

Aus der Medizinischen Klinik B der
Ruppiner Kliniken GmbH Neuruppin
Prof. Dr. D. Nürnberg
und der Abteilung Gastroenterologie
der Medizinischen Universitätsklinik Rostock
Prof. Dr. S. Liebe

**Retrospektive Analyse der ultraschallgestützten diagnostischen
Feinnadelpunktion im onkologischen Patientengut eines
Versorgungskrankenhauses und prospektive Bewertung der
Doppelpunktion**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Christoph Löschner, geb. 15.12.1962 in Hennigsdorf
aus Neuruppin

Rostock, 2008

urn:nbn:de:gbv:28-diss2009-0046-2

Dekan: Prof. Dr. Emil Christian Reisinger

1.Gutachter Prof.Dr.S.Liebe, Rostock

2.Gutachter Prof:Dr.D.Nürnberg, Neuruppin

3.Gutachter Prof.Dr.A.Bunk, Dresden

Eingereicht am: 29.08.2008

Datum der Verteidigung: 24.02.2009

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG UND ZIELSTELLUNG	4
2. HISTORISCHE ENTWICKLUNG	5
3. MATERIAL UND METHODE	7
3.1. PATIENTENKOLLEKTIV	7
3.2. TECHNISCHE VORAUSSETZUNGEN	9
3.3. PUNKTIONSNADEN	10
3.4. PROBENGEWINNUNG (VORBEREITUNG UND PUNKTIONSABLAUF)	12
3.5. AUSWERTUNG UND STATISTIK	14
3.6. PUNKTION MIT DER FEINNADEL, ASPIRATONSZYTOLOGIE	15
3.7. PUNKTION MIT DER GROBNADEL	16
3.8. PROBENVERARBEITUNG	17
4. ERGEBNISSE	18
4.1. RETROSPEKTIVES DATENMATERIAL	18
4.1.1 Vorbemerkungen	18
4.1.2 Leber	19
4.1.3 Niere	22
4.1.4 Pankreas	23
4.1.5 Nebenniere	24
4.1.6 Lymphknoten	24
4.1.7 Sensitivität und Spezifität	25
4.2. PROSPEKTIVES DATENMATERIAL	28
4.2.1 Leber	28
4.2.2 Niere	29
4.2.3 Pankreas	29
4.2.4 Nebenniere	30
4.2.5 Lymphknoten	30
4.2.6 Sensitivität und Spezifität	31
5. DISKUSSION	34
5.1. RETROSPEKTIVE ERGEBNISSE	34
5.2. PROSPEKTIVE ERGEBNISSE	44
5.3. METHODENDISKUSSION	51
6. KOMPLIKATIONEN	52
7. ZUSAMMENFASSUNG	54
<u>THESEN ZUR DISSERTATION</u>	55
LITERATURVERZEICHNIS	56
DANKSAGUNG	64
TABELLEN UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	65
LEBENS LAUF	67
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	68

1. Einleitung und Zielstellung

Anfang der 70iger Jahre begann die rasante Entwicklung der modernen Verfahren der bildgebenden Diagnostik, Sonographie und Computertomographie. Einerseits haben diese heute ein Entwicklungsniveau erreicht, das häufig durch direkte und indirekte Zeichen bereits eine sichere Diagnosestellung gestattet, ohne dass zusätzliche invasive Methoden zum Einsatz kommen.

Andererseits besteht bei zunehmender Spezialisierung der einzelnen Fachdisziplinen und der immer defizienteren Unterteilung einzelner Krankheitsentitäten die Forderung nach einer eindeutigen, nicht nur auf klinischen Erkenntnissen oder Labormethoden fußenden Bestätigung der Verdachtsdiagnose. Dies trifft insbesondere auf die onkologischen Erkrankungen zu, die heute das Überleben eines Menschen maßgeblich einschränken und verändern. Die Verschiebung innerhalb der Morbiditätsentwicklung von den Infektionskrankheiten noch zu Anfang des letzten Jahrhunderts zu den Herz-Kreislaufkrankheiten in den 90iger Jahren und nunmehr zu den malignen Neoplasien, macht insbesondere bei letzteren eine spezifische und beweisende Diagnostik notwendig, deren Ziel immer die histologische Sicherung sein sollte.

Die onkologische Chirurgie in den 40iger Jahren und die Strahlentherapie in den 70iger Jahren überschritten die Kurativgrenze von 50%, dagegen liegen die Erfolge der Chemotherapie erst seit einigen Jahren bei ausgewählten Untergruppen in diesem Bereich. Neben der Entwicklung neuer Therapieverfahren werden Erfolg und Krankheitsverlauf entscheidend durch eine frühzeitige und sichere Diagnostik beeinflusst.

Chemo- und Strahlentherapie können auch eine palliativen Zielstellung haben. Auch hier sind individueller Nutzen und Risiko für den Patienten gründlich abzuwägen. Um die Anwendung dieser Verfahren zu rechtfertigen, aber auch um unter Umständen eine Operation mit all ihren Komplikationen zu vermeiden bzw. einen Tumor definitiv auszuschließen, ist eine exakte histologische und zytologische Diagnostik Voraussetzung.

Die Feinnadelpunktion wird in den vergangenen 15 Jahren zunehmend als einfache und komplikationsarme Methode zur Beurteilung der Dignität suspekter Strukturen durch Gewebegewinnung eingesetzt. Dabei ist von untergeordneter Bedeutung, wie diese Läsionen geortet werden. Neben der Palpation oberflächlicher Raumforderungen, die sich zumeist ohne apparative Leitung punktieren lassen, z.B. Lymphknoten oder Hautmetastasen, lassen sich für tiefer gelegene Läsionen Röntgen, Sonographie, Computertomographie und MRT zur Darstellung und Punktionsleitung nutzen. Kein bildgebendes Verfahren, so auch nicht die Sonographie, ist in der Lage eine sichere Differenzierung zwischen benignen oder malignen Läsionen vorzunehmen. Durch die Gewinnung von zytologischem oder histologischem Material wird die diagnostische Information deutlich erweitert[102].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist,

1. die Treffsicherheit der ultraschallgezielten Feinnadelpunktion (us-FNP) durch eine retrospektiven Aufarbeitung an dem Patientenkollekt eines Versorgungskrankenhauses zu ermitteln.
2. durch eine prospektive Untersuchung die mitgeteilten Ergebnisse einer „Doppel- oder Kombinationspunktion“ zu überprüfen.
3. Schlussfolgerungen für die Gewebegewinnung unter dem Aspekt der onkologischen Therapie in der klinischen Praxis zu ziehen.

2. Historische Entwicklung

Der Versuch, durch Nadelaspiration aus einem Lymphknoten repräsentative Zellen zu erhalten, datiert aus dem Jahre 1904 [104]. Aber bereits im Jahr 1845 wurde erstmals durch Punktion eines Tumors histologisch verwertbares Material erhalten [68].

In den 30iger Jahren wurden erstmals radiologische Methoden zur Ortung und Leitung einer Punktion von Prozessen innerhalb des Körpers eingesetzt. Parallel dazu entwickelte sich die zytologische Diagnostik und fand eine zunehmende Verbreitung.

Die wohl erste ultraschallgestützte Punktion wird durch Wang et al. im Jahr 1964 beschrieben [119]. Der Ultraschall findet seit ungefähr Anfang der 50iger Jahre in der medizinischen Diagnostik Anwendung. Die damals üblichen Compoundscangeräte mit Wasserbadankopplung ließen interventionelle Techniken zunächst nicht zu, erst durch die Entwicklung des ersten Kompaktcompoundscanners durch Donald und Brown 1957 über bistabile Scanner bis hin zu dem von Kosoff und Garrett 1972 vorgestellten Grey-scale Scanner zeichnete sich Möglichkeit einer invasiven Nutzung ab [46].

Ultraschallgestützte Punktionen werden in der deutschsprachigen Literatur in den frühen siebziger Jahren erwähnt [37;47;50;55;56;78;87;122]. Hier wurden insbesondere Zysten punktiert.

1976 wurde in Zürich in Zusammenarbeit mit japanischen Ingenieuren ein Verfahren entwickelt, das es ermöglichte, Gewebe unter permanenter sonographischer Kontrolle zu gewinnen [87]. Letztlich war dies die Geburtsstunde des „Punktionsschallkopfes“.

Erste Bericht über die Verwendung einer Feinnadel (bis 1mm Durchmesser) stammen aus Italien und werden um 1895 datiert. In den 40iger Jahren des letzten Jahrhunderts fand die Feinnadel in Amerika vermehrt Beachtung [36]. In den achtziger Jahren, mit Entwicklung hochauflösender Ultraschallgeräte und Nutzung von atraumatischen Nadeln, fand die Feinnadelpunktion zunehmende Verbreitung [81].

Insbesondere die 0,7 mm Nadel von Franzén (eine elastische Nadel mit Mandrin) die eine Weiterentwicklung in Japan als Chiba-Nadel erfuhr, löste die damals überwiegend verwendeten großen Biopsienadeln ab. Die Feinnadel setzte wesentlich geringere Gewebeschädigungen als die Grobnadel, Ursache sollte unter anderem ein sofortiger Verschluss des Punktionskanals durch Mikrogerinnsel sein [51].

Ziel der weiteren Entwicklung waren Nadeltypen, Punktionstechniken und histologische Methoden, die die Ausbeute und die Beurteilbarkeit des Materials bei gleichzeitiger Senkung der Komplikationsrate erhöhten [92].

Mit zunehmender Entwicklung und Verbesserung der Ultraschallgeräte und den damit verbundenen Möglichkeiten hinsichtlich der Darstellung von Raumforderungen werden mög-

lichst atraumatische Punktionstechniken eingesetzt, um mit niedrigem Risiko für den Patienten bei hoher diagnostischer Aussagefähigkeit die ultraschallgezielte Punktion als diagnostischen Standard zu etablieren [39;84].

Um die Möglichkeiten der modernen Tumorthherapie mit einer immer differenzierteren Behandlung auszuschöpfen, ist die Gewinnung von histologischem und zytologischem Material unbedingte Voraussetzung.

3. Material und Methode

3.1. Patientenkollektiv

Zwischen 1992 und 1999 wurden in der Medizinischen Klinik B der Ruppiner Kliniken GmbH bei insgesamt 487 Patienten ultraschallgezielte Punktionen abdomineller bzw. retroperitonealer Läsionen vorgenommen.

Bei den erfassten Punktionen handelt es sich ausschließlich um solide Strukturen und tumorverdächtige Läsionen. Die Punktion von zystischen Raumforderungen, Aszites- oder Pleurazytologie fließen nicht in die Bewertung ein.

Als Referenz des Punktionsergebnisses wurde herangezogen:

1. Operation
2. Sektion
3. Eindeutiger klinischer Verlauf (Langzeitbetreuung mit 3-6 monatigen sonographischen Kontrollen über 2-5 Jahre)

Für die vorliegende Arbeit wurden zwei Patientengruppen bewertet.

1. In die **retrospektive** Auswertung gingen alle dafür qualifizierten Punktionen (solide Tumoren) aus den Jahren 1992 bis 1999 ein. Die Daten wurden zum Teil aus Patientenakten der Klinik bzw. aus dem Befundarchiv der Ultraschallabteilung der Medizinischen Klinik entnommen. Es wurden 487 Punktionen erfasst. Es erfolgte ein Vergleich von Histologie und Zytologie.
2. Die **prospektive** Untersuchung umfasst 100 Punktionen aus dem Zeitraum von 5`1999-5`2000, dabei wurde
 - a) neben dem histologischen Ergebnis durch die **Grobnadelpunktion** auch
 - b) das histologische und zytologische Ergebnis der Probe aus einer **Feinnadelpunktion** bewertet.

Zu 1. retrospektive Auswertung:

Registriert wurden 262 Frauen und 225 Männer wobei das Durchschnittsalter bei 56 Jahren lag (25 – 89 Jahre). Zielorgan war in 240 Fällen die Leber, in 96 Fällen die Niere und 66 mal wurde das Pankreas punktiert.

15 Punktionen waren Mehrfachprozeduren wegen unsicherer Materialgewinnung. Hierunter ist eine Wiederholungspunktion an einem anderen Tag zu verstehen, nicht dagegen eine Doppelpunktion mit zwei unterschiedlichen Nadeln.

Zu 2. prospektive Auswertung:

47 weibliche Patienten und 53 männliche Patienten im Alter von 36 bis 80 Jahren wurden erfasst. Wiederholungspunktionen am gleichen Patienten flossen nicht in die Bewertung ein.

Tabelle 1: Anzahl der punktierten Organe 1999-2000

Organ	Anzahl (n=100)
Leber	55
Lymphknoten	12
Niere	19
Pankreas	14

Sowohl in der retro- als auch in der prospektiven Untersuchung bestand vor der Punktion der Verdacht einer malignen Raumforderung.

