

**Aus der Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Direktor Prof. Dr. N. Soehendra**

**Stellenwert der Endosonographie für Diagnostik und Therapie von  
zystischen Pankreasläsionen**

**Dissertation**

**Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von**

**Mariam Omar  
aus Berlin**

## Inhaltsverzeichnis

### 1. Einleitung

1.1. Zysten des Pankreas: Begriffe (Nomenklatur)	5
1.2. Epidemiologie und Ätiologie	5
1.3. Klinisches Bild	6
1.4. Komplikationen und Differentialdiagnosen	6
1.5. Apparative Diagnostik	8
1.5.1. Computertomographie	8
1.5.2. Perkutane Sonographie	8
1.5.3. Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreaticographie	9
1.5.4. Endosonographie mit und ohne Feinnadelpunktion	9
1.5.5. Weitere diagnostische Möglichkeiten	10
1.6. Therapie der Pseudozysten bei chronischer Pankreatitis	144
1.6.1. Indikationen	144
1.6.2. Konservative Maßnahmen	144
1.6.3. Chirurgische Behandlung	14
1.6.4. Endoskopische Therapie	15
1.7. Ziele der Studie	155

### 2. Patienten, Instrumentarium und Methoden, Ein- und Ausschlußkriterien

2.1. Diagnostische Endosonographie	16
2.1.1. Geräte	166
2.1.2. Untersuchungstechnik	166

2.2. Diagnostische und therapeutische endosonographische Feinnadelpunktion (FNAB)	16
2.2.1. Geräte	16
2.2.2. Indikation zur diagnostischen Punktion	16
2.2.3. Indikation zur therapeutischen Punktion	17
2.2.4. Zugangswege	17
2.2.5. Methoden der Punktion, Aspiration und Drainage	17
2.2.6. Analyse des Zystensekrets	19
2.2.6.1. Histologie	19
2.2.6.2. Zytologie	19
2.2.6.3. Tumormarkeranalysen	19
2.3. Endosonographische Kriterien für die Dignität von zystischen Pankreasläsionen	19
2.4. Staging bei malignen zystischen Prozessen	20
2.5. Datenerhebung und statistische Analyse	21
2.6. Einschluß- und Ausschlußkriterien	21
<b>3. Ergebnisse</b>	
3.1. Demographische Daten	22
3.2. Endosonographische Morphologie	22
3.2.1. Größe der Zysten unterschiedlicher Ätiologie im Vergleich	244
3.2.2. Zystenanzahl (solitär/multipel)	244
3.2.3. Struktur der Zysten	255
3.2.4. Lokalisation der Zysten	255
3.2.5. Morphologie des Pankreasgangsystems und des Pankreasparenchyms	27
3.3. Diagnostische Wertigkeit der Endosonographie (mit Feinnadelpunktion)	28
3.3.1. Übereinstimmung der Operations-, EUS- und FNA-Diagnose	29
3.3.2. Diagnostische Qualitäten	31

3.3.3. Tumormarker im Zystensekret	31
3.4. Therapeutische Zystendrainagen und Ergebnisse	39
3.5. Behandlungsstrategie und Technik bei Rezidivzysten	44
3.6. Vorgehen bei Fisteln mit Gangkommunikation	45
3.6.1.EUS -Diagnostik und endoskopische Therapie bei akuten Pankreasnekrosen	487
3.7. Sicherheitsprofil (Komplikationen)	49
3.7.1. Zystenrupturen	49
3.7.2. Sekundärinfektionen nach endoskopischem Eingriff	50
3.7.3. Blutung nach EUS-FNA/-FNP	50
<b>4. Diskussion</b>	<b>51</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>71</b>
<b>6. Tabellenverzeichnis</b>	<b>73</b>
<b>7. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>74</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>75</b>

## **1. Allgemeines**

### **1.1. Pankreaszysten: Nomenklatur**

Seit W. Körte (1898) grenzt man echte Zysten gegen Pseudozysten ab [85]. Danach ist eine Pseudozyste eine Ansammlung von Pankreassaft, umschlossen von einer bindegewebigen Wand ohne epitheliale Auskleidung, die als Folge einer akuten Pankreatitis, eines Pankreustraumas oder nach chronischer Pankreatitis entsteht [19, 71]. Das Sekret stammt aus dem Pankreasgewebe, das wegen Entzündung, Obstruktion bei Strikturen, Steinen oder Proteinplugs rupturiert. Echte Zysten hingegen besitzen eine epitheliale Auskleidung der Zystenwand [13].

Die Differentialdiagnose zystischer Pankreasläsionen umfaßt zahlreiche benigne wie maligne neoplastische oder reaktive Flüssigkeitsansammlungen. Die histologische Unterscheidung dieser Zysten kann gelegentlich problematisch sein. Als Resultat von untergehendem Gewebe können benigne Zysten auch im Tumorgebiet von Adenokarzinomen auftreten, ohne selbst malignes Potential zu besitzen. J.C. Sarles hat 1979 die geübte formale Trennung aufgegeben und folgende Einteilung vorgeschlagen [86]:

1. Zysten oder Pseudozysten infolge Gangobstruktionen mit azinoduktaler Gangerweiterung in der Folge einer chronischen Pankreatitis, einer Gangstenose oder eines Karzinoms.
2. Nekrotisch bedingte Pseudozysten bei akuter Pankreatitis oder nach Trauma.
3. Echte angeborene Zysten (Dysontogenetische Zysten).
4. Neoplastische Zysten (Zystadenom, Zystadenokarzinom).
5. Parasitäre Zysten (Echinokokken) .

Zystische Pankreasläsionen sind in 10-15% der Fälle duktale Neoplasmen. Die am häufigsten vorkommenden zystischen Tumoren sind das seröse Zystadenom (mikrozystisches oder glykogen-reiches Zystadenom) und die muzinöse Neoplasie. In einer weiteren Differenzierung werden sie unterschieden in muzinöse Zystadenome und muzinöse Zystadenokarzinome. Muzinöse Zystadenome sind histologisch gutartige Tumore, besitzen jedoch ein hohes Potential, maligne zu entarten. Muzinöse Zystadenokarzinome sind a priori maligne. Diese zystischen Tumore haben eine heterogene epitheliale Auskleidung, da durch nekrotische Prozesse in der Zystenwand das Epithel zu Grunde gehen kann [26, 27, 92].

### **1.2. Epidemiologie und Ätiologie**

Die Prävalenz von Pankreaszysten beträgt in Europa 17:100000 Einwohner pro Jahr und ist vergleichbar mit den Raten in den USA [35]. Die Pankreaspseudozysten entzündlicher Genese machen 85% bis 90% aller Fälle aus, aber 10% bis 15 % entsprechen zystischen neoplastischen Tumoren [13, 96]. Pankreas-

pseudozysten treten in 10% bis 30% der Fälle von chronischer Pankreatitis auf [16]. Sie sind somit eine relativ häufige Komplikation dieser Erkrankung.

Das seröse Zystadenom, der häufigste zystische Tumor des Pankreas, tritt in einem mittlerem Alter von 63 Jahren bei Diagnosestellung auf. Die muzinösen zystischen Tumoren manifestieren sich in einem weiten Bereich zwischen dem 20. bis 80. Lebensjahr.

Häufig vorkommende zystische Neoplasien des Pankreas sind neben dem serösen Zystadenom, in absteigender Reihenfolge ihrer Häufigkeitsverteilung: die muzinösen zystischen Neoplasien (mit dem muzinösem Zystadenom und Zystadenokarzinom), die muzinöse duktale Neoplasie, der papilläre zystische Tumor sowie der zystische Inselzell-Tumor. Zu den seltenen zystischen Neoplasien gehören, wie in der oben genannten Reihenfolge, das azinöse Zystadenokarzinom, das zystische Teratom, das Lymphangiom sowie das Hämangiom und Paragangliom [75].

### **1.3. Klinisches Bild**

Vor mehr als 3 Jahrzehnten stellten M. Adolff et al. (1968) die Diagnose einer Pankreaszyste aufgrund der klinischen Trias Schmerz, Gewichtsverlust und Palpation einer Raumforderung im Epigastrium [86]. Jedoch erst bei beträchtlichen Volumen wird die Pseudozyste als abdominelle Masse tastbar.

Allgemeine Symptome von Pseudozysten können sich auf die einhergehenden Komplikationen beziehen. Hierzu gehören: Schmerzen und obstruktiver Ikterus, wenn die Zyste auf den Ductus choledochus drückt, sowie Kompression des Magens mit den Symptomen rasches postprandiales Völlegefühl, Übelkeit und Reflux. Beim Auftreten einer akuten Pankreatitis mit Pseudozystenbildung sind häufig die Laborwerte der Amylase- und Lipase-Konzentrationen im Serum erhöht.

### **1.4. Komplikationen und Differentialdiagnosen**

In früheren Jahren wurde eine Pankreaszyste zumeist erst bei der Operation als Zufallsbefund erkannt, oder nach dem Auftreten von schweren Komplikationen, die häufig einen letalen Ausgang hatten [47]. H. S. Pratt et al. (1965) registrierte diese Ereignisse bei 43% von 122 Patienten mit Pankreaszysten in Form von Zystenperforationen in die freie Bauchhöhle, in benachbarte (Hohl-) Organe, Arrosionsblutungen, Gallenwegskompressionen sowie Störungen der Darmmotilität (siehe dazu auch Tab. 1). Bei der Erkennung von gefährlichen Komplikationen (z.B. Blutung oder Ruptur) bei den akuten und chronischen Pankreatitiden haben die perkutane Sonographie (US), die endoskopische retrograde Cholangio-Pankreaticographie (ERCP) und Computertomographie die Diagnose eindeutig präzisieren können. Insbesondere die neu hinzugekommene EUS kann Zysten vom kleinsten Durchmesser, 0,2cm [2], diagnosti-

zieren.

**Tab. 1: Übersicht der Komplikationen von Pankreaspseudozysten, Gumaste et al. (1996)**

<p><u>Lokal:</u> Infektion, Blutung, Ruptur, Schock, Peritonitis, Pankreatischer Aszites</p> <p><u>Andere Organe miteinbeziehend:</u> GI-Trakt, Ösophagus, sekundäre Achalasie, Dysphagie</p> <p><u>Magen:</u> Magenausgangsobstruktion, Fisteln, Kompression des Magens (Bulging)</p> <p><u>Duodenum:</u> Obstruktion, Fisteln</p> <p><u>Kolon:</u> Fisteln, Kolonstenose, Obstruktion, Blutung</p>	<p><u>Leber:</u> Obstruktion der großen Gallengänge</p> <p><u>Milz:</u> Milzvenenthrombose, Milzruptur</p> <p><u>Beckenboden:</u> Strikatur, Fisteln, Ureterobstruktion</p> <p><u>Thorax:</u> Pleuraerguß, Mediastinale Ausdehnung</p> <p><u>Gefäße Arteriell:</u> Arosion der Aa. gastroduodenaes und A. lienalis</p> <p><u>Gefäße Venös:</u> V. portae, V. lienalis</p>
--	---

Die biologische Differenzierung der zystischen Läsionen war schon immer schwierig. Die Unterscheidung zwischen Pseudozysten und neoplastischen Zysten ist jedoch Voraussetzung für ein adäquates therapeutisches Vorgehen. In einer retrospektiven Untersuchung von K. Lewandrowski et al. (1995), wurden Patienten mit zystischen Raumforderungen im CT untersucht. In einem Drittel der Fälle wurden die zystischen Läsionen als Pseudozysten fehldiagnostiziert, und viele daraufhin inadäquat behandelt. Insgesamt wurden 40% der muzinösen Tumoren als Pseudozysten beurteilt [58].

**Tab. 2: Häufigkeit der Fehldiagnosen bei zystischen Tumoren, Lewandrowski et al. (1993)**

<b>Histologische Diagnose</b>	<b>Relativer Anteil an Fehldiagnosen als Pseudozysten im CT</b>
Seröses Zystadenom	33%
Muzinöses Zystadenom	40%
Muzinöses Zystadenokarzinom	41%

## **1.5. Apparative Diagnostik**

### **1.5.1. Computertomographie**

Die Computertomographie (CT) ist ein Schichtaufnahmeverfahren, das zum Bildaufbau einen Prozessor einsetzt [71]. Sie wird derzeit noch als ‚goldener Standard‘ angesehen, da das Verfahren bei [oralen und/oder intravenösen] Gabe von Kontrastmittel, eine gute Darstellung der pathologischen Anatomie des Pankreas im Hinblick auf Gefäßverläufe und angrenzende Darmstrukturen liefert [13]. D. Johnson et al. (1988) untersuchten in ihrer Studie Patienten mit zystischen Läsionen initial im CT, anschließend im Ultraschall und verglichen daraufhin die Diagnosen miteinander [53]. Die Anzahl der Zysten und der Durchmesser der einzelnen Zysten im Tumorgebiet waren für die Unterscheidung zwischen serösen und muzinösen Tumoren wichtige Kriterien. Ferner wurden Verkalkungen mit zum Teil sternförmigen Ausziehungen in der zystischen Raumforderung bei der Diagnose berücksichtigt. Daraus ergaben sich folgende Erkenntnisse in der Diagnose von zystischen Tumoren: Das seröse Zystadenom ist nach dem CT als solches diagnostiziert, wenn das Tumorgebiet 2cm oder kleiner war. Ferner beträgt die Anzahl der Zysten mindestens 3, und in den meisten Fällen mehr als 6. Zysten mit soliden Anteilen werden im CT oft als solche nicht erkannt. Ein entscheidender Nachteil ist die nicht mögliche Differenzierung muzinöser Zystadenome von Zystadenokarzinomen [53].

### **1.5.2. Perkutane Sonographie**

Die Ultraschalluntersuchung (US) ist ein brauchbares orientierendes Verfahren zur Pankreasdiagnostik. Schallwellen mit Frequenzen  $>20\text{kHz}$ , d.h. oberhalb des Hörbereiches, werden künstlich erzeugt. Dadurch werden echoreiche und echoarme Abbildungen entstehen, die Organ- sowie Gewebeschichten darstellen. Die perkutane Sonographie des Pankreas ist zwar nicht in der Lage, ein exaktes Bild eines normalen Pankreas darzustellen, sie vermag jedoch sehr gut Vergrößerungen des Pankreas zu diagnostizieren, und je nach Strukturmuster im Sonogramm, eine diagnostische Differenzierung zu erreichen. Die schwere Beurteilbarkeit der Pankreasloge bei dem nicht vergrößerten, gesunden Pankreas liegt in dem von der Umgebung schlecht zu differenzierenden Pankreasgewebe [32].

Das kranke, gewöhnlich vergrößerte Pankreas, zeigt dagegen meistens ein strukturell verändertes, zum Teil gut zu differenzierendes Bild. Diese Tatsache ist eine wertvolle Hilfe für die Anwendung präziserer Technik jedoch invasiver Untersuchungsverfahren [32]. Eine Feinnadelpunktion kann dazu unter sonographischer Lagekontrolle eingesetzt werden.



### **1.5.3. Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreaticographie**

Die ERCP erlaubt eine endoskopische indirekte Darstellung der Gallengänge und Pankreasgänge durch Installation von Kontrastmittel, sie wird seit mehr als 25 Jahren erfolgreich durchgeführt. Das Endoskop wird bis zur Papilla major, in seltenen Fällen an die Papilla minor (wie z.B. beim Pancreas divisum) herangeführt. Somit kann die Gangmorphologie wie z.B. Obstruktion und Stenose, während der Untersuchung mittels Kontrastmittel röntgenologisch erfaßt werden. Bei vollständigen Obstruktionen ist der dargestellte Gang jedoch nur bis zum Verschuß sichtbar, dahinter kann keine Gangstruktur bzw. kein Kontrastmittel mehr eingebracht werden. Die Untersuchung erfolgt unter Röntgendurchleuchtung und alle wichtigen Details lassen sich im Röntgenbild dokumentieren. Die ERCP erlaubt bei Patienten mit entzündlichen Pankreaserkrankungen den frühen Nachweis der Entwicklung von Pankreaszysten mit Kommunikation zum Pankreasgangsystem, da diese sich über den Gang mit Kontrastmittel füllen. Die Bedeutung der ERCP für das weitere therapeutische Vorgehen liegt in direktem Nachweis und in der exakten Lokalisation der Pseudozysten sowie der Erkennung von Gangkommunikationen, Fistelungen, Gangkompressionen und pathologischen Verbindungen zu Nachbarorganen [4]. Aus chirurgischer Sicht schätzen W. Nealon et al. (1989) die ERCP als unverzichtbar zur Planung der Therapie ein [66]. Die ERCP ermöglicht zusätzlich über den transpapillären Zugang eine Zystendrainage vom Gang aus. Aufgrund des guten Erfolges bevorzugen mehrere Autoren die transpapilläre Drainage von Pankreaspseudozysten bei chronischer Pankreatitis vor der operativen Drainage sofern dies möglich ist [37, 46, 49]. Die Zystendrainage erfolgt mit einer nasozystischen Sonde oder einer Pigtail- oder Tannenbaum-Prothese.

### **1.5.4. Endosonographie mit und ohne Feinnadelpunktion**

Das Instrumentarium für die Endosonographie ist eine Kombination aus Endoskop und Ultraschallgerät. Der Schallkopf ist am distalen Ende des Echoendoskopes integriert. Die Methode hat den Vorteil, daß in unmittelbarer Nähe der Organstruktur ein Bild erzeugt wird. Die höhere Auflösungsfrequenz der EUS, mit 12 MHz wie z.B. bei dem Olympus GF-UM 20, ermöglicht eine bessere Auflösung der dargestellten Struktur vor allem im Nahbereich mit geringer Eindringtiefe. Die Entwicklung der Feinnadelpunktion und -aspiration unter endosonographischer Führung ermöglicht die Bestimmung der Dignität einer Läsion [83]. Die Punktion der Zyste und Aspiration der Zystenflüssigkeit, mit nachfolgenden Untersuchungen, kann bei der Zuordnung der Differentialdiagnose entscheidend helfen. Die FNA beinhaltet aber auch eine therapeutische Option. Es ist möglich bei der Punktion kleinerer Zysten Sekret zu aspirieren, bis die Zyste völlig kollabiert.

### 1.5.5. Weitere diagnostische Möglichkeiten

Die histologischen und zytologischen Untersuchungen sind hilfreich in der Unterscheidung zwischen malignen und entzündlichen zystischen Läsionen. Trotz mancher Fortschritte bestehen noch Defizite für die Sensitivität: Während beim Nachweis von malignen Zellen die Zytologie wertvoll ist, kann bei fehlendem Malignitätsnachweis ein Karzinom nicht ausgeschlossen werden. Voraussetzung für eine exakte Diagnosestellung sind möglichst gute Präparate vom Zielgewebe und ausreichendes Zystensekret.

Als Marker einer neoplastischen Zyste bzw. zur Differentialdiagnostik benigner und maligner Zyste wurden eine Reihe von Tumormarkern (CEA, CA 72-4, CA 125, CA 19-9, CA 15-3) sowie Onkogene (Ki-ras) und andere tumorassoziierte Marker (p53, TPA, MCA) vorgeschlagen und eingeführt.

Die Analyse des Gehaltes an karzinoembryonalem Antigen (CEA) im Zystensekret kann zur Verbesserung der Sensitivität der zytologischen Diagnose von muzinösen, zystischen Neoplasien und nekrotischen, zystischen Karzinomen beitragen [9]. M. Pinto et al. (1991) zeigten in ihrer Studie, daß die Bestimmung des CEA-Gehalts im Zystensekret (<5 ng/ml) bei der Differenzierung von neoplastischen Zysten entscheidend helfen kann. Die CEA-Konzentration im Zystensekret führt zu einer Spezifität von 100% bei der Diagnose von muzinösen Neoplasmen und Pankreaskarzinomen. In Pseudozysten oder serösen Zystadenomen ist die CEA-Konzentration niedrig [68].

Das CA 72-4 ist ein muzinartiges hochmolekulares Glykoprotein, das bei einer Anzahl von malignen Gastrointestinal- und Pankreastumoren exprimiert wird. Der Gehalt von CA 72-4 im Zystensekret ist in muzinösen Zystadenokarzinomen deutlich erhöht, verglichen mit den Werten bei Pseudozysten und serösen Zystadenomen [2].

Die Konzentration von CA 125 im Zystensekret ist ebenfalls gering in Pseudozysten und erhöht in muzinösen Zystadenokarzinomen. Der Marker kann aber in serösen Tumoren eine sehr hohe Konzentration erreichen [59]. Im Zusammenhang mit der zytologischen Untersuchung, der CEA- und Amylase-Bestimmung dient er als verlässlicher Parameter zur Unterscheidung zwischen muzinösen und serösen Tumoren [32].

Das CA 19-9 ist ein Tumormarker, der im allgemeinen beim duktalem Adenokarzinom vom Pankreas als diagnostischer Parameter verwendet wird. In Pankreaszystenflüssigkeit variiert der Wert sehr stark. Er ist für die Klärung der Differentialdiagnose und Dignität von Pankreaszysten weniger geeignet [58, 59].

CA 15-3 ist ein muzinöses Glykoprotein und Antigen. Es tritt in humanem Milchfett, Membranen und in einer Anzahl von Adenokarzinomen auf, so auch beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas. Es kann

bei der Differenzierung von benignen und malignen muzinösen Neoplasien ebenfalls hilfreich sein.

Die CA 15-3-Konzentration ist höher bei muzinösen zystischen Adenokarzinomen als in muzinösen zystischen Adenomen, serösen Zystadenomen und Pseudozysten. Dieser Tumormarker verspricht eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Differenzierung benigner von malignen muzinösen Zysten [72].

Das K-ras Gen, ein Onkogen, ist in der Zellmembran lokalisiert. Es stellt die aktivierte Form eines zellulären Proto-Onkogens dar. Dies sind Gene, die in der Regulation von Wachstum und Differenzierung der Zellen eine wichtige Rolle spielen. Proto-Onkogene kodieren Proteine, die Bestandteile von Signaltransduktionsketten von Wachstumsfaktoren sind. Werden diese Gene durch Mutation aktiviert, erfolgt eine Transformation der Zellen, wobei die Kopie eines der beiden Proto-Onkogene ausreichend ist. Somit wirken sie dominant. Die Punktmutation im Codon 12 vom c-Ki-ras 2 Gen tritt häufig auf bei Patienten mit Adenokarzinom, jedoch nicht bei Patienten mit chronischer Pankreatitis. Das Material für diese Untersuchungen wird mit Hilfe eines Bürstenabstrichs vom Pankreasgang bei ERCP Untersuchungen gewonnen [56]. Das Ki-ras Gen weist im Pankreaskarzinom eine Mutationshäufigkeit bis zu 100% auf. Allerdings zeigt sich in jüngerer Zeit, daß diese Mutation auch in duktalem intraepithelialen Neoplasien (DPIN) zu finden ist. Die DPIN und Ki-ras Mutation sind auch in chronischen Pankreatitiden und normalem Pankreas nachzuweisen, wobei höchste Mutationsraten mit größer als 50% beim Pankreasadenokarzinom nachgewiesen wurden [53, 42, 76, 14].

Das Tumorsuppressor-Gen p53 ist rezessiv im Gegensatz zu den dominanten Onkogenen. Dieses Gen wurde bisher am häufigsten in humanen Tumoren als Mutation nachgewiesen. Das p53 liegt auf dem kurzen, dem p-Arm des Chromosoms 17 [42]. Eine Hauptfunktion von p53 wird darin gesehen, nach verschiedenen Schädigungen der DNA einen Wachstumsstop der Zellen oder den programmierten Zelltod zu induzieren. Auf diese Weise wird die Ausbreitung der Mutationen verhindert [42]. Eine Sequenzanalyse von p53 in Pankreaskarzinomen deckte auf, daß es bei 50-76% der Karzinome mutiert ist [42]. Untersuchungen ergeben überdies, daß in duktalem Adenokarzinomen vom Pankreas sehr hohe Expressionen von p53 schon zu Beginn der Erkrankung zu verzeichnen sind [18, 31].

Ein weiterer Parameter in der Unterscheidung von Pankreaszysten ist das TPA. Es steht als Abkürzung für Gewebe-Polypeptid-Antigen und ist ein tumor-assoziiertes Protein. Es wird vor allem von schnell proliferierendem Gewebe produziert, somit auch vom Pankreasgangepithel. TPA hat eine geringe Spezifität für die Unterscheidung zwischen malignen und entzündlichen Prozessen, wie z.B. in den Gallengängen oder der Leber. Die Untersuchungen von TPA aus dem Zystensekret von muzinösen Zystadenokarzi-

men zeigen jedoch viel höhere TPA-Konzentrationen als bei benignen Pankreaserkrankungen [98].

Ebenso kann auch das muzinöse karzinom-assoziierte Antigen (MCA) für die Differenzierung von muzinösen Neoplasmen und nicht-muzinösen Zysten helfen [77].

Das MCA ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 350000 Dalton, das zunächst in Assoziation mit Brustkrebs gefunden wurde. Es wurde mit dem monoklonalen Antikörper b12 erstmals 1985 entdeckt [81] und gehört zur Gruppe von muzinartigen Glykoproteinen, die bei Brustkrebs freigesetzt werden [44, 80]. Das MCA stellt einen neuen Tumormarker in der präoperativen Diagnostik von muzinösen zystischen Neoplasmen dar.

