieser Arbeit sowohl mit als auch ohne Feinnadelpunktion vor allem Stenosen, Varizen, Anomalien (anatomische Probleme), Begleiterkrankungen und Zysten erfasst. Außerdem wurden gehäuft unzureichende Erfahrung des Untersuchers, sowie technische Probleme als Risikofaktor angegeben. Perforationen wurden zumeist auf anatomische Anomalien zurückgeführt. Um diese anatomischen Anomalien vor einer Endosonographie zu erfassen, wird eine vorangestellte Ösophagogastroduodenoskopie diskutiert.

In der Literatur konnte festgestellt werden, dass es bei Verzicht auf eine antibiotische Prophylaxe vermehrt zu Pankreatitiden und Infektionen kommt (66). Insbesondere bei einer Punktion von zystischen und mediastinalen Läsionen ist laut Janak et al. eine antibiotische Prophylaxe von Vorteil (80). Septische Komplikationen wurden in unserer untersuchten Datenbank nur bei einem Patienten erfasst.

Unzureichende Untersuchererfahrung wurde als Komplikationsursache in zwei Fällen angegeben. Laut Dietrich ist eine qualifizierte und zertifizierte Ausbildung von großer Bedeutung, um Risiken für Komplikationen zu minimieren (81).

Zugleich zeigt sich die Einnahme von Antikoagulantien als risikobehaftet. Dies spiegelt sich auch in dieser Arbeit wider. In sechs Fällen (18% der Patienten mit Komplikation) stellte sich eine Antikoagulation bei der EUS-FNA als begünstigender Faktor für Komplikationen dar, für EUS wurden nur 2 Fälle (3% der Patienten mit Komplikation) dokumentiert. Die Medikation sollte, wenn keine Kontraindikationen bestehen, pausiert werden. Ebenso ist es möglich, zusätzlich eine *real-time* Duplexsonographie einzusetzen, um mögliche Gefäße, deren Punktion vermieden werden soll, vorab darzustellen (80).

Eine deutlich erhöhte Komplikationsrate zeigte sich im Zusammenhang mit pulmonaler Genese, Adipositas oder kardiopulmonalen Grunderkrankungen. Diese Risikofaktoren lagen bei 21% der Komplikationen im Rahmen einer

endosonographischen Feinnadelpunktionen und 39% der Komplikationen bei Endosonographien ohne Intervention begünstigend vor.

5. Zusammenfassung

Die Datenbank des DEGUM-EUS-Registers gibt einen guten Überblick über die Anwendung der Endosonographie in Deutschland. Mit über 20.000 erfassten Untersuchungen und über 2000 Feinnadelpunktionen allein im Register kann die Endosonographie als etablierter Bestandteil der klinischen Diagnostik gesehen werden.

Die Auswertung des Registers mit Schwerpunkt auf die endosonographische Feinnadelpunktion zeigte eine Häufung der Durchführung der Untersuchung bei älteren und bei männlichen Patienten. In unserer Analyse wurde dieser Unterschied auf die alters- und geschlechterabhängige Verteilung der zugrundeliegenden Erkrankungen zurückgeführt. Die Häufung von ungünstigen Faktoren der „gesundheitsbeeinflussenden Lebensweise“ wie Rauchen, Alkoholkonsum und Ernährung beim männlichen Geschlecht können als Erklärung angeführt werden. Die Endosonographie wird in Deutschland überwiegend unter stationären Bedingungen durchgeführt, obwohl sie eine komplikationsarme, minimalinvasive Untersuchungsmethode ist. Hierfür lassen sich neben der ansonsten unzureichenden finanziellen Abbildung klinische Gründe vermuten. Dieser Vermutung kann auf Basis der zugrunde liegenden Daten nicht bewiesen werden.

Die Verwendung von Nadeln mit dünneren Durchmessern wie 22G und 25G bei der EUS-FNA erbrachte häufiger Material für eine zytologische Auswertung, während die 19G- und insbesondere die 19G TruCut-Nadel häufiger bei der Gewinnung von histologischem Material erfolgreich waren.

Die endosonographische Feinnadelpunktion hat eine Komplikationsrate von 2,5 % ohne Geschlechterunterschiede. Die häufigste Komplikation sind postinterventionelle Blutungen, gefolgt vom Schmerzsyndrom. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Nadeldurchmessern hinsichtlich der Komplikationsrate nachweisen. Abschließend kann gesagt werden, dass die endosonographische Feinnadelpunktion eine komplikationsarme, treffsichere, minimalinvasive Diagnostikmethode ist, die mit großem diagnostischem Wert Teil des klinischen Alltags ist.