Eine der folgenden **Indikationen** mussten erfüllt sein:

- Die Klärung der Erkrankung ist nur durch eine invasive Untersuchung mit dem Ziel der Gewebegewinnung (Histologie/Zytologie) möglich, in diesem Fall durch eine sonographisch gezielte Organpunktion.
- Es wird der Beweis einer Metastasierung bei bekannter Tumorerkrankung angestrebt.
- Es ergibt sich eine therapeutische Konsequenz aus dem Punktionsergebnis [11;12].
- Technische Voraussetzung war
 - 1.) Die sonographisch sichere Ortung der Läsion und
 - 2.) der sichere sonographische Punktionzugang.

Kontraindikationen für die Punktion waren

1. Störungen der plasmatischen Gerinnung mit einem Quick Wert unter 50%,
2. Thrombozyten unter 50.000 Gpt/l,
3. das Vorliegen von Aszites,
4. unsichere Ortung der Läsion,
5. mangelnde Kooperativität des Patienten.

3.2. Technische Voraussetzungen

Für die Untersuchung der Patienten wurden die nachfolgenden Geräte der Ultraschallabteilung der Medizinischen Klinik benutzt (Gerät Toshiba SSA250, SAL 77). Nach Untersuchung und Videodokumentation (gültig für den Zeitraum 5.95-5.96) und Stellung der Verdachtsdiagnose durch den Erstuntersucher wurde die Indikation zur Punktion gestellt. Durch einen erfahrenen Zweituntersucher erfolgte eine unabhängige Nachbeurteilung der zu punktierenden Läsion.

Die Punktionen wurden alle mit Sonographiegeräten mit Punktionsschallkopf (perforierte Sonde, vergl. Abb.1) durchgeführt, die alternativ möglichen Techniken wie z.B. Freihandpunktionen ohne direkte Sicht, Punktionsadapter oder die ultraschallgestützte Punktion ohne direkte Sicht kamen nicht zum Einsatz.

Wir verwendeten für die Punktion einen zentral perforierten Linear-array-Transducer der Fa.-Toshiba, in der Primäruntersuchung kam ein 3,5 Mhz Curved-array zur Anwendung. Mit dem speziellen Punktionsschallkopf ist die permanente Ortung der Punktionsnadel in der Schnittebene möglich [87].

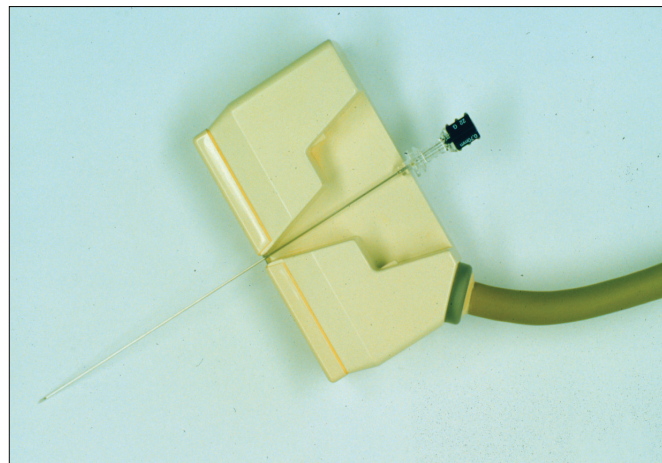


Abbildung 1 Punktionsschallkopf

Die Verwendung eines Linear-array -Transducers erschien deshalb sinnvoll, weil im Gegensatz zum Sektorschallkopf mit exzentrischer Nadelführung der Punktionsweg kürzer und auf Grund der Konstruktion auch die Auflösung in der Tiefe besser ist. Zum anderen ist der darstellbare Bereich auf die Breite des Schallkopfes begrenzt.

Insbesondere schwierig darstellbare Läsionen (nur geringe Echogenitätsunterschiede zum umgebenden Gewebe, relativ kleine Strukturen z.B. < 1 cm im Durchmesser) erfordern eine genaue Voruntersuchung, um den Informationsverlust der durch den perforierten Transducer entsteht, kompensieren zu können.

3.3. Punktionsnadeln

Nach dem Außendurchmesser erfolgt die Einteilung der Nadeln in zwei Klassen: bis 0,9 mm gelten alle Nadeln als „Feinnadel“ (FN), im Durchmesser darüberliegende Nadeln, also ab 1 mm werden als „Grobnadel“ bezeichnet [76].



Abbildung 2 links Chiba Nadel Fa Angiomed 0,7mm rechts TruCut Nadel (BioptyCut Fa. BARD) 1,2mm

Zur Punktion wurden handelsübliche Biopsienadeln verwendet.

1. Feinnadel der Fa. Angiomed bzw. Optimed (Chiba Nadel 0,7 mm, (1968) die sog. „Japanische Nadel“; eine flexible, dünne (Kanüle) sowie
 2. TruCut Nadeln 1,2 mm, Fa. Bard, mit Schussapparat
- Andere Nadeln kamen nicht zur Anwendung.

	mm	Gauge (G)	Charrière (Ch)= French (F)= Filière (Fr)
Feinnadel	0,6	23	2
	0,7	22	
	0,8	21	
	0,9	20	
Grobnadel	1	19	3 ~4
	1,25	18	
	1,5	17	

Tabelle 2 Nadelaussendurchmesser

Von den heute existenten und für die zytologische bzw. histologische Materialgewinnung gebräuchlichen Nadeln haben sich insbesondere die Chiba Nadel als am wenigsten traumatisierend herausgestellt, der Punktionskanal wird durch Gerinnselbildung wieder verschlossen, so dass diese Punktionsmethode problematische Zugangswege wie z.B. zum Pankreas auch transintestinal ermöglicht. Außerdem lassen sich gerade dünnere Nadeln

mit einem Anschliff wie bei der Chiba Nadel (sog. MS-Schliff) sonographisch besser orten [77;87].

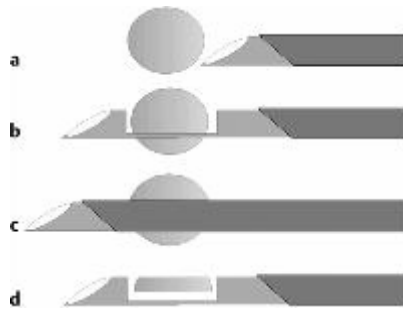


Abbildung 3 TruCut Prinzip (aus Radiologie up2date 2003; 3)

TruCut Nadeln, auch Schneidbiopsiekannülen genannt, enthalten eine Innenkanüle, die eine Kerbe zur Aufnahme eines Gewebszylinders enthält. Die geschlossene Nadel wird vor der Läsion positioniert, und durch Verschieben der Innenkanüle die Probenkerbe in der Läsion platziert. Dann wird durch Verschieben der scharf eingeschliffenen Außenkanüle ein Gewebszylinder ausgeschnitten.

Mit diesem Schussapparat wird die Eindringtiefe innerhalb des Tumors festgelegt, gleichzeitig ermöglicht das System eine Einhandpunktion.

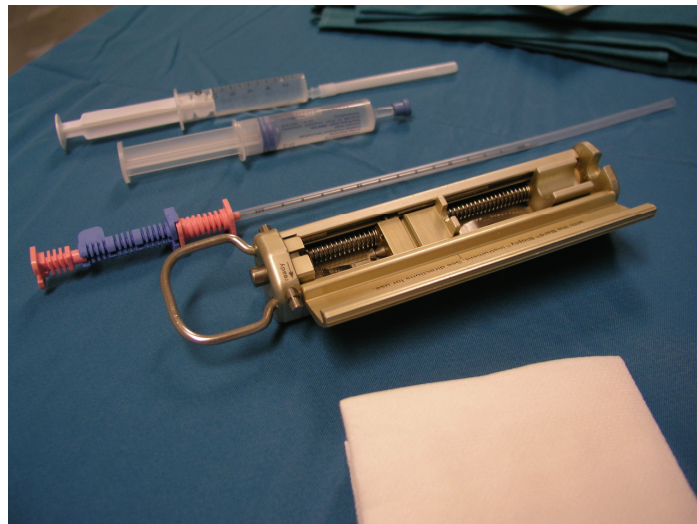


Abbildung 3 Schussapparat

Seit 1995 wurde im allgemeinen eine Chiba Nadel mit 0,7 mm bzw. mit 0,9 mm verwendet. Die TruCut Nadel wurde seit '94 verwendet.

3.4. Probengewinnung (Vorbereitung und Punktionsablauf)

Aufklärung: Nach Indikationsstellung erfolgte die Aufklärung des Patienten über die Notwendigkeit der Maßnahme, den Ablauf, Komplikationen und die Risiken der Punktion und über das zu erwartende Ergebnis. Hierbei haben sich standardisierte Aufklärungsbögen (Perimed) bewährt.

Lagerung: Nach Ausschluss von Kontraindikationen wurde der Patient auf einer Untersuchungs- und Lagerungsliege gelagert, bei speziellen Lokalisationen (z.B. Niere) erfolgt die Nutzung von Lagerungshilfen.

Punktionsplanung: Danach erfolgte nochmals eine sonographische Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung der zu punktierenden Region durch den die Punktion ausführenden Arzt. Zur Unterstützung wurde ein Fadenkreuz auf der Haut eingezeichnet. Anschließend erfolgte die sterile Vorbereitung der anatomischen Punktionsregion.

Prämedikation: Alle Punktionen wurden am nüchternen Patienten und unter einer kurz wirkenden Sedierung, mit Midazolam (DORMICUM®) 3-5mg iv. durchgeführt. Bei speziellen Indikationen z.B. am Pankreas erhielt der Patient zusätzlich Pethidin (DOLCONTRAL®) 50mg.

Hygieneregime: Nach mehrfachem Abwaschen mit einer antiseptischen Lösung (SKINSEPT®, BRAUNODERM®) entsprechend den Krankenhaushygieneempfehlungen der Ruppiner Kliniken, erfolgte die Abdeckung mit sterilen Tüchern. Der Untersucher arbeitete ebenfalls unter sterilen Kautelen.

Anschließend wurde der Schallkopf gewechselt (perforierter Linear-array-Transducer) der mit dem Anschlusskabel in einer antiseptischen Lösung lagerte.

Anästhesie: Nochmalige Darstellung der Läsion mit dem Punktionsschallkopf (Kopplung mit sterilem Gel), danach wurde eine großzügige Infiltrationsanästhesie im Bereich des Stichkanals bis auf die Organkapsel oder bis zum parietalen Peritoneum durchgeführt. In der Regel waren 8-10 ml 1-2% XYLOCITIN® ausreichend. Nach einer Latenz von 1-2 min wurde der Schallkopf unter Verwendung der Führungsmarkierungen, die das Ultraschallgerät am Monitor vorgibt exakt auf den entsprechenden Bezirk gerichtet.

Die steril aufbereiteten Punktionsgeräte („Schussapparat“) und Nadeln lagen in unmittelbarer Reichweite des Untersuchers auf einem sterilen Tisch. Die für die optimale Bildeinstellung notwendigen Manipulationen wurden im Bedarfsfall auf Anweisung des Untersuchers durch eine Schwester vorgenommen.

Assistenz: Diese Assistentin ist außerdem für die Patientenführung während der Untersuchung und die Nachbetreuung zuständig. Sie bereitet die Punktion vor und ist für die Materialsicherung und den späteren Versand verantwortlich.

Punktierender Arzt: Die Punktionen verteilten sich in einem Verhältnis von 1/3 : 2/3 auf zwei qualifizierte Untersucher. Weitere von anderen Untersuchern durchgeführte Punktionen wurden zur Vermeidung eines untersucherabhängigen Fehlers nicht berücksichtigt. Schwierig zu ortende Läsionen bzw. sämtliche Punktionen von Pankreasprozessen wurden durch den qualifizierteren Untersucher vorgenommen.

Doppelpunktion (Kombination von Grob- und Feinnadel): Es erfolgten in der prospektiven Erfassung regelhaft jeweils 1 Punktion mit der Grobnadel (TruCut Nadel) und zwei Punktionen mit der Feinnadel (Chiba-Nadel).

Bei den retrospektiv ausgewerteten Untersuchungen kamen sowohl Feinnadeln als auch Grobnadeln zum Einsatz ohne festes Regime eher in Abhängigkeit des Zuganges und bei Blutungsrisiken.

3.5. Auswertung und Statistik

Zur Bewertung der Methode wurde die Sensitivität und Spezifität berechnet. Zusätzlich erfolgte die Angabe des positiven und negativen Vorhersagewertes und der accuracy (Treffsicherheit).