Bei der Unterscheidung zwischen Pseudozysten und serösen Tumoren können weiterhin NB/70K und Leukozyten-Esterase im Zystensekret hilfreich sein. Hohe Konzentrationen im Zystensekret sprechen für ein seröses Zystadenom [98].

Eine Übersicht der diagnostischen Zuordnung der immunologischen und auch labortechnischen Parameter zu den verschiedenen zystischen Erkrankungen des Pankreas ergibt sich aus Tabelle 3.

**Tabelle 3: Übersicht der Tumormarker (Material: Zystensekret) mit ihrer Aussage in bezug auf die Differentialdiagnosen**

Tumormarker	Pseudo-zyste	Seröses Zystadenom	Muzinöse Neoplasie	Muzinöses Zystisches Adenom	Muzinöses Zystadenokarzinom	Tumornekrose	Quelle
<b>CEA</b>	0	0	+			+	30
<b>CA 72-4</b>	0	0	+		+		1
<b>CA 125</b>	0	(+)		(+)	+		27
<b>CA 19-9</b>							27
<b>CA 15-3</b>	0	0		0	+		32
<b>TPA</b>					+		37
<b>MCA</b>				0	+		34
<b>NB/70K</b>	0	+					38
<b>P53</b>						+	20
<b>Ki-ras Mutation</b>						+	23

0: geringe Werte gemessen in zystischer Läsion

+: sehr hohe Werte gemessen in zystischer Läsion

(+): manchmal erhöht in zystischer Läsion

freies Feld: keine Daten vorliegend

## **1.6. Therapie der Pseudozysten bei chronischer Pankreatitis**

### **1.6.1. Indikationen**

Eine Behandlung ist indiziert bei entsprechender klinischer Symptomatik (z.B. Schmerzen, intestinale Obstruktion), beim Auftreten von Komplikationen (z.B. Infektionen, Blutung oder Ruptur) und bei einem kalkulierbar erhöhten Komplikationsrisiko. Es wird ein therapeutisches Eingreifen dann empfohlen, wenn der Allgemeinzustand des Patienten sich zusehends verschlechtert und/oder die Zyste rasch größer wird, da dann die Infektions- und Rupturgefahr ansteigt. Beträgt der Zystendurchmesser 6cm oder mehr, sollte immer drainiert werden, da die Komplikationsrate ohne Drainage deutlich zunimmt. Übersteigt das Alter der Zysten 6 Wochen, ist eine spontane Rückbildung sehr unwahrscheinlich [70].

### **1.6.2. Konservative Maßnahmen**

Im Vordergrund steht bei akuter Pankreatitis oder akutem Schub einer chronischen Pankreatitis die passagere parenterale Ernährung, eine systemische Antibiotikagabe und intensivmedizinische Überwachung. Bei asymptomatischen oder kleinen Zysten kann zunächst abgewartet werden, ob es zu einer spontanen Rückbildung der Zyste kommt. Die Sonographie ist für die Beobachtung der Zystenentwicklung hinsichtlich der Größe und Reife geeignet. Zysten im Pankreas, die als Zufallsbefund d.h. ohne Klinik auftreten, werden durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen beobachtet [64, 90].

### **1.6.3. Chirurgische Behandlung**

Bis vor etwa 2 Jahrzehnten bestand die Therapie von Pankreaspseudozysten ausschließlich in der operativen Anlage einer inneren und äußeren Drainage, oder der Resektion des erkrankten Organteils. Der Chirurg konnte eine Anastomose zum Magen, zum Duodenum oder, als Y-Roux Anastomose, zum Jejunum legen. Die Wahl der Anastomose ist von der Größe und Lage der Zyste abhängig. An den Magen anliegende Zysten werden vom Magen aus drainiert, an das Duodenum pelottierende Zysten über das Duodenum, Zysten, die im Pankreasschwanz liegen oder nach innen zum Mesokolon gedreht sind, also vom Prozessus uncinatus ausgehen, werden über das Jejunum drainiert. Vor allem distale Pseudozysten werden häufiger zusammen mit dem Pankreasschwanz reseziert. Für größere Zysten von Corpus und Cauda nimmt man vorwiegend eine Pankreaskopf- und Duodenum-erhaltende Resektion vor [64, 90].

Diese operativen Verfahren haben in den letzten Jahren zunehmende Konkurrenz durch eine ganze Anzahl nicht operativer Verfahren bekommen. CT- oder Ultraschall gesteuerte Punktionen und Drainagen können vorgenommen werden. Die therapeutische transkutane Feinnadelaspiration wurde weitgehend aufgegeben. Sie zeigte eine hohe Rezidivrate von 70 bis 100% [62, 87, 90].

#### **1.6.4. Endoskopische Therapie**

Sind die Möglichkeiten gegeben, wird regelhaft endoskopisch behandelt. Dabei dienen die EUS und ERCP als effektive Instrumente bei der Drainage von Pankreaszysten. Die Therapie ist limitiert auf Patienten mit passender Zystenmorphologie. Voraussetzung für die erfolgreiche endoskopische Drainage ist, daß die Pankreaspseudozysten dem Pankreashauptgang, oder der Magen- bzw. Duodenalwand anliegen [100].

Die Endosonographie bietet die Möglichkeit der Drainage der Zyste über den transgastralen oder transduodenalen Zugangsweg. Die ERCP ermöglicht den transpapillären Zugang.

#### **1.7. Ziele der eigenen Studie**

In einer unkontrollierten retro- und prospektiven Studie soll ein diagnostisches und therapeutisches Leistungsprofil der EUS und der endoskopischen ERP-assozierten Verfahren auf ihre Brauchbarkeit bei zystischen Erkrankungen des Pankreas geprüft und analysiert werden:

1. Die Sicherheit einer Dignitätsprüfung von Zysten nach
  - 1.1. den morphologischen Ultraschallkriterien bei der EUS
  - 1.2. den Ergebnissen der zytologischen und histologischen Untersuchung aus entnommenem Zystensekret und
  - 1.3. den Ergebnissen der Tumorkonzentrationen im aspirierten Zysteninhalt.

Die diagnostische Leistungsfähigkeit der EUS wird daher jeweils für alle zystischen Grundkrankheiten speziell überprüft

2. Möglichkeiten des Tumorstaging bei malignen Pankreaszysten.
3. Leistungsprofil der ERP- und EUS-assozierten Verfahren der Zystendrainage nach klinischen und morphologischen Effekten sowie Nachhaltigkeit der Behandlung.
4. Sicherheitsprofil der Untersuchungs- und Behandlungsverfahren.

## **2. Patienten, Instrumentarium und Methoden, Ein- und Ausschlußkriterien**

### **2.1. Diagnostische Endosonographie**

#### **2.1.1. Geräte**

Für diagnostische Zwecke wurde das Olympus GF-UM 20 oder 200 eingesetzt (Olympus Optical Co., Tokyo, Japan). Die genannten Geräte sind mit einem radialen Schallkopf versehen, der um die Achse des Echoendoskops rotiert, und auf diese Weise ein 360° Bild erzeugt. Die umgebenden Organe werden im Umkreis von 6cm erfaßt.

#### **2.1.2. Untersuchungstechnik**

Die Untersuchung wird in der Regel ambulant durchgeführt. Zu Beginn der Untersuchung wird ein Ballon an die Spitze des Endoskopes aufgesetzt. Dieser wird während der Untersuchung mit Wasser gefüllt. Das gastroduodenale Lumen wird bei Bedarf ebenfalls mit Wasser gefüllt. Das Wasser dient zur Verbesserung des Schallkontakts und somit der Bildqualität. Die Untersuchung erfolgt am liegenden Patienten, in Linksseitenlage unter i.v. Sedierung mit Diazepam und Propofol. Das Echoendoskop wird unter Sichtkontrolle in das untere Drittel des Duodenums vorgeschoben, in Anlehnung an das Protokoll für die vollständige EUS-Evaluation des Pankreas. Dieses orientiert sich an den anatomischen Landmarken, von der Pars III duodeni bis hin zum Fundus des Magens [21].

### **2.2. Diagnostische und therapeutische endosonographische Feinnadelpunktion (FNAB)**

#### **2.2.1. Geräte**

Die FNAB bzw. Drainage (s.u.) wird mit dem Sono-Endoskop Olympus GF-UC 30P durchgeführt. Bei diesem linearen Echo-endoskop wird das Bild parallel zur Längsachse des Gerätes aufgezeichnet. Somit ist die Nadel während des Eingriffs im gesamten Verlauf im Bild zu sehen. Eine unter Sichtkontrolle erfolgende Punktion und Drainage ist dadurch gewährleistet. Dieses Gerät wird sowohl zur Punktion als auch zur Drainage verwendet. Das Olympus GF-UC 30P hat einen 2,8mm weiten Arbeitskanal, so daß die Nadelgröße, die den Kanal durchläuft, auf 22 bis 25 Gauge begrenzt ist. Ein Schalthebel am Handgriff des Endoskops (Elevator) ermöglicht den Ausgangswinkel auf maximal 40° einzustellen. Ist der Hebel vollständig geöffnet, so steht die Nadel auf einem Winkel von 25°. Das Gerät ist an eine Konsole angeschlossen, die ein B-Mode Bild erzeugt (AI 2006, Dornier, Germering, Deutschland).

#### **2.2.2. Indikationen zur diagnostischen Punktion**

EUS-gesteuerte FNP und Biopsien werden bei Patienten mit multiplen kleinen (mikrozystisch), unscharf begrenzten Zysten, oder zystischen Läsionen mit unklarer Dignität durchgeführt. Suspekt erscheinende



Raumforderungen in der EUS werden punktiert, wenn die Indikation zur genauen Therapie noch nicht getroffen ist bzw. das EUS- und Biopsie-Ergebnis als Entscheidungshilfe dienen kann.

### **2.2.3. Indikation zur therapeutischen Punktion**

Bei vorhandener Symptomatik und entsprechender Lokalisation der Zyste werden bereits Zysten mit einem Durchmesser von weniger als 3cm punktiert. Alle größeren Zysten werden, wenn die Anatomie es zulässt, in jedem Fall punktiert. Kontraindikationen ergeben sich aus der Zystenlokalisierung und –beschaffenheit. Bei Gefäßen in der Zystenwand oder in unmittelbarer Nähe der Punktionsstelle wird keine Punktion durchgeführt. Bei sehr stark verkalktem Organ ist eine Zystenpunktion durch das verhärtete Parenchym nicht möglich. Es wird angestrebt, punktierte Zysten im Rahmen der therapeutischen Punktion bzw. Drainage auch zytologisch und histologisch zu untersuchen. Bei ausreichendem Volumen an Zystensekret werden Tumormarker ergänzend untersucht.

### **2.2.4. Zugangswege**

Die Punktionsmöglichkeiten und darauffolgende Aspiration bzw. Drainage ergeben sich aus der Größe der Zyste, dem Reifegrad, der Lage sowie der Kommunikation der Zyste zu den Nachbarorganen.

Bei Vorwölbung an die Magenwand wird transgastral punktiert, gegebenenfalls aspiriert, und anschließend unter Einlage eines Stents (7 oder 10 French), einer nasozystischen Sonde oder kombiniert drainiert. Bei Vorwölbung oder enger Lagebeziehung zwischen Zyste und Duodenalwand wird transduodenal punktiert. Mit Hilfe eines Stents und/oder einer nasozystischen Sonde wird daraufhin drainiert. Die dritte Möglichkeit der Punktion bzw. Drainage ist der transpapilläre Zugang mit Hilfe der ERP. Die ERP wird als diagnostische Maßnahme vor der therapeutischen Punktion eingesetzt, um die Frage nach einer Kommunikation zwischen Gang und Zyste, oder Zyste und extrapancreatischem Areal (z.B. freien Bauchhöhle oder Pleurahöhle) zu klären. Im Falle einer Fistelung wird diese entweder mit Histoacryl verschlossen oder offengehalten, wie z.B. bei infizierten Zysten, und mit transduktalem Stenting drainiert. Als Zugang dient die Papilla major, durch die ein Stent in den Ductus pancreaticus eingelegt und/oder mit Hilfe einer nasozystischen Sonde drainiert wird.

### **2.2.5. Methoden der Punktion, Aspiration und Drainage**

Punktion: Im Falle einer Punktion wird eine Metallspirale (118cm) in den Arbeitskanal des Endoskopes eingeführt. Diese schützt den Kanal vor der spitzen Nadel, die anschließend durchgeleitet wird. Die Nadel wird etwa 1cm vor die Metallspirale geschoben. Der innere Mandrin wird in das Lumen der Nadel eingelegt und dichtet diese vor Gewebe und Flüssigkeit ab.

Die Zyste wird endosonographisch dargestellt, und die Region auf Gefäße mit dem Farb- und Puls-Doppler untersucht. Die Nadel wird unter Sicht in Richtung Zielläsion vorgeschoben. Sie erscheint als hyperechoische lineare Struktur im EUS-Bild. Liegt die Nadel unmittelbar der zystischen Raumforderung an, wird der innere Mandrin entfernt, und die scharfe Nadel penetriert die zystische Läsion.

Aspiration: Sie wird durch die Punktion eingeleitet. Während der Punktion wird eine unter Sog stehende 10ml Spritze auf die Punktionsnadel aufgesetzt. Durch das Vakuum werden die Zystenflüssigkeit und das Tumorgewebe aspiriert. Die Aspiration wird wiederholt, wenn initial nicht genug Material gewonnen wird.

Drainage: In den Fällen, bei denen aufgrund der Klinik und der Zystengröße eine Indikation zur Drainage gegeben ist, wird je nach Lage der Zyste drainiert. Bei einem Zystendurchmesser ab 4cm wird initial drainiert und/oder eine nasozystische Sonde über den Führungsdraht endosonographisch oder unter ERP-Bedingung eingelegt.

Nach transpapillärer Passage eines 7 French Universalkatheters über die Fistel in die Zystenhöhle oder EUS-gesteuerter transgastraler bzw. transduodener Punktion, wird ein Führungsdraht plaziert. Die Drainage erfolgt mit einem Stent (7 oder 10 French) oder einer nasozystischen Sonde (7 French), die über den Führungsdraht in die Zyste vorgeschoben wird. Somit ist eine Kommunikation zwischen Zyste und Abflußgebiet geschaffen. Nasozystische Sonden werden vor allem bei größeren oder auch infizierten Zysten verwendet. Der Vorteil der nasozystischen Sonde ist, daß die Zyste gespült, und infiziertes sowie nekrotisches Material aus der Zyste ausgewaschen werden kann. Es wird angestrebt, die Drainage so lange zu belassen, bis die Zyste sich verkleinert und organisiert hat, und der Patient beschwerdefrei ist.

#### **2.2.6. Analyse des Zystensekrets**

Die Präparate werden histologisch und zytologisch unter dem Lichtmikroskop untersucht. Das gewonnene Material aus Nadel und Spritze wird auf Objektträgern ausgestrichen und anschließend luftgetrocknet. Aspirierte Flüssigkeit wird in einer Eppendorf Zentrifuge bei 5000 Umdrehungen pro Minute für 10 Minuten zentrifugiert, das Sediment umgehend auf Objektträgern ausgestrichen und luftgetrocknet. Die histologischen und zytologischen Diagnosestellungen erfolgen in 2 unabhängigen Instituten im Blindverfahren. Die Institute haben lediglich den Hinweis „zystische Läsion vom Pankreas“.

### **2.2.6.1. Histologie**

Die histologischen Untersuchungen werden im Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Die Diagnose erfolgt unter den Gesichtspunkten von malignen, benignen Zellen, zellarmen oder zerfallenem Material. Es wird auf dem Anforderungsformular der Untersuchung die Fragestellung nach einer gezielten Diagnose wie z.B. „chronische Pankreatitis“ hinzugefügt.

### **2.2.6.2. Zytologie**

Die zytologischen Untersuchungen werden in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Die Einteilung der Diagnosen erfolgt nach zytologischen und pathologischen Kriterien unter den Gesichtspunkten von malignen, benignen und suspekten Zellen nach der Papanicolao-Klassifikation. Es erfolgt keine Zuordnung bei zellarmen Präparaten, oder wenn nur zerfallene Zellen sichtbar sind. Diese sind explizit im Ergebnisteil aufgeführt.

### **2.2.6.3. Tumormarkeranalyse**

Das Zystenmaterial wird auf Tumormarker in der Abteilung für Klinische Chemie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf untersucht. Die zu bestimmenden Tumormarker sind das CA 19-9, CA 125, CA 72-4 und CEA. Sie werden nach dem Verfahren der Firma Boehringer im ES 700 bestimmt.

## **2.3. Endosonographische Kriterien für die Diagnose von zystischen Pankreasläsionen**

Die prospektive Erfassung der endosonographischen Morphologie enthält folgende Merkmale und Subklassifikationen:

Lokalisation (Kaput/Genu/Korpus/Cauda/multilokulär),

Größe (in Zentimeter als Mittelwert und Bandbreite),

Zahl (solitäre Zyste, multiple Zysten im Organ),

Struktur der Zyste (reif/unreif, einzeln/microzystisch/multizystisch),

Grenzen sowie Echomuster (echoarm/echoreich) der fokalen Läsion,

die Morphologie des restlichen Parenchyms und

Verlauf des duktalem Systems sowie Kalzifikationen.

Die Interpretation der entzündlichen, tumorösen und nekrotischen Veränderungen im Hinblick auf die EUS-Diagnose, werden ebenfalls berücksichtigt. Die Evaluation von vaskulären Alterationen oder Infiltrationen erfolgt, im Falle einer Punktion, mit Hilfe des Farbdopplers. Alle Befundberichte und Merkmalsklassifikationen wurden nach einheitlichen Verfahren und von zwei erfahrenen Untersuchern vorgenommen [21].

Die EUS-Befunde werden folgenden Diagnosen zugeordnet:

Akute Pankreatitis (AP): Die AP ist diagnostiziert, wenn im Parenchym das EUS-Bild flau, echoarme Bezirke inhomogen erscheinen, sowie Ödeme und Nekrosen sichtbar sind. Zystische Gebilde sind als signifikantes Entzündungs- bzw. Nekrosezeichen zu sehen. Gangveränderungen wie Gangstenosen, oder Kaliberschwankungen fallen ebenfalls auf.

Chronische Pankreatitis (CP): Die CP wird diagnostiziert, wenn in der EUS Lobulierungen von Parenchym, Kalzifikationen und zystische Gebilde sichtbar sind. Veränderungen mit nekrotischen (nekrotisierende CP) und/oder duktales Veränderungen, die sich entweder als diffuse CP oder fokale CP darstellen, werden ebenso zur Diagnosestellung hinzugezogen.

Seröses zystisches Adenom des Pankreas (CAD): Das seröse zystische Adenom vom Pankreas wird diagnostiziert, wenn sich eine multizystische Raumforderung aus mikrozystischen Anteilen zeigt, und septierte oder dünnwandige Zysten, sowie solide Anteile und Kalzifikationen zu erkennen sind. Oft ist die Raumforderung nicht gut vom umgebenden pankreatischen Gewebe abgrenzbar, das mit Zeichen einer CP einhergehen kann.

Muzinöses zystisches Adenokarzinom des Pankreas (CACA): Das muzinöse zystische Adenokarzinom liefert endosonographische Hinweise bei der Darstellung von verplumptem Parenchym und akuten zystischen Arealen. Typisch sind multiple klein-zystische Areale, septierte Zysten, sowie intraduktales e-choreiche Bezirke, die schleimgefüllten Gängen entsprechen. Ein atrophisches Organ mit Lobulierung, also auch Zeichen einer CP, kann einen Teil der Diagnose ausmachen.

Pankreaskarzinom (CA): Echoarme Raumforderungen mit irregulären Grenzen, heterogener Echotextur und/oder Gefäßverläufen, ohne Anzeichen einer CP im Tumorareal oder dem restlichen Drüsenkörper, werden als Karzinom gedeutet.

Unklare Dignität (DU): Zysten, die im unauffälligen Parenchym und Gangsystem gelegen sind, bei denen keine akute oder chronische Pankreatitis in der Anamnese bekannt sind, bezeichnen wir als Zysten unklarer Dignität. Die Patienten sind oft beschwerdefrei, die Zyste ist ein Zufallsbefund.

#### **2.4. Staging auf Malignität**

Für den Fall, daß die EUS eine solide Raumforderung mit Karzinomverdacht zeigt, werden die UICC Richtlinien 1987 [90] für das Staging verwendet. Das T-Staging, basiert auf Tumorgröße, Grenzen der Läsion und Gefäßinfiltrationen. Ein Lymphknoten-Staging wird an paraaortalen, perihilären und zöliakalen Lymphknoten Gruppen durchgeführt, angelehnt an bewährte Beurteilungskriterien [90]. Lymphknotenme-

tastasen werden vermutet, wenn die Knoten echoarm, rund und scharf begrenzt auftreten.

## **2.5. Datenerhebung und statistische Analyse**

Die morphologischen EUS-Diagnosen werden aus den Endosonographieberichten übernommen. Die Datenerhebung ergab sich aus der Auswertung der Krankenakten in der Zeit vom 08.08.1995 bis 01.11.1999. Es wird retrospektiv als auch prospektiv evaluiert. Die klinische Verlaufskontrolle geschieht durch Telefonate mit Hausärzten und Krankenhäusern. Sensitivität und Spezifität werden für die morphologische, histologische und zytologische Diagnostik errechnet [17].

Für die statistische Analyse auf Unterschiede von Stichproben wird Fisher's exakter Test, für die Prüfung auf Unterschiede bei Messwertreihen, der U-Test nach Mann-Whitney eingesetzt. Es wird eine verbleibende Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% als Signifikanzgrenze festgelegt [17]. Der H-Test (Rang-Varianzanalyse) nach Kruskal und Wallis wird für mehrere unabhängige Messwertreihen eingesetzt. Es wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% eingesetzt, d.h.  $p < 0,05$ .

## **2.6. Ein- und Ausschlußkriterien**

Eingeschlossen in die Studie werden alle Patienten der Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie, bei denen die Untersuchung (Sonographie, CT, NMR u.a.) oder die durchgeführte EUS eine zystische Raumforderung des Pankreas festgestellt hatte. Ausschlußkriterien waren Patienten mit schwersten kardiovaskulären und pulmonalen Erkrankungen, mit messbar erhöhter Blutungsbereitschaft und fehlender bzw. unzureichender Kooperation für die endoskopische Untersuchung und/oder Therapie. Alle Patienten wurden von den geplanten Maßnahmen ausführlich, z.T. wiederholt aufgeklärt und ein informed-consent eingeholt.

Die ermittelten Patientendaten wurden für die wissenschaftliche Auswertung zur Sicherung des Datenschutzes anonymisiert. Alle endoskopischen Behandlungen wurden formal nicht als Studie, sondern als Serie individueller Behandlungsversuche auf erprobter Kenntnis von Einzel- und Gruppenergebnissen vorgenommen.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Demographische Daten**

Im Zeitraum vom 08.08.1995 bis 06/1996 wurden Patienten retrospektiv erfaßt und ab 06/1996 bis 11/1999 prospektiv. Die Nachkontrollen aller Patienten, die zur endosonographischen Untersuchung und/oder gezielten Therapie von Pankreasläsionen in der Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie vorgestellt wurden, schloß sich bis Juni 2000 an.

Es wurden insgesamt 158 Patienten (59 Frauen, 99 Männer) mit einem mittleren Alter von 52 Jahren, bei einer Bandbreite von 28 bis 82 Jahren untersucht und/oder behandelt. 13 Patienten waren voroperiert, 8 mit chronischer Pankreatitis, 2 mit Adenokarzinomen, 3 mit unklarer Dignität der Zyste.

#### **3.2. Endosonographische Morphologie**

Die endosonographischen Befundungen betrafen eine umfangreiche Sequenz von Merkmalen. Es gehören dazu:

Anzahl der Zysten (Klassen: solitär vs. multipel),

Struktur der Zysten (Klassifikationen: septiert, ohne Septen, multizystisch, mikrozystisch, solide Anteile),

Topographie der Zysten (Klassifikationen: Caput, Genu, Corpus, Cauda, multilokulär) und Durchmesser der Zysten.

Resultate der verschiedenen ermittelten Zystenmerkmale war die Erhebung einer EUS-Diagnose. Vorgegeben für die Zuordnung der Merkmale waren die Diagnosen:

Akute Pankreatitis (AP), chronische Pankreatitis (CP), seröses Zystadenom (CAD), muzinöses Zystadenokarzinom (CACA), Pankreaskarzinom (CA) und unklassifizierbare Zysten (UD).

Tabelle 4 faßt die endosonographisch ermittelten Ergebnisse der Untersuchung synoptisch zusammen.

**Tab. 4: Morphologische Merkmale der Zysten und EUS-Diagnosen**

N=Patientenanzahl, \*: Mehrfachnennungen, %= Anteil bezogen auf EUS Diagnose

AP= akute Pankreatitis, CP= chronische Pankreatitis, CAD= seröses Zystadenom, CACA= muzinöses Zystadenokarzinom, CA= Adenokarzinom des Pankreas,

UD= unbekannte Diagnose, MW: statistischer Mittelwert x, H-Test= Rang-Varianzanalyse nach Krushal und Wallis mit Hcorr.=14,634 (p<0,005).