6. Literaturverzeichnis

1. Strohm WD, Phillip J, Hagenmuller F, Classen M. Ultrasonic tomography by means of an ultrasonic fiberendoscope. *Endoscopy*. 1980;12(5):241-4.
2. Caletti G, Fusaroli P, Bocus P. Endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 1998;30(2):198-221.
3. Committee AT, Murad FM, Komanduri S, Abu Dayyeh BK, Chauhan SS, Enestvedt BK, Fujii-Lau LL, Konda V, Maple JT, Pannala R, Thosani NC, Banerjee S. Echoendoscopes. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(2):189-202.
4. J. Janssen CFD. Radial-, Longitudinal- oder Minisonden-Endosonographie: Wie viele Systeme braucht eine Endoskopieabteilung? 2007:39-46
5. Pfau PR, Chak A. Endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 2002;34(1):21-8.
6. Rösch TC, M. Endosonographie in der Gastroenterologie.
7. Yasuda K, Cho E, Nakajima M, Kawai K. Diagnosis of submucosal lesions of the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc*. 1990;36(2 Suppl):S17-20.
8. Shen EF, Arnott ID, Plevris J, Penman ID. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and management of suspected upper gastrointestinal submucosal tumours. *Br J Surg*. 2002;89(2):231-5.
9. Hollerbach S, Böcking, Alfred, Wellmann, Axel. Interventionelle Endosonographie: Sichere Tumordiagnosen sind auch ohne Staging-Operationen möglich. *Deutsches Ärzteblatt*. 2010;48(48):2390-1.
10. Lucke BJ, Christian. Die endosonographische Feinnadelpunktion.
11. DiMagno E, P.; Buxton, James L.; Regan, Patrick T.; et. al. ULTRASONIC ENDOSCOPE. *The Lancet*. 1980:629-31.
12. Yamao K, Sawaki, A., Mizuno, N., Shimizu, Y., Yatabe, Y., Koshikawa, T. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (EUS-FNAB): past, present, and future. *Journal of gastroenterology*. 2005;40(11):1013-23.
13. Tio TL, Tytgat GN. Endoscopic Ultrasonography in the Assessment of Intra- and Transmural Infiltration of Tumors in the Oesophagus, Stomach and Papilla of Vater and in the Detection of Extraoesophageal Lesions. *Endoscopy*. 1984;16:203-10.

14. Caletti GC, ; Brocchi, E.; Ferrari, A.; et al. Guillotine Needle Biopsy as a Supplement to Endosonography in the Diagnosis of Gastric Submucosal Tumors. *Endoscopy*. 1991;23:251-4.
15. Vilmann P, Khattar S, Hancke S. Endoscopic ultrasound examination of the upper gastrointestinal tract using a curved-array transducer. *Surgical Endoscopy*. 1991;5:79-82.
16. Dietrich CF. *Endosonographie*. 1 ed. Stuttgart; New York: Thieme Verlag; 2007. 76-9 p.
17. Hawes RH, Matsuda K. Fine-Needle Aspiration Biopsy Under Endosonography. *Digestive Endoscopy*. 2001;13:69-76.
18. Vilmann P, Hancke, S., Henriksen, F. W., Jacobsen, G. K. Endosonographically-Guided Fine Needle Aspiration Biopsy of Malignant Lesions in the Upper Gastrointestinal Tract. *Endoscopy*. 1993;25:523-7.
19. Degum. . Accessed April 22, 2015
20. Rainer Muehe SL, Michael Rau. *Medizinische Statistik mit R und Excel*. 2011.
21. Jenssen C, Annema, J. T., Gottschalk, U., Schachschal, G., Dietrich, C. F. *Kursbuch: Endosonographie*. 1 ed. Stuttgart; New York: Thieme Verlag; 2014. 53-4 p.
22. Vilmann P, Saftoiu A. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy: equipment and technique. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(11):1646-55.
23. Gress FG, Hawes, Robert H., Savides, Thomas J., Ikenberry, Steven O., Lehman, Glen A. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. *GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY*. 1997;45(3):243-50.
24. Robert Koch Institut. *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 2015;10. Ausgabe.
25. Statistisches Bundesamt Deutschland. *Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit*. 2012.
26. BUNDES GD. *Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen)*. Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort 2018 [Available from: . Accessed October 30, 2018
27. Robert Koch-Institut (Hrsg) (2015) *Gesundheit in Deutschland*. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und