Für den Vergleich der Doppelpunktion erfolgte die Bestimmung der Signifikanz für unabhängige Stichproben. Für die Auswertung wurde der χ^2 -Test gewählt.

$$\textbf{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positiv}}{(\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ})}$$

Die Sensitivität (Empfindlichkeit) gibt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Testbefundes bei erkrankten Personen an: Die Sensitivität ist eine Maßzahl für den Anteil Patienten mit einer bestimmten Erkrankung die durch Anwendung des Tests erkannt werden, also ein positives Testresultat haben. Ein Test mit einer hohen Sensitivität erfasst nahezu alle Erkrankten.

$$\textbf{Spezifität} = \frac{\text{richtig negativ}}{(\text{falsch positiv} + \text{richtig negativ})}$$

Die Spezifität (Gültigkeit) gibt die Wahrscheinlichkeit eines negativen Testbefundes bei nicht erkrankten Personen an: Die Spezifität ist eine Maßzahl für den Anteil Personen ohne Erkrankung, die einen (richtig) negativen Test haben. Ein Test mit einer hohen Spezifität ist nützlich um eine gesuchte Erkrankung auszuschließen.

$$\textbf{accuracy} = \frac{(\text{richtig positiv} + \text{richtig negativ})}{(\text{richtig positiv} + \text{falsch positiv} + \text{richtig negativ} + \text{falsch negativ})}$$

Die Treffsicherheit (accuracy) gibt die diagnostische Genauigkeit eines Verfahrens an, mit der eine Diagnose gestellt werden kann.

$$\textbf{positiver prädiktiver Wert (PPW)} = \frac{\text{richtig positiv}}{(\text{richtig positiv} + \text{falsch positiv})}$$

Der *Positive Vorhersagewert* (positiver prädiktiver Wert) gibt an, welcher Anteil der als positiv Diagnostizierten auch tatsächlich krank ist. Sie entspricht der Wahrscheinlichkeit, krank zu sein, wenn der Befund des diagnostischen Verfahrens positiv ist.

$$\textbf{negativer prädiktiver Wert (NPW)} = \frac{\text{richtig negativ}}{(\text{richtig negativ} + \text{falsch negativ})}$$

Der *Negative Vorhersagewert* (negativ prädiktiver Wert) zeigt, welcher Anteil der in der Diagnostik negativ bewerteten Patienten tatsächlich gesund ist. Das bedeutet klinisch, dass der negative Wert eines Untersuchungsverfahrens die Wahrscheinlichkeit angibt, mit der bei einem Betroffenen durch ein negatives Testergebnis die Krankheit ausgeschlossen ist

Null Hypothese: H_0 Es existiert kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer richtigen Tumordiagnose im Vergleich einer Einfachpunktion zu einer kombinierten Punktion (Doppelpunktion).

Die Nullhypothese wird abgelehnt, wenn der errechnete Wert für chi-Quadrat größer als der Tabellenwert ist. ($FG = 1$, Signifikanzniveau $\alpha 0,05$, $Quantil_{1,p} = 3,84$) Dann wird ein signifikanter Unterschied für die Kombination zweier Nadeln angenommen [52; 127].

3.6. Punktion mit der Feinnadel, Aspirationszytologie

Im ersten Schritt wurde mit einer Feinnadel und aufgesetztem Aspirationssystem (im Allgemeinen eine 5 ml Spritze) eine Punktion der Raumforderung vorgenommen. Nachdem die Nadel das Zielgebiet erreicht hat, wurde mit der Spritze ein Vakuum erzeugt und anschließend durch mehrmaliges Vorschieben der Nadel („sticheln“) der Prozess perforiert. Dabei war es gerade für die zytologische Gewinnung von Vorteil, wenn sich bei den Vorschubbewegungen die Nadelrichtung geringfügig ändert, entscheidend war jedoch das Herauslösen von Zellen aus dem Zellverband. Mehrfachpunktion wurden auch von anderen Autoren empfohlen, im Allgemeinen 2 bis 3 mal pro Sitzung, dabei sollte der Einstichkanal immer der gleiche sein, nur direkt über der Läsion sollte dann die Stichrichtung variiert werden [85;118].

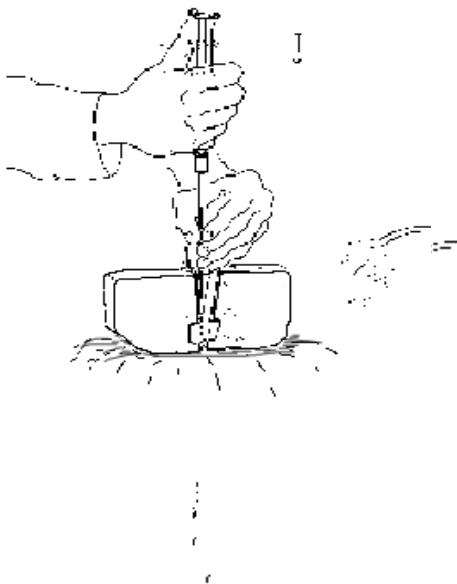


Abbildung 4: Punktion mit Aspirationsspritze [87]

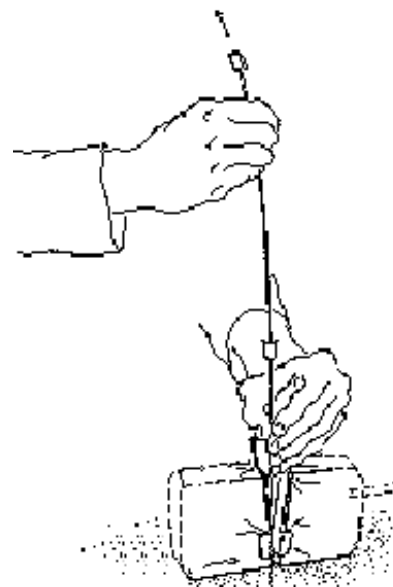


Abbildung 5: Punktion mit der Feinnadel

3.7. Punktion mit der Grobnadel

Nach Aufsetzen des Punktionschallkopfes wurde dann die Punktion mit der „Grobnadel“ vorgenommen. Dabei handelte es sich um eine TruCut Nadel, die zusammen mit einem Schussapparat (TruCut-System Biopsy) benutzt wurde.

Die Nadel, die sich schon eingespannt im Biopsysystem befand, wurde mit leichtem Druck an die seitliche Begrenzung der Perforation des Schallkopfes gedrückt und dann in die vorher mit einer Lanzette (Skalpell) geführte Stichinszision vorgeschoben. Nach nochmaliger Kontrolle der Stichrichtung mit der Nadelhaltung erfolgte dann das Verschieben der Nadel in Richtung Läsion.

Dabei wurde insbesondere bei den Punktionen mit Fein - und Grobnadel auf eine Stichrichtung innerhalb der Läsion geachtet, die die Tumorrandbereiche mit erfasste. Nach dem Auslösen des „Schussapparates“ mit einer Eindringtiefe des Schnittsystems von 23 mm wurde die Nadel zurückgezogen und das Material aus dem System entfernt. Nur bei kleinen Läsionen oder problematischen Situationen lag die Schnittlänge bei 11 mm.

Eine anschließende makroskopische Beurteilung des gewonnenen Biopsates machte bei mangelnder Ausbeute eine nochmalige Punktion mit dem gleichen System und gering veränderter Stichrichtung notwendig.

3.8. Probenverarbeitung

Die durch Biopsie mit dem TruCut-System gewonnen Proben wurden mit einer Lanzette (Skalpell) vom Schnittersystem entfernt und anschließend in einer 10 % igen Formalinlösung konserviert.

Das durch Aspiration gewonnene Material wurde auf einen Objektträger gespritzt und auf makroskopisch sichtbare Gewebsbröckel untersucht. Diese wurden dann ebenfalls in einer Formalinlösung asserviert, die verblieben Aspirationsflüssigkeit auf dem Objektträger ausgestrichen.

Die luftgetrockneten zytologischen Präparate sowie das histologische Material wurden zur weiteren Verarbeitung in das Pathologische Institut gegeben.

Die zytologischen Präparate wurden nach May-Grünwald/Giemsa gefärbt, die zur histologischen Beurteilung gewonnenen Gewebstückchen wurden in Paraffin gebettet.

Der Pathologe erhielt auf dem Anforderungsschein zur Begutachtung neben klinisch relevanten Angaben Informationen zur bisherigen Diagnosestellung (klinisch Tumorverdacht, Zufallsbefund, bekanntes Tumorleiden) und auch Angaben zu Begleiterkrankungen insbesondere Leberzirrhose, Nikotinabusus, chronische Pankreatitis oder Einnahme von Kontrazeptiva. Außerdem wurde ein Duplikat des sonographischen Untersuchungsbefundes mitgegeben um so Kenntnis über Größe und Lage der punktierten Raumforderung zu erhalten.

Neben der eigentlichen pathologischen Bewertung machte der Pathologe Angaben zur Brauchbarkeit der Probe (dies bezog sich auf den Teil, der eine Doppelpunktion mit Fein- und Grobnadel beinhaltete). Bei der Einstufung erfolgte eine Graduierung in „gut beurteilbar“ und „schlecht zu beurteilen“. Dabei war insbesondere die Aussagefähigkeit des Feinnadelpunktates zur Artdiagnose von entscheidender Bedeutung.

Eine Immunhistologische Aufarbeitung erfolgte nicht. Nur in einzelnen Fällen schloss sich eine Zweitbegutachtung durch ein Referenzzentrum an, beispielsweise bei einzelnen Lymphknotenpunktionen. Hier wurde dann bei der Verdachtsdiagnose „malignes Lymphom“ durch den Pathologen die Probe zur weiteren Klassifikation versandt.

4. Ergebnisse

4.1. retrospektives Datenmaterial

4.1.1 Vorbemerkungen

Im Rahmen der retrospektiven Aufarbeitung wurde bewertet, ob durch die Punktion ein vermutetes Malignom diagnostiziert werden konnte oder nicht. Dabei war die Bewertung des Nadeltypes (Feinnadel oder Grobnadel) von untergeordneter Bedeutung. Gerade zu Beginn der Erfassung wurde häufiger mit einer Grobnadel (1,0-1,2mm) punktiert. Da im Nachhinein nicht mehr eindeutig zu klären war, welcher Nadelkaliber Verwendung fand, wurden Nadeln von 0,7-0,9 mm unter dem Begriff Feinnadel zusammengefasst.

Tabelle 3 Anzahl der punktierten Organe 1992-99

Organ	Anzahl (n=487)
Leber	240
Lymphknoten	27
Pleura	2
Mamma	11
Niere	96
Nebenniere	13
Ovar	3
Pankreas	66
Nicht eindeutig definierte Organzugehörigkeit	22

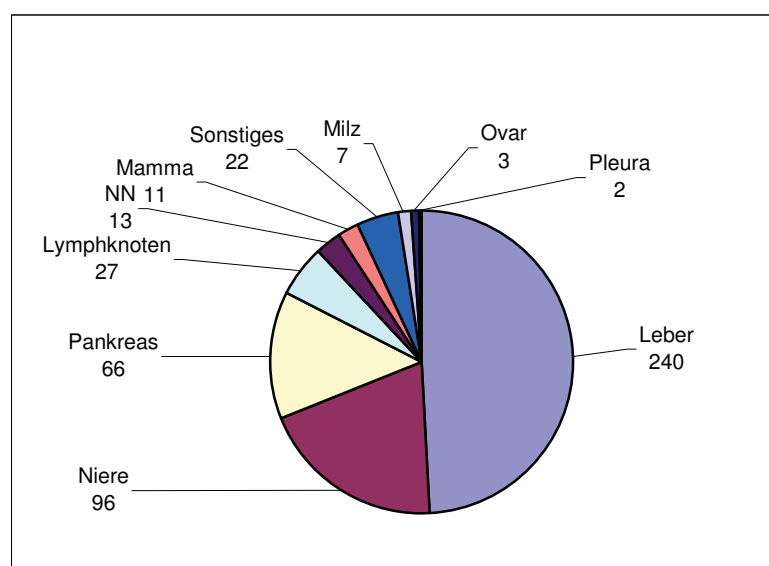


Abbildung 6 Organverteilung retrospektive Daten

487 Punktionen wurden retrospektiv bewertet, dabei verteilt sich der wesentliche Teil auf den Zeitraum von 1992 bis 1999. Die Geschlechtsverteilung ist nahezu gleich; es wurden 225 männliche und 262 weibliche Patienten punktiert. Die Altersverteilung ist mit einem Mittelwert von 56 Jahren angegeben.

Die Organe die in die Bewertung einfließen, schlüsseln sich, wie nachfolgend beschrieben, auf.

4.1.2 Leber

240 *Leberpunktionen* stellen mit 49,3 % den weitaus größten Teil aller Punktionen dar, wobei auch hier der Malignitätsausschluß die Indikation zur Punktion war. Die durchschnittliche Größe der Läsion lag bei 36mm (Männer) bis 42mm (Frauen).