<b>EUS-Diagnose</b>	<b>AP</b> N=9	<b>CP</b> N=81	<b>CAD</b> N=2	<b>CACA</b> N=4	<b>CA</b> N=27	<b>UD</b> N=27
<b>Größe MW in cm</b>	5,9	4,3	2,95	5	2,7	3,5
<b>Bandbreite</b>	(1,2-11)	(0,11-15)	(1,9-4,0)	5	(1-9)	(0,25-9)
<b>Zahl</b>	N (%)	N (%)	N	N	N (%)	N (%)
solitär	8(89)	57(70)	2	1	19(70)	21(78)
multipel	1(	24(30)		3	8(30)	6(22)
<b>Struktur</b>						
septiert	1(11)	6(7)*	1	1*		6(22)*
ohne Septen	5(55)	49(59)*		1*	11(42)	13(48)*
multizystisch		17(20)*	1	1*		6(22)*
mikrozystisch	1(11)	14(17)*		3	13(49)	6(22)
solide Anteile	3(33)*	8(10)*			1(4)	1(4)*
keine Angabe			1		2(5)	1(4)
<b>Ort</b>						
Caput	2(22)	33(41)	1	1	9(35)	10(37)
Genu	2(22)	6(7)				
Corpus	4(44)	17(21)*	1	1	9(33)	6(22)
Cauda	1(11)	7(9)			3(12)	6(22)
multilokulär		19(23)*		3*	7(27)	1(4)
keine Angabe						4(15)

### 3.2.1. Größe der Zysten unterschiedlicher Ätiologie im Vergleich

Die Größe der Zysten im Durchmesser (in Zentimeter) ist als statistischer Mittelwert und Bandbreite angegeben. Bei dem muzinösen zystischen Adenokarzinom ist nur in einem von 4 Patienten der Durchmesser der Zyste, 5cm, im EUS-Protokoll dokumentiert.

a) Bandbreite: Die akute Pankreatitis zeigt eine Bandbreite von 1,2-11cm, die chronische Pankreatitis hingegen besitzt eine größere Bandbreite von 0,11-15cm. Der Zystendurchmesser von 0,11cm ist der kleinste dokumentierte Zystendurchmesser dieser Studie. Das Adenokarzinom zeigt mit einer Bandbreite von 1-9cm eine kleinere Bandbreite im Vergleich zu den entzündlichen Pankreatitiden auf.

Die Zysten mit unklarer Ätiologie besitzen eine Bandbreite von 0,25-9cm. Aus dieser Gruppe zeigen 15 von 27 Patienten mit verfügbarem Langzeitverlauf (2 Wochen bis 5 Jahre) keine Hinweise auf ein Malignom. Die übrigen 12 Patienten konsultieren ihren Hausarzt nicht mehr, oder sind im Verlauf nicht mehr nachzuverfolgen.

b) Mittelwert: Bei Patienten mit akuter Pankreatitis beträgt der mittlere Durchmesser 5,9cm. Der Durchmesser der Zysten bei chronischer Pankreatitis besitzt einen Mittelwert von 4,3cm. Das seröse zystische Adenom hat einen Mittelwert von 2,95 cm. Der mittlere Durchmesser der Zysten beträgt 2,7cm bei dem Adenokarzinom und bei den Zysten unklarer Dignität 3,5cm

c) H-Test nach Kruskal und Wallis: Der H-Test wurde mit  $p < 0,05$  durchgeführt für die Messwertreihen der Zystendurchmesser von CP, AP, CA, UD. Aufgrund von 85 gleichen Messwerten wurde der H-Korrektur Wert 14,634 berechnet. Prüfgröße 7,81 für  $p < 0,05$  bei 3 Freiheitsgraden ist kleiner als  $H_{corr}$ . Somit sind die Unterschiede der Messwertverteilungen für die unterschiedlichen Diagnosen signifikant.

d) U-Test nach Mann-Whitney : Der U-Test wurde mit  $p < 0,05$  durchgeführt für die Messwertreihen von Zystendurchmessern bei der CP vs AP und der AP vs. CA.

Der U-Test von AP vs CA ergab eine Prüfgröße von 47, die den kritischen Wert von 30 bei  $p < 0,05$  übersteigt. Die Unterschiede sind signifikant.

Die Messwertreihe der CP vs. CA ergab eine Prüfgröße von 387,889. Bei einer Extrapolation an den verfügbaren Tabellen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Verteilung.

### 3.2.2. Zystenanzahl (solitär/multipel)

In allen ätiologischen Gruppen überwiegen die solitären Zysten. Allerdings treten bei dem muzinösen Zystadenokarzinom in 3 Fällen multiple Zysten und in nur 1 Fall eine solitäre Zyste auf. Die Unterschiede in den relativen Häufigkeiten für multiple und solitäre Zysten sind für die verschiedenen Diagnosen statis-



tisch nicht signifikant (Fisher's exakter Test).

### **3.2.3. Struktur der Zysten**

a) Septierung: Bei der akuten Pankreatitis beträgt der Anteil der nicht-septierten Zysten 55% und bei der chronischen Pankreatitis 59%. Das Adenokarzinom zeigt in keinem Fall septierte und in nur 11 Fällen nicht-septierte Zysten. Bei Zysten unklarer Dignität sind nur 48% nicht-septiert. Bei Zysten unbekannter Ätiologie und chronischer Pankreatitis sind in je 6 Fällen septierte Zysten in der EUS beschrieben. Bei der akuten Pankreatitis, dem serösen Zystadenom sowie dem muzinösen Adenokarzinom ist es nur jeweils ein Fall. Auf eine statistische Auswertung wurde wegen des Bias verschiedener Merkmale verzichtet.

b) Zystefrequenzen: Multizystische und mikrozystische Strukturen kommen bei den malignen Erkrankungen auffallend häufiger vor als bei den gutartigen Erkrankungen. Beim Adenokarzinom haben 13 von 27 Patienten mikrozystische Gebilde, beim Vorliegen eines muzinösen Zystadenokarzinoms sind es sogar 3 von 4 Patienten.

c) Gewebestruktur: Solide Anteile sind nur in insgesamt 13 Fällen zu sehen: 8 -mal bei Patienten mit chronischen, 3-mal bei Patienten mit akuten Pankreatitiden. Bei einem Patienten sind in einer Zyste solide Anteile auf dem Boden eines Adenokarzinoms dargestellt. Bei Zysten unklarer Ätiologie ist einmal eine Zyste mit soliden Anteilen dokumentiert.

### **3.2.4. Lokalisation der Zysten**

Die Lokalisation der Zyste zeigt eine Häufung im Kopf und Korpus, unabhängig von der zugrundeliegenden Pathologie bzw. Echoergebnis. Insgesamt sind bei orientierendem Vergleich der Häufigkeiten keine eindeutig typischen Verteilungsmuster der Zysten erkennbar. Auch hier wurde wegen des Bias infolge Mehrfachnennungen auf eine statistische Analyse verzichtet.

### 3.2.5. Morphologie des Pankreasgangsystems und des -parenchyms

Angaben über die Morphologie des Pankreasgangsystems und –parenchyms sind aus den EUS-Befunden von 126 Patienten auswertbar.

Berücksichtigt wurden die Merkmale: Parenchym (Klassen: Verkalkung-Echoarmut-Echoreichtum) und Gangsystem (Klassen: Dilatation- Abbruch-Stenose). Als Resultate zur Parenchymbefundung wurden folgende Ergebnisse erhoben: Nekrotische Veränderung, Entzündung, fokale Neubildung, unauffälliges Parenchym.

Tabelle 5 enthält die gewonnenen Klassifikationen in einer synoptischen Übersicht.

**Tab. 5: EUS-Morphologie des Pankreasgangsystems, Pankreasparenchyms und EUS-Diagnose**

N=Anzahl der untersuchten Patienten mit aufgeführtem Kriterium,

\*=Mehrfachnennungen möglich

<b>EUS-Diagnose</b>	<b>AP</b>	<b>CP</b>	<b>CAD</b>	<b>CACA</b>	<b>CA</b>	<b>UD</b>
	N=6	N=78	N=2	N=4	N=24	N=12
<b>Morphologische Kriterien</b>						
<b>Parenchym des Pankreas</b>						
Verkalkung		26		1	3	
Echoarmut	2	29		3	18	1
Echoreichtum		4		1	2	
<b>Pankreasgangsystem</b>						
Gangdilatation	1	25	1	2	9	1
Gangabbruch		6			8	
Gangstenose		6		1	1	1
<b>Interpretation des EUS-Bildes</b>						
Nekrotisch	1	7				1
Entzündlich	4	49		1	10*	1
Fokale solide Neubildung		6	1	2	19*	2
Parenchym o.B.		1		1	1	7

Pankreasparenchym: Bei der chronischen Pankreatitis imponieren vor allem Verkalkung bei 26 und Echoarmut bei 29 von 78 Patienten in der EUS-Befundung. Adenokarzinome zeigen Echoarmut in 18 von 27 Fällen und muzinöse Zystadenokarzinome in 3 von 4 Fällen.

Die statistische Prüfung im Mehrfeldertest mit Yate'scher Korrektur zwischen den Häufigkeitsverteilungen bei chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom ergeben statistisch signifikante Unterschiede ( $p < 0,005$ ). Damit ist vor allem das Merkmal Verkalkung überzufällig mit CP assoziiert.

Pankreasgangsystem: Chronische Pankreatitiden weisen deutliche Gangdilatationen in 25 Fällen auf. Das Adenokarzinom zeigt diese bei einem Drittel, d.h. in 9 von 27 Fällen. Es sind 8-mal Gangabbrüche bei den Adenokarzinomen dargestellt und 6-mal bei den chronischen Pankreatitiden.

Bei der statistischen Prüfung zwischen chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom konnte eine Signifikanz der beobachteten Unterschiede auf dem geforderten Niveau nicht erreicht werden ( $p > 0,05$ ).

Entzündlicher Aspekt: Für die benignen Erkrankungen spielt dieser Aspekt eine wichtige Rolle. In den Protokollen der chronischen Pankreatitis werden in 49 von 78, bei der akuten Pankreatitis in 4 von 6 EUS-Diagnosen entzündliche Veränderungen beschrieben.

Fokale solide Läsion: Die Interpretation einer soliden Läsion ergibt sich bei der chronischen Pankreatitis in 6 Fällen. Bei Patienten mit Adenokarzinom wird dieses Kriterium in 19 von 27 Fällen genannt. Endosonographische Hinweise auf Entzündungen finden sich in dieser Gruppe bei 10 Patienten.

Parenchym ohne Besonderheit: Bei Patienten ohne EUS-Diagnose zeigt sich in 7 Fällen das Parenchym ohne Krankheitszeichen. In nur 2 Fällen weist es eine fokale solide Läsion auf.

Für die beiden letzten Merkmale der Endbefundung wurde wegen des Bias auf eine statistische Prüfung verzichtet.

### 3.3. Diagnostische Wertigkeit der Endosonographie (mit Feinnadelpunktion)

Für die Ermittlung der Sicherheit der Diagnosestellung durch die EUS mit Punktion und Feinnadelaspiration der Zyste wurden Operationsdiagnosen und positive Ergebnisse der zytologischen bzw. histologischen Untersuchung von Punktaten als Vergleichsparameter herangezogen. Es zeigen sich dabei vor allem für die entscheidende Differenzierung zur Operationspflichtigkeit zwischen chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom noch deutliche Leistungsdefizite für die EUS-Dignostik allein. Nur das muzinöse Zystadenokarzinom war offenbar relativ zuverlässig zu identifizieren.

**Tab. 6: Vergleich der diagnostischen Treffsicherheit zwischen den Diagnoseverfahren**

Alle N- genannten Patienten sind auch operiert worden.

OP- Diagnose EUS- Morphologie	CP	CA	CACA	CA
	N=26	N=1	N=4	N=18
<b>Benigne</b>				
<b>Unauffällig</b>	1			1
<b>CP</b>	20			6
<b>CAD</b>	1	1		1
<b>Maligne</b>				
<b>CACA</b>	1		4	
<b>CA</b>	3			10

Bei der akuten Pankreatitis wurde nur einer von 11 Patienten operiert. Die ERP ist in diesem Fall die einzige vorangegangene Untersuchung, somit ist keine EUS-Morphologie dokumentiert. Für die Kalkulation der Sensitivität und Spezifität sind suspekte Befunde als maligne und unklare Befunde wie "zellarm" oder "nekrotisches Material" als benigne Diagnose gewertet. Die Diagnose einer malignen Erkrankung aufgrund der endosonographischen Morphologie wurden in 4 Fällen fehlerhaft (falsch positiv) und bei 14 von 22 Patienten richtig gestellt (richtig positiv). Die EUS-Diagnose war falsch negativ in 8 Fällen. Die Sensitivität der EUS-Diagnostik ist danach mit 63%, die Spezifität 85% zu veranschlagen.

### 3.3.1. Übereinstimmung der Operations-, EUS- und FNA-Diagnose

Auf der Basis oder „wahren“ Basis einer Operationsdiagnose wird die Sicherheit zytologischer und histologischer Analyse des Zystenpunktates bewertet. Generell auffällig sind die noch relativ hohen Anteile „unklarer“ Befunde durch ungenügendes Material vor allem bei der chronischen Pankreatitis mit 8 von 25 Fällen (=32%) und beim Pankreaskarzinom mit 3 von 8 Fällen (=37,5%). Für die histologische Analyse findet sich ein vergleichbares Problem und bei der chronischen Pankreatitis mit 3 von 12 Fällen (=25%).

Tabelle 7 gibt eine synoptische Zusammenfassung zur Leistungsstärke beider Verfahren mit der Verteilung der jeweiligen Irrtümer.

**Tab. 7: Vergleich der OP-Diagnose mit den Ergebnissen aus der Zytologie und Histologie**

<b>OP-Diagnose</b>	<b>AP</b>	<b>CP</b>	<b>CAD</b>	<b>CACA</b>	<b>CA</b>
<b>Zytologie (N=44)</b>					
Benigne	5	15		3	3
Maligne					1
Suspekt		2	1	1	1
Unklar (zellarm)		4			2
Unklar (Zellzerfall)	1	4			1
<b>Histologie (N=31)</b>					
Benigne	4	9		2	8
Maligne					2
Suspekt				1	1
Unklar (zellarm)		2			1
Unklar (Zellzerfall)		1			

Die OP-Diagnose chronische Pankreatitis stimmt mit der Zytologie bei 15 und der Histologie bei 9 Patienten überein. Das mit FNA gewonnene Material ist wegen Zellarmut in 6 Fällen und wegen Zellzerfall in 5 Fällen (insgesamt für alle Diagnosen) nicht verwertbar. Bei akuten Pankreatitiden werden die Punktionsergebnisse (9 FNP) immer als benigne gewertet, nur in einem Fall zeigt das Präparat zerfallenes Zellmaterial.

Die Diagnose eines muzinösen zystischen Karzinoms ist in der Zytologie und Histologie in je einer Aussage als suspekt gewertet.

Die Zytologie ergab 3-mal, die Histologie 2-mal eine benigne Diagnose. Die FNA bringt damit in 5 untersuchten Präparaten des muzinösen Zystadenokarzinoms falsch negative Befunde. Die OP-Befunde weisen jedoch in 4 Patienten maligne Befunde auf.

Bei dem Adenokarzinom wird in 10 Fällen die Histologie als „benigne“ falsch diagnostiziert und in der Zytologie in 6 Fällen. Unklare Resultate zeigen sich bei 4 Punktionsergebnissen wegen Zerfalls oder Zellar-mut.

Insgesamt sind danach die Qualitäten der zytologischen und histologischen Analysen weit entfernt von wünschenswerter Zuverlässigkeit. Diese Mängel betreffen nicht nur die Befund-sicherheit am Präparat selbst, sondern auch die Qualität der Materialgewinnung und –aufbereitung. Inse-besondere für die Diag-nosesicherheit beim Pankreaskarzinom sind erhebliche Defizite unter beiden Aspekten erkennbar.

Die Quoten der Übereinstimmung für die verschiedenen Erkrankungen und Diagnoseverfahren sind sy-noptisch in Tab. 8 dargestellt. Sie dokumentiert noch einmal die qualitativen Sprünge in der diagnostischen Sicherheit. Der Informationsgewinn durch Punktion mit Zytologie und Histologie erscheint unter den vor-handenen Bedingungen (noch) nicht überzeugend. Es bleibt zu klären, ob es sich hier um Defizite der spe-ziellen Diagnostik, der Logistik oder um eine Kombination aus beiden handelt.

**Tab. 8: Übereinstimmung der OP-, EUS- und FNA-Diagnosen (Histologie und Zytologie)**

Die OP-Diagnose ist als geltende Diagnose angesehen für den folgenden Vergleich dieser Tabelle

<b>Verfahren</b> <b>Diagnose</b>	<b>OP-</b> <b>Diagnose</b>	<b>EUS-</b> <b>Diagnose</b>	<b>FNA</b>	
			<b>Zytologie</b>	<b>Histologie</b>
<b>CP</b>	<b>26</b>	<b>20</b>	<b>15 (benigne)</b>	<b>9 (benigne)</b>
<b>CAD</b>	<b>1</b>	<b>1</b>		
<b>CACA</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>1 (maligne)</b>	<b>1 (maligne)</b>
<b>CA</b>	<b>18</b>	<b>10</b>	<b>2 (maligne)</b>	<b>3 (maligne)</b>

Chronische Pankreatitis (CP): Die OP-Diagnose „chronische Pankreatitis“ ist in 26 Fällen gesichert, da-von sind 20 Fälle in der EUS-Untersuchung richtig diagnostiziert. Die Zytologie bestätigte die Diagnose in 15, die Histologie in 9 Fällen.

Zystadenom (CAD): Bei einem operierten Patienten mit serösem Zystadenom stimmt die EUS-Diagnose mit der OP-Diagnose überein.

Zystadenokarzinom (CACA): Alle 4 operierten Fälle des muzinösen Zystadenokarzinoms wurde in der EUS-Untersuchung richtig diagnostiziert. Bei den 7 untersuchten Präparaten aus dem Zystenmaterial der FNA war je eines in der Zytologie und Histologie maligne.

Adenokarzinom (CA): Von den 18 gesicherten OP-Diagnosen des Adenokarzinoms waren 10 in der EUS richtig erkannt. Von 20 untersuchten Präparaten aus dem Zystenmaterial der FNA (8 zytologische und 12 histologische Präparate) wurden nur 5 Präparate als maligne diagnostiziert.

### **3.3.2. Diagnostische Qualitäten**

Die Grundlage der Berechnung der diagnostischen Qualität bilden die Daten aus Tabelle 7.

Histologie: Die Histologie war bei den malignen Erkrankungen 10-mal falsch negativ und nur 4-mal richtig positiv. Bei den benignen Erkrankungen brachte die FNA 13-mal richtig positive Ergebnisse.

Daraus ergibt sich eine Sensitivität für die Histologie von 28% und eine Spezifität von 100%.

Zytologie: Bei den malignen Erkrankungen ergab die Zytologie 6-mal falsch negative und in 3 Fällen richtig positive Befunde. Die benignen Erkrankungen wurden in 20 Fällen richtig positiv diagnostiziert. Eine suspekte Diagnose wurde 3-mal bei gutartigen Erkrankungen, d.h. in 3 Fällen falsch positiv befundet.

Die Zytologie besaß eine Sensitivität von 33% und eine Spezifität von 82%.

### **3.3.3. Tumormarker im Zystensekret**

Bei der Analyse der Tumormarker im gewonnenem Zystensekret geht es speziell um die Dignitätsprüfung. Für die Differenzierung sind vor allem die qualitativ größten Patientenstichproben, die mit der chronischen Pankreas und mit einem Pankreaskarzinom von Bedeutung. Eine Übersicht zum Verhalten der Tumormarkerkonzentration CA 72-4, CEA, CA 125 und CA 19-9 zeigt die Tabelle 9.



**Tab. 9: Vergleich von Ergebnissen der Tumormarker im Zystensekret zwischen Patienten mit CP (mit AP) und CA**

Die Werte sind angegeben als statistischer Mittelwert (M),

Signifikanz (P) nach dem U-Test (Mann-Whitney).

Einheiten in kU/l bis auf CEA (ng/l)

<b>Tumormarker:</b>							
<b>CA 72-4</b>		<b>CEA</b>		<b>CA 125</b>		<b>CA 19-9</b>	
<b>Diagnosen:</b>							
<b>CP</b>	<b>CA</b>	<b>CP</b>	<b>CA</b>	<b>CP</b>	<b>CA</b>	<b>CP</b>	<b>CA</b>
<b>M:</b> 20,1	463,6	49,3	1360	117,9	1165,7	3229,6	37309
<b>Bb:</b> 2-180 (N=15)	4-2230 (N=5)	2-387 (N=15)	2-7002 (N=7)	0,6-846 (N=15)	11-4220 (N=7)	36-15340 (N=10)	50-104040 (N=5)
U=14 (p>0,05)		U=33 (p>0,05)		U=31 (p>0,05)		U=7 (p<0,05)	

Für alle 4 Tumormarker sind die Konzentrationen der Zysten im Mittelwert und Bandbreite höher als bei üblicherweise anzutreffenden Werten im Serum.

Als Normbereiche der Serumkonzentrationen gelten dabei:

CA 72-4 : 0-6,7 kU/l

CEA : 0-4,0 ng/l

CA 125 : 0-35,0 kU/l

CA 19-9 : 0-22,0 kU/l

Die Mittelwerte von CA 72-4, CEA, CA 125 und CA 19-9 sind bei chronischer Pankreatitis niedriger als beim Adenokarzinom.

CA 72-4- ist im Mittelwert mehr als 23-mal höher beim Karzinom als bei der chronischen Entzündung (Abb. 1).

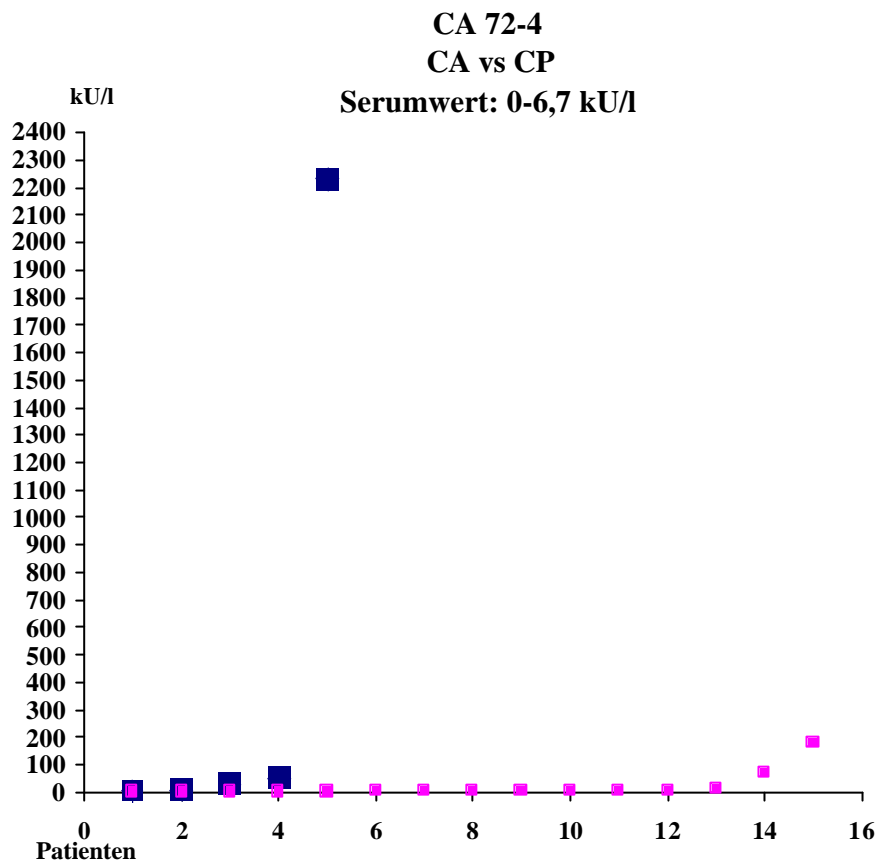
CEA ist im mittleren Wert beim Adenokarzinom 27-mal höher als bei der chronischen Entzündung (Abb. 2).

CA 125 ist 10-mal so hoch im Zystensekret vom Karzinom als bei der chronischen Pankreatitis (Abb. 3).

Der Tumormarker CA19-9 zeigt 11-mal höhere Werte beim Karzinom an. In den Zysten bei Patienten mit chronischer Pankreatitis zeigt sich eine Bandbreite von 36-15340, bei Patienten mit Karzinom 50-104040 (Abb. 4).