- Destatis. RKI B. Gesundheit in Deutschland – Einzelkapitel: 02 Wie steht es um unsere Gesundheit? 2015:24-58.
28. Lademann JK, P. Gesundheit von Frauen und Männern im mittleren Lebensalter. Schwerpunktbericht der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2005:31-56.
 29. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. . Accessed November 8, 2016
 30. Grundmann RT, Meyer F. [Gender-specific influencing factors on incidence, risk factors and outcome of carcinoma of the liver, gallbladder, extrahepatic bile duct and pancreas]. Zentralbl Chir. 2014;139(2):184-92.
 31. Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. Gastrointest Endosc. 1997;45(5):387-93.
 32. Patil R, Ona MA, Papafragkakis C, Duddempudi S, Anand S, Jamil LH. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of adrenal lesions. Ann Gastroenterol. 2016;29(3):307-11.
 33. Fisher L, Segarajasingam DS, Stewart C, Deboer WB, Yusoff IF. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions: Performance and outcomes. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24(1):90-6.
 34. Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, Voigt P, Rabe KF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging. J Clin Oncol. 2005;23(33):8357-61.
 35. Mohamadnejad M, Leblanc JK, Sherman S, Al-Haddad M, McHenry L, Cote GA, Dewitt JM. Bedside Endoscopic Ultrasound in Critically Ill patients. Diagn Ther Endosc. 2011;2011:529791.
 36. Erickson RA, Sayage-Rabie L, Avots-Avotins A. Clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. Acta Cytol. 1997;41(6):1647-53.
 37. Parusel M, Krakamp B, Janssen J, Runzi M. [Endoscopic ultrasonography (EUS) of the upper gastrointestinal tract - prospective multicenter study to evaluate time and staff requirements]. Z Gastroenterol. 2003;41(9):907-12.
 38. C. Jenssen KM. Schwierige endosonografische Differenzialdiagnosen am Pankreas - zystische Läsionen. Endo heute. 2010(23):253-66.

39. Hollerbach S, Juergensen C, Hocke M, Freund U, Wellmann A, Burmester E. [EUS-FNA: how to improve biopsy results? An evidence based review]. *Z Gastroenterol.* 2014;52(9):1081-92.
40. Erickson RA. EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(2):267-79.
41. Jenssen C, Dietrich CF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and trucut biopsy in gastroenterology - An overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(5):743-59.
42. Williams DB, Sahai AV, Aabakken L, Penman ID, van Velse A, Webb J, Wilson M, Hoffman BJ, Hawes RH. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut.* 1999;44(5):720-6.
43. Caletti G, Fusaroli P. Endoscopic ultrasonography (EUS) and EUS-fine-needle procedures: fascinating technique but little clinical impact? *Endoscopy.* 2001;33(6):537-40.
44. Fusaroli P, Caletti G. Endoscopic ultrasonography. *Endoscopy.* 2005;37(1):1-7.
45. Arlt A, Ellrichmann M, Schreiber S, Monig H. [Diagnosis and differential diagnosis of pancreatic lesions]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138(49):2539-42.
46. Seufferlein T, Porzner M, Becker T, Budach V, Ceyhan G, Esposito I, Fietkau R, Follmann M, Friess H, Galle P, Geissler M, Glanemann M, Gress T, Heinemann V, Hohenberger W, Hopt U, Izbicki J, Klar E, Kleeff J, Kopp I, Kullmann F, Langer T, Langrehr J, Lerch M, Löhr M, Lüttges J, Lutz M, Mayerle J, Michl P, Möller P, Molls M, Münter M, Nothacker M, Oettle H, Post S, Reinacher-Schick A, Röcken C, Roeb E, Saeger H, Schmid R, Schmiegel W, Schoenberg M, Siveke J, Stuschke M, Tannapfel A, Uhl W, Unverzagt S, van Oorschot B, Vashist Y, Werner J, Yekebas E. S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom. *Z Gastroenterol.* 2013;51(12):1395-440.
47. G. SAMEIK. Klassifikation und Diagnose zystischer Pankreastumoren. *Viszeralmedizin.* 2011;27:182-8.
48. Jenssen C, Dietrich CF. Endoscopic ultrasound of gastrointestinal subepithelial lesions. *Ultraschall Med.* 2008;29(3):236-56; quiz 57-64.
49. Camellini L, Carlinfante G, Azzolini F, Iori V, Cavina M, Sereni G, Decembrino F, Gallo C, Tamagnini I, Valli R, Piana S, Campari C, Gardini G, Sassatelli R. A randomized clinical trial comparing 22G and 25G needles in endoscopic

- ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid lesions. *Endoscopy*. 2011;43(8):709-15.
50. Sakamoto H, Kitano M, Komaki T, Noda K, Chikugo T, Dote K, Takeyama Y, Das K, Yamao K, Kudo M. Prospective comparative study of the EUS guided 25-gauge FNA needle with the 19-gauge Trucut needle and 22-gauge FNA needle in patients with solid pancreatic masses. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(3):384-90.
 51. Imazu H, Uchiyama Y, Kakutani H, Ikeda K, Sumiyama K, Kaise M, Omar S, Ang TL, Tajiri H. A prospective comparison of EUS-guided FNA using 25-gauge and 22-gauge needles. *Gastroenterol Res Pract*. 2009;2009:546390.
 52. Fabbri C, Polifemo AM, Luigiano C, Cennamo V, Baccarini P, Collina G, Fornelli A, Macchia S, Zanini N, Jovine E, Fiscaletti M, Alibrandi A, D'Imperio N. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration with 22- and 25-gauge needles in solid pancreatic masses: a prospective comparative study with randomisation of needle sequence. *Dig Liver Dis*. 2011;43(8):647-52.
 53. Kida M, Araki M, Miyazawa S, Ikeda H, Takezawa M, Kikuchi H, Watanabe M, Imaizumi H, Koizumi W. Comparison of diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with 22- and 25-gauge needles in the same patients. *J Interv Gastroenterol*. 2011;1(3):102-7.
 54. LeBlanc JK, Ciaccia D, Al-Assi MT, McGrath K, Imperiale T, Tao LC, Vallery S, DeWitt J, Sherman S, Collins E. Optimal number of EUS-guided fine needle passes needed to obtain a correct diagnosis. *Gastrointest Endosc*. 2004;59(4):475-81.
 55. Erickson RA, Sayage-Rabie L, Beissner RS. Factors predicting the number of EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc*. 2000;51(2):184-90.
 56. C. Jenssen KM, S. Wagner, M. Sarbia. Endosonografisch gestützte Biopsie: diagnostischer Ertrag, Fallstricke, Qualitätssicherung. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2008;46:590-600.
 57. Song TJ, Kim JH, Lee SS, Eum JB, Moon SH, Park DY, Seo DW, Lee SK, Jang SJ, Yun SC, Kim MH. The prospective randomized, controlled trial of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration using 22G and 19G aspiration needles for solid pancreatic or peripancreatic masses. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(8):1739-45.

58. M. F. Madhoun SBW, A. Rastogi, D. Early, S. Gaddam, W. M. Tierney, J. T. Maple. The diagnostic accuracy of 22-gauge and 25-gauge needles in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2013;45:86-92.
59. Bang JY, Magee SH, Ramesh J, Trevino JM, Varadarajulu S. Randomized trial comparing fanning with standard technique for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid pancreatic mass lesions. *Endoscopy*. 2013;45(6):445-50.
60. Itoi T, Itokawa F, Sofuni A, Nakamura K, Tsuchida A, Yamao K, Kawai T, Moriyasu F. Puncture of solid pancreatic tumors guided by endoscopic ultrasonography: a pilot study series comparing Trucut and 19-gauge and 22-gauge aspiration needles. *Endoscopy*. 2005;37(4):362-6.
61. Siddiqui AA, Lyles T, Avula H, Davila R. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic masses in a veteran population: comparison of results with 22- and 25-gauge needles. *Pancreas*. 2010;39(5):685-6.
62. Uehara H, Ikezawa K, Kawada N, Fukutake N, Katayama K, Takakura R, Takano Y, Ishikawa O, Takenaka A. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for suspected pancreatic malignancy in relation to the size of lesions. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(8):1256-61.
63. Larghi A, Verna EC, Ricci R, Seerden TC, Galasso D, Carnuccio A, Uchida N, Rindi G, Costamagna G. EUS-guided fine-needle tissue acquisition by using a 19-gauge needle in a selected patient population: a prospective study. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(3):504-10.
64. Moller K, Papanikolaou IS, Toermer T, Delicha EM, Sarbia M, Schenck U, Koch M, Al-Abadi H, Meining A, Schmidt H, Schulz HJ, Wiedenmann B, Rosch T. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: high yield of 2 passes with combined histologic-cytologic analysis. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(1):60-9.
65. Bournet B, Miguères I, Delacroix M, Vigouroux D, Bornet JL, Escourrou J, Buscail L. Early morbidity of endoscopic ultrasound: 13 years' experience at a referral center. *Endoscopy*. 2006;38(4):349-54.
66. Jenssen C, Faiss S, Nurnberg D. [Complications of endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided interventions - results of a survey among German centers]. *Z Gastroenterol*. 2008;46(10):1177-84.