Bei 98 Fällen (40,8%) bestätigte sich der sonographischen Verdacht einer malignen Raumforderung durch die Punktion. Dabei sind allein 14 (5,8%) primäre hepatozelluläre Karzinome (davon nur ein HCC ohne Zirrhose) und 4 cholangiozelluläre Karzinome gefunden worden. Dabei wurden diese Tumore unter dem Sammelbegriff des „Primärtumors“ zusammengefasst, um damit den Unterschied zu den Metastasen zu verdeutlichen.

Tabelle 4 Verteilung maligner Diagnosen bei Leberpunktionen

Histologisches Ergebnis	Anzahl	Anteil in %
Primärtumor:		
HCC	14	
Cholangiocelluläres Ca	4	
Zwischensumme	18	18,4
Lebermetastasen aus:		
Adeno Ca	31	
Bronchial Ca	18	
Colon Ca	16	
Karzinoidmetastase	2	
Mamma Ca	1	
Melanom	1	
Niere	3	
Nicht klassifiziert	8	
Zwischensumme	80	81,6
Gesamt	98	100

80 Punktionen (33,3% aller Punktionsergebnisse der Leber) ergaben Metastasen bei schon bekanntem oder auch nicht bekanntem Tumor. Davon erwiesen sich 31 als Metastasen eines Adenokarzinoms. Dabei konnte durch den Pathologen nur der histologische Typ festgelegt werden, eine eindeutige Zuordnung zum Primärtumor erfolgte nicht.

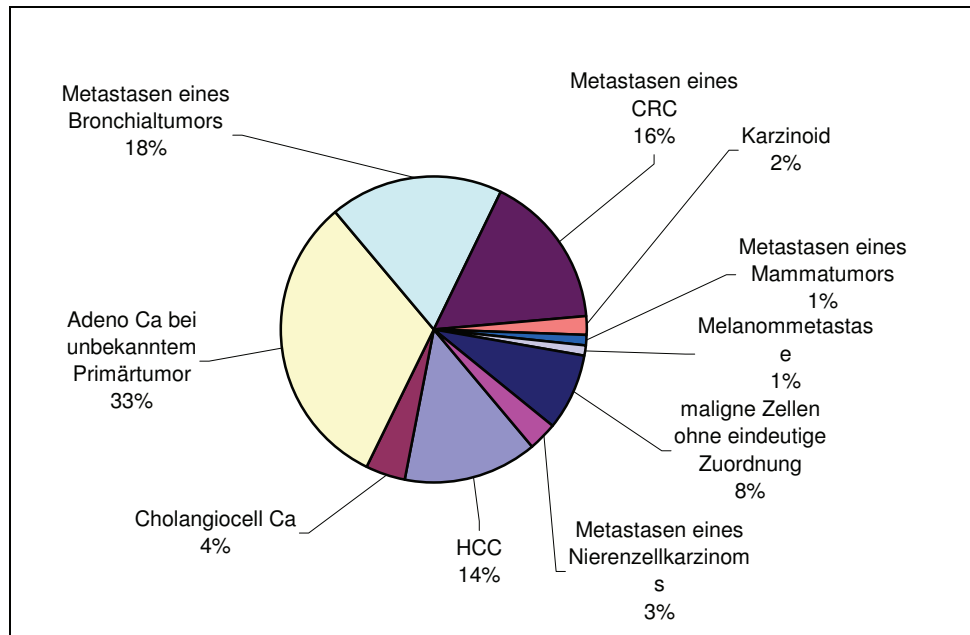


Abbildung 7 Verteilung maligner Diagnosen - Leber

18 Lebermetastasen stammten von Bronchialkarzinomen (2 großzellige, 6 kleinzellige, 10 Plattenepithelkarzinome).

16 Patienten hatten Metastasen eines schon bekannten kolorektalen Tumors, hierbei erfolgte die Punktion unter dem Gesichtspunkt einer palliativen Operation bzw. ob eine Chemotherapie geändert oder fortgeführt werden sollte.

2 Punktionen zeigten die Metastasen eines Karzinoids, insgesamt 8 Fälle konnten keinem bestimmten Tumortyp zugeordnet werden, einzig der maligne Charakter des Zellmaterials wurde festgelegt, eine Klassifikation war jedoch nicht möglich.

Insgesamt konnte in 142 Fällen (59,2%) eine gutartige Diagnose gestellt werden. Zysten und Abszesse fanden sich bei insgesamt 16 (6,7%) Patienten. 1 (0,4%) Sarkoidose, 2 (0,8%) Hamartome, 13 (5,4%) FNH/Adenome 19 (7,9%) Regeneratknoten bei Zirrhose, 14 (5,8%) Leberparenchymschäden wurden festgestellt. Regionäre (fokale) Verfettungsdifferenzen fanden sich in 28 Fällen (11,7%), 19 mal (7,9%) wurde eine Hepatitis im weitesten Sinne durch den Pathologen diagnostiziert. 29 (12,1%) erbrachten völlig unauffälliges Lebergewebe obwohl primär der sonographische Verdacht auf einen Leberparenchymschaden (gemeint sind hier vom übrigen Parenchym abgrenzbare Strukturen wie z.B. Verfettungsdifferenzen) geäußert worden war.

Tabelle 5 benigne Diagnosen bei Leberpunktionen

Diagnose	Anzahl	Prozent.Anteil %
Zirrhose/Regenratknoten	16	11,3
Leberparenchymschaden/TM Ausschluss	14	9,9
Fokal nodul.Hyperplasie/ Adenom	13	9,2
Regionale Verfettung	28	19,7
Zyste	13	9,2
Abszess	6	4,2
Hepatitis/-Hämochromatose	19	13,4
Hamartom	2	1,4
Sarkoidose	1	0,7
Hämangiom	1	0,7
Unauff. Lebergewebe	29	20,4
Gesamt	142	100

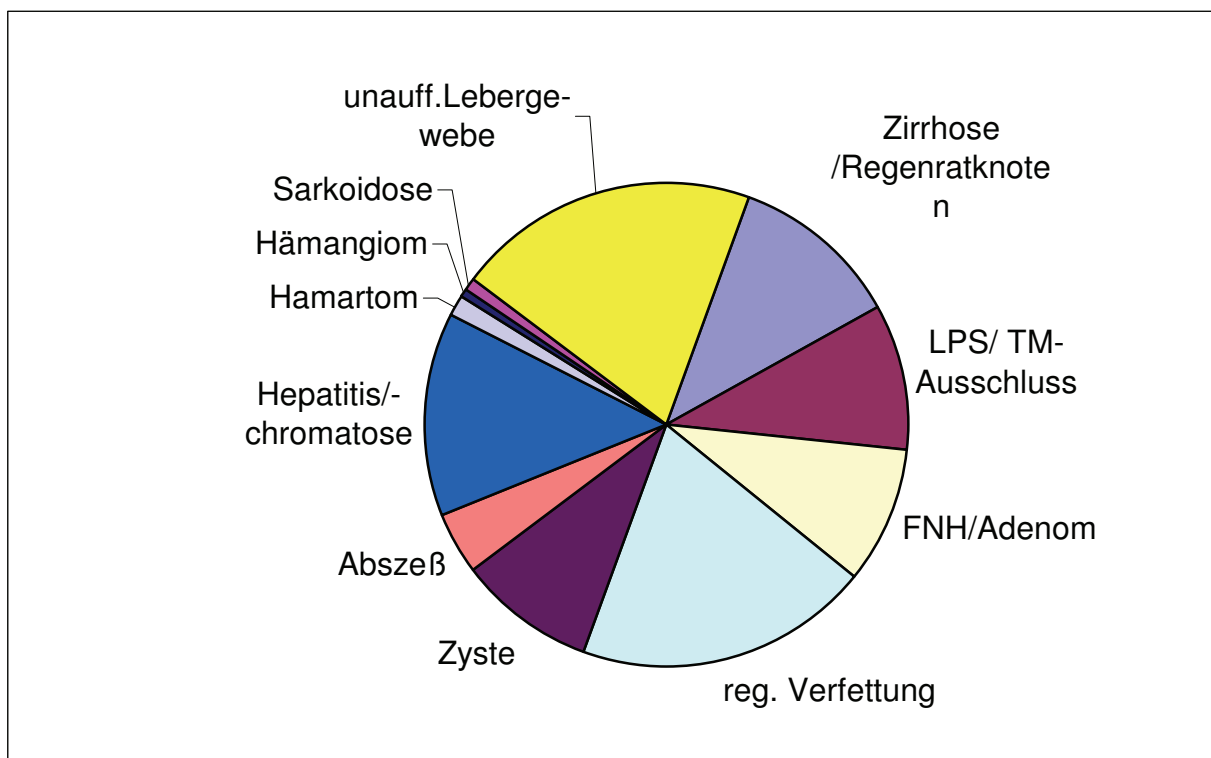


Abbildung 8 Verteilung benigner Diagnosen Leber

4.1.3 Niere

Raumforderungen der Niere wurde 96 mal punktiert. Es erfolgte keine Unterscheidung ob es sich dabei um die linke oder rechte Niere handelt, da dies für die Beurteilung der Treffsicherheit bei gleich gutem Zugang ohne Bedeutung war. Hier lag die durchschnittliche Größe der Läsion bei 32 mm (Männer) und 35 mm (Frauen). 55 maligne (57,3%) Tumoren standen 41 (42,7%) gutartigen Läsionen gegenüber.

Tabelle 6 Anteil an malignen Befunden bei Nierenpunktionen

Diagnose	Anzahl	Anteil an malignen Befunden in %
Nierenzellkarzinom	50	90,9%
Metastasen Bronchial Ca	5	9,1%
Gesamt	55	100,0%

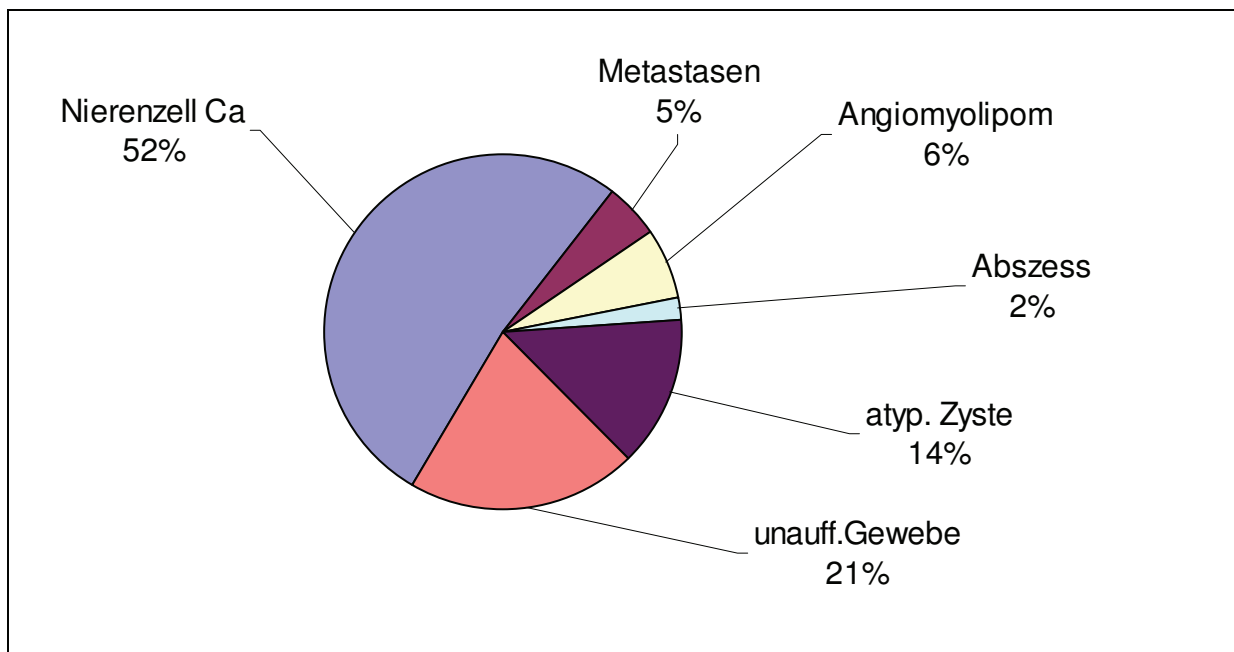


Abbildung 9 Verteilung der Punktionsergebnisse - Niere

Hier wurden 50 (52,1%) Nierenzellkarzinome und 5 (5,2%) Metastasen eines Bronchialkarzinoms diagnostiziert. Zur Punktionsindikation Nierentumor wird in der Diskussion Stellung genommen.

13 (13,5%) Zysten befanden sich unter den punktierten Läsionen, d.h. ein sechstel aller Punktionen wurden unter der Verdachtsdiagnose einer atypischen Nierenzyste durchgeführt. 20 Punktionen (20,8 %) erfolgten zur differentialdiagnostischen Abklärung eines Nierenbuckels (physiologisch) und ergaben unauffälliges Nierengewebe

4.1.4 Pankreas

An dritter Stelle der punktierten Organe stehen die Pankreaspunktionen mit 66 (je 33 Männer und Frauen) erfassten Fällen. Hier lag die durchschnittliche Größe der punktierten Läsion bei 43,1 mm.