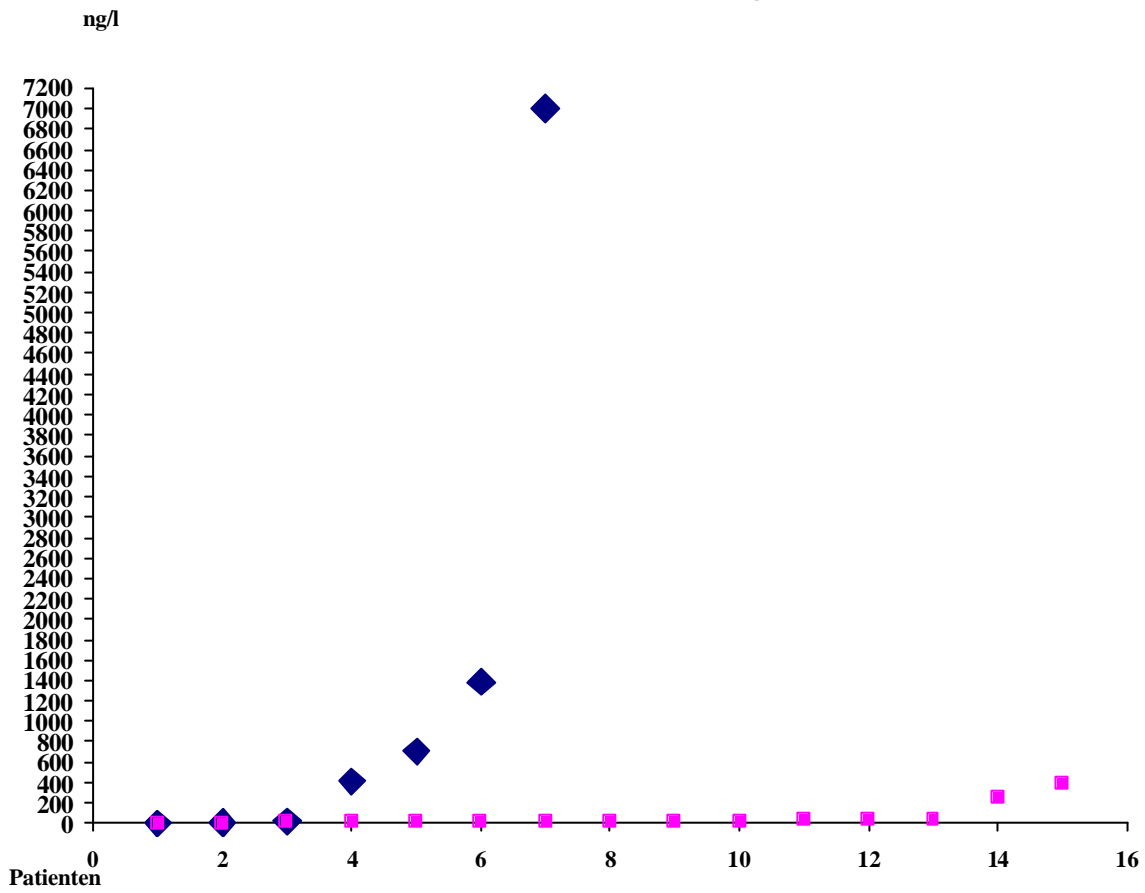
Die Unterschiede zwischen Karzinom und der chronischen Entzündung sind in den Tumormarkern CEA, CA 125, CA 72-4 insignifikant. In dem Tumormarker CA 19-9 sind die Unterschiede signifikant.

U-Test nach Mann-Whitney: Für alle 4 Tumormarker wurde der U-Test durchgeführt. Der errechnete U-Wert für die Tumormarker CA 125, CA72-4 und CEA war nicht signifikant. Die Unterschiede in der Meßwertstreuung zwischen dem Karzinom und der chronischen Pankreatitis sind demnach eher zufällig. Beim Tumormarker CA 19-9 wurde die geforderte Prüfgröße erreicht. Die Unterschiede zwischen Karzinom und chronischer Pankreatitis beim CA 19-9 sind somit signifikant.



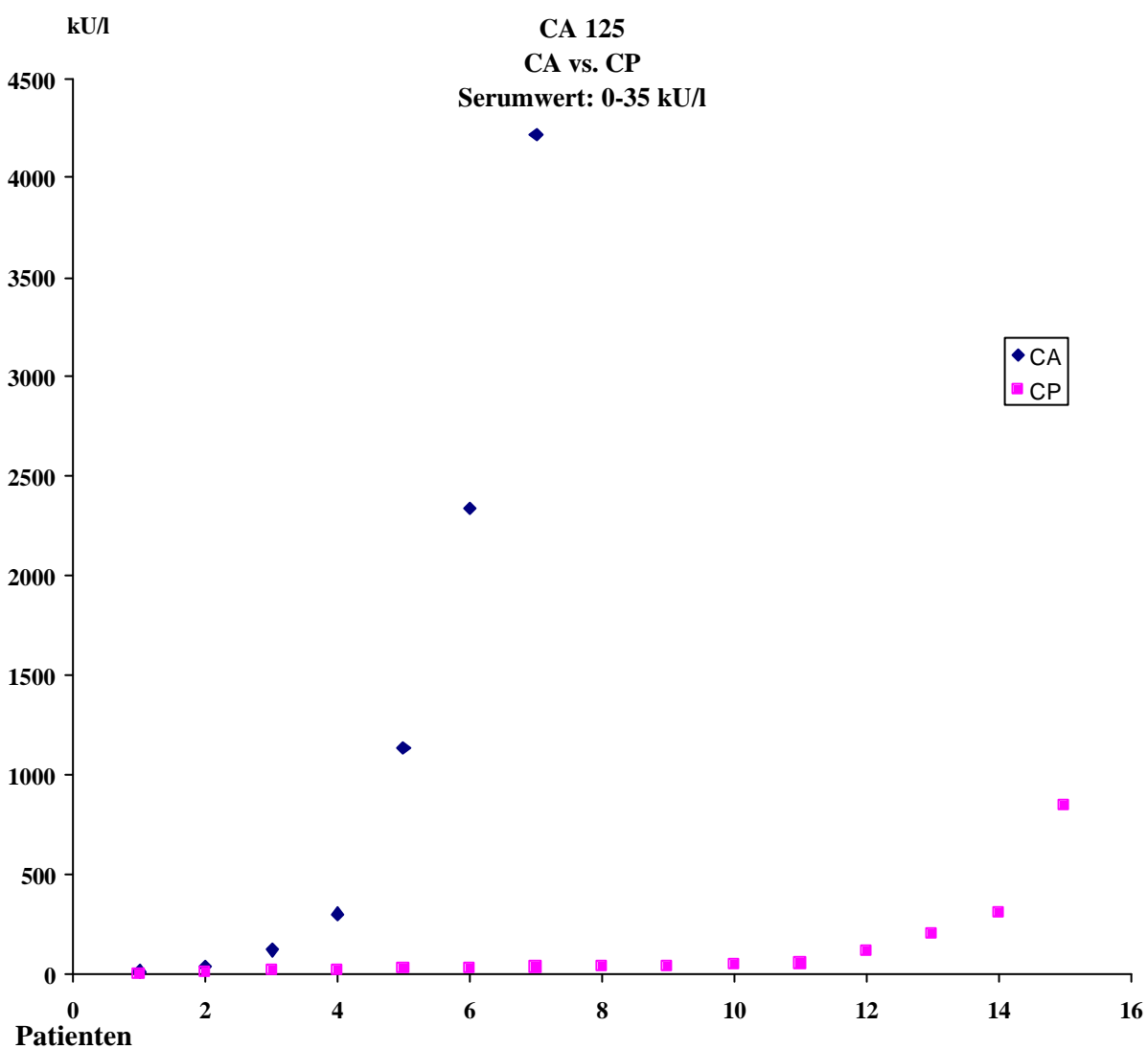
**Abb. 2:** Verteilung der Merkmale für die Tumormarker CA 72-4 beim Pankreaskarzinom (blau) und chronische Pankreatitis (rot);  $p > 0,05$  (U-Test)

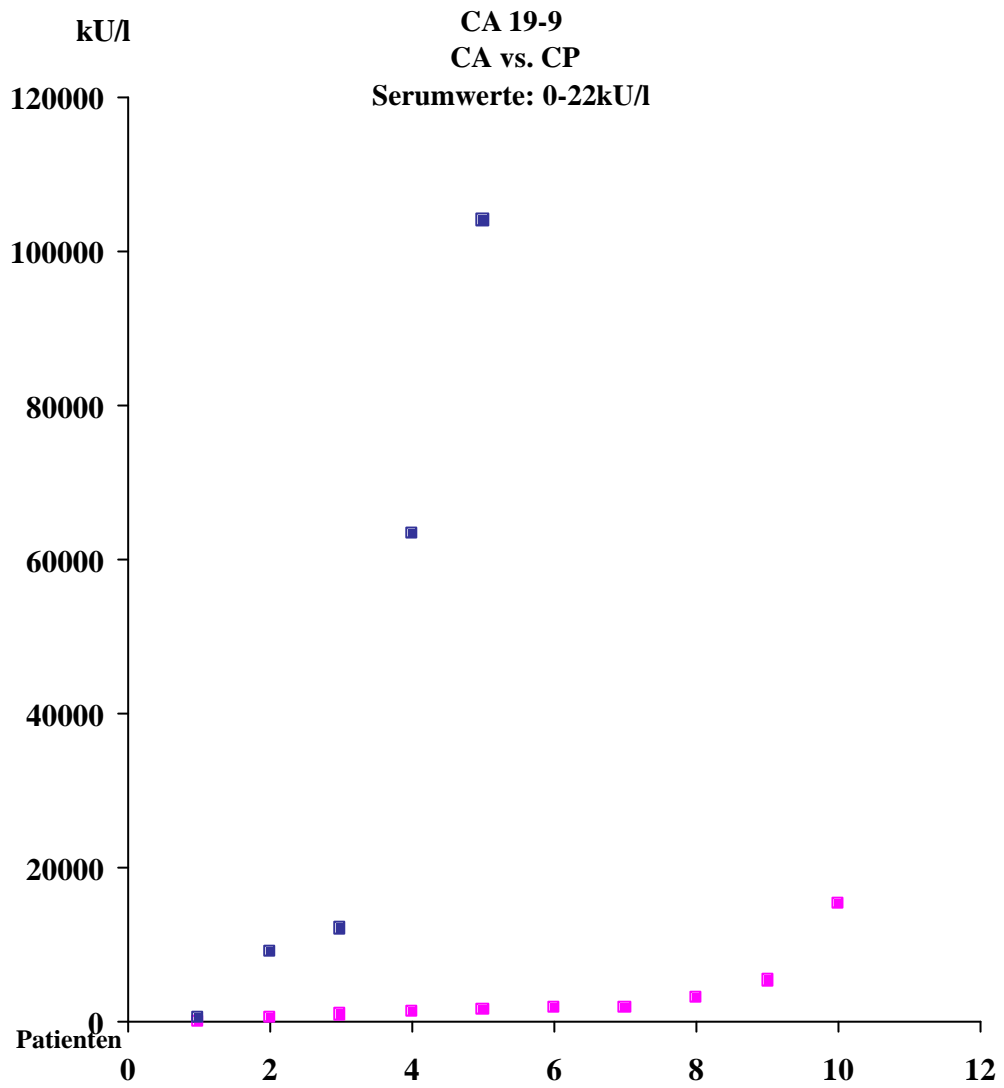
CEA  
CA vs. CP  
Serumwert 0-4,0 ng/l



**Abb. 2:** Verteilung der Konzentrationen des CEA im Zystensekret bei chronischer Pankreatitis (blau: Pankreaskarzinom, rot: chronische Pankreatitis);  $p > 0,05$  (U-Test)

**Abb. 3:** Verteilung der Messwerte für Konzentrationen der Tumormarker CA 125 im Zystensekret, blau: Pankreaskarzinom, rot: chronische Pankreatitis;  $p > 0,05$  (U-Test)





**Abb. 4:** Verteilung der Messwerte für die Tumormarker CA 19-9 im Zystensekret bei chronischer Pankreatitis (rot), und chronischer Pankreaskarzinom (blau)

Eine sehr hohe Sicherheit für die Zuordnung der Tumormarkerkonzentrationen zum Pankreaskarzinom bildet die Ermittlung des sogenannten Cutoff-levels. Dies ist ein Messwert, über dem nur noch Befunde bei Pankreaskarzinomen anzutreffen sind. Für die einzelnen Tumormarker im Zystensekret ergeben sich dabei folgende sichere Grenzbereiche

CA 72-4: Die Konzentrationen im Zystensekret von Adenokarzinom übersteigen mit 3 von 4 Werten den Normbereich der Serumwerte bis maximal 2230kU/l. Bei 15 Patienten mit chronischer Pankreatitis liegen in 12 Fällen die Werte im Normbereich. Sie übersteigen diesen jedoch bei drei Patienten, allerdings nur bis 180kU/l. Der Cutoff-level beträgt im Zystensekret >180kU/l. 1 von 4 Patienten befindet sich oberhalb dieser Marke.

CEA: Die Werte beim Adenokarzinom im Zystensekret liegen mit 6 von 7 Werten oberhalb des Normbereiches vom Serumwert. Die chronische Pankreatitis zeigt dies in 13 von 15 Fällen. Vergleicht man die beiden Gruppen untereinander, fällt auf, dass 4 von 7 Werten beim Adenokarzinoms den höchsten Wert der chronischen Pankreatitis (387kU/l) übertreffen. Wir erhalten einen Cutoff-level von >387kU/l.

CA 125: Die Konzentrationen im Zystensekret beim Adenokarzinom liegen schon mit dem zweiten Wert über dem Normbereich der Serumwerte. Und mit 3 von 7 Werten sogar über dem höchsten Niveau der Bestimmungen für chronische Pankreatitis (846kU/l). Die Werte der chronischen Pankreatitis übertreffen bei 6 von 15 Patienten den Normbereich ( bis 35kU/l). Der Cutoff-level im Zystensekret liegt bei einem Niveau von >846kU/l. 3 von 7 Patienten mit Adenokarzinomen finden sich oberhalb dieser Grenze.

CA 19-9: Alle Zystenkonzentrationen für der Adenokarzinome und chronischen Pankreatitiden liegen oberhalb des Normbereiches für Serumwerte. Die kleinsten Werte der chronischen Pankreatitis beginnen mit 36kU/l und erreichen maximal 5406kU/l. Die Adenokarzinome beginnen bei 593kU/l und erreichen Werte bis 104040kU/l. Der Cutoff-level liegt hier bei >5406kU/l. 4 von 5 Werten mit Pankreaskarzinom liegen oberhalb dieser Grenze.

### 3.4. Therapeutische Zystendrainagen und Ergebnisse

Bei insgesamt 41 Patienten mit chronischer Pankreatitis und Pankreaszysten wurde mit der Diagnose zugleich auch eine endoskopische Zystenentleerung versucht.

Der Zugang war dabei in 28 Fällen transgastral, in 9 Fällen transmural und in 12 Fällen transpapillär, mit verschiedenen technischen Modifikationen. Eine Übersicht dazu ergibt sich aus Tabelle 7.

Die Befundergebnisse wurden nach folgenden Klassifikationen differenziert:

Remission: Die Pseudozyste ist nach Drainage mit bildgebenden Verfahren nicht mehr darzustellen.

Kleiner ohne Beschwerden: Unter Therapie hat sich die Zyste deutlich gegenüber dem Erstbefund verkleinert und der Patient ist beschwerdefrei.

Kleiner mit Beschwerden: Die Zyste hat sich unter Therapie verkleinert, der Patient hat aber weiterhin Beschwerden.

Erfolglos: Der Patient leidet unverändert unter Beschwerden und die Pseudozyste hat sich nicht zurückgebildet.

Rezidiv: Es hat sich nach verkleinerter oder remissierter Zyste erneut eine zystische Raumforderung gebildet.

N=Patientenzahl der Gruppe bzw. Tabelle; Nges.=Patientenzahl des jeweiligen Kriteriums



**Tab. 7: Zugangswege und Therapieergebnisse bei therapeutischen Zystenpunktionen (N=41)**

	<b>Remission</b>	<b>Kleiner ohne Beschwerden</b>	<b>Kleiner mit Beschwerden</b>	<b>Erfolglos</b>	<b>Rezidiv</b>
	Nges=7	Nges=15	Nges=13	Nges=6	Nges=15
<b>EUS-transgastral (N=28)</b>					
	N=2	N=9	N=8	N=1	N=8
-NCS	1	5	4		4
-NCS + Stent		3	1	1	1
-NCS + transpap. Stent	1		1		1
-nur Stent transgastral		1	2		2
<b>EUS-transduodenal (N=9)</b>					
	N=1	N=4	N=2	N=2	N=0
-NCS		1	1	1	
-NCS + Stent					
-nur Stent	1	3	1		
-NCS + transpap. Stent				1	
<b>Transpapilläre Therapie (N=12)</b>					
	N=4	N=2	N=3	N=3	N=7
-NCS	1		1		1
-NCS + Stent		2	1	1	2
-nur Stent	3		1	2	1
-transkutan					3

Erläuterung zu Tabelle 7: NCS= Nasozystische Sonde; ERP-Stent= transpapillärer Stent

Stent: Drainage auch bei gewähltem transmuralen Zugang

Transkutan: Bei Fällen, wo die Zyste trotz mehrfacher endoskopischer Versuche keinen Erfolg hatte, wurde die Zyste von transkutan punktiert.

Insgesamt wurden in diesem Zweig der Studie 41 Patienten endoskopisch behandelt. Davon wurden 4 Patienten auf 2 verschiedene Arten drainiert. Es wurde also insgesamt 45-mal initial drainiert

a) Transgastrale Drainage: Es wurden bei 10 Patienten ausschließlich nasozystische Sonden gelegt, alle mit unterschiedlichem Erfolg. Ein Patient zeigte eine komplette Zystenremission, 5 Patienten hatten keine Beschwerden mehr nach Drainage und verkleinerter Zyste, die sich zu Gewebe organisierten. 4 Patienten hatten weiterhin Beschwerden, in 4 Fällen zeigen sich Rezidive nach anfänglicher Besserung. Die Kombination NCS und transgastraler Stent wurde in 5 Fällen eingesetzt. Davon wurden 3 Patienten mit kleineren Zysten beschwerdefrei. Nur ein Patient zeigt ein Rezidiv. Die nasozystische Sonde mit transpapillärem Stent führte in einem Fall zur Remission, in einem anderen bestanden trotz Verkleinerung der Zyste weiterhin Beschwerden. Ein Rezidiv zeigte sich in einem Fall. Bei 3 Patienten wurden ausschließlich transgastrale Stents eingesetzt. Bei allen verkleinern sich die Zysten zunächst, 2 Patienten hatten später Rezidive.

b) Transduodenale Drainage: Es zeigen sich bei diesem Drainageweg keine Rezidive. 3 Patienten wurden dabei mit nasozystischer Sonde drainiert, wobei nur eine Drainage erfolglos war. Mit transduodenalem Stent werden 5 Patienten therapiert: davon hat 1 Patient eine totale Remission der Zyste, 3 Patienten mit verkleinerter Zyste waren schmerzfrei und nur ein Patient hatte trotz verkleinerter Zyste weiterhin Beschwerden.

Ein Patient mit Drainage durch nasozystische Sonde in Kombination mit transpapillärem Stent wurde klinisch nicht gebessert.

c) Transpapilläre Drainage: Eine transpapilläre Drainage erhielten 12 Patienten mit gesicherter Gangkommunikation. Es kam bei 4 Patienten zur Remission der Zyste, dabei wurde ein Patient mit nasozystischer Sonde drainiert, und 3 Patienten mit Stent.

Zystenverkleinerung ohne weitere Beschwerden zeigten 2 Patienten, mit nasozystischer Sonde und Stent. Zur Zystenverkleinerung mit weiterbestehenden Beschwerden kam es bei 3 Patienten, davon je einer mit nasozystischer Sonde, mit Sonde und transpapillärem Stent sowie ausschließlich transpapillärem Stent. Insgesamt kam es zu unbefriedigenden Verläufen ohne klinische Besserung und bei einer Drainage mit nasozystischer Sonde und Stent und in 2 Fällen bei alleiniger Stenteinlage.

Auffällig waren die Verteilung der Zystenrezidive bei verschiedenen Zugangswegen. Dieser unbefriedigende Langzeiteffekt der endoskopischen Therapie trat bei der transgastralen Drainage (n=28) in 8 Fällen

ein, bei der transpapillären Drainage (n=12) in 7 Fällen. Nur beim transduodenalen Zugang (=9) wird kein Zystenrezidiv nachgewiesen. Allerdings wurde ein Patient, wegen Beschwerde- und Größenpersistenz im Anschluß an die endoskopische Therapie operiert. Die Verteilung der Zystenrezidive auf die verschiedenen technischen Modifikationen der Zystendrainage (nasozystische Sonde vs. Stent vs. Kombination) erfolgte eher zufällig.

Das Schicksal der Patienten mit Zystenrezidiven, erfolglosen Drainagen oder weiterer erforderlicher Therapiemaßnahmen wie z. B. der Operation (n=18) wird in Tabelle 8 synoptisch dargestellt.

Einmalige wiederholte Drainagen bei 5 Patienten transgastral und bei 5 Patienten transpapillär vorgenommen, ein Patient wurde mehrfach transgastral nachdrainiert.

Definitiv operativ versorgt wurden insgesamt 14 Patienten. Davon wurde 1 Patient nach erfolgloser transduodenaler Drainage im Anschluß an die endoskopische Therapie umgehend operiert. Bei zwei weiteren Patienten musste trotz erfolgreicher Drainage der Zyste in einem Fall wegen Gangabbruchs, im anderen Fall wegen suspekter Zytologie operiert werden. Hierbei bestätigte die Operation ein Pankreaskarzinom, woran der Patient einige Monate später verstarb.

**Tab. 8: Vorgehen bei Zystenrezidiv (N=18 ) und erforderliche Operation nach vorangegangener Drainage**

	1x erneut drainiert	>1x drainiert	OP	Keine Therapie
	Nges=8	Nges=1	Nges=14	Nges=1
<b>Transgastrale</b>				
<b>Drainage (N=13)</b>	N=5	N=1	N=7	
-NCS	2		3*/**/***	
-NCS+	1		1	
transgastraler Stent				
-NCS+		1	1	
transpapillärer Stent				
-Stent transgastral	1		1	
-trankutan drainiert	1		1**	
+ NCS				
<b>Transduodenale</b>				
<b>Drainage (N=1)-</b>				
NCS + transpap. Stent			1	
<b>Transpapilläre</b>	N=3		N=6	N=1
<b>Drainage (N=10)</b>				
-NCS	1		1	
-NCS + Stent	1		3#/*#	1*##
-nur Stent	1#**		2	

\* Rezidiv wegen Zystenruptur

\*\* OP wegen Karzinom Verdacht nach Zytologie Ergebnis (1x FNP, 1x wurde perkutan punktiert). Der Verdacht bestätigte sich, Patient verstarb kurze Zeit später, \*\*\* OP Diagnose: Kalzifizierende CP # OP wegen Gangabbruch, Zyste wurde aber erfolgreich drainiert.

#\* Patient verstorben aufgrund eines Mundbodenkarzinoms, wegen Lebermetastasen operiert

\*## Patientin verstorben bei akuter biliärer Pankreatitis mit schlechtem Allgemeinzustand (beatmungspflichtig) #\*\* Vorher wurde transkutan drainiert

### **3.5. Behandlungsstrategie und Technik bei Rezidivzysten**

a) Wiederholte endoskopische Drainage: 2 Patienten wurden durch Einlage einer nasozystischen Sonde erneut erfolgreich behandelt. Folgende technische Modifikationen kamen zum Einsatz: In einem Fall Einlage einer nasozystischen Sonde mit transgastralem Stent, einmal ausschließliche transgastrale Stenteinlage, einmal bei vorheriger transkutaner Drainage, erneute erfolgreiche nasozystische Sonde; nach transpapillärer Drainage mit Hilfe der ERP durch Einlage einer nasozystischen Sonde bei einem Patienten, bei einem weiteren Patienten mit zusätzlicher Stenteinlage. Die transpapilläre Stenteinlage als Zweitmaßnahme nach vorheriger transkutaner Drainage erfolgte in einem weiteren Fall mit Erfolg.

Nur bei einem Patienten mit nasozystischer Sonde und transpapillärem Stent musste mehr als einmal erneut drainiert werden.

c) Operative Therapie nach Zystendrainage: Eine Operation wurde erforderlich nach Drainage über die NCS bei je einem Patienten mit rezidivierender Zyste und darauffolgender Zystenruptur, nach erfolgreicher Drainage jedoch suspektem FNA-Zytologiebefund und nach Problemen wegen kalzifizierender Pankreatitis. Bei 3 Patienten erfolgt die OP wegen erfolgloser Drainage: je einmal wegen rezidivierender Zyste noch vorangegangener Therapie mit transgastralem Stent und nasozystischer Sonde, transpapillärem Stent und Sondeneinlage sowie ausschließlicher transgastraler Stenteinlage. Ein vorher transkutan drainierter Patient wurde ebenfalls operiert. Nach transkutaner erfolgloser Drainage wurde die Therapie anschließend zunächst durch eine nasozystische Sonde fortgesetzt. Die Indikation zur Operation ergab sich aus dem suspekten Zytologieergebnis bei perkutaner Punktion. 1 Patient wurde nach erfolgloser transduodenaler Drainage mit NCS umgehend operiert (daher kein Rezidiv möglich).

Nach erfolgloser transpapillärer Drainage wurden insgesamt 6 Patienten operiert:

1 Patient nach Therapie mit NCS,

2 mit transpapillärer Stenteinlage

und 3 nach kombinierter Therapie (NCS und Stent), davon erlebte ein Patient eine Zystenverkleinerung ohne Beschwerden, mußte jedoch bei weiter bestehendem Gangabbruch des Ductus Pancreaticus operiert werden.