67. Affi A, Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wiersema MJ. Acute extraluminal hemorrhage associated with EUS-guided fine needle aspiration: frequency and clinical significance. *Gastrointest Endosc.* 2001;53(2):221-5.
68. Eloubeidi MA, Tamhane A, Varadarajulu S, Wilcox CM. Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(4):622-9.
69. Wang KX, Ben QW, Jin ZD, Du YQ, Zou DW, Liao Z, Li ZS. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: a systematic review. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(2):283-90.
70. Dermot O'Toole M, Laurent Palazzo, MD, Ramuntçho Arotçarena, MD, Alain Dancour, MD, Alain Aubert, MD, Pascal Hammel, MD, Juan Amaris, MD, Philippe Ruszniewski, MD. Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY.* 2001;53 (NO. 4):470-4.
71. Buscarini E, De Angelis C, Arcidiacono PG, Rocca R, Lupinacci G, Manta R, Carucci P, Repici A, Carrara S, Vallisa D, Buscarini L, Cosentino F, Pera A, Rizzetto M, Testoni PA, Zambelli A. Multicentre retrospective study on endoscopic ultrasound complications. *Dig Liver Dis.* 2006;38(10):762-7.
72. Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, Hurwitz H, Pappas T, Tyler D, McGrath K. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(5):690-5.
73. Paquin SC, Gariepy G, Lepanto L, Bourdages R, Raymond G, Sahai AV. A first report of tumor seeding because of EUS-guided FNA of a pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(4):610-1.
74. tenBerge J, Hoffman BJ, Hawes RH, Van Enckevort C, Giovannini M, Erickson RA, Catalano MF, Fogel R, Mallery S, Faigel DO, Ferrari AP, Waxman I, Palazzo L, Ben-Menachem T, Jowell PS, McGrath KM, Kowalski TE, Nguyen CC, Wassef WY, Yamao K, Chak A, Greenwald BD, Woodward TA, Vilmann P, Sabbagh L, Wallace MB. EUS-guided fine needle aspiration of the liver: indications, yield, and safety based on an international survey of 167 cases. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(7):859-62.

75. Hollerbach S, Willert J, Topalidis T, Reiser M, Schmiegel W. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of liver lesions: histological and cytological assessment. *Endoscopy*. 2003;35(9):743-9.
76. Al-Haddad M, Wallace MB, Woodward TA, Gross SA, Hodgens CM, Toton RD, Raimondo M. The safety of fine-needle aspiration guided by endoscopic ultrasound: a prospective study. *Endoscopy*. 2008;40(3):204-8.
77. Welch TJ, Sheedy PF, 2nd, Johnson CD, Johnson CM, Stephens DH. CT-guided biopsy: prospective analysis of 1,000 procedures. *Radiology*. 1989;171(2):493-6.
78. Yusuf TE, Ho S, Pavey DA, Michael H, Gress FG. Retrospective analysis of the utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) in pancreatic masses, using a 22-gauge or 25-gauge needle system: a multicenter experience. *Endoscopy*. 2009;41(5):445-8.
79. Froehlich F, Gonvers JJ, Vader JP, Dubois RW, Burnand B. Appropriateness of gastrointestinal endoscopy: risk of complications. *Endoscopy*. 1999;31(8):684-6.
80. Janak N, Shah VRM. Minimizing Complications of Endoscopic Ultrasound and EUS-Guided Fine Needle Aspiration. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2007.
81. Dietrich CF. Evidenzbasierter Einsatz der Endosonografie in der gastroenterologischen Diagnostik. *Gastroenterologie up2date*. 2007:257-78.

7. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Aurélie Johanna Rakowski, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Analyse der Daten des DEGUM-Endosonographie-Registers zur endosonographischen Feinnadelpunktion im deutschsprachigen Raum“ / „Analysis of data from the DEGUM endosonography register on endosonographic fine needle aspiration in German-speaking countries" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum 03.12.2021

Unterschrift

|

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9. Danksagung

Mein besonderer Dank geht an Dr. med. Jürgensen für die Überlassung und Ermöglichung des Dissertationsthemas. Insbesondere möchte ich mich für die sehr gute wissenschaftliche Betreuung, die ausdauernde Unterstützung und die vielen Korrekturen und Anregungen bei der Erstellung der Arbeit danken.

Ebenso Danke ich Privatdozent Dr. med. Fischer für die Betreuung der Arbeit, sowie die mühevollen weiterführende Korrektur.

Ein liebevoller Dank geht an meine Eltern, Evelyn und Kurt Rakowski, für die langjährige, unermüdliche und motivierende Unterstützung in allen Lebenslagen.

Schließlich Danke ich vom Herzen meinen Freunden für die Motivation und aufbauenden Gespräche.