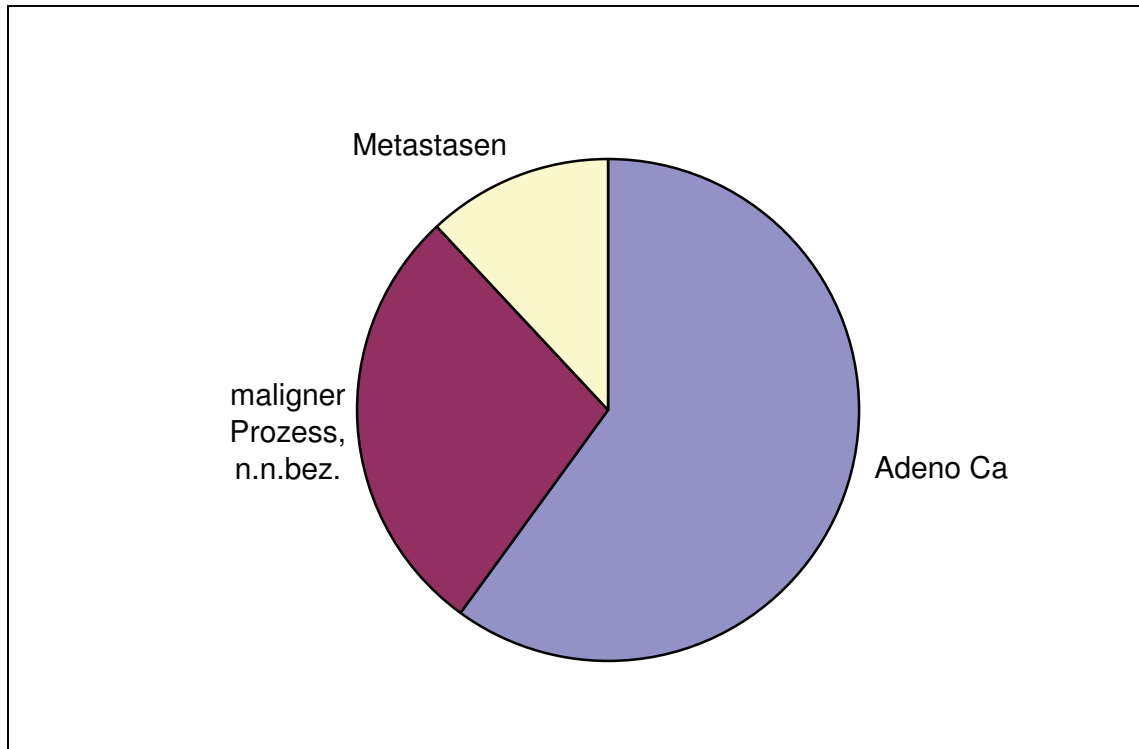


Abbildung 10 maligne Pankreasbefunde

Tabelle 7 Anteil an malignen Befunden Pankreas

Diagnose	Anzahl	Anteil an malignen Befunden in %
Adenokarzinom	15	60
Maligner TM, n.n.bez.	7	28
Metastasen bei bek. Primär-TM	3	12
Gesamt	25	

In 25 Fällen (37,9%) wurde ein maligner Tumor bestätigt, wobei in 15 Fällen (22,7%) eindeutig ein Adenokarzinom ausgehend vom Pankreas beschrieben wurde. Bei 7 Punktionen (10,6%) konnte nur die Diagnose „maligner Tumor“ gestellt werden. Bei 3 Patienten (4,5%) war ein Tumor bekannt, hier wurde eine Metastase im Pankreas beschrieben, es handelte sich in keinem Fall um einen Zweittumor.

41 (62,1%) der Punktionen ergaben eine benigne Diagnose wobei 12 (18,2%) zystische Formationen punktiert wurden. Einmal wurde ein Abszess punktiert, 9 mal (13,6%) ergab die Punktion fibrosiertes Pankreasgewebe und 7 mal (10,6%) wurde eine fokale Pankreatitis beschrieben. In weiteren 12 Fällen (18,2%) erbrachte die Punktion unauffälliges Pankreasgewebe (ohne nähere Angabe).

Tabelle 8 Anteil an Benignen Befunden Pankreas

Diagnose	N	Anteil an Gesamtbefunden in %
Pseudozyste	12	18,2
Abszess	1	1,5
Fibros. Chron. Pankreatitis	9	13,6
Fokale Pankreatitis	7	10,6
Unauff. Gewebe	12	18,2

4.1.5 Nebenniere

Ein Nebennierentumor wurde 13 mal punktiert, die durchschnittliche Größe lag bei 27mm (Männer) und 29 mm (Frauen). 7 Punktionen (53,8%) ergaben ein Nebennieren-Adenom bei sonographisch vergrößerter Nebenniere ohne Nachweis einer hormonellen Aktivität. Bei zufällig entdeckten NN-Tumoren wird in der Regel die Bestimmung der Katecholamine im Urin und ein Dexamethason Test empfohlen [85].

Eine metastatische Infiltration der Nebenniere wurde in 6 Fällen (46,2%) gefunden, dabei handelte es sich ausschließlich um Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms der Lunge.

Tabelle 9 Anteil benigner und maligner Diagnosen bei Nierenpunktionen

Diagnose	Anzahl	Anteil an Befunden in %
Adenom	7	53,8
Metastasen eines bekannten Primärtumors	6	46,2
Gesamt	13	100

4.1.6 Lymphknoten

Lymphknoten wurden insgesamt in 27 Fällen punktiert. Diese Punktionen betrafen jedoch nur Lymphknoten im Abdomen, da peripher oder oberflächlich gelegene Lymphknoten chirurgisch extirpiert wurden.

In diesen Fällen standen keine einer Entnahme gut zugänglichen Lymphknoten zur Verfügung, so dass auf die Klärung durch Punktion zurückgegriffen wurde.

Bei 16 Patienten konnte eine maligne Infiltration durch die Punktion gesichert werden. Davon entfielen 5 (18,5%) auf die Diagnose einer hämatologischen Systemerkrankung (hochmalignes NHL) und 11 (40,7%) auf einen Befall durch Metastasen.

Es wurden 11 (40,7%) Patienten mit vergrößerten Lymphknoten punktiert ohne auffälliges Ergebnis. Bei diesen Patienten wurden auch keine relevanten Tumorsymptome beobachtet.

Tabelle 10 Anteil benigner und maligner Diagnosen bei Lymphknotenpunktion

Diagnose	Anzahl	Anteil an Befunden in %
unauff. LK Gewebe	11	40,7
NHL / Mb.Hodgkin	5	18,5
Metastasen	11	40,7
Gesamt	27	100

4.1.7 Sensitivität und Spezifität

Die retrospektive Analyse sollte nur die ultraschall-gezielte Punktion als ergänzendes diagnostisches Verfahren untersuchen. Die Punktionen wurden mit dem Ziel der Dignitätsklärung durchgeführt. Zur Bewertung der diagnostischen Sicherheit wurden die Sensitivität und die Spezifität bestimmt.

250 der 487 Punktionen (51,3%) wurden sowohl mit der Grobnadel als auch mit der Feinnadel durchgeführt, d.h. hier wurden ein histologisches und ein zytologisches Ergebnis gewonnen. Eine "Mikrohistologie" wurde nicht aus den Feinnadelpunktaten gewonnen.

Tabelle 11 Ergebnisse retrospektive Analyse

Parameter	Untersuchung retrospektiv (alle Organe)
Auswertbare Anzahl hinsichtlich Ergebnis aus Histologie und Zytologie	250
Prävalenz	59%
Sensitivität	93,9%
Spezifität	100%
accuracy	96,4%

Bei 59 Patienten (12,1%) wurde nur zytologisches Material gewonnen. Diese 59 Punktionen bei denen nur eine Zytologie angestrebt wurde, beschränkten sich auf Zysten bzw. auf Abszesse. In dieser Patientengruppe lag die Sensitivität bei 100 %, ein falsch negatives Ergebnis wurde bei keiner der Zysten-Punktionen beobachtet.

Bei einer Gesamtprävalenz von 59 % lagen die Sensitivität der us-gezielten Punktion in dieser Gruppe bei 93,9% und die Spezifität bei 100%. Die accuracy der Punktionsmethode wurde mit 96,4% ermittelt.

Für die Punktionen der **Leber** ergibt sich folgendes Bild:

224 Punktionen konnten für die Bestimmung der Sensitivität ausgewählt werden. 178 Punktionen erfolgten nur mit der Grobnadel. Bei einer Prävalenz von 58% und einem negativen prädikativen Wert von 0,93 ergab sich für die Sensitivität ein Wert von 90,8% bei einer Spezifität von 100 %. Untersucht man dagegen nur die Punktionen, bei denen immer

eine Histologie und eine Zytologie gewonnen wurde, so ergibt sich eine höhere Sensitivität von 96,4%. Gleichzeitig ergibt sich ein Anstieg der accuracy auf 97,9% und des negativen prädiktiven Wertes auf 0,95.

Tabelle 12 Leberpunktionen retrospektiv

Leber	Histologie	Zytologie und Histologie
Anzahl	224	95
Prävalenz	44%	58%
Sensitivität	90,8	96,4%
Spezifität	100%	100%
Accuracy	96%	97,9%

An der **Niere** ergab sich für 81 Grobnadel-Punktionen bei einer deutlich höheren Prävalenz von 76% eine Sensitivität von 96,4 %.

Bei 62 Patienten mit Nieren-Raumforderungen wurden reine Doppelpunktionen durchgeführt, bei denen die Sensitivität bei 100 % lag, d.h. alle Punktionen erbrachten ein richtig positives Ergebnis.

Tabelle 13 Nierenpunktionen retrospektiv

Niere	Histologie	Zytologie und Histologie
Anzahl	81	62
Prävalenz	68%	76%
Sensitivität	96,4%	100%
Spezifität	100%	100%
Accuracy	97,5%	100%

Am **Pankreas** wurden 53 Punktionen mit der Grobnadel durchgeführt. Bei einer Prävalenz von 47% lag die Accuracy bei 84,9%. Der negative prädiktive Wert von 0,78 spiegelt die vergleichsweise niedrige Sensitivität von 68% wider. Doppelte Punktionen (FNP + GNP) wurden bei 38 der Punktionen durchgeführt. Die Sensitivität war mit 72,2 % nur geringfügig höher (Accuracy 86,8%; NPW 0,8).

Tabelle 14 Pankreaspunktionen retrospektiv

Pankreas	Histologie	Zytologie und Histologie
Anzahl	53	38
Prävalenz	47%	47%
Sensitivität	68%	72,2%
Spezifität	100%	100%
Accuracy	84,9%	86,8%

26 **Lymphknoten** wurden mit der Grobnadel punktiert; die Prävalenz lag bei 62%, die Accuracy bei 100% und der negative prädiktive Wert bei 1,0. Es wurde dabei kein falsch negatives Ergebnis erzielt (Sensitivität von 100 %). Bei 21 Punktionen wurde histologische und zytologische Material gewonnen (Sensitivität 100%).

Tabelle 15 Lymphknoten retrospektiv

Lymphknoten	Histologie	Zytologie und Histologie
Anzahl	26	21
Prävalenz	62%	59%
Sensitivität	100%	100%
Spezifität	100%	100%
Accuracy	100%	97,9%

4.2. prospektives Datenmaterial

Im Zeitraum 5'99 bis 5'2000 wurden 100 ultraschallgestützte Doppel-Punktionen bewertet. Hier stand insbesondere der Vergleich der Punktionsergebnisse, die mit der Grob- und der Feinnadel bzw. der Kombination erzielt wurden, im Vordergrund.

Tabelle 16 Anzahl punktierter Organe prospektiv

Punktirtes Organ	Anzahl
Leber	55
Niere	19
Pankreas	14
Lymphknoten	12
Summe	100

4.2.1 Leber

Die Abschlussdiagnosen, also die Diagnosen die nach Punktion und Kontrolle mit der Referenzmethode gestellt wurde, zeigen für die *Leber* folgende Verteilung:

Tabelle 17 Verteilung maligner Diagnosen Leber, prospektiv

Histologisches Ergebnis	Anzahl	Anteil in %
Primärtumor:		
HCC	12	
Cholangiocelluläres Ca	8	
Zwischensumme	20	52,6
Lebermetastasen aus:		
Bronchial Ca	3	
Colon Ca	10	
Karzinoid	1	
Melanom	1	
Niere	3	
Zwischensumme	18	47,4
Gesamt	38	100

Bei 38 Patienten wurde eine maligne Diagnose gestellt, wobei es sich um 12 hepatozelluläre Karzinome (HCC) und 8 cholangiozelluläre Karzinome (CCC) handelte. 18 Punktionsergebnisse wurden als Metastasen eingestuft, wobei 10 (18,2 %) als Metastasen kolorektaler Tumoren eingeordnet wurden. Nierenkarzinommetastasen wurden in 3 Fällen (5,5%) gefunden, ebenfalls 3 Metastasen wurden einem Bronchialkarzinom zugeordnet. Jeweils 1 Metastase (1,8%) stammte von einem Karzinoid bzw. einem malignen Melanom.