### 3.6. Vorgehen bei Fisteln mit Gangkommunikation

In 12 Fällen mit chronischer Pankreatitis wurde eine Fistelkommunikation zum Gangsystem festgestellt, in 2 weiteren Fällen mit akuter Pankreatitis fanden sich ebenfalls initial eine Fistelkommunikation zu einer Zyste. In 2 Fällen wurde je eine Fistelkommunikation in die Peritonealhöhle bzw. in den Pleuraraum bei der ERP dargestellt. In einem Fall bildet sich eine Fistel bei vorbestehender chronischer Pankreatitis und später operativ diagnostiziertem Adenokarzinom. Insgesamt stellten sich damit Fistelentwicklungen bei insgesamt 15 Patienten mit Pankreaszysten dar.

**Tab. 9: Patienten mit Pankreasfisteln (Gang/Zyste): Behandlung und Verlauf**

**N=15 (12CP, 2AP, 1CA)**

Therapie- verfahren	Remission	Kleiner ohne Beschwerden	Kleiner mit Beschwerden	Erfolglos	Rezidiv	OP
Verklebung	3	1			2	3*
Drainage ohne Verklebung		4		1*#	4*/**	3*/*

\*Patient hatte ein Rezidiv und wurde anschließend operiert.

\*\*Patient hatte trotz Therapie weiterhin eine große Zyste, aber keine Schmerzen mehr. 1 Jahr später ist die Zyste wieder etwas nachgewachsen.

\*# Transpapilläre Therapie mit Stentversorgung bei Rezidiv

Es wurden insgesamt bei 6 Patienten die Fisteln mit Histoacryl verklebt, davon 3 zusätzlich mit einer NCS drainiert. 9 Patienten erhielten Drainagen ohne Gewebekleber. 3 mit Histoacryl behandelte Patienten, erlebten eine Fistelremission:

1 Patient erhielt ergänzend eine NCS,

in einem weiteren Fall erfolgt nach Remission (mit zusätzlicher NCS) die OP wegen eines Pankreaskarzinoms auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis.

Bei einem Patienten kam es zur Fistelverkleinerung ohne Beschwerden.

Rezidivfisteln traten in 2 Fällen auf, dabei wurde mit NCS zusätzlich drainiert.

Die 3 operierten Patienten nach initialer Verklebung wurden wegen Karzinomverdacht bei suspekter Zytologie und auffallender Klinik chirurgisch weiterbehandelt. Der Verdacht wurde anschließend bestätigt.

Ein weiterer Patient wurde wegen eines Gangabbruchs trotz verkleinerter Zyste operiert und ein letzter wegen eines Fistelrezidivs.

Von den 9 drainierten Patienten erlebten 4 eine Fistelverkleinerung mit Beschwerdefreiheit, ein Patient eine erfolglose Drainage und bei 4 Patienten traten Rezidive auf.

Die OP-Indikation war bei 2 Patienten wegen eines Rezidivs gegeben, bei einem Patienten wegen Zystenruptur nach vorangegangener Therapie (Übersicht s. Tab. 9).

### 3.6.1. EUS-Diagnostik und endoskopische Therapie bei akuten Pankreasnekrosen

Bei insgesamt 23 Patienten mit akuter Pankreatitis fanden sich in der endosonographischen Strukturanalyse Zysten bzw. Nekroseherde. Ihr Durchmesser wurde ermittelt und in einigen Fällen in gleicher Sitzung eine endoskopische Herdbehandlung durchgeführt. Einzelheiten zum Zugang, zur Technik und zur Behandlungsdauer finden sich zusammenfassend in Tabelle 10.

**Tab. 10: Therapieaufwand bei akuten Pankreasnekrosen (N=23)**

Die Zystendiagnose (reif/unreif) und Herdgröße wurden bei der EUS ermittelt.

	<b>Zyste unreif</b>	<b>Zyste reif</b>
<b>Therapiedauer</b> (Tage stationär)	2-55 Tage	
<b>Nekrosegröße in cm</b> (Mittelwert, Bandbreite)	2,5 (0,47-5,9)	
<b>Zugang transgastral</b> -NCS	1	
<b>Zugang transduodenal</b> -NCS+Stent transduodenal		1
<b>Zugang transpapillär</b> -Stent	3	1
<b>Patienten mit FNA</b>	3	3
<b>Nur Diagnostik</b> (Keine endoskopische Therapie)	5	4
<b>Fistel</b>	1	1

Die Patienten mit akuten Pankreasnekrosen erforderten eine Behandlungsdauer zwischen 2 und 55 Tagen. Die Nekrosegröße beläuft sich im Mittel auf 2,5cm, die kleinste Nekrosegröße mit zystischer Struktur war mit 0,47cm unter EUS zu erfassen, die Größte erreichte 5,9cm. Einmal wurde mit einer NCS bei



unreifer nekrotischer Zystenstruktur transgastral drainiert und in zweiten Fall transduodenal bei reifer Zyste mit zusätzlicher Stenteinlage. Eine transpapilläre Stenteinlage erfolgte in 3 Fällen mit unreifer Zystennekrose und in einem Fall mit reifer Nekrose. Eine FNA erhielten je 3 Patienten mit reifer und unreifer Zyste. Es wurde bei kritisch reduziertem Allgemeinzustand in 5 Fällen mit unreifer und in 4 Fällen mit reifer Zystennekrose nur diagnostisch endoskopiert, aber nicht therapiert.

Bei den 23 Patienten mit akuter Pankreatitis fanden sich in 2 Fällen Fisteln. Bei einem Patienten wurde die Fistel mit Histoacryl verklebt und wegen Fistelung in den Thoraxraum zusätzlich nach Bülow-Drainage drainiert.

**Tab. 11: Behandlungsergebnisse bei akuten Pankreasnekrosen**

Ausgewertet wurden die Daten von 19 Patienten, davon 12 mit verflüssigtem Nekrosebild bei der EUS und 7 Patienten mit reifer Zyste. Aus der Gesamtgruppe der 23 Patienten mit akuten Pankreasnekrosen konnten 19 im Verlauf weiterverfolgt werden.

	<b>Verflüssigte Nekrose (Nges=12)</b>	<b>Nekrose + reife Zyste (Nges=7)</b>
<b>Beschwerden</b>		
Konstant (Schmerzen)	6	5
Beschwerdebesserung (Schmerz)	3	1
<b>Nekrose abgeheilt</b>	1	
<b>OP</b>		
Drainage nicht erfolgreich wegen bestehender Symptome	2 4	3
<b>Rezidivzyste</b>	1	
<b>EUS-Diagnose: akute nekrotisierende Pankreatitis</b>		13
<b>EUS-Diagnose: Tumorverdacht und akut nekrotisierende Pankreatitis</b>	5	1

Nges= Gesamtzahl der Patienten

a) Beschwerden: Die Patienten mit verflüssigten Nekrosen zeigten in 6 Fällen konstant anhaltende Schmerzen, und in nur 3 Fällen Beschwerdebesserung. Patienten mit Nekrosen und reifen Zyste erlebten in nur einem Fall Besserung der Schmerzen, in den restlichen Fällen war die Therapie hinsichtlich der Schmerzsymptomatik erfolglos.

c) Nekroseheilung: In nur einem Fall der Stichprobe (n=12) von Patienten mit unreifer Zyste wurde eine Nekrose im Therapieverlauf vollständig abgeheilt.

d) Operation: Es erfolgte eine Operation wegen nicht erfolgreicher endoskopischer Drainage bei 2 Patienten mit verflüssigten Nekrosen und bei reifer Zyste in 3 Fällen. Die Operation aus allgemeiner Schmerzsymptomatik heraus war bei 4 Patienten mit unreifen Nekrosen indiziert. Die Anzahl der Operationen bei den unterschiedlichen Nekroseformen war vergleichbar. Rezidivzysten zeigten sich in nur einem Fall bei unreifen Nekrosen. Die Diagnose akute nekrotisierende Pankreatitis konnte allein mit Hilfe der EUS bei 14 Patienten sicher gestellt werden. Hinzu kamen 6 Patienten mit "Tumorverdacht", der sich bei 5 Patienten mit unreifer Nekrose und bei einem Patienten mit reifer Nekrose ergab.

### **3.7. Sicherheitsprofil (Komplikationen)**

#### **3.7.1. Zystenrupturen**

Zystenrupturen während und nach endoskopischer Drainage der Pseudozyste traten jeweils in einem Fall auf. Beide wurden notfallmäßig operiert. Bei einem Patienten erfolgte ein Jahr vor unserer Behandlung eine notfallmäßige Laparotomie wegen akuter Pankreaszystenruptur bei unbehandelter Zyste. Ein Jahr später bildet sich eine erneute Zyste mit Fistelung, die mit dem Gewebekleber Histoacryl verklebt und anschließend transgastral erfolgreich drainiert wurde.

In einem weiteren Fall trat eine nekrotische Pankreaspseudozyste mit extrapankreatischer Fistelung auf. Es wurde ein 8cm langer Pankreasstent eingelegt. Weiterhin erfolgte eine transmurale Zystenpunktion. Dabei entleerte sich altes flüssiges Blut. Die Punktionsstelle wurde mit einem Ballon dilatiert und mit einer nasozystischen Sonde (7 French) versorgt. Im folgendem Verlauf kam es zu einer massiven Zysteneinblutung und hämorrhagischen Schock mit Reanimationspflichtigkeit. Es erfolgte eine notfallmäßige chirurgische Intervention, mit Übernähung der V. lienalis, Verschluss der Magenwandleckage und Drainage der Nekrosehöhle. Die anschließende intensivmedizinische und chirurgische Behandlung war erfolgreich, so dass der Patient auf eine periphere chirurgische Station verlegt wurde, die er nach weiteren 3 Wochen verlassen konnte.

### **3.7.2. Sekundärinfektionen nach endoskopischem Eingriff**

Als Komplikationen trat eine Pankreatitis nach der ERCP in 3 Fällen auf. Davon wurde eine ERCP in einem auswärtigen Krankenhaus durchgeführt und der Patient wurde anschließend zur Weiterbehandlung verlegt. Nach FNA hatte nur ein Patient nachträglich eine milde Pankreatitis, die keine weitere spezifische Behandlung erforderte. Verstorben ist während der Therapiephase nur eine Patientin mit sehr reduziertem Allgemeinzustand. Die 74-jährige Patientin zeigte das Bild einer akuten sklerosierenden Pankreatitis biliärer Genese mit septisch toxischer Allgemeinerkrankung, großer Pankreaspseudozyste (Durchmesser 11cm) und notwendiger maschineller Beatmung über 6 Wochen. Die Patientin erhielt am 13.10.1998 eine Papillotomie und Einlage einer nasocystischen Sonde. Die Mikrobiologie befundete eine Infektion mit Pseudomonas und Proteus vulgaris. Nach einer Woche dislozierte die nasozystische Sonde. Daraufhin wurde erneut eine nasozystische Sonde mit Pigtailendoprothese implantiert. Es erfolgte zunächst eine wesentliche Besserung des Zustandes und die Patientin konnte auf die periphere Station verlegt werden. 72 Tage nach Therapiebeginn verstarb die Patientin bei plötzlich akut auftretender Verschlechterung ihres Allgemeinzustandes.

### **3.7.3. Blutung nach EUS-FNA/FNP**

Es treten in keinem Fall eine Blutung unter Punktion, Aspiration oder Drainage während der EUS-Untersuchung bzw. endoskopischer Behandlung auf. Dies dürfte auf den routinemäßigen Einsatz der Gefäßduplex-Analyse vor, während und nach der Punktion zurückzuführen sein.

#### 4. Diskussion

Eine der häufigen Komplikationen und Begleiterscheinungen der chronischen Pankreatitis sind Pankreaspseudozysten [16, 56]. Sie treten in 10-30% von chronischen Pankreatitiden auf [16]. Bei der eigenen Patientengruppe machen sie fast die Hälfte des Patientengutes (81 von 158 Patienten) aus.

In den letzten 30 Jahren haben sich die Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie von Pankreaspseudozysten günstig und zügig entwickelt. Eine der ersten großen Langzeitstudien, die über die Problematik der Differentialdiagnosen und der Therapie von Pankreaszysten berichtet, stammt aus dem Jahre 1965 von Becker et al. [7]. Zwischen 1938 und 1964 sind in 4 verschiedenen Krankenhäusern von New Orleans bei 117 Patienten Pankreaszysten diagnostiziert worden. Davon waren 15% neoplastische Zysten. Die Diagnose „Pankreaszyste“ war zu dieser Zeit sehr schwierig zu stellen, und orientierte sich an der klinischen Untersuchung und den konventionellen röntgenologischen Diagnoseverfahren. Hilfreich dabei waren die Aortographie, die Splenoportographie und radioisotopische Untersuchungen zum Versuch einer Differenzierung der Dignität. Becker und Co-Autoren zeigten in ihren Mitteilungen, daß die durchschnittliche Zeit der Schmerzsymptomatik 18 Monate betrug und längstens 24 Monate bis zur Diagnosestellung. Zu dieser Zeit waren die Folgeerkrankungen aufgrund der langanhaltenden zystischen Prozesse im Pankreas so dominant, daß sie mit ihrer Symptomatik die eigentliche Grunderkrankung maskierten. Zusätzlich zu den abdominellen Schmerzen, konnte eine Dyspepsie vorliegen, wenn die Zyste den Magen komprimierte. Schmerzen konnten durch eine eventuelle Splenomegalie (bei Druck auf die Vena lienalis), Ödeme und Aszites entstehen [7]. Differentialdiagnostisch wurden bei symptomatischen Pankreaszysten auch gehäuft Ulzera angetroffen. Diese Studie zeichnet ein gutes und realistisches Bild von den Problemen der Diagnose, Differentialdiagnose und den Therapiemöglichkeiten vor Einführung der modernen bildgebenden Verfahren. Heutzutage ist die Beschwerdedauer vor Diagnosestellung wesentlich kürzer. Dies ist ein entscheidender Vorteil für den Patienten, denn lange Wartezeiten bis zur Diagnosestellung oder Therapieeinleitung können zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen.

In der Zeit vor den modernen bildgebenden Verfahren wie dem CT, dem Ultraschall oder der EUS wurde die Pankreaszyste zumeist erst bei der Operation (=explorative Laparotomie) als Zufallsbefund, oder nach dem Auftreten von mit hoher Letalität behafteten Komplikationen erkannt [47]. Pratt et al. (1965) registrierten diese bei 43% von 122 Pankreaszysten in Form von Zystenperforationen in die freie Bauchhöhle oder in benachbarte (Hohl-)organe, Arrosionsblutungen oder Gallenwegskompressionen sowie Störungen der Darmpassage [86].

Moderne bildgebende Verfahren wie z.B. der Ultraschall und das CT, finden seit den 70er und 80er Jahren zunehmend Verwendung. Johnson et al. hatten in ihrer Studie aus dem Jahr 1988 die Differentialdiagnose von neoplastischen zystischen Pankreasprozessen über einen Zeitraum von 1977 bis 1988 untersucht. Sie verglichen dabei die Diagnosewertigkeit zwischen Ultraschall und CT. Die Diagnose mit Hilfe des CT's und der Sonographie wurde im Blindverfahren gestellt. Es wurden 43 Patienten retrospektiv mit zystischen Pankreastumoren untersucht, davon erhielten 23 Patienten eine Ultraschall-Untersuchung. Das CT zeigte in dieser Studie eine gute Treffsicherheit in der Detektion von mikrozystischen serösen zystischen Adenomen. Das Verfahren sicherte die Diagnose der zystischen Raumforderung in 14 von 15 Fällen. In 6 von 15 Fällen wurden auch typische Kalzifikationen gesehen. In der Sonographie waren diese Auffälligkeiten nicht zu erkennen. Für das muzinöse zystische Adenokarzinom betrug die Sensitivität für das CT 95%, die Spezifität 93%, die Sonographie dagegen hatte eine Spezifität von 93% und eine Sensitivität von 78%. Diagnosekriterien waren die Anzahl der Zysten und die Zystengröße im Tumorgebiet, bestätigend war die vorangegangene OP-Diagnose [53]. Ende der 80iger und zu Beginn der 90iger Jahre setzten sich mehr und mehr die endoskopischen Diagnose- und später auch Therapieverfahren durch. Die Operation, zu Zeiten von Becker's Studie noch als einziges Therapieverfahren angesehen, hat heute ernsthafte Konkurrenz in der endoskopischen Drainage bekommen. Die Endosonographie bietet den Vorteil, daß sie zum einen ein schonendes Verfahren für den Patienten darstellt, zum anderen sehr zuverlässig in der Aussagefähigkeit ist. Im Vergleich zwischen EUS und CT ist die EUS-Sensitivität in der Detektion von Pankreaszysten, vor allem bei kleinen Zysten unter 2cm, deutlich höher. Dieser Vorteil ist bedingt durch die höhere Auflösungsfrequenz der EUS (2,5 und 7,5 MHz) und den geringeren Objektabstand [55]. Ferner kann die Zystenarchitektur ebenfalls sehr gut dargestellt werden. Diese liefert Informationen über die Herkunft der Zyste. Wiersema et al. haben dies in einer ihrer Studien untersucht. Die Detektion im Vergleich zwischen EUS und CT liegt bei 89% vs. 74%. Jedoch bei kleinen Zysten unter 2cm Durchmesser zeigt die EUS einen wesentlichen Vorteil in der Sensitivität mit 83% zu 33% im CT. Beide Verfahren sind sensitiver als die ERCP mit 23%, da diese nur Zysten mit Gangkommunikation deutlich darstellen kann [95]. Das Bild, das mit der EUS erzeugt wird, liefert genaue Angaben über die Lokalisation und Struktur der Zyste, kann oft Aussagen über den Gewebetyp des untersuchten Gewebes liefern, so daß sie auch zum Staging von Tumorprozessen genutzt werden kann. Die Erweiterung der Diagnosemöglichkeiten mit Hilfe der Feinnadelpunktion und –aspiration ermöglicht eine Verbesserung der Spezifität, vor allem aber der Sensitivität der Endosonographie. Fragen in der Differentialdiagnose können anhand

der Untersuchung von Gewebe und Zystensekret geklärt und mit der Aspiration können kleine zystische Prozesse sofort therapiert werden. Die Endosonographie wie auch die ERCP, in Fällen von Gangkommunikation, bieten die Möglichkeit der Zystendrainage.

Bei der Analyse der Morphologie der Zysten und deren EUS-Diagnose wurden in der eigenen Studie Größe, Zahl, Struktur und Ort der Zysten. Die größten Zysten finden sich bei der akuten Pankreatitis mit 5,9cm, gefolgt von der Gruppe der chronischen Pankreatitis mit 4,3cm, und den Patienten mit Zysten unklarer Dignität mit 3,5cm. Das seröse zystische Adenom hat einen mittleren Wert von 2,95cm. Der größte Einzelwert zeigt sich bei der chronischen Pankreatitis, mit 15 cm, wobei in dieser Gruppe auch der Kleinste gesehene mit 0,11cm auftritt. Die heterogene Verteilung der Zystengröße auf die unterschiedlichen Patientengruppen läßt keine definitive Aussage in Bezug auf die Dignität der Zyste zu. Die Darstellung der Zystengröße, Betrachtung der klinischen Symptomatik und Vorgeschichte bestimmen jedoch den Therapieweg. Bei chronischen Pankreatitiden mit einer Zystengröße ab 6cm, mit einer Dauer von 4 Wochen und mehr, ist eine Drainage wegen hoher Komplikationsraten indiziert, die sich z.B. als Ruptur oder Infektion äußern [9]. Eine spontane Remission ist hierbei selten zu erwarten [28]. Bei zwei Dritteln der Zysten mit mehr als 6cm im Durchmesser, mit Symptomen, heilen diese nicht spontan ab [39]. Heute wird zunächst endoskopisch drainiert, wenn die technischen Voraussetzungen gegeben sind und die Belastungsfähigkeit des Patienten es zuläßt. Erst bei unbefriedigendem Effekt der endoskopischen Verfahren wird operiert.

Vor dem Einzug der Endoskopie als konkurrenzfähiges diagnostisches und therapeutisches Verfahren, galt die Operation als einzige verfügbare Behandlung. Bei akuten Pankreatitiden verhält es sich jedoch anders. Zysten bei akuter Pankreatitis bilden sich häufiger innerhalb der ersten 4-6 Wochen zurück [28]. Sie sind postnekrotisch bedingt und können daher zur spontanen Remission kommen [13, 68, 75, 83]. Aber auch bei akuter Pankreatitis können Riesenzysten von 10cm Durchmesser und mehr entstehen, die mit einer hohen Komplikationsrate behaftet sind [9]. Daher ist eine frühzeitige Drainage speziell in diesem Falle indiziert. Eine Patientin mit infizierter Pseudozyste von 11cm Durchmesser, bei akuter sklerosierender Pankreatitis biliärer Genese, wurde in der eigenen Studie mit einer nasozystischen Sonde über einen transpapillären Zugang drainiert. Vor Beginn der Therapie war sie in einem reduzierten Allgemeinzustand mit septisch, toxischen Vollbild und beatmungspflichtig. Die Patientin verstarb nach anfänglicher Besserung trotz Behandlung im weiteren Verlauf.

Patienten mit Pseudozysten bei akuter Pankreatitis sollten zur kritischen Wertung des klinischen Zustands und des eventuellen Größenwachstums der Zyste engmaschig kontrolliert werden.

Für das Merkmal „Lokalisation“ der Pseudozysten zeigten sich in unserer Studie keine Präferenzen. Koito et al. 1997 weisen diese Konstellation ebenfalls in ihrer Studie auf [55]. Es läßt sich damit keine Aussage über die Ätiologie der Zyste anhand ihrer Lokalisation treffen. Es sind bei der chronischen Entzündung 40% der Zysten im Kaput angesiedelt und davon 30% multilokulär verteilt, bei akuter Pankreatitis sind die Zysten ähnlich zu 44% im Korpus und zu 22% im Genu und Kaput angesiedelt. In keinem Fall jedoch multilokulär.

Castillo und Warshaw haben 1995 in ihrem Report über zystische Tumoren im Pankreas Kriterien aufgestellt, die bei einer Differentialdiagnose zwischen zystischen Neoplasmen und Pseudozysten helfen können [22]. Eines dieser Kriterien von insgesamt 6, beschreibt die morphologischen Gesichtspunkte, die auch in dieser Studie berücksichtigt wurden. Es besagt, daß Pseudozysten eher solitär, aber auch multipel auftreten können und für gewöhnlich keine Septen besitzen, die eher charakteristisch für neoplastische Prozesse sind. Diese Beschreibung deckt sich mit den eigenen Daten. Bei den akut entzündlichen Pankreatitiden überwiegen die solitären Zysten mit 89%, bei der chronischen Entzündung ebenso mit 70%. Das muzinöse zystische Karzinom zeigt bei 75% der eigenen Patienten eine diffuse Verteilung auf das gesamte Organ. Die homogenen Zysten, d.h. die zystischen Läsionen ohne Septen, sind bei den Pankreatitiden gleichmäßig verteilt: Mit 55% sind sie bei der akuten und mit 59% bei der chronischen Pankreatitis vertreten. Multizystische Prozesse sind aber immerhin bei 20% der chronischen Entzündung zu sehen, bei der akuten jedoch in keinem Fall. Die Studie von Koito et al. aus Japan orientiert sich in ihren Diagnosekriterien an der Zystenarchitektur, um neoplastische von nicht-neoplastischen Prozessen zu unterscheiden. Dickwandige, tumorös geformte, mikrozystische und dickseptierte Zysten stehen eher für einen neoplastischen Prozeß [22]. Die Gruppe der muzinösen zystischen Karzinome zeigten sich in 75% mikrozystisch. Bei den Pseudozysten fällt auf, daß sie bei der Pankreatitis oft gar nicht oder nur dünn septiert sind [22].

Die Zysten, die Adenokarzinome begleiten, aber selbst nicht neoplastisch sind, erscheinen vor allem solitär (73%), mikrozystisch (49%), nicht-septiert (42%) und gleichmäßig im Organ verteilt (multilokulär 27%, Korpus 33%, Kaput 35%).

Die Gruppe der Zysten unklarer Dignität zeigt vor allem solitäre (77%), nicht-septierte (48%) Zysten ohne Schwerpunkt in der Lokalisation.



Diese zwei Diagnosegruppen ähneln in der Verteilung ihrer Merkmale den Pseudozysten. Dies beruht wahrscheinlich darauf, daß diese Zysten aufgrund einer Nekrose (entzündliche und Tumornekrose) entstanden sind.

Septierte Zysten treten in 7 Fällen in benignen zystischen Läsionen auf (akute Pankreatitis 1, chronische Pankreatitis 6), in 2 Fällen bei neoplastischen Zysten sowie in 6 Fällen bei Zysten unklarer Dignität.

Der entscheidende Vorteil der Endosonographie liegt darin, daß Zysten mit einem Durchmesser von weniger als 2cm in ihrer Architektur noch gut darzustellen sind, und somit auch die Dignität mit einiger Wahrscheinlichkeit geklärt werden kann. Dieses ist durch die hohe Auflösungsfrequenzen der endoskopischen Ultraschallgeräte möglich, die bei 7,5 und 12,5 MHz liegen [55, 33]. Warshaw et al. (1990) stellten in einer vergleichenden Studie fest, daß CT und externer Ultraschall wegen ihrer geringen Auflösungsfrequenz diese Bildqualität nicht erreichen [93]. Die EUS hat bei der Frage nach der OP-Indikation den Stellenwert eines konkurrenzfähigen und wohl auch überlegenden Verfahrens erreicht. Ein wesentlicher Nachteil der EUS wird von Warshaw und Co-Autoren [57] diskutiert. Die neoplastischen Prozesse selbst können danach anhand der Architektur voneinander differenziert werden. In der eigenen Studie wurden in 4 Fällen des muzinösen Zystadenokarzinoms und in einem Fall des serösen Adenoms, die Diagnosen mittels EUS-Morphologie richtig vorhergesagt und konnten bei der Operation bestätigt werden. Allerdings schränkt die kleine Patientenzahl von nur 2 Fällen mit serösem Zystadenom, und 4 Fälle mit dem muzinösen Zystadenokarzinom allgemeine Aussagen und Folgerungen ein. Um die Ursache der unterschiedlichen Zystenverläufe zu klären, und ein angemessenes Therapieverfahren der Diagnostik anzuschließen, wurde in der eigenen Studie auch das Pankreasparenchym auf Verkalkung, Echoarmut und Echoreichtum hin untersucht. Oftmals sind die Zysten der chronischen Pankreatitis Retentionszysten, die sich aufgrund von Gangobstruktionen wegen Strikturen, Protein-Plugs und Steinbildung entwickelt haben. Dies führt zu einem erhöhten intraduktalen Druck im Gangsystem, das zur Aufweitung des Pankreasganges führt, und eine Pseudozystenformation zur Folge haben kann. Eine spontane Rückbildung ist hierbei selten [91]. Von 78 eigenen Patienten mit Analyse des Parenchyms im Pankreas bei chronischen Pankreatitiden im EUS-Report sind bei 26 Patienten Verkalkungen zu gesehen worden; bei 29 Patienten stellte sich Echoarmut als Zeichen eines entzündlichen Geschehens dar. Die resultierende Bewertung „Entzündung“ ist bei 49 Patienten beschrieben. In nur einem Fall wurde das Parenchym als unauffällig diagnostiziert. Das Pankreasgangsystem war in 25 Fällen dilatiert. Bei akuter Pankreatitis (N=6) zeigte in 4 Fällen die Bewertung „Entzündung“ und in 2 Fällen Echoarmut.

Die Zysten bei Pankreaskarzinomen sind als solche im Tumorgebiet zu verifizieren. Bei 18 von 24 dokumentierten eigenen Fällen wurde Echoarmut bei der EUS angegeben, die mit Gangdilatation (9 Fälle) und Gangabbruch (in 8 Fällen) vergesellschaftet war. In 19 Fällen war ein fokaler Tumor um die Zyste gelegen. Im Vergleich dazu war das Parenchym in 7 von 12 Fällen bei den Zysten ohne Diagnose unauffällig. Andere Untersuchungen zeigen, daß ein solider Pankreastumor Gangobstruktionen und Gangabbrüche mit der Bildung einer Pseudozyste verursachen kann. Goodale erfasste in einer Untersuchung hinsichtlich der Gangobstruktionen 21 Patienten mit chronischer Pankreatitis und 22 Fälle mit Adenokarzinomen [35]. In dieser sowie auch in der eigenen Studie kann an dem Ort der Obstruktion kein auffälliger Unterschied im Schallbild zwischen den jeweiligen Entitäten festgestellt werden. Die neoplastischen Prozesse sind in der Parenchymbeobachtung auf alle Kriterien hin gleichmäßig verteilt. Auch bei den muzinösen Karzinomen kann man anhand der Parenchymkriterien keine zuverlässige Aussage treffen. Vielmehr sind Zystenarchitektur und Parenchymbeobachtungen nur zusammen eine brauchbare Diagnosehilfe. Lewandrowski hat seine Erfahrung im Hinblick auf die Schwierigkeit der Diagnosestellung von makrozystischen Tumoren sowie den muzinösen Zystadenokarzinomen präzisiert. Seine Patienten wurden im CT auf Pankreaszysten hin untersucht. Die Diagnose wurde durch die Kombination von Klinik und der Zystenmorphologie im CT gestellt. Auf dieser Basis wurde von ihm im Jahre 1994 ein Drittel der muzinösen Tumoren als Pseudozysten fehlerhaft eingeschätzt, und somit auch nicht adäquat behandelt [26].

Goldstandard zur Beurteilung der EUS-Diagnoseleistung ist der histologische Befund am Resektionspräparat, d.h. nach definitiver chirurgischer Behandlung. Bei chronischer Pankreatitis wurde von 81 Patienten 26 operiert. Die OP-Diagnose stimmte in 20 von 26 operierten Fällen mit der EUS-Diagnose überein. Nur 3 Patienten wurden in der EUS als Karzinom eingestuft, je ein Weiterer als seröses zystisches Adenom, muzinöses zystisches Karzinom und unauffällig befundet. Die Sensitivität in der EUS-Diagnose „gutartige Erkrankung“ beträgt damit 56% und die Spezifität 85%. Bei den gezielten muzinösen zystischen Karzinomen wurde bei allen 4 EUS-Analysen der Verdacht dieser neoplastischen Raumforderung richtig gestellt. Die EUS ist danach für die Unterscheidung zwischen malignen und benignen Prozessen geeignet und ebenso für die Differenzierung zu maligner zystischer Läsionen. In der sehr detailliert angelegten Studie von Koito 1997 [55] über die Zystenarchitektur, kommt man ebenfalls zum Schluß, daß die einzelnen histologischen Typen von neoplastischen Zysten allein durch die EUS nicht zu unterscheiden sind. Die FNA, mit nachfolgender zytologischer und histologischer Untersuchung, soll zur Verbesserung der

Sensitivität beitragen. Bei mikrozystischen Adenomen wurde nur ein Patient operiert, mit vorangegangener korrekter EUS-Diagnose. Von 18 Patienten mit operiertem Adenokarzinom wurden 10 Fälle in der EUS bereits richtig diagnostiziert, und in 6 Fällen jedoch als chronische Pankreatitis verkannt. Es wurde bei keinem Adenokarzinom mit nekrotisch-zystischer Raumforderung, ein muzinöses Zystadenokarzinom korrekt erkannt. Die Schwierigkeit in der Differenzierung zwischen zystischen muzinösen Zystadenokarzinom und Adenokarzinom besteht darin, ihre Ätiologie anhand des EUS-Bildes richtig zu interpretieren. In beiden Raumforderungen sind Zysten in ein Tumorgebiet eingebettet. Beim Adenokarzinom mit zystischer Raumforderung ergibt sich zusätzlich die Gefahr einer EUS-Fehldiagnose „chronische Pankreatitis“, aufgrund folgender pathophysiologischer Zusammenhänge:

1. Ein Adenokarzinom mit einhergehender chronischer Pankreatitis, kann in der EUS zur Fehldiagnose „chronische Pankreatitis“ führen.
2. Die Pseudozysten stellen Retentionszysten dar, auch wenn sie in ein malignes Gewebe eingebettet sind. Bei Obstruktion erfolgt eine Pankreasgangdilatation, die hierbei nicht aufgrund eines Kalksteines oder Sludge [13] verursacht wird, sondern wegen eines obstruierenden Tumors, dem Adenokarzinom.

Die histologische Begutachtung von Gefrierschnitten, die intraoperativ von Pankreaszysten als Biopsiematerial entnommen werden, sind ebenfalls nicht völlig zuverlässig, da die epitheliale Auskleidung von zystischen Raumforderungen oft nicht kontinuierlich in der Zystenwand ausgeprägt ist. Somit kann eine Biopsie an einer Stelle der Zystenwand erfolgen, in der das pathologische Epithel nicht miteinbezogen wird. Eine falsche Interpretation und somit inadäquate Indikationsstellung ist hierbei die Folge [27, 58, 59, 68].

Muzinöse Tumoren zeichnen sich durch ihr heterogenes Gewebe im Tumorgebiet aus. Es besteht aus serösen und muzinösen Elementen im gleichen Gebiet, wobei der muzinöse Anteil oft nur ein sehr kleines Areal einnimmt. Die Biopsie kann diesen Fokus leicht übersehen. Castillo und Warshaw [22] beschreiben, daß 40% der serösen Zystadenome und 72% der muzinösen Tumore epithelfreie Areale haben, wobei diese als Oberfläche 98% ausmachen. Es ist offensichtlich, daß die alleinige Untersuchung des Epithels der Zystenwand Auslöser von Fehldiagnosen werden kann. Die Diagnose „Pseudozyste“ aus intraoperativ gewonnenem Material schließt eine maligne Raumforderung somit nicht aus.

Die EUS mit ihrer FNA ist ein „logischer evolutionärer Schritt“ [13]. Sie hat zum Ziel die morphologische EUS-Diagnose zu ergänzen [15]. Die zytologische Diagnose basierend auf Aspiration (FNA), ist bisher noch unbefriedigend in ihrer Sensitivität [35, 51, 54, 61, 63, 74, 76, 85, 88, 92]. Hier kann allerdings die histologische Aufbereitung von Punktionszylindern helfen. Bezüglich der schwer zu diagnostizierenden

muzinösen zystischen Läsionen wurden bei 2 von 4 eigenen Patienten muzinöses Epithel dokumentiert. Bei Patienten mit Adenokarzinomen konnte eine Sensitivität von 63% und Spezifität von 85% für die Zytologie errechnet werden. Bei der FNA wird sowohl Biopsiematerial aus der Zystenwand als auch aus der Zystenflüssigkeit gewonnen. Dieses FNA-Material ist sehr heterogen, erlaubt aber, Gewebe und Inhalt der Zyste zu untersuchen.

Für die beschriebenen Krankheitsgruppen wurden unterschiedliche diagnostische Qualitäten gefunden. Bei den Zytologieergebnissen der entzündlichen Erkrankungen wurde kein Präparat als maligne eingestuft, nur zwei wurden als suspekt diagnostiziert. Das Problem in dieser Gruppe ist die Zellarmut und der Zellerfall im Material. Obwohl das Aspirat umgehend zentrifugiert, aufbereitet oder eingefroren wurde, ist dieser Materialverlust vor allem infolge von Autolyse vermutlich nicht zu vermeiden.

Bei 3 Fällen mit benigner Zytologie lautet die postoperative/intraoperative Diagnose „muzinöses zystisches Karzinom“. Dieser Tumor konnte demnach zytologisch nie identifiziert werden. Die Gruppe der Adenokarzinome gestaltete sich als sehr facettenreich. Bei 3 Patienten wurde eine benigne Diagnose gestellt, nur je eine suspekta und maligne Diagnose sind beschrieben worden. Das Problem der Zellarmut bzw. der Autolyse ist auch hier wieder offensichtlich. In der eigenen Studie liegt die Sensitivität in der Diagnose einer malignen Erkrankung (Tab. 4) bei 33%, die Spezifität bei 86%. Bei Pinto et al. (1990) berichtet über eine Sensitivität für die Detektion eines Adenokarzinoms mit assoziierter zystischer Läsion anhand der Zytologie von 54% und eine Spezifität von 91,6% [68]. In einer späteren Studie von Binnmöller und Thul (1997) zeigten sich wesentlich günstigere Ergebnisse. Sie erzielten eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 80%. Es wurde allerdings mit einem neueren linearen Endoskop Pentax/Hitachi FG-32UA untersucht. Mit einer 23 und 22 Gauge Nadel wurde bei Verdacht auf solide maligne Raumforderungen eine EUS-FNA durchgeführt, zystische Raumforderungen wurden dabei allerdings nicht analysiert [15]. Das Staging anhand der zytologischen Untersuchung und ihrer Treffsicherheit beschrieben Chang et al. in einer Studie aus dem Jahr 1997. Die EUS-FNA war im T-Staging mit einer Sensitivität von 100% und im N-Staging mit 67% sehr treffsicher für Adenokarzinome. Die Präsenz eines Zytopathologen während der Untersuchung wird als sehr wichtig beschrieben, um ein aussagefähiges Präparat zu gewinnen [24]. Sobald das Material gewonnen ist, kann der Zytopathologe das Präparat untersuchen und feststellen, ob es diagnosetauglich ist, oder ob die Punktion wiederholt werden muß. Bei der eigenen Studie war kein Zytologe oder Histologe anwesend, um während der Untersuchung diese wichtigen Hinweise mitzuteilen. Auf-

grund dieser Tatsache läßt sich trotz erfolgreicher Punktion der Zysten ein Mangel an malignen Zellen in den zytologischen und histologischen Präparaten erklären.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen sind bei den Entzündungen ähnlich wie die Zytologie ausgefallen. Es wurde keine suspekte oder maligne Diagnose gestellt. Die histologische Beurteilung bei den muzinösen zystischen Karzinomen ist ebenfalls wenig sensitiv. Es wurden zwei von drei untersuchten histologischen Präparaten als benigne eingestuft, nur in einem Fall als suspekt. Die Gruppe der Adenokarzinome zeigte in 8 Fällen eine benigne, in 2 Fällen eine maligne und in einem Fall eine suspekte Diagnose. Die Histologie erreichte damit eine Sensitivität von nur 28% und eine Spezifität von 100% für die Diagnose einer malignen Erkrankung (CACCA plus CA). In Lewandrowski's Mitteilung zeigen sich in allen Fällen richtig histologisch diagnostizierte Pseudozysten, und zu 50% positive Ergebnisse bei serösen zystischen Adenomen [59]. Die geringe Sensitivität von FNA-Untersuchung bei Zysten auf dem Boden eines Adenokarzinoms ist, wie oben schon erwähnt, darin begründet, daß die punktierten Zysten im Tumorgebiet nicht selbst malignes Potential besitzen, sondern Retentionszysten darstellen, die in einem tumorösen Gebiet eingebettet sind. In den malignen Zysten (n=4) ergibt sich nur jeweils ein maligner Befund in den histologischen und zytologischen Untersuchungen. Die histologischen Untersuchungen können in der Therapieentscheidung also unter den geprüften Bedingungen nur gelegentlich hilfreich sein. Die Unterscheidung einer Pseudozyste von einem zystischen Tumor ist das erste zu lösende Problem in der Bestimmung der therapeutischen Strategie [93]. Das zweite Problem stellt sich in der Unterscheidung muzinöser Tumoren von serösen Zystadenomen. Muzinöse Neoplasien sind Borderline Tumore, also potentiell maligne Läsionen. Sie sollten chirurgisch reseziert werden [41, 93]. In Fällen mit positivem Befund sollte schnelles Handeln mit Ziel der Resektion des Tumors die Therapie bestimmen. Ein negativer Befund kann im Zusammenhang mit klinischer Diagnose und EUS-Diagnose die Entscheidung fehlerhaft beeinflussen.

Die benigne Diagnose der Zytologie und Pathologie stimmt in 21 von 31 untersuchten Präparaten überein. In 9 Präparaten erfolgt keine histologische Untersuchung, sondern eine kritische Verlaufsbeobachtung. Von 2 malignen Fällen wurden bei 2 untersuchten Präparaten in der Zytologie eines als benigne und ein Zweites als suspekt in der Histologie befundet. Bei der genannten suspekten Diagnose ergab sich ebenfalls ein widersprüchliches Resultat. Ein Präparat der Zytologie ergab einen suspekten Befund, war histologisch jedoch als benigne eingestuft. Der Patient zeigte in diesem Fall, nach der empfohlenen Operation, ein Adenokarzinom auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis. Er verstarb 4 Monate später. Bei 3

ausschließlich histologisch untersuchten Fällen zeigte sich ein malignes Ergebnis. Auch fehlt hier wiederum der Vergleich zur Zytologie.

Das Ziel, ein ergänzendes Diagnoseverfahren zur EUS ist damit nur partiell erreicht. Die Zuverlässigkeit ist noch nicht befriedigend aufgrund der geringen Sensitivitäten in der Histologie mit 28% und Zytologie mit 33%. Man muß die EUS-Diagnose und das klinische Bild des Patienten im Zusammenhang sehen, um eine zuverlässige Aussage machen zu können.

Tumormarker-Bestimmungen im Pankreaszystensekret sind bereits in mehreren Studien durchgeführt worden, wie z.B. die Marker Ca 19-9, CEA und Ca 72-4 [28, 56, 58, 59, 60, 63, 98]. Vorsicht ist geboten, wenn man Absolutwerte der Konzentrationen in Studien aus unterschiedlichen Zentren vergleicht, weil die Meßwerte wegen verschiedener kommerzieller Essays nicht direkt vergleichbar sind. Deshalb muß der Cutoff-level, der von einem Autor angegeben wird, nicht dem Cutoff-level entsprechen, den ein anderes Institut erstellt. Vergleicht man die Konzentrationen, die üblicherweise aus dem Serum bestimmt werden, mit denjenigen aus dem Zystensekret, stellt man sehr viel höhere Zystensekretwerte fest. Das Zystensekret wird direkt vom Ort der Tumorsekretion entnommen. Es wurden Werte um das 1000-fache vom Normalwert im Serum erhöht beobachtet [58].

Die Variation der Einheit und Größe des Cutoff-levels geht aus den unterschiedlichen kommerziellen Testverfahren hervor. Dieser Sachverhalt trifft auch für alle folgenden Sekretanalysen zu, die aus der Literatur verfügbar sind.

Das CEA dient zur Unterscheidung von muzinösen neoplastischen Prozessen zu Pseudozysten und serösen Adenomen. Es erreicht dafür eine Sensitivität von 100% und Spezifität von 81% [68]. Bei den eigenen Ergebnissen liegt der Cutoff-level bei 387kU/l. Jenseits von diesem Ergebnis erscheinen in der Analyse der Zystenflüssigkeit nur noch Adenokarzinome mit einhergehender Zystenbildung.

CA 125 ist aussagefähig in der Unterscheidung von Pseudozysten zu serösen Adenomen und neoplastischen Prozessen [59]. Es erreicht nur niedrige Werte in Pseudozysten und variiert sehr stark in serösen und muzinösen Tumorsekretanalysen. In der eigenen Studie liegt der Cutoff-level bei >846kU/l.

CA 72-4 kann maligne muzinöse Zystadenokarzinome von Pseudozysten unterscheiden, wenn der zu bestimmende Wert ein Niveau (Cutoff-level) von >150U/ml erreicht. Die Sensitivität liegt dann bei 100% [22]. In der eigenen Studie wurde ein vergleichbarer Cutoff-level von >180kU/l bei der Unterscheidung zwischen Pseudozysten und Adenokarzinomen ermittelt, die mit Zystenbildung einhergehen.

Der Tumormarker CA 19-9 wird im allgemeinen für die Evaluation von duktalem Pankreasadenokarzinom verwendet. Im Pankreaszystensekret leistet er keinen überzeugenden Beitrag für die Unterscheidung unterschiedlicher Zystenarten [59]. Unsere Ergebnisse zeigen die größte Überlappung der Zystensekretwerte zwischen den Diagnosen CP vs. CA. Die Zystensekretwerte reichen hier von 36kU/l bis zu 5406kU/l. Der niedrigste Wert bei Adenokarzinomen beginnt bei 593, der höchste Wert liegt bei 9264kU/L, der Cutoff-level bei >5406kU/l.

Für alle Tumormarker mit Ausnahme des CA 19-9 ergeben sich deutliche Unterschiede zwischen den Mittelwerten bei chronischer Pankreatitis und Adenokarzinomen.

Die Tumormarker zeigten in der statistischen Verteilungsanalyse jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Adenokarzinom und der chronischen Pankreatitis. Nur für das CA19-9 ergab sich ein signifikanter Unterschied.

Ziel der Bestimmung von Tumormarkern ist es, die Sensitivität und Spezifität von Pankreaszystensekret-Analysen für die Differentialdiagnose zu erhöhen [58, 59, 65, 100]. Beim eigenen Vergleich der Zystensekretwerte von Pseudozysten bei chronischen Pankreatitiden (n=15) mit den Zystenwerten aus Patienten mit Adenokarzinomen (n=7) konnten einige Anhaltspunkte durch Verteilung und Cutoff-level ermittelt werden.

Die Untersuchungen der Tumormarker haben sich bisher hauptsächlich auf die Unterscheidung zwischen malignen und benignen zystischen sowie soliden Läsionen andererseits konzentriert. Die Differenzierung der Pseudozysten selbst in ihrer Dignität, ist bisher nicht im gleichen Maße verfolgt. In dieser Studie wurde ein erster Ansatz für das Problem der Differenzierung der Pseudozysten, die auf den Boden einer Entzündung oder im Gebiet eines Adenokarzinoms entstehen, geliefert. Obwohl die Zysten, die sich aus nekrotischen Tumorgewebe entwickelten, Pseudozysten darstellen, nimmt ihr Zystensekret trotzdem Werte an, die denen von malignen Prozessen entsprechen. Es ist wichtig die Pseudozyste in ihrer Herkunft zu unterscheiden, da das therapeutische Vorgehen davon geleitet wird. Eine umgehende Operation ist bei Zysten, die aufgrund einer Tumornekrose entstehen, unbedingt anzustreben, sofern ein Tumorstaging die Resektionsfähigkeit belegt. Die Punktion einer Zyste im verdächtigen Tumorgebiet kann unter einem weiteren Aspekt zu Diskussionen Anlaß geben. Es stellt sich die Frage, ob die EUS-FNA die Tumorzellen verteilt, und damit den Tumor streuen kann. Bei CT-gesteuerter FNA ist darüber in der Vergangenheit spekuliert worden. Bei Verwendung von 18, 20 oder 22 Gauge Nadeln ist dies bisher in keiner Studie

nachgewiesen worden [25]. Auch in der eigenen Studie konnte bisher bei Kontrollen in keinem klinischen Verlauf die Verschleppung von Tumorzellen nachgewiesen werden.

Die beiden Fragen nach dem „Wann“ und „Wie“ der Drainage von Pankreaspseudozysten lassen sich nicht trennen, weil die Entscheidung zur Drainage von den Risiken des vorgeschlagenen Verfahrens abhängt [12]. Die Möglichkeit der spontanen Remission ist von mehreren Faktoren abhängig. Die Größe der Zyste, Wanddicke, Ätiologie (chronisch oder akut) und ob eine Gangkommunikation vorliegt, beeinflussen die spontane Remission. Insgesamt heilen 10% der Zysten spontan ab, zwei Drittel der Zysten, die größer als 6cm sind, gehen mit Symptomen einher und heilen nicht spontan [39]. Die chirurgische Intervention war für viele Jahre die einzige verfügbare Option gewesen. Diese birgt jedoch ein relativ hohes Risiko an Komplikationen, Rezidiven, Morbidität und Letalität. In einer Sammelstatistik [38] an 1142 Patienten konnten eine Komplikationsrate von 35%, eine Rezidivrate von 9% und eine Letalität von 9% ermittelt werden. Vitas und Sarr analysierten retrospektiv 114 Patienten der Mayo-Klinik [97]. Es wurden 46 Patienten primär operiert, 13 Fälle als Notfälle wegen Komplikationen der Pseudozysten. Es gab keinen postoperativen Todesfall, aber eine erhebliche Morbidität in 26% der Fälle (bei den Notfällen 67%, bei den elektiv Operierten 10%).

Die operativen Verfahren haben zwischenzeitlich Konkurrenz von den nicht-operativen Methoden bekommen [12]. Heutzutage stellt die endoskopische Drainage mit ihren verschiedenen Zugangsmöglichkeiten vielfach eine überzeugende Alternative zur primären Operation dar. Der Vorteil der endoskopischen Therapie liegt in den geringeren Rezidiv- und Komplikationsraten und dem weniger belastenden Verfahren für den Patienten. Dies ist darin begründet, daß mit der EUS durch die gute Bildauflösung die Lagebeziehung zwischen Pseudozyste und Darmwand präzise ermittelt, und somit der beste und sicherste Punkt für die Zystoenterostomie identifiziert werden kann. Die exakte Platzierung der Drainage in die Zyste mit vorhergegangenem Ausschluß von interponierten Gefäßen durch die Doppler-Untersuchung gelingt unter direkter sonographischer Sicht. Gefäßverläufe an der Punktionsstelle stellen eine Kontraindikation dar bzw. erfordern eine Korrektur.

Sahel und Kozarek (1979) haben empfohlen, verdächtiges malignes Gewebe nicht zu punktieren, wenn dieses weniger als 1cm im Durchmesser beträgt, wegen der Möglichkeit, maligne Anteile in benachbartes gesundes Gewebe zu verschleppen [13]. Dies konnte bisher nicht mehr bestätigt werden [25] (Ebenso wenig wurden Zysteninfektionen gesetzt, oder -im Verlauf der Nachkontrollen- Hinweise auf Tumorzell-dissemination). Die erste transgastrale Zystenpunktion wurde 1975 von Rogers und Mitarbeitern be-



schrieben, später wurde die perkutane ultraschallgesteuerte und perkutan gelegte Drainage von Hancke und Henriksen und anderen entwickelt [12, 10, 43, 48]. Mit dieser Technik wurden ermutigende Ergebnisse erzielt, und bis in die Gegenwart schreitet auch dafür die Entwicklung der Drainageverfahren und Verbesserung der Geräte fort. In der eigenen Studie wurde ausschließlich die Möglichkeit genutzt mit einer nasozystischen Sonde oder mit einem Stent, die Zyste zu drainieren. Der Gebrauch einer nasozystischen Sonde vor der Stentapplikation ist in Fällen der Infektion oder Debris im Zystensekret hilfreich, um eine frühe Obstruktion der Prothese zu verhindern [18]. Ferner ist über diese Drainage eine Spülung der Zyste zur Förderung von deren Organisation möglich. Die transgastrale Drainage bei dieser Studie wurde bei 20 Patienten eingesetzt. Es waren 11 (55%) erfolgreiche und 9 (45%) mißlungene Drainagen zu verzeichnen; hinzu kamen 8 (40%) rezidivierende Zysten. Die erfolgreichen Drainagen beinhalteten 2 Fälle mit Zystenremission sowie verkleinerte Zysten ohne Beschwerden bei 9 Patienten. Die mißlungenen Drainagen treten bei 8 Fällen auf mit kleineren Zysten, die aber weiterhin Beschwerden zeigen, und in einem Fall, in dem keine Verkleinerung erfolgte.