Tabelle 18 benigne Diagnosen bei Leberpunktionen

Diagnose	Anzahl	Anteil in %
Zirrhose	3	17,6
FNH	5	29,4
Lokale Verfettung	3	17,6
Hepatitis	3	17,6
unauff. Gewebe	3	17,6
Gesamt	17	100

In 17 Fällen ergab sich benignes Gewebe (Zirrhoseknoten 3, FNH 5, fokale Verfettung 3, Hepatose oder Hepatitis 3, unauffälliges Lebergewebe 3). Dabei machte die FNH mit 29,4% den größten Teil der benignen Diagnosen aus. Der Anteil an gutartigen Diagnosen insgesamt lag bei 30,9%, die Prävalenz maligner Raumforderungen betrug dagegen 69,1%. Die durchschnittliche Größe der punktierten Läsion betrug 36 mm bei Frauen und 40 mm bei Männern.

4.2.2 Niere

19 mal wurde ein Nierentumor punktiert, dabei lag die Größe der punktierten Läsionen zwischen 44 mm (Männer) und 33 mm (Frauen). 6 (31,6%) Punktionen bei primärem sonographischen Verdacht auf einen Nierentumor ergaben unauffälliges Nierengewebe.

In Nachuntersuchungen fanden diese benignen Befunde als „Milzbuckel“ oder „Parenchymbrücke“ Bestätigung in der Bildgebung. Einmal wurde ein Nierenadenom (5,3%) diagnostiziert. Bei 12 Patienten (63,2%) wurde ein Nierenzellkarzinom bestätigt.

Tabelle 19 Anteil der Punktionsergebnisse Niere, prospektiv

Diagnose	Anzahl	Anteil %
Adenom	1	5,3
unauff. Gewebe	6	31,6
Nierenzell Ca	12	63,2
Gesamt	19	100

4.2.3 Pankreas

14 Pankreasprozesse mit einer durchschnittlichen Größe von 26mm (Männer) und 39,4mm (Frauen) wurden sonographisch für suspekt befunden und einer Punktion zugeführt.

Davon wurden 7 (50%) primäre Pankreaskarzinome gefunden und 3 (21,5%) als Metastasen eines Adenokarzinoms eingeordnet wobei nicht eindeutig Stellung zum Primärtumor genommen wurde.

Tabelle 20 maligne Punktionsergebnisse Pankreas

Diagnose	Anzahl	Anteil %
Adeno Ca	7	70
Metastasen bei bekanntem Primär TM	3	30
Gesamt	10	100

4 (28,5%) Läsionen waren gutartig (1 Pseudozyste, 1 Abszess, 1 Pankreasfibrose/chronische Pankreatitis, 1 unauffälliges Gewebe) und 10 Patienten (71,5%) waren an einem Tumor erkrankt.

Tabelle 21 benigne Punktionsergebnisse Pankreas

Diagnose	Anzahl	Anteil %
Pseudozyste	1	25
Fibrose	1	25
Abszess	1	25
Unauff. Gewebe	1	25
Gesamt	4	100

4.2.4 Nebenniere

Die Nebenniere wurde lediglich 5 mal punktiert, bei relativ großem Tumordurchmesser von 30mm (Männer) bzw. 52 mm (Frauen) fanden sich in 4 Fällen (80%) ein Nebennierenadenom und nur in einem Fall die Metastase eines Plattenepithelkarzinoms.

Tabelle 22 benigne und maligne Diagnosen bei Nebenniere

Diagnose	Anzahl	Anteil %
Adenom	4	80
Metastasen bei bekanntem Primär TM	1	20
Gesamt	5	100

4.2.5 Lymphknoten

12 Lymphknotenpunktionen flossen in die Bewertung ein, 2 unauffällige Befunde (16,6%) und 10 maligne Befunde (83,4%) wurden dabei gefunden. Unter den benignen Befunden waren eine Lymphzyste, sowie ein normaler Lymphknoten, bei den malignen Ergebnissen fanden sich 6 Lymphknotenmetastasen und 4 mal (33,3%) wurde ein malignes Lymphom diagnostiziert.

Tabelle 23 benigne und maligne Diagnosen bei Lymphknoten

Diagnose	Anzahl	Anteil %
NHL (großzelliges B-Zell)	4	34
Metastase	6	50
Lymphzyste	1	8
Unauff. Gewebe	1	8
Gesamt	12	100

4.2.6 Sensitivität und Spezifität

Von 113 durchgeführten Punktionen waren 100 (89,4%) reine Doppelpunktionen, das heißt, hier wurde mit der Grobnadel und mit der Feinnadel punktiert und in jedem dieser Fälle ein verwertbares Ergebnis erzielt.

Bei einer Prävalenz von 71,3% wurde die Sensitivität für jede Methode allein und in der Kombination bewertet. Dabei war es für das Ergebnis der Feinnadelpunktion unerheblich, ob lediglich die Mikrohistologie oder die Zytologie oder nur eines der beiden Ergebnisse korrekt war. Gab es ein richtiges Ergebnis, wurde die Methode als sensitiv bewertet, da das Ergebnis, ob Zytologie oder Histologie aus ein und derselben Nadel stammte.

Wenn man alle bewertbaren Punktionen betrachtet, so ergibt sich folgendes Bild: Für die Feinnadelpunktion liegt die Sensitivität bei 84,5% mit einer accuracy von 89,1% und einem negativen prädiktiven Wert von 0,73.

Die Grobnadelpunktion allein betrachtet hat ebenfalls eine Sensitivität von 84,5 % und einen negativen prädiktiven Wert von 0,73. Die Treffsicherheit liegt hier ebenfalls bei 89,1%.

Betrachtet man dagegen die Kombination von beiden Methoden erhöht sich die Sensitivität auf 95,8% bei einer accuracy von 97 %, gleichzeitig liegt der negative prädiktive Wert bei 0,91.

Schlüsselt man dieses Ergebnis auf die einzelnen Organgruppen auf, so kann festgestellt werden, dass bei 55 Punktionen der **Leber** genau 53 Punktionen ein Ergebnis in beiden Kategorien ergaben. Die Prävalenz der malignen Befunde lag bei 69%.

Tabelle 24 Ergebnisse aus der Doppelpunktion für die Leber

Leber n=55, Prävalenz = 69%	GNP	FNP	FNP und GNP
Sensitivität %	89,5	81,6	97,4
Spezifität %	100	100	100
Accuracy %	92,7	87,3	98,2
NPW	0,81	0,7	0,94
PPW	1	1	1

Durch die Feinnadelpunktion wurde eine Sensitivität der Methode von 81,6% erzielt die accuracy lag bei 86,8% und der negative prädiktive Wert bei 0,68.

Die Grobnadelpunktion allein zeigte eine Sensitivität von 89,5% bei einer accuracy von 92,5 %. Und einem negativen Vorhersagewert von 0,8.

In der Kombination der beiden Methoden stieg sich die Aussagefähigkeit (Sensitivität) zu malignitätsverdächtigen Strukturen in der Leber auf 97,4 %, der negative prädiktive Wert lag bei 0,94 und die Treffsicherheit bei 98,1 %.

Von 19 Punktionen der **Niere** waren alle Punktionen zu bewerten mit Materialausbeute aus beiden Nadeltypen. Die Prävalenz lag bei 63,2 %. Dabei lag die Sensitivität der Feinnadelpunktion bei 83,3 % bei einer accuracy von 89,5 % und einem negativen prädiktiven Wert von 0,78. Die Grobnadelpunktion allein ergab dagegen nur eine Sensitivität von 75 % bei einer accuracy von 84,2 % und einem negativen prädiktiven Wert von 0,7. Die Kombination beider Punktionsergebnisse führte zu einem Anstieg der Sensitivität auf 91,7 % und somit auch zu einem negativen Vorhersagewert von 0,88. Damit stieg die accuracy auf 94,7%.

Tabelle 25 Ergebnisse für die Doppelpunktion aus der Niere

Niere n=19, Prävalenz = 63%	GNP	FNP	FNP und GNP
Sensitivität %	75	83,3	91,7
Spezifität %	100	100	100
Accuracy %	84,2	89,5	94,7
NPW	0,7	0,78	0,88
PPW			1

Deutlich schlechtere Ergebnisse wurden am **Pankreas** erzielt. Von den 14 Punktionen zur Dignitätsklärung konnten nur 12 Punktionen verglichen werden. Dabei wurde die Prävalenz mit 71,4% bestimmt.

Die Sensitivität der Feinnadelpunktion lag mit 80 % deutlich unter den übrigen Organen. Der negative prädiktive Wert wurde hier mit 0,5 bestimmt, die accuracy mit 83,8 %. Der negative prädiktive Wert der Grobnadelpunktion ist mit 0,33 angegeben, bei einer Sensitivität der Methode von 60 %. Die Treffsicherheit lag bei nur 66,7 %. In der Kombination stieg die Sensitivität auf 90 %, der negative prädiktive Wert lag bei 0,67 und die Treffsicherheit bei 91,7%.

Tabelle 26 Ergebnisse für Doppelpunktion aus Pankreas

Pankreas n=14, Prävalenz = 71,4%	GNP	FNP	FNP und GNP
Sensitivität %	60	80	90
Spezifität %	100	100	100
Accuracy %	71,4	85,7	92,9
NPW	0,5	0,67	0,8
PPW	1	1	1

Bei der Punktion der **Lymphknoten** lag die Prävalenz der 12 Gesamtpunktionen bei 100%. Die Sensitivität der Feinnadelpunktion betrug 90% und die Accuracy bei 91,7 %. Für die Grobnadelpunktion ergibt sich bei einer Accuracy von 100 % eine Sensitivität von 100 %.

Tabelle 27 Ergebnisse aus Doppelpunktion Lymphknoten

Lymphknoten n=12, Prävalenz = 83,3%	GNP	FNP	FNP und GNP
Sensitivität %	100	90	100
Spezifität %	100	100	100
Accuracy %	100	91,7	100
NPW	1	0,67	1
PPW	1	1	1

Die Spezifität der sonographisch gestützten Punktion, wie auch der diagnostische Wert eines positiven Ergebnisses (PPW) lag übereinstimmend immer bei 100 %, das heißt, es wurde in keinem Fall ein falsch positives Ergebnis beobachtet.

5. Diskussion

5.1. Retrospektive Ergebnisse

Die Klärung der Dignität einer sonographisch dargestellten Raumforderung ist Ziel der Diagnostik und Voraussetzung für die weitere Therapie. Diese Frage zu beantworten macht erheblich mehr Schwierigkeiten, als diese Struktur primär zu finden oder zumindest nach sonographischen Kriterien einer bestimmten Gruppe zuzuordnen. Wie erfolgreich letztlich eine Methode in der Diskriminierung zwischen benignem und malignem Tumor ist, wird über die Angabe der Sensitivität beschrieben. In der Literatur finden sich für nahezu alle Organe bzw. Organsysteme Angaben zur Sensitivität der ultraschallgezielten Feinnadel- oder Grobnadelpunktion in unterschiedlicher Qualität [31;33;48;79;89;106;131]. (Vgl. Tabelle 28)

Die Ergebnisse der ultraschallgezielten Punktion sind denen der CT-gestützten gleichwertig mit dem Vorteil der weiteren Verbreitung des Verfahrens, bei allerdings eingeschränktem Zugang z.B. zum Thorax.

Diese sehr guten Ergebnisse insbesondere im Abdomen sind trotzdem noch verbesserungswürdig, insbesondere wenn man sich den Pankreaspunktionen zuwendet. Verschiedene Bemühungen wie z.B. die Verwendung weiterentwickelte Nadeln oder auch die Mehrfachpunktion und spezielle Mikroskopiertechniken, sollten hier Abhilfe schaffen [61;62].

Weniger Material findet man dagegen zur Kombination zweier Punktionstechniken (Feinnadel und Grobnadel) um die Sensitivität zu erhöhen [9;14;15;24;26;27;58;71].

Die Unterschiede in der Sensitivität sind nach verschiedenen Untersuchungen nicht auf einen methodischen Fehler der sonographisch gestützten Feinnadelpunktion zurückzuführen, sondern liegen sowohl an unterschiedlichen technischen Voraussetzungen, als auch an der Größe der punktierten Läsionen [57;59;69].