Eine Studie von Binmöller und Soehendra (1995) faßt die Ergebnisse von 10 Jahren zusammen. In dieser Zeit wurden 93 Patienten drainiert, davon 37% transmural (57 Patienten). Als erfolgreiche Drainagen sind 47 (55%) von 93 Patienten eingestuft, bei denen die Pseudozyste über mindestens 6 Monate vollständig verschwunden war, und bei denen bis zum Ablauf eines Jahres keine Beschwerden auftraten [12]. Die Kontrollzeit der eigenen Studie betrug zwischen 6 Monaten und 3,5 Jahren. Die Rezidive müssen differenziert betrachtet werden. Sie hängen vor allem von der Compliance der Patienten mit CP vom Alkoholkonsum ab. Diese Gruppe ist prädestiniert für ein Rezidiv. Die Zystengröße und das Ausmaß der chronischen Vorerkrankungen beeinflussen ebenfalls das Ergebnis. Trotz der 8 rezidivierenden Verläufe wurden 5 Patienten erfolgreich ein zweites Mal drainiert. Ein Patient mußte nach erneuten Drainageversuchen letztendlich operiert werden. Aus der Gruppe der 15 Patienten mit Zystenverkleinerung -ohne weitere Beschwerden- wurden 7 Patienten trotz zunächst erfolgreicher Drainage operiert: In 3 Fällen wegen Komplikationen von Begleiterkrankungen, bei weiteren 3 Kranken wegen Therapieversagens und in nur einem Fall notfallmäßig nach Zystenruptur.

Die transduodenale Drainage zeigte in 5 (55%) von 9 Fällen eine erfolgreiche (4 Patienten mit kleineren Zysten ohne Beschwerden, bei einer Zyste die vollständige Remission), und in 4 (45%) Fällen eine mißlungene Drainage (je 2 erfolglose und verkleinerte Zysten mit Beschwerden). Dieses Drainageverfahren wurde aufgrund der Lagebeziehung seltener angewendet als der transgastrale Weg. Es kam zu keinem

Rezidiv, jedoch gab es Therapieprobleme, wie z.B. mit Schmerzen und der Zystenvergrößerung. Nur ein Patient, mit transduodenaler und zusätzlicher transpapillärer Drainage wurde nachträglich operiert.

In anderen Studien [12, 13, 14] zeigen die endoskopische Drainageverfahren auf transmuralen Wege Erfolgsraten von 61% bis 88%, die Rezidivraten belaufen sich auf 6% bis 12% [39]. In einer weiteren großen Studie von M.E. Smits [77] wurde die endoskopische Drainage bei 37 Patienten mit einer Erfolgsrate von 70% durchgeführt. Nur bei 3 Patienten war sie nicht erfolgreich verlaufen. Von Komplikationen wie Blutung, Perforation und Fieber und Apnoe wurde berichtet. Über Komplikation „Zystenperforation“ kam es in der eigenen Studie in 2 Fällen, davon in einem Fall nach erfolgter Drainage.

Die ERP erweist sich als oft notwendiges ergänzendes Untersuchungsverfahren für die Diagnostik und Therapie von Pankreaspseudozysten. Der Vorteil bei diesem Verfahren liegt in der Darstellung von Fisteln zwischen Zyste und Pankreasgangsystem, und der möglichen Verbindungen zur Pleura- und Peritonealhöhle. Die Kombination von EUS-gesteuerter Therapie und transpapillärer Drainage ist dabei möglich. In der eigenen Studie wurde sie in 2 Fällen mit erfolgreicher Verkleinerung durchgeführt, in nur einem Fall wurde anschließend operiert. Die transpapilläre Drainage mit Hilfe der ERP erfolgte bei 6 (50%) von 12 Patienten erfolgreich: bei 4 Patienten mit Remission und 2 Patienten mit Zystenverkleinerung ohne Beschwerden. Bei 6 (50%) Patienten misslang sie; davon bei 3 Patienten mit Zystenverkleinerung aber weiterbestehenden Beschwerden und nach erfolgloser Drainage. Zu Rezidiven kam es bei 4 (33%) Patienten. Von ihnen wurden 3 Patienten erfolgreich ein zweites Mal drainiert, ein Patient davon nach vorangegangener transmuraler und transpapillärer Drainage. Es wurden 6 Patienten aus dieser Gruppe operiert, wobei die unveränderte Zystengröße mit Beschwerden als Operations-Indikation bei nur einem Patienten vorlag.

Die transpapilläre Drainage war indiziert, wenn die Pseudozyste mit dem Pankreasgang kommunizierte (12 Fälle). Es werden in der Literatur unterschiedliche Aussagen über den Anteil der Pseudozysten mit Gangkommunikation gefunden. Er variiert zwischen 50% bei Rösch bis 69% [14, 72]. In einer Studie von Binmöller et. al [12] wurden von 93 Patienten nur 32% ausschließlich transpapillär therapiert, jedoch wurden insgesamt 82x eine ERCP durchgeführt. Dies war eine Folge von technischen Schwierigkeiten. Es zeigten sich bei 84% der Patienten ein erheblich pathologisch veränderter Pankreasgang, nur bei 58% lag eine Kommunikation mit der Zyste vor.

In der eigenen Studie wurden insgesamt bei den 3 verschiedenen Zugangswegen 9 Fälle von 44 endoskopisch behandelten Patienten (=24%) wegen Therapieversagens operiert, da die Drainage nicht be-

friedigend wirkte. Trotz einer eher negativen Patientenselektion als Folge eines Zentrumseffektes mit Konzentrationen schwieriger Situationen und schwerer Krankheitsverläufe lag die Erfolgsrate demnach bei 76%. Die Erfolgsquoten endoskopischer Drainagen schwanken in der Literatur zwischen 58 und 100%. Diese große Bandbreite zeigt, daß offensichtlich große prospektive randomisierte Studien fehlen [12]. Die Übersicht von Gumaste und Dave [39] faßt die Daten der internationalen Literatur zusammen, interpretiert aber auch die Probleme bei Bewertung der einzelnen Arbeiten. Übersichten zur Therapie der Pankreas-pseudozysten haben mit heterogenen und unübersichtlichen Behandlungsstichproben zu kämpfen, in der verschiedene Therapieverfahren und Indikationsgruppen bunt gemischt sind.

Eine transkutane Drainage wurde in der eigenen Studie in 3 Fällen ohne Erfolg praktiziert. Die Patienten mußten erneut drainiert werden. Hancke (1976) beschrieb die ersten transkutanen Drainagen. Er berichtete über eine Rezidivrate von 75% bei einem nur einjährigen Kontrollzeitraum. In der Literatur werden Rezidivraten von 3 bis zu 75% beschrieben [13, 43]. Die hohe Komplikationsquote von 16% [38] beinhaltet Fistelbildungen, Sepsis und Blutung. Weitere Komplikationen auf diesem Drainageweg sind Infektion der vorher sterilen Pseudozyste in 10% der Fälle, Katheterverstopfung, Zellulitisbildung der Haut an Stelle des Kathetereintritts, und versehentliche Punktion der Milz [39]. Diese unbefriedigenden Ergebnisse haben die Entwicklung anderer Drainagemöglichkeiten vorangetrieben.

Insgesamt sind die EUS-gesteuerten transgastralen und transduodenalen Drainagen in ihrem Therapieerfolg mit 55% derzeit ohne Konkurrenz. Sie haben trotz noch nicht vollständiger Lösung einiger indikatorischer und technischer Probleme die externe perkutane Drainage verdrängen können.

Jaffe et al. beschreiben (1972) ausführlich die Symptome und Fistelwege bei Pankreaszysten. Sie äußern sich in Kurzatmigkeit, epigastrischen Schmerzen, Thoraxschmerzen und Dysphagie, wenn die Zyste sich nach retroperitoneal verlagert [52]. In dieser Lage ist sie dann nicht mehr palpabel. Zu den Komplikationen zählen je nach Fistelweg Pleuraergüsse, Hydrothorax und Atelektasen. In einem Fall beschreibt Jaffe erstmals, wie sich eine Zyste den Weg durch den Hiatus oesophagealis des Diaphragmas sucht und in den Ösophagus mündet.

Die Fisteln werden heute durch die ERP mit Hilfe von wasserlöslichem Kontrastmittel dargestellt. Ihre Kommunikation mit anderen Organen, oder der Verlauf in die freie Bauchhöhle ist unter Röntgenkontrolle während der Untersuchung zu verfolgen. Fisteln mit Gangkommunikation werden während der ERP mit Histoacryl (n=6) verklebt, andere Zysten mit Gangkommunikation werden wiederum mit einem Stent drainiert (n=9), also offengehalten. Persistierende Zysten können versuchsweise ebenfalls mit Histoac-

ryl verschlossen werden, aber bei infizierten Pseudozysten oder beim Verdacht auf eine Infektion wird mit einem Stent drainiert. Von den 15 therapierten Patienten mit Fisteln in der eigenen Studie verlief jeweils eine in die freie Bauchhöhle und eine in die Peritonealhöhle. Es wurden insgesamt 6 Fisteln mit Histoacryl verklebt und 9 Patienten ohne Verklebung vom Gang aus drainiert. Von den 6 Patienten mit verklebten Zysten erlebten 3 Patienten eine Remission und ein Patient eine Zystenverkleinerung ohne weitere Beschwerden. Ferner erfolgten bei 2 Rezidivzysten und einem klinisch unbefriedigenden Verlauf, trotz vorangegangener Beschwerdebesserung, notwendige chirurgische Zystenextirpationen. Zwei weitere Operationen erfolgten wegen suspekter Zytologie bei später bestätigtem Karzinomverdacht und wegen eines Gangabbruchs bei vorher kleiner gewordener Zyste. Die 9 wegen Fistelung drainierten Patienten erzielten in 8 Fällen zufriedenstellende Resultate, einmal eine mißlungene Therapie mit weiteren Beschwerden, und 3x ein unbefriedigendes Ergebnis. Bei 2 Patienten mit Drainage der Zyste entwickelten sich Rezidivzysten, bei einem Patienten kam es zur Zystenruptur mit anschließend notfallmäßiger Operation.

Die unbefriedigenden Erfolge der Vergangenheit mit einer Morbiditätsrate von 3% [5] bis 28% durch akute Pankreatitis [20], sowie durch erfolglose Drainagen bei 47% [5] der drainierten Patienten bei pankreatiko-zystischen Fisteln, könnten aus indikatorischen und technischen Defiziten für das endoskopische Vorgehen resultieren.

Traditionell werden Pseudozysten infolge akuter Pankreatitis so lange beobachtet, bis die Zyste reif ist [9, 28]. In der Regel wartet man 4-6 Wochen ab, mit dem Ziel, eine chirurgische innere Drainage vollziehen zu können. Diese erfordert an der Zystenwand zur Naht ausreichend festes Gewebe [39]. Die externe und interne Drainage kann dann in Form einer Zystogastrostomie, Zystojejunostomie oder Zystoduodenostomie erfolgen [8, 39, 69, 91]. In dieser Zeitspanne kann aber auch eine spontane Rückbildung (bis zu 85% der Fälle!) erfolgen [12, 20, 39, 62, 63]. Warshaw betrachtet das Problem der akuten Pseudozysten von der Seite der spontanen Remission. Nach seiner Auffassung erfahren akute Pseudozysten, ohne interventionelle Drainage, eher eine spontane Remission als therapierte Pseudozysten [64, 90]. Demgegenüber heilen jedoch nur 15% von akuten Pankreaspseudozysten, die mit peripankreatischen Zystensekret angefüllt sind, im Gegensatz zu anderen zystischen Läsionen, spontan ab [90].

Die Patienten sollten über den Beobachtungszeitraum von 4-6 Wochen im Krankenhaus unter z.T. parenteraler Ernährung und antibiotischer Absicherung verweilen [94]. Der Vorteil der endoskopischen Drainageform ist, daß eine reife Zystenwand nicht mehr Voraussetzung für die Drainage ist, denn auch bei unreifer Zystenwand ist die Behandlung ohne die Wartezeit von 6 Wochen möglich [39]. Warshaw ist

wiederum der Auffassung, daß im allgemeinen die Strategie für akute Pseudozysten abwartend sein sollte, solange wie der Zustand des Patienten es zulässt. Sofortiges Handeln sei dann erforderlich, wenn der Allgemeinzustand des Patienten sich verschlechtert [90]. Die abwartende Haltung beinhaltet andererseits die Gefahr von Komplikationen sowie der Bildung von Riesenzysten. Patienten mit akuten Nekrosen zeigen oft eine Beschwerdesymptomatik, die eine aufwendige symptomatische Therapie erfordern kann. In einer Untersuchung zu akuten Pankreaszysten (Behrmann et al., 1988-1993) hatten von 27 Patienten 17 Patienten Riesenzysten mit mehr als 10cm Durchmesser. Es erhielten 10 Patienten nach initialer Diagnose eine operativ angelegte externe Drainage, davon 9 Patienten mit Riesenzysten. Bei den 7 Patienten mit innerer Drainage durch Zystogastrotomie, kam es in 5 Fällen zu Komplikationen [9]. In der eigenen Studie entwickelt sich bei einer Patientin eine Riesenzyste nach akuter biliärer Pankreatitis. Sie war wegen septischer Allgemeinerkrankung beatmungspflichtig und verstarb unter Therapie mit nasozystischer Sonde und transpapillärer Stent-Drainage. An diesem Fall wird deutlich, wie wichtig es ist, rechtzeitig eine Therapie einzuleiten, um eine Bildung von Riesenzysten mit den daraus resultierenden Komplikationen zu vermeiden. Die Morbidität in Behrmanns Studie (1996) für Zysten inklusive Riesenzysten infolge akuter Pankreatitis liegt bei 65%, die Mortalität bei 18% [9]. Im Vergleich dazu zeigt eine andere Studie von Crass et al. eine Morbidität von 68% auf und eine Mortalität von 25% bei Zysten infolge akuter Pankreatitis [28]. Kleinere Zysten wurden in Behrmann's Studie in 8 Fällen drainiert, davon verstarb ein Patient, die Mortalität betrug hier 10%. Es ist offensichtlich, daß Morbidität und Mortalität bei Patienten mit großen Zysten höher sind als bei solchen mit kleinen Zysten. Ferner hat die innere Drainage eine geringere Morbidität als die Externe [94]. Die nicht-operativen Verfahren zeigen praktisch keine Morbidität [97, 94]. Grunderkrankung und anschließende chirurgische Therapie verlangen ein selektives Vorgehen [9, 28]. Dieses berücksichtigt die pankreatische entzündliche Grunderkrankung, der Schwere der Pankreatitis sowie der Größe der Pseudozyste. Pankreaspseudozysten sollten also differenziert betrachtet werden [9]. Die Bestimmung der Größe der zystischen Formation ist also nicht nur in der Diagnosestellung wichtig, sondern auch für das therapeutische Vorgehen.

In der eigenen Studie weist die Gruppe der akuten Pankreasnekrosen eine zystische Raumforderung bei 24 Patienten auf. Die Nekrosegrößen haben einen mittleren Durchmesser von 2,5cm, mit einer Bandbreite von 0,47 bis 5,9cm. Die Therapiestrategie orientierte sich nicht nach dem Ausmaß der Nekrose allein, sondern vor allem nach der Klinik des Patienten, der Progredienz der akuten Nekrose sowie deren Größenentwicklung. Die Verweildauer im Krankenhaus betrug zwischen 2 und 55 Tagen, wobei in keinem

Fall der Patient auf die endoskopische Therapie der Zyste, wie oben erwähnt, warten mußte. Die Zysten wurden in 6 Fällen endoskopisch drainiert, sofern der Allgemeinzustand des Patienten es zuließ, oder konservativ behandelt. Die unreifen Zysten wurden in einem Fall transgastral drainiert, und in 3 Fällen durch Einlage eines transpapillären Stents mit Hilfe der ERP. Bei reifen Zysten erhielt ein Patient eine transduodenale Drainage mit nasozystischer Sonde und Stent und ein weiterer Patient eine Therapie über den transpapillären Zugang. Die EUS ermöglichte zuvor eine eingehende Diagnostik bei allen akuten Nekrosen, um ihre Dignität zu klären, da die akuten Zysten differenziert behandelt werden müssen [9]. Eine ausschließliche EUS-Diagnostik wurde bei 9 Patienten und mit assoziierter FNA in 6 Fällen durchgeführt. Fistelungen waren in 2 Fällen zu sehen. Der langfristige Therapieerfolg konnte nur bei 19 Patienten (von 23) erfolgreich recherchiert werden. Bei der Auswertung wurde deutlich, daß eine Beschwerdebesserung, d.h. Schmerzfreiheit nur bei 3 Patienten mit verflüssigter und bei einem Patienten mit reifer Nekrose zu erzielen war. Die operative Therapie, die mit Hilfe der endoskopischen Therapie vermieden werden sollte, war damit nicht in allen Fällen zu umgehen. Es wurde wegen erfolgloser Drainage 3 Patienten mit reifer Nekrosezyste operiert. In 2 Fällen erfolgt eine Operation wegen eines unzureichenden Behandlungseffektes, bei 4 weiteren wegen fortbestehender allgemeiner Beschwerdesymptomatik durch rezidivierende Zysten. Dabei handelte es sich um einen Patienten aus der Gruppe mit unreifen Zysten. Insgesamt war danach die endoskopische Drainage bei 5 Patienten mit akuten Nekrosen erfolgreich. Die Auffassung, daß die verbleibenden Nekrosen in jedem Fall chirurgisch saniert werden müssen, kann so heute nicht mehr aufrecht erhalten werden [82]. Diese schwierigen Verläufe mit z.T. unbefriedigenden Behandlungsergebnissen, lassen sich mit Hilfe der EUS-Diagnose bei akuter nekrotisierender Pankreatitis in 13 Fällen gut begründen. Hinzu kommen 6 Patienten mit zusätzlichem Tumorverdacht. Nun benötigt genau dieses Patientenkollektiv eine frühe Diagnose und schnelle Therapie, da diese Gruppe, aufgrund des regelhaften reduzierten Allgemeinzustandes und wegen der Gefahr von gravierenden Komplikationen, besonders gefährdet ist. Positiv hervorzuheben sind die fehlende Morbidität und Mortalität in der eigenen Stichprobe von akuten Nekrosen. Die Vorteile des planmäßigen Einsatzes der EUS liegen in einer frühen und genauen Diagnose, die über Ursprung und Ausmaß der Nekrose Informationen liefern kann, und somit die Voraussetzung für eine schnelle Therapie gewährleistet.

Die Ausschöpfung unserer vielfältig verfügbaren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen hat zum Ziel, den Patienten eine optimale diagnostische und therapeutische Versorgung zu bieten. Die Therapie der Pseudozysten und zystischen Neubildungen des Pankreas hat sich für die Patienten durch effektive,

schnelle und gezielte endoskopische Therapie eindeutig verbessert. Längere Liegezeiten mit dem Risiko von Komplikationen werden oft umgangen, da die endoskopische Drainage häufig schnelle Beschwerdefreiheit erzielen kann. Ferner wird die Möglichkeit genutzt, die endoskopische Therapie als erste Maßnahme einer eventuell danach erforderlichen Operation vorzuschalten. Eine Operation kann dazu noch als letzter therapeutischer Schritt beim Therapieversagen eingesetzt werden. Die Kontrolluntersuchungen, wie der Ultraschall, die Endosonographie oder die ERP ermöglichen die genaue Beobachtung der Zystenentwicklung vor, während und nach der Therapie. Folgeschwere Komplikationen können vermieden werden, rechtzeitiges therapeutisches Eingreifen ist somit zu jedem Zeitpunkt gewährleistet. Es wird auch in dieser Studie kein schematisches uniformes Konzept zum Management von zystischen Läsionen aufgestellt. Der Therapieweg entscheidet sich flexibel nach dem Befinden des Patienten. Der Ausschluß der Malignität mit allen verfügbaren Mitteln wird bei gegebener Operationsfähigkeit frühzeitig angestrebt.

Das Problem der Differenzierung zwischen malignen und benignen Zysten ist bis heute weiter nicht voll befriedigend gelöst. Die Bestimmung der Tumormarker im Zysteninhalt ging aus den bis zu 40% fehlerhaft therapierten zystischen muzinösen Neoplasien hervor. Die bisherigen Ergebnisse belegen, daß die einzelnen „Puzzleteile“ wie die klinische Symptomatik, die endosonographisch dargestellten zystischen Läsion, die zytologischen und histologischen Befunde, die Laborparameter und der klinische Verlauf sich zu einem Bild zusammenfügen, das es richtig zu interpretieren gilt. Nach dieser Synopsis ist eine adäquate Therapie einzuleiten. Die eigene Studie belegt, dass dieser Weg trotz Einsatzes aller diagnostischen Modalitäten nicht immer und nicht automatisch zum Ziel führen muß. Die vorgestellten neuen Daten der Tumormarkerbestimmung im Zysteninhalt mag ein weiterer kleiner Schritt auf diesem Weg sein.

## 5. Zusammenfassung

Zystische Umwandlungen von Teilen des Pankreas treten bei unterschiedlichen benignen und malignen Grundkrankheiten auf. Für die Differentialdiagnose hat die endoskopische Ultraschalldiagnostik (EUS) mit assoziierten invasiven Punktionsstechniken zur Gewebegewinnung (Zytologie, Histologie, Tumormarkerbestimmungen) eine Schlüsselstellung entwickelt. Zugleich kann über den endoskopischen Zugang in Fällen mit gutartiger Grundkrankheit eine wenig belastende Zystendrainage angeschlossen werden.

In einer sequentiell retro- und prospektiv angelegten Studie wurde derart die diagnostische Leistungsfähigkeit der Verfahren an 158 Patienten mit Pankreaszysten analysiert. Zystengröße, Zystenanzahl und -struktur sowie Topographie überschritten sich bei den wichtigsten Grundkrankheiten, der akuten Pankreatitis (n=9), der chronischen Pankreatitis (n=81), dem serösen Zystadenom (n=2), dem muzinösen Zystadenokarzinom (n=4) und dem Pankreaskarzinom (n=27) in weiten Bereichen. Hinzu kam ein anhaltend hoher Anteil an Patienten (n=27=17%), der nach endosonographischen Kriterien nicht einzuordnen war. Lediglich das Merkmal „Kalzifikation“ war stark mit der Diagnose „Chronische Pankreatitis“ assoziiert. Die Sensitivität der sonomorphologischen Diagnostik betrug 63%, die Spezifität 85%. Auch die Punktion und Gewinnung von Zysteninhalt zur zytologischen und histologischen Diagnostik ergaben noch keine befriedigende diagnostische Zuverlässigkeit. Neben einer noch hohen Quote nicht auswertbarer Präparate wurde für die histologische Beurteilung eine Sensitivität von 28%, eine Spezifität von 100% und für die Zytologie eine Sensitivität von 33% und eine Spezifität von 82% errechnet, jeweils gemessen an den Befunden der Operationspräparate.

Die Tumormarker-Konzentrationen CA 72-4, CEA, CA 125 und CA 19-9 wurden parallel in Serum und Zystensekret ermittelt. In letzterem waren sie im Mittel um ein Vielfaches höher als im Serum. Im Gruppenvergleich zwischen gut- und bösartiger Grundkrankheit (chronische Pankreatitis vs. Pankreaskarzinom) konnte ein schmaler Überschneidungsbereich ermittelt werden. Die jeweils höchste gemessene Markerkonzentration in der Zystenflüssigkeit bei chronischer Pankreatitis kann -mit Ausnahme der CA 19-9-Konzentration- als sogenannter Cutoff-level brauchbar zur Differenzierung verwendet werden. Bei der Mehrzahl der Pankreaskarzinome liegen die Konzentrationen deutlich höher über dieser kritischen Grenze.

Bei 41 Patienten mit chronischer Pankreatitis und Zystenbildung wurde eine endoskopische Zystendrainage durchgeführt: 28x transgastral, 9x transduodenal und 12x transpapillär. Eingesetzt wurden verschie-



dene technische Modifikationen: nasozystische Sonden, transmurale und transpapilläre Stents sowie die Kombination beider. Zu einer vollständigen Remission kam es in 7 Fällen, zur Verkleinerung mit klinischer Beschwerdebesserung in 15 Fällen, zur Verkleinerung ohne Besserung in 13 Fällen, ohne Effekt blieben 6 Patienten. Zu Zystenrezidiven kam es bei 15 Patienten, davon 8x nach transgastraler und 7x nach transpapillärer Drainage. Die Nachbehandlung der Patienten erfolgte in 8 Fällen endoskopisch durch erneute Drainagen und in 14 Fällen konventionell chirurgisch. Bei bestehenden Fisteln wurde der Versuch einer Verklebung durch endoskopische Installation des Gewebeklebers Histoacryl vorgenommen mit Remissionen in 3 von 6 Fällen. 23 Patienten mit zystischen akuten Pankreasnekrosen infolge akuter Pankreatitis wurden endoskopisch drainiert, dabei bestand in 6 Fällen der Verdacht auf eine Sekundär-entzündung bei vorbestehenden Karzinomen. Die Behandlungsergebnisse konnten bei 19 Kranken verfolgt werden. Nur bei einem von ihnen kam es zur vollständigen Remission, in 4 Fällen zur klinischen Besserung, 9 Patienten wurden operativ behandelt.

Die endoskopische Therapie wies insgesamt ein günstiges Sicherheitsprofil auf mit nur zwei verfahrensassozierten Zystenrupturen und 3 Fällen von selbstlimitierender Pankreatitis. Sofort- und Nachblutungen wurden nicht beobachtet. Zu einem Todesfall ohne direkte kausale Beziehung zur ERP kam es durch Dekompensation einer vorbestehenden septischen Allgemeinerkrankung mit Verlauf des stationären Aufenthalts.

Die EUS mit ihren assoziierten diagnostischen Techniken erweist sich somit als ein schon erkennbar geeignetes aber noch ausbaubedürftiges Analyseverfahren zur differentiellen Diagnostik zystischer Veränderungen des Pankreas. Insbesondere die Sensitivität der morphologischen Struktureinschätzung, aber auch der Zytologie und Histologie aus Punktaten erscheinen eindeutig verbesserungsfähig. Die endoskopischen Drainageverfahren sind bei chronischer Pankreatitis effektiv, belastungs- und risikoarm. Bei der Entlastung akuter zystischer Nekrosen scheint ihr Einsatz noch nicht ausgereift abgeklärt.

## Tabellenverzeichnis

### 1. Einleitung

Tab. 1: Übersicht der Komplikationen von Pankreaspseudozysten, Gumaste et al. (1996) 7

Tab. 2: Häufigkeit der Fehldiagnosen bei zystischen Pankreastumoren,  
Lewandrowski et al. (1993) 7

Tab. 3: Übersicht der Tumormarker (Material: Zystensekret) mit ihrer Aussage in Bezug  
auf die Differentialdiagnosen 13

### 3. Ergebnisse

Tab. 1: Morphologische Merkmale der Zysten und EUS-Diagnosen 23

Tab. 2: Morphologie des Pankreasgangsystems, Pankreasparenchyms und EUS-Diagnose 26

Tab. 3: Vergleich der diagnostischen Treffsicherheit zwischen den Diagnoseverfahren 28

Tab. 4: Vergleich der OP-Diagnose mit den Ergebnissen aus der Zytologie und Histologie 29

Tab. 5: Übereinstimmung der OP-, EUS- und FNA-Diagnosen (Histologie und Zytologie) 30

Tab. 6: Vergleich von Ergebnissen der Tumormarker im Zystensekret zwischen Patienten  
mit CP (mit AP) und CA 32

Tab. 7: Zugangswege und Therapieergebnisse bei therapeutischen  
Zystenpunktionen (N=41) 40

Tab. 8: Vorgehen bei Zysterezidiv und erforderlicher Operation nach vorangegangener  
Drainage (N=18) 43

Tab. 9: Prognose der Patienten mit Fisteln (Gang/Zyste): Behandlung und Verlauf 45

Tab. 10: Therapieaufwand bei akuten Pankreasnekrosen (N=23) 47

Tab. 11: Behandlungsergebnisse bei akuten Pankreasnekrosen 48

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verteilung der Messwerte für den Tumormarker CA 72-4 im Zystensekret beim Pankreaskarzinom und chronischer Pankreatitis	36
Abb. 2: Verteilung der Konzentrationen des CEA im Zystensekret bei chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom	34
Abb. 3: Verteilung der Messwerte für Konzentrationen des Tumormarkers CA 125 im Zystensekret beim Pankreaskarzinom und chronischer Pankreatitis	35
Abb. 4: Verteilung der Messwerte für den Tumormarker CA 19-9 im Zystensekret beim Pankreaskarzinom und chronischer Pankreatitis	37

## **8. Literaturverzeichnis**

- 1.** Ahearne PM, Baillie JM, Cotton PB, Baker ME, Meyer WC, Pappas TN (1992) An endoscopic retrograde cholangiopancreatographic (ERCP)-based algorithm for the management of pancreatic pseudocysts. *Amer J Surg* 163:111-116
- 2.** Alles AJ, Warshaw AL, Southern JF, Compton CC, Lewandrowski KB, (1994) Expression of CA 72-4 (TAG-72) in the Cystfluid contents of Pancreatic Cysts. *Ann Surg*: 219, 131-134
- 3.** Aranha GV, Prinz RA, Esguerra AC, Greenlee HB (1983) The nature and course of cystic pancreatic lesions diagnosed by ultrasound. *Arch Surg* 118:486-488
- 4.** Aranha GV, Prinz RA, Greenlee HB, et al (1984) Gastric outlet and duodenal obstruction from inflammatory pancreatic diseases. *Arch Surg* 119:833-835
- 5.** Barthet M, Bugallo M, Moreira LS, Bastid C, Sastre B, Sahel J (1983) Management of cysts and pseudocysts complicating chronic pancreatitis. A retrospective study of 143 patients. *Gastroenterol. Clin Biol* 17:270-276
- 6.** Barthet M, Sahel J, Boudiou-Bertei, C, Bernard, (1995) Endoscopic transpapillary drainage of pancreatic pseudocyst. *Gastrointest Endosc* 42, 3:208-213
- 7.** Becker WF, Ronald AW, Pratt HS, (1965) Cystadenoma and Cystadenocarcinoma of the Pancreas, *Ann of Surg* 845-860, 8.20, 29
- 8.** Beebe DS, Burbrick MP, Onstad GR, Hitchcock VR (1984) Management of Pancreatic Pseudocyst. *Surg Gynecol Obstet* 159:562-564
- 9.** Behrmann SW, Melvin S, Ellison Ech, (1996) Pancreatic Pseudocyst following acute pancreatitis, *Amer J Surg* 172, 228-231
- 10.** Bernadino ME, Amerson JR (1984) Percutaneous gastrocystostomy: A new approach to pancreatic pseudocyst drainage. *Amer J Roentgenol* 143:1096-1097
- 11.** Bindewald H, Meyer G, Brecht-Krauss D (1980) Die Treffsicherheit der Pankreasonographie. *Med Welt*, 3, 1169-1170
- 12.** Binmüller KF, Soehendra N (1995) Pankreas-pseudozysten: Wie und Wann drainieren. Kager, Freiburg, 1995, 15-18
- 13.** Binmüller KF, Soehendra N (1995) Endoscopic Ultrasonographie in the Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 52:805-816

14. Binmöller KF, Seifert U, Walter A, Soehendra N (1995) Transpapillary and transmural drainage of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 42, 3, 219-224
15. Binmöller KF, Thul R, Vipulroy R, MS, Henke P, Brand, Jabusch HC, Soehendra N (1998) Endoscopic ultrasound-guided, 18 gauge, fine needle aspiration biopsy of the pancreas using a 2,8mm channel convex array echoendoscope. *Gastrointest Endosc*, 47, 2:121-127
16. Binmöller KF, Soehendra: Endoscopic therapy of chronic Pancreatitis. *Gastroenterol.* 32, p.505-513
17. Bortz J, Lienert GA, Boenke K: *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik*  
Berlin-Heidelberg-New York, Springer 1990
18. Boschmann CR, Stryker S, Reddy JK, Sambasiva Rao M(1994) Expression of p53 protein in precursor lesions and adenocarcinoma of human pancreas. *AM J Pathol* 145:1291-5
19. Bradley EL (1994) The necessity for a clinical classification of acute pancreatitis: the Atlanta system. In: Bradley EL. *Acute pancreatitis*.  
New York: Raven: 27-32
20. Bradley EL, Clemens JL, Gonzales AG (1979) The natural history of pancreatic pseudocysts a unified concept of management. *Amer J Surg* 137:135-141
21. Brand B, Binmöller KF: *Dokumentationsberichte der EUS Untersuchungen in der Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie, Universitätsklinikum Hamburg 1995-1999*
22. Castillo CF, Warshaw, (1995) Cystic tumors of the Pancreas. *Surg Clin N Amer*, 75, 5:1001-1015
23. Catalano MF, Geenen J, Schmalz MJ, Johnson KG, Dean RS (1995) Treatment of pancreatic pseudocysts with ductal communication by transpapillary pancreatic duct endoprosthesis. *Gastrointest Endosc*, 42, 3:214-218
24. Chang KJ, Nguyen, Erickson RA, Durbin TE, Katz (1997) The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 45:387-93.
25. Charbonaue WJ, Reading CC, Welch TJ (1990) CT and sonographically guided needle biopsy: current techniques and new innovations. *Amer J Roentgenol* 154:1-10
26. Compagno J, Oertel J (1978) Muzinös cystic neoplasm of the Pankreas in overt and late malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma), clinico-pathological study of 41 cases. *Amer J Clin* 69:573-580
27. Compagno J, Oertel J (1978) Microcystic adenomas of the pancreas (glykogen rich cystadenoma): a clinicopathologic study of 34 cases. *Amer J Clin Pathol* 69:2889-2898

28. Crass RA, Way LW (1981) Acute and chronic pancreatic pseudocysts are different. *Amer J Surg* 142:660-663
29. Cremer M, Deviere, Engelholm (1989) Endoscopic management of cysts and pseudocysts in chronic pancreatitis: long-term follow up after 7 years of experience. *Gastrointest Endosc* 35:1-9
30. D'Egido A, Schein M (1991) Pancreatic pseudocysts: A proposed classification and its management implications. *Br. J Surg* 78:981-984
31. Flejou JF, Boulange B, Bernades P, Belghiti J, Henin D (1996) p53 Protein Expression and DNA ploidy in cystic tumors of the pancreas. *Pancreas* 13:247-251.
32. Fontana G, Bolondi L, Conti M, Plicci G, Gallo L (1976) An evaluation of echoendoscopy in the diagnosis of pancreatic disease. *Gut* 17:228-23
33. Gerolami R, Giovanni M, Laugier R (1997) Endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts guided by endosonography. *Endoscopy* 29:106-108
34. Go VW, Everhart JE (1994) Pancreatitis in digestive diseases in the United States N.I.H. Publication, 94-1447, p.693-719
35. Goodale RL, Gajl-Peczalska, Dressel T, Samuelson J, CT (ASCP) (1981) Cytologic studies for the diagnoses of pancreatic cancer. *Cancer* 315:1652-1655
36. Grace RR, Jordan PH (1976) Unresolved problems of pancreatic pseudocysts. *Ann Surg* 184:16-21
37. Grimm H, Meyer WH, Nam V, Soehendra N (1989) New modalities of treating chronic pancreatitis. *Endoscopy* 21:70-74
38. Gumaste VV, Dave PB (1991) Pancreatic pseudocyst drainage: The needle or the scalpel [editorial]. *J Clin Gastroenterol* 13:500-505
39. Gumaste VV, Pitchumoni CS (1996) Pancreatic Pseudocysts. *Gastroenterologist* 4:33-43
40. Guyon B, Lévy P, Ruszniewski P, Zins M, Hammel P, Vilgrain V, Sauvanet A (1997) Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic pancreatitis. *Gut* 41:821-825
41. Hammel P, Levy P, Voitoit H, Vilgrain V, Bernades P (1995) Preoperative cysticsekret analysis is useful for the differential diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *Gastroenterology* 108:1230-12
42. Hahn S, Kern S, Schmiegel W (1997) Neue molekularbiologische Erkenntnisse aus der Pankreas-karzinomforschung. *D Ä* 94, 49:2076-2012
43. Hancke S, Henricksen FW (1985) Percutaneous pancreatic cystgastrostomy guided by ultrasound scanning and gastroscopy. *Br J Surg* 72:916-917

44. Hayes DF, Zurawski ZR, Kufe DW (1986) Comparison of circulating CA15-3 and CEA levels in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 4:1542-50
45. Heintz A, Mildenerger P, Braunstein S, Juninger T (1993) Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of regional lymphnodes in esophageal and gastric cancer: results of study in vitro. *Endoscopy*: 25:331-335
46. Hershfield NB (1984) Drainage of a pancreatic pseudocyst at ERCP. *Gastrointest Endosc* 30:269-270
47. Hess, W (1976) Zysten des Pankreas In: *Handbuch der Inneren Medizin Band 3/6*: Springer, Berlin, Heidelberg, N.Y
48. Heyder N, Gunter E, Hahn EG (1992) Cystogastric catheter drainage of pancreatic collections of Zystensekret under endoscopic/ultrasonographic guidance. *Z Gastroenterol* 1992, 30:553-557
49. Huibregtse K, Schneider B, Vrij AA, Tytgat G (1988) Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 34:259-264
50. Ikeda M, Sato T, Ochiai M, et al (1993) Ultrasonographic follow-up study of small pancreatic cysts of unknown etiology. *Bildgebung* 60:259-264
51. Isaacs P, Jourdan M, Fillipe I, Sladen G (1986) Therapeutic aspiration of pseudocysts. A cautionary tale of the pancreas. *Amer J Gastroenterol* 81:1087-1090
52. Jaffe B, Ferguson T, Holtz S, Shields J (1972) Mediastinal Pancreatic Pseudocysts. *Amer J Surg* 124:600-606
53. Johnson D, Stephens D, Charbeneau JW, Carpenter HA, Welch TJ (1988) Cystic pancreatic tumors: Ct and sonographic assesment. *Amer J Roentgenol* 151:1133-1138
54. Katoh, H, Rossi RL, Braasch JW, Munson JL, Shimozawa E, Tanabe T (1989) Cystadenoma and Cystadenocarcinoma of the pancreas. *Hepato-gastroenterol* 36:424-430
55. Koito K, MD, PhD, Namieno T, Nagakawa T et al. (1997): Solitary cystic tumor of the pancreas: EUS-pathologic correlation. *Gastrointest Endosc* 45, 3: 268-276
56. Laethen VJ, Vertongen P, Deviere J, Rempelberg V, Rickaert F, Cremer M, Robberecht P (1995) Detection of c-Ki-ras gene codon 12 mutations from the pancreatic duct brushings in the diagnosis of pancreatic tumors. *Gut* 36:781-787
57. Lewandrowski KB, Warshaw A, Compton CC (1992) Macrocystic serous cystadenoma of the pancreas: a morphologic variant differing from microcystic adenoma. *Human pathology* 23, 8:871-876

58. Lewandrowski KB, Lee J, Southern J, Centeno B, Warshaw A (1995) Cystsekret analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Amer J Radiol* 164:815-819
59. Lewandrowski KB, Southern JF, Pins MR, Compton CC, Warshaw AL (1993) Cystsekret analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts: a comparison of pseudocysts, serous cystadenomas, mucinous cystic neoplasm, and mucinous cyst-adenocarcinoma. *Ann Surg* 217:41-47
60. Lewandrowski KB, Warshaw A, Compton CC, Pins M, Southern J (1993) Variability in cystsekret carcinoembryogenic antigen level, sekret viscosity, amylase concentration and cytologic findings among multiple loculi of a pancreatic mucinous cystic neoplasm. *Am J Clin Pathol* 100:425-427
61. Lumsden A, Bradley L (1989) Pseudocysts or cystic neoplasm? Differential diagnosis and initial management of cystic pancreatic lesions. *Hepato-gastroenterology* 36:462-466
62. Matzinger FR, Ho CS, Yee AC, et al. (1988) Pancreatic pseudocysts drained through a percutaneous transgastric approach: further experience. *Radiology* 167:431-434
63. Mauer KR, Lopatin RN, Hoffman WA, Grossmann ET, Russo RD (1995) decrease in a markedly elevated CA 19-9 after stenting of a benign pancreatic ductal structure. *Gastrointest Endosc* 42, 3:261-265
64. Mullins RJ, Malangoni MA, Bergamini TM et al. (1988) Controversies in the management of pancreatic pseudocysts. *Amer J Surg* 155:165-172
65. Nakaizumi A, Tatsuta M, Uehara H et al. (1992) Cytologic examination of pure pancreatic juice in the diagnosis of pancreatic carcinoma. *Cancer* 70, 11:2610-2614
66. Nealon WH, Townsend CJ, Thompson JC (1989) Preoperative endoscopic cholangiopancreatography (ERCP) in patients with pancreatic pseudocysts associated with reolving acute and chronic pancreatitis. *Ann Surg* 209:532-540
67. O'Malley VP, Cannon JP, Poster RG (1985) Pancreatic pseudocysts: cause, therapy and results. *Amer J Surg* 150:680-682
68. Pinto M, Meriano F (1991) Diagnosis of cystic pancreatic lesions and carcinoembryogenic antigen and amylase levels of cyst contents. *Acta Cytologica* 35:456-463
69. Pollak EW, Michas CA, Wolfman EF (1978) Pancreatic pseudocysts. *Amer J Surg* 135:199-201
70. Rapp K, Zundler J, Walker S (1995) Nicht-operative Verfahren zur Behandlung von Pankreaspseudozysten. *Dtsch. med. Wschr.* 120:1129-1132
71. Roche Lexikon Medizin (1993). 3. Auflage.



München, Urban & Schwarzenberg

**72.** Rösch W (1979) ERCP bei Pankreatitis

In: Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreato-graphie.

Hrsg.: Demling L, Koch H, Rösch W,

Schattauer, Stuttgart-N.Y.

**73.** Rubin D, Warshaw AL, Southern JF et al. (1992) Expression of CA 15.3 protein in the cyst contents distinguishing benign from malignant pancreatic mucinous cystic neoplasms. *Surgery* 115, 1:52-55

**74.** Sachs JR, Deren JJ, Sohn M, Nusbaum M (1989) Mucinous cystadenomas. Pitfalls of differential diagnosis. *Amer J Gastroenterol* 84:811-816

**75.** Schwerk W, Görg K, Görg CH, Richter G, Rothmund M (1989) Perkutane Punktion und Drainagen von Pankreaspseudozysten. *Gastroenterology* 27:432-437

**76.** Shorten SD, Petras RE, Hart WR: Microcystic adenomas of pancreas (1985) A clinicopathologic investigation of cysts with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Lab Invest* 52: 61A

**77.** Smits ME, Badiga SM, Raus EA et al. (1994) Endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts (abstract). *Gastrointest Endosc* 40:449

**78.** Sperti C, Pasquali C, Pedrazzoli S (1997) Expression of Mucin-Like Carcinoma-Associated Antigen in the differentiates mucinous from nonmucinous pancreatic cysts. *Amer J Surg* 92, 4:672-675

**79.** Sperti C, Cappellazzo F, Pasquali C, et al. (1993) Cystic neoplasm of the pancreas: Problems in differential diagnosis. *Amer Surg* 59:740-745

**80.** Stahli C, Caravatti M, Aeschbacher M, et al. (1988) Mucin-like carcinoma associated antigen defined by three monoclonal antibodies against epitopes. *Cancer Res.* 48:6799-6802

**81.** Stahli C, Takacs B, Miggiano V, et al. (1985) Monoclonal antibodies against antigens on breast cancer cells. *Experientia* 41:1377-1380

**82.** Steiner E, Müller PR, Hahn PF et al. (1988) Complicated pancreatic abscesses: problems in interventional management. *Radiology* 167:433-436

**83.** Stotland BR, Kochmann ML (1997) Diagnostic and therapeutic endosonography: endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in clinical practice. *Gastrointest Endosc* 45, 3:329-331

**84.** Tasuta M, Iishi M (1986) Values of carcinoembryonic antigen, elastase 1, and carbohydrate antigen determinant in aspirated pancreatic cystic sekret in the diagnosis of cysts of the pancreas. *Cancer* 57:1836-1839

85. Tatsuta M, Yamamoto R, Yamamura H, Okuda S, Tamura H (1983) Cytologic examination and CEA in aspirated pancreatic material collected by percutaneous fine needle aspiration biopsy under ultrasonic guidance for the diagnosis of pancreatic carcinoma. *Cancer* 52:693-698
86. Tönissen R, Kuntz HD, May B (1984) ERCP in der Diagnostik von Pankreaszysten. *Medwelt* 35:113-115
87. Torres WE, Evert MB, Baumgartner BR, et al. (1986) Percutaneous aspiration and drainage of pancreatic pseudocysts. *Amer J Roentgenol* 147:1007-9
88. Turnage RH, Eckhauser FE, Vinik AL, Strodel WE, Thompson WW, Smid A, Smid D (1988) Diagnostic dilemmas in patients with cystic neoplasm of the pancreas. *Int J Pancreatol* 3:477-409
89. Wade JW (1985) Twenty-five year experience with pancreatic pseudocyst. *Amer J Surg* 149:705-708
90. Warshaw A (1989) Pancreatic cysts and pseudocysts: new rules for a new game. *Br J Surg* 76, 533-534
91. Warshaw A, Rattner D (1985) Timing of surgical drainage for pancreatic pseudocyst. *Ann Surg* 202:720-724
92. Warshaw A, Rutledge PL (1987) Cystic tumors mistaken for pancreatic pseudocysts. *Ann Surg* 205:393-398
93. Warshaw A, Compton C, Lewandrowski K, et al. (1990) Cystic tumors of the pancreas: a new clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients. *Ann Surg* 212:432-445
94. Warren WD, Marsh WH, Muller WH (1957) Experimental production pseudocysts of the pancreas with preeliminary observations on internal drainage. *Surg Gynec Obstet.* 105:385-392
95. Wiersema MJ, Kochmann ML, Hawes RN, et al (1993) Endosonography compared with CT and ERCP in the evaluation of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 39:A336
96. Wolfman NT, Ramquist NA, Karstedt N, Hopkins MB (1982) Cystic neoplasm of the pancreas: CT and sonographie. *Amer J Roentgenol* 138:37-41
97. Vitas GJ, Sarr MG (1992) Selected management of pancreatic pseudocysts: Operative versus expective management. *Surgery* 111:124-130
98. Yang MJ, Southern JF, Warshaw AL, Lewandrowski KB (1996) Proliferation Tissue Polypeptide Antigen distinguishes mucinous cystadeno-carcinomas from benign cystic tumors and pseudocysts. *Amer J Surg* 171:126-130

- 99.** Yoe CJ, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A, et al. (1990): The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynec Obstet* 170:411-417
- 100.** Yong WH, Southern JF, Pins MR, Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski KB (1994) Cyst Zystensekret NB/70K Concentration and Leukocyte Esterase: Two new markers for differentiating pancreatic serous tumors from pseudocysts. *Pancreas* 10, 4:342-346

## **Danksagung**

An der Arbeit haben sich sehr viele beteiligt, Ihnen allen möchte ich an dieser Stelle ganz herzlich danken: Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. N. Soehendra, für die Überlassung des Themas und die kontinuierliche und umfassende Betreuung.

Allen Ärzten der Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie, ganz besonders bei Herrn Dr. B. Brand, der viel Zeit für mich geopfert hat, mich in allen Fragen hervorragend beriet und mir stets freundliche Betreuung gewährte, Herrn Dr. Uwe Seitz für die Unterstützung bei der Auswahl und Anwendung der EDV und Herrn Dr. F. Thonke, Fr. Dr. Fritscher-Ravens und Herrn Prof. Dr. S. Jäckle für die Hilfe bei der Rekrutierung der Patienten.

Herrn K.F. Binmöller, MD, für die Betreuung und Anregung sowie die Rekrutierung der Patienten zu Beginn meiner Arbeit.

Ganz besonders möchte ich Herrn Prof. M. Rehner danken für die schnelle Überarbeitung meines Manuskriptes und freundliche Unterstützung bei der Statistik meiner Arbeit.

Bei allen Schwestern und Pflegern der Klinik für die Interdisziplinäre Endoskopie für die herzliche Integration in das Team und der Zusammenarbeit bei der Betreuung und Behandlung der Patienten, und dem Team um Frau Pagel für die Unterstützung bei der Organisation und Aquirierung von Patientendaten.

## **Lebenslauf**

Geboren: 16.08.1972

Eltren: Hannelore Omar und Ahmed Omar

Einschulung: August 1979 in die Gesundbrunnen-Grundschule in Berlin

Abitur: Mai 1992 am Fördegymnasium Flensburg, Schleswig Holstein

## **Studium der Medizin**

Studienbeginn: zum Wintersemester 1993 an der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel

Physikum: Juni 1995, anschließend Studienplatzwechsel an die Universität Hamburg

1. Staatsexamen: September 1996

2. Staatsexamen: September 1998

## **Praktisches Jahr (01.04.1999-01.03.2000)**

1. Drittel: Universität Bern und Zürich, Innere Medizin

2. Drittel: Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
(Direktor Prof. Dr. Schulte am Esch),  
Universitätsklinikum Hamburg, Eppendorf

3. Drittel: Chirurgische Klinik der Universitätsklinik von Natal, Brasilien

## **Praktische Jahr**

Beginn: 01.01.2001

Ort: Städtische Krankenhaus München-Bogenhausen,

Fach: Herzchirurgie

Erklärung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich diese Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen einzeln und nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderwertig um Zulassung zur Promotion beworben habe.