Bei unseren Ergebnissen aus der retrospektiven Analyse sollte insbesondere die Sensitivität der Methode am Hause untersucht werden. Dabei war wesentlich, dass nur 2 erfahrene Untersucher die Punktionen vornahmen, um die Fehlerquote so gering wie möglich zu halten. Diese Ergebnisse stellten dann die Grundlage für die prospektive Untersuchung der Doppelpunktion dar.

Im Zeitraum von 1983 (als am Ruppiner Klinikum mit der Sonographie begonnen wurde) bis 1999 erlangte die sonographisch gestützte Nadelbiopsie zur Materialgewinnung zunehmend an Bedeutung. Insbesondere die gestiegenen Untersuchungszahlen verdeutlichen dies. Waren es 1984 ganze 4 Punktionen so wurden 1994 bereits 103 sonographisch gestützte Punktionen vorgenommen. Damit verbunden war einerseits ein Lerneffekt hinsichtlich der Punktionsmethode, die bekannterweise bei nachgewiesener Expertise wesentlich bessere Ergebnisse zeigt. Zum anderen zeigt sich auch ein verändertes Auswahlverhalten der Läsionen, die punktiert wurden. So lag die Prävalenz der Malignome für den Zeitraum der retrospektiven Betrachtung bei lediglich 51%, also die Hälfte aller punktierten Raumforderungen war gutartiger Genese. In der prospektiven Untersuchung lag die Prävalenz maligner Veränderungen schon bei 71,3%. Dies ist ohne Zweifel auch auf die bessere bildgebende Diagnostik insgesamt zurückzuführen.

Dies hat letztlich aber eine Auswirkung auf die Treffsicherheit (Accuracy) und somit auch auf die Voraussagewerte.

Mit 240 Punktionen sind Läsionen der **Leber** in der vorgelegten Analyse wie auch in anderen Arbeiten, die häufigsten punktierten Strukturen [13;38;53;63;69;95;116;130]. In der Literatur wird die Sensitivität der ultraschallgezielten Punktion der Leber mit relativ großen Schwankungsbreiten angegeben. Dabei liegen die Angaben zwischen 84% und 97,4% [13;15]. Einzelne Autoren scheinen bessere Ergebnisse mit der Feinnadelpunktion im Vergleich zur Nutzung einer Grobnadel zu erzielen [108], andere Autoren halten eine Artdiagnose des Tumors durch die Zytologie nur bedingt für möglich [125].

Tabelle 28 Sensitivität und Spezifität ausgewählter Autoren für die Feinnadelpunktion von Leberläsionen

Autor		Anzahl der Punktionen	Sens. (%)	Spez. (%)
Montali	1981	126	92	100
Schwerk et al	1981	60	88,2	88,9
Fornage	1984	146	94	100
Fornari	1985	148	91	100
Labadie	1985	288	91,7	100
Buscarini	1987	60	95	100
Sautereau	1987	97	83	96,7
Bret	1988	159	84	100
Roget	1989	28	93	100
Buscarini	1990	2091	Zyto 91% Histo 93,5 % Komb. 97,4%	100
Sbolli	1990	138	95,6	100
Holtkamp	1990	667	88	100
Lencioni	1992	207	93	100
Fatka B.	2003	345	99	89

Der Anteil der Malignomausschlüsse bzw. gutartigen Ergebnisse war im retrospektiven Patientengut relativ hoch. Bei 12,1% bzw. 29 Pat. ergaben sich histologisch unauffällige Be-

funde. 33,3 % aller Leberpunktierten zeigten sonographisch auffällige Befunde im Sinne umschriebener Läsionen (FNH, fokale Verfettungsdifferenz u.ä.) oder atypischen Zysten (13). Diese Verteilung von Punktionsergebnissen bei unselektiertem Patientengut der 80-90iger Jahre deckt sich annähernd mit anderen Autoren [87].

Für die Bewertung ist der Anteil an malignen Ergebnissen relevant, der bei 40,8 % (98 Patienten) aller Leberpunktionen lag.

Für die retrospektive Auswertung wurden unselektierte Fälle herangezogen. Dabei wurde in der Mehrzahl der Fälle histologisches Material mittels Grobnadelpunktion gewonnen. In einzelnen Fällen wurde nur ein zytologisches Ergebnis erzielt.

Mit einer Sensitivität für die Grobnadel von 90,8 % liegt das Ergebnis durchaus im Bereich der von anderen Autoren angegebenen Werte. Allerdings wurden von anderen Autoren auch deutlich bessere Ergebnisse mitgeteilt (vgl. Tabelle 28)

Tabelle 29 Leberpunktionsergebnisse retrospektiv

	GNP	Fein- und Grobnadel
Anzahl	224	95
Prävalenz	44%	58%
Richtig positiv	89 (40%)	53 (55%)
Richtig negativ	126 (56%)	40 (42%)
Falsch negativ	9 (4%)	2 (2%)

Bei den mit der Grobnadel erzielten Diagnosen wurden insgesamt 9 falsch negative Befunde erhoben. Im Vergleich zu allen 224 Punktionen, die bei der Grobnadelpunktion bewertet wurden, macht dies 4 % aus.

Betrachtet man die falsch negativen Befunde im Einzelnen so stellt sich folgendes Bild dar. 2 Tumoren wurden nicht erkannt, dabei lag die Größe der Läsionen mit 25 mm bzw. 28 mm deutlich unter dem Mittelwert von 36 mm. Die klinisch-sonographische Verdachtsdiagnose wurde in einem Fall als Metastase eines Nierenzellkarzinoms angegeben, im anderen Fall als Metastase eines unbekannten Primärtumors bzw. als primärer Lebertumor. In beiden Fällen gab es keine Schwierigkeiten in der Ortung des Tumors, der Patient war kooperativ und es konnte ausreichend Material gewonnen werden.

Erst durch eine zweite Punktion konnte die Diagnose eines HCC (Pat.9) gestellt werden. Die zweite Punktion erfolgte, da trotz negativer Histologie aus der Erstbiopsie der Verdacht auf einen malignen Tumor bei sonographischem Bild der vorbestehenden Leberzirrhose aufrecht erhalten wurde.

Bei Pat. Nr.8 ergab die Operation eines Nierentumors und gleichzeitige Gewebeentnahme aus der Leber die Diagnose einer Metastase des Nierentumors.

Insgesamt wurden durch die Grobnadelpunktionen 9 Tumore nicht diagnostiziert, davon wurden 4 Ergebnisse durch die Zytologie korrigiert. Anzumerken ist dabei, dass es sich hierbei ausschließlich um Metastasen handelte (vgl. Tabelle 34). Die Sonographie hatte primär den Metastasenverdacht bei z.T. bereits bekanntem Primärtumor postuliert.

In 3 Fällen falsch negativer Punktion konnte die Abschlussdiagnose nur aus dem Verlauf gestellt werden, ohne dass die histologische Sicherung der Metastasen noch Einfluss auf die Therapie hatte. Bei allen 3 Patienten ergaben sich keine kurativen Therapieansätze.

Die Zielstellung der Punktion bestand ursprünglich in der Dignitätsklärung und Prognosebeurteilung zwecks frühzeitiger Einleitung palliativer Therapiemaßnahmen [3].

Tabelle 30 Falsch negative Ergebnisse durch die Grobnadel

Nr.	Ergebnis der GNP	Referenz	Zyto	Abschlussdiagnose
1	tumorfrees Lebergewebe bei Pankreas Ca	Verlauf	RP	Metastase
2	unauffälliges Lebergewebe bei Colon Ca	Verlauf	RP	Metastase
3	unauffälliges Lebergewebe Colon Ca	Verlauf	RP	Metastase
4	Histo: o.B., Zyto:solides Ca	Verlauf	RP	Metastase
5	tumorfrei bei Karzinoid des Dünndarms	Verlauf	keine Zyto	Metastase
6	nicht getroffen/ Colon Ca	Verlauf	keine Zyto	Metastase
7	unauffälliges Lebergewebe bei Rectum Ca	Verlauf	keine Zyto	Metastase
8	Unauff. Lebergewebe	OP	FN	Metastase
9	Zirrhot. Umbau, keine Tumorgewebe	Verlauf	FN	HCC

In weiteren 6 Fällen lieferte die Feinnadel-Zytologie falsch negative Befunde, die simultan eingesetzte Grobnadel erbrachte jedoch das korrekte histologische Punktionsergebnis.

Tabelle 31 Falsch negative Ergebnisse durch Zytologie

Nr.	Ergebnis der GNP	Referenz	Zyto	Abschlussdiagnose
10	hochdiff. HCC	OP	FN	Primärtumor
11	Zirrhose mit hepatocell. Ca.	Verlauf	FN	Primärtumor
12	Zirrhose mit Vd.cholangiozell.Ca	Verlauf	FN	Primärtumor
13	Lebermeta. undiff.großzell.Ca.	Verlauf	FN	Metastase
14	gering diff. Adeno Ca	Verlauf	FN	Metastase
15	nichtschleimbildendes Adeno-Ca	Verlauf	FN	Metastase

In der Arbeit von BRET et al. wird darauf hingewiesen, dass es bei der Leberzirrhose sicherer sei, eine Referenzprobe aus dem sonographisch unauffälligen Bereich zu nehmen, so dass der Pathologe die Möglichkeit der Vergleichsbeurteilung erhält und auf diesem Wege zur korrekten Diagnose gelangt [13]. Zu ähnlichen Aussagen gelangt BORZIO, der eine Aspirationszytologie per Feinnadelpunktion sowohl aus dem suspekten Bereich wie aus einer unauffälligen Region propagiert [9].

LENCIONI et al. zeigten jedoch, dass zumindest für kleine Raumforderungen ein Unterschied in der Sensitivität bei Feinnadelpunktionen besteht. Dies trifft insbesondere für Läsionen kleiner 1 cm zu [35;69].

Die Größe der punktierten Läsionen weicht in den o.g. Fällen nur unwesentlich vom Mittelwert ab (36 - 42 mm) und ist nach unserem Dafürhalten nicht maßgeblich an dem falsch negativen histologischen Ergebnis beteiligt.

Bei den **Niere**raumforderungen lag die Prävalenz bei über 50 % als möglicher Ausdruck einer besseren Vorselektion, sichereren Vordiagnostik bzw. einer eingeschränkteren differentialsonographischen Palette. So ist die Darstellung von Nierentumoren oder suspekten

Veränderungen innerhalb des Parenchyms bekannterweise wesentlich besser möglich als z.B. innerhalb einer zirrhotisch umgewandelten Leber.

Tabelle 32 Sensitivität und Spezifität ausgewählter Autoren für die Feinnadelpunktion von Nierenläsionen

Niere	No. of US FNB	Sens. (%)	Spez. (%)
Droese 1984	17	70 %	100 %
Holtkamp 1990	21	90 %	100 %
Nicerforo 1993	57	80 %	100 %
Wernecke 1991	8	80% -83 %	100 %

In der jüngeren Literatur finden sich im Gegensatz zu Leberläsionen nur sehr wenig differenzierte Angaben zu Punktionen der Niere. Dies hängt mit dem deutlichen Wandel in der Indikationsstellung zusammen. Die Indikationen für eine Nierenpunktion wurde Ende der 90iger Jahren wesentlich stärker eingeschränkt, insbesondere die Punktion von Nierentumoren vor einer geplanten Operation wird nur noch selten gefordert. Nach heutiger Auffassung werden suspekte Nierenläsionen in der Regel operativ freigelegt. z.B. zeigte ULYS, dass bei Punktionen von präoperativ als Nierenadenom eingestuft Raumforderungen postoperativ in 25% der Fälle doch ein Nierenkarzinom gefunden wurde und aus diesem Grund die Punktion nicht als „final stage“ eingeordnet werden kann [113].

Eine Nierenpunktion erfolgt heute überwiegend im Rahmen der Diagnostik von diffusen Nierenparenchymerkrankungen wie z.B. der Glomerulonephritis bzw. in ausgesuchten Fällen der Dignitätsklärung (bei Vd. Zweitumor, bei Vd. Metastase, Lymphominfiltration oder Rezidivtumor bzw. atypischer Zyste) [22;60;69;81.] Auch diskrepante Ergebnisse der bildgebenden Verfahren bei bestehender Komorbidität können Gründe für eine Punktion bedeuten.

Von den 96 Nierenpunktionen wurden 13 Punktionen wegen zystischer Veränderungen durchgeführt. Zwei sich als sonographisch solide darstellende Strukturen wurden als Abszesse identifiziert. Dagegen ergaben 55 Punktionen eine maligne Diagnose (Sensitivität 96,4 %). Ein maßgeblicher Punkt für die histologische Beurteilung ist eine ausreichende Materialausbeute. Gleiches trifft für die Leberpunktion zu.

HOPPER et al. führte Untersuchungen mit verschiedenen Nadeltypen und -stärken durch, die zeigten, dass für eine sichere pathologische Beurteilung neben der Länge des Zylinders der Querschnitt entscheidend ist [60]. Diese Untersuchungen wurden jedoch mit Nadeln durchgeführt, die Kaliberstärken zwischen 14 und 18 Gauge (Vgl.Tabelle 2) hatten. Dabei wurden mit einer 18 G TruCut Nadel und einem BiopsyCut System noch immerhin 3 Glomeruli getroffen, so dass nach seinen Aussagen ab diesem Kaliber eine sichere histologische Zuordnung möglich wird.

Tabelle 33 falsch negative Ergebnisse der GNP bei Nierenpunktionen

Nr.	Ergebnis der GNP	Referenz	Zyto	Art
16	Blutgewebe, Fibrin	OP	RP	Primärtumor
17	unauff. Gewebe	OP	RP	Primärtumor

Die beiden falsch negativen Befunde in der Grobnadelbiopsie lagen mit einer Größe von 20 bzw. 32 mm unter dem Mittelwert der punktierten Läsionen. Da hier eine Sicherung der Diagnose mit der Feinnadel gelang, ist von einer guten Ortung bzw. einem „Treffer“ der Läsion auszugehen. Es gibt auch Überlegungen dazu, dass gerade die Grobnadel ein

Ausweichen des sehr elastischen Nierenparenchyms verursacht und dies bei der Feinnadel weniger der Fall ist [86].

Andere Autoren berichten darüber, dass erst mit Einführung eines Autovac-Systems eine akzeptable Ausbeute zur Diagnosestellung möglich wurde und dies auch nur bei Verwendung einer (mind.) 18 G TruCut Nadel [112].

Tabelle 34 falsch negative Ergebnisse bei Zytologie

Nr.	Ergebnis der GNP	Referenz	Zyto	Art
18	hochdiff. Adeno Ca	OP	FN	Primärtumor
19	Nierenzell Ca	OP	FN	Primärtumor
20	Ca.vom klarzell. Typ, G1	OP	FN	Primärtumor
21	Nierenzell-Ca, G2	OP	FN	Primärtumor
22	Nierenzell-Ca, Hypernephroides Ca	OP	FN	Primärtumor
23	Nierenzell- Ca	OP	FN	Primärtumor

Die zytologischen Ergebnisse zeigten schlechtere Ergebnisse in der Tumordiagnose der Raumforderungen. Die durchschnittliche Größe der punktierten Läsionen lag mit 34,7 mm nicht außerhalb des Gesamtmittelwertes. Bei den in Tabelle 24 aufgezeigten Fällen negativer Zytologie handelte es sich durchweg um Primärtumoren.

Mit einer Sensitivität für die Grobnadel von 96,4% liegen die Ergebnisse in dem allgemein publizierten Bereich.

Das **Pankreas** stellt seit den ersten Versuchen, durch die Punktion eine bessere Aussage zur Dignität der Veränderung zu erhalten, ein problematisches Organ dar. In der Literatur werden dazu unterschiedliche Angaben gemacht, die insbesondere bei sehr guten Ergebnissen aus heutiger Sicht nicht nachvollziehbar erscheinen.

Tabelle 35 Sensitivität und Spezifität ausgewählter Autoren für die ultraschallgezielte Punktion

Pankreas	No. of US FNB	Sens. (%)	Spez. (%)
Otto 1985	174	90,6	100
Hancke 1985	203	75	100
Gebel 1986	236	57-79	100
Fröhlich 1988	167	82	100
Tikkakoski 1992	187	85,4	100
Ekbert et al 1993	79	85,5	100
Binder et al. 1988	38	92,8	100

Hauptproblem in der Diagnostik scheint neben der im Allgemeinen kleinen Läsion, die die sonographische Ortung erschwert, die pathologische Unterscheidung eines hochdifferenzierten Karzinoms von einer chronischen Pankreatitis zu sein [21;65;90;129].

Tabelle 36 falsch negative Histologie und Zytologie bei Pankreasläsionen

Nr.	Ergebnis	Histo	Zyto	Referenz
1	unauff. Pankreasgewebe und chron.Pankreatitis	FN	FN	OP
2	kein Pankreasgewebe	FN	FN	Verlauf
3	chron. narbige Pankreatitis, kein Ca	FN	FN	Kontrollpkt.
4	chron. narbige Pankreatitis, nicht Malig	FN	FN	Sektion
5	chron.fibröse Pankreatitis	FN	FN	Verlauf

In unseren Ergebnissen zeigt sich auch, dass gerade in der Pankreasdiagnostik ein erhebliches Fehlerpotential liegt, das bisher nicht eliminiert werden konnte.

Bei 5 Punktionen (von 38 Punktionen) konnte der Pathologe die klinische und sonographische Verdachtsdiagnose nicht bestätigen; bei einer Punktion wurde kein Pankreasgewebe gewonnen, 4 dieser falsch negativen Befunde wurden als chronische Pankreatitis eingestuft. Es scheint weniger die zu geringe Materialausbeute oder die unsichere Ortung das Problem zu sein, als die unsichere pathologische Beurteilung.

Auch hier erfolgte bei 3 Punktionen mit negativer Histologie eine Diagnosesicherung durch die Zytologie.

Somit entzieht sich das sonographisch nur in wenigen Fällen unzugängliche Pankreas häufiger einer genauen Dignitätsdiagnostik durch die Punktion. Die sonographische Diagnose sollte sich auch mehr auf den Begriff einer „echoarmen Raumforderung“ beschränken als deren Dignitätscharakter einordnen zu wollen. Auch in unserem Patientengut lagen die Raumforderungen überwiegend im Kopfbereich so dass anhand von Nebenkriterien bzw. klinischen Gesichtspunkten die Verdachtsdiagnose gestellt wurde und meist durch den Verlauf bestätigt werden konnte. Insbesondere die Abgrenzung einer chronischen Pankreatitis ohne Verkalkungen von einem Malignom bereitet sowohl sonographisch als auch mikroskopisch Probleme [93;94].

In der Diagnostik unklarer Raumforderung des Pankreas soll die Feinnadelpunktion anderen Autoren zufolge wesentlich besser sein in der Zuordnung zur chronischen Pankreatitis (Sensitivität 100%), die Sensitivität der Tumordiagnose lag allerdings auch nur bei 79,5% [55]. Selbst intraoperativ gewonnene Schnellschnitte belegen nicht sicher den Tumor bzw. schließen diesen nicht aus. Innerhalb der chirurgischen Fachgesellschaften wird heute bei unklarem Tumor für eine Entfernung oder Teilentfernung des Organs plädiert, da lediglich die histologische Komplettaufarbeitung exakte Ergebnisse bringen kann. Die aktuellen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms werden diesem Problem gerecht und empfehlen die präoperative Punktion nur bei Inoperabilität bzw. bei angestrebter Palliation. Eine Ausnahme stellen dar eine Tumoranamnese mit Verdacht auf Pankreasmetastasierung und eine hohe Komorbidität.

Auch die zahlreichen Publikationen zur endosonographisch gezielten Punktion haben daran nichts geändert. Zwar ist diese Methode wohl erfolgreicher in der Materialausbeute und komplikationsärmer, jedoch ändert sich nichts an der prinzipiellen Aussage, dass nur durch die Operation ein definitiver Ausschluss eines Pankreaskarzinoms erfolgen kann und auch die einzige Möglichkeit der Heilung in der Operation zu sehen ist [62].

In die Bewertung der **Lymphknotenpunktion** gingen ausschließlich intraabdominell gelegene Lymphknoten ein, da alle oberflächlich gelegene Lymphknoten (zervikal, axillär, inguinal) an unserem Hause extirpiert werden, um bestauswertbares Material zur Verfügung zu haben. An anderen Einrichtungen wird die Feinnadelpunktion von z.B. zervikalen Lymphknoten nach eigenen Erfahrungen, auch als Freihandverfahren, als ausreichend erachtet.

Allgemein wird berichtet, dass die Punktionen von Lymphknoten unabhängig von der Lokalisation eine hohe Sensitivität bei der Diagnostik besitzt [1;4]. Hierbei handelt es sich im allgemeinen um Arbeiten die die Methode im Halsbereich im Rahmen von Systemerkrankungen oder von Kopf-Halstumoren untersuchten [5;7;10;82;83;88;96;111;114;115]. Insbesondere die Arbeit von SCHOENGEN et al., in der im Wesentlichen der Wert der Feinnadelzytologie bei vergrößerten Lymphknoten retrospektiv ausgewertet wurde, lässt sich anhand großer Fallzahlen die auch von uns erzielte hohe Sensitivität der Methode bestätigen [99]. In dieser Arbeit wurde mit einer 0,65 mm Aspirationsnadel überwiegend oberflächlich punktiert d.h. 85% der Punktionen erfolgten zervikal, axillär oder inguinal. Nur 15 % betrafen abdominelle Lymphome. Dabei wird in der Arbeit nicht auf die Sensitivität für die Punktion eben dieser abdominellen bzw. retroperitonealen Lymphknoten eingegangen. Wobei bei einer insgesamt sehr hohen Sensitivität auf eine ähnliche hohe Erfolgsrate zu schließen ist. Die guten Ergebnisse lassen sich in erste Linie darauf zurückführen, dass sich zytologisches Material abgesehen von fibrotischen Veränderungen sehr gut aus Lymphknoten aspirieren lässt.

In unserem Untersuchungsgut wurde nur in einem Fall mit der Zytologie eine Malignom übersehen und dies wohl aufgrund mangelhafter Materialausbeute bzw. zu hoher Blutbeimengungen, so dass eine sichere Aussage nicht möglich war. Bei einer durchschnittlichen Größe von 25 mm, einer meist paraaortalen Lage und somit nicht immer optimaler sonographischer Ortung ist dies ein ausgezeichnetes Ergebnis.

Tabelle 37 Verteilung der Lymphknotenmetastasen im Punktionsgut

Ergebnis	Anzahl
Colon Ca, Adenokarzinom,	4
Magen Ca,	1
Nieren Ca	1
Prostata Ca	2
Ovarialkarzinom	1
unbekannter Primärtumor, Plattenepithel Ca	1
Bronchialkarzinom	1
NHL/Mb Hodgkin	5

Die Metastasen wurden im Rahmen einer Tumorsuche punktiert, hier bestand klinisch der Tumorverdacht, anhand der Ergebnisse konnte der Tumor bis auf eine Ausnahme gesichert werden.

Nebennieren sind im vergrößerten Zustand sicher sonographisch darzustellen. Allein aus der Vergrößerung lässt sich jedoch keine sichere Aussage zur Dignität ableiten. So ist die Punktion, insbesondere bei bekannten Tumorerkrankungen indiziert, zumal auch bei bekanntem Tumorleiden Die Inzidenz benigner Adenome hoch ist [85].



Abbildung 11 NN-Metastase eines Bronchialkarzinoms

Es wurden 13 Nebennierenbefunde punktiert, davon konnten in 7 Fällen Adenome und in 6 Fällen eine Metastase eines Plattenepithelkarzinoms gefunden werden. Die Sensitivität der Methode betrug 92,3%, d.h. nur ein maligner Befund der sich in der Autopsie bestätigte, wurde nicht getroffen. Dabei lag die durchschnittliche Größe der Läsion bei 28 mm. Diese Ergebnisse wurden ausschließlich mit der Grobnadel erzielt. Dazu sind ähnliche Angaben in der Literatur zu finden [48;69;73].

Trotz geringer Zahl sind die Ergebnisse der **Milzpunktion** zu erwähnen, die bei 7 Punktationen immer einen richtig positiven Befund ergaben. Eine Sensitivitätsberechnung ist wegen der geringen Fallzahl sicher nicht zuverlässig. Jedoch ist die Punktion der Milz eine sichere und zuverlässige Methode zur Klärung eines isolierten Befalls bei Lymphomen oder bei diffusen Veränderungen [19;103].

Wir führten die Punktationen ausschließlich mit einer Feinnadel durch, der zytologische Befund zeigte jeweils eine Beteiligung im Rahmen einer Systemerkrankung (1 Mb.Hodgkin, 6 NHL). Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich bei allen punktierten Prozessen um diffuse bzw. feinnoduläre Infiltrationen handelte und die Diagnosestellung beim Mb.Hodgkin im Rahmen des Stagings erforderlich wurde. Die niedrig malignen Lymphome zeigten sich primär nur über die Milzinfiltration, heute ist bekannt, dass sich bestimmte Lymphomentitäten mit einem fast schon spezifischen Infiltrationsmuster darstellen und die Punktion nicht immer zwingend notwendig ist [18;19;20;41-45;54;67;80;104;132]. Primäre Lymphome der Milz sind äußerst selten, ebenso Metastasen, entzündliche oder traumatische Veränderungen lassen sich zumeist auf anderem Wege klären. Durch die Einführung der Kontrastmittelsonographie lassen sich Milzinfiltrate besser detektieren, eine Punktion ist dann nur in seltenen Fällen erforderlich [18;23;25;49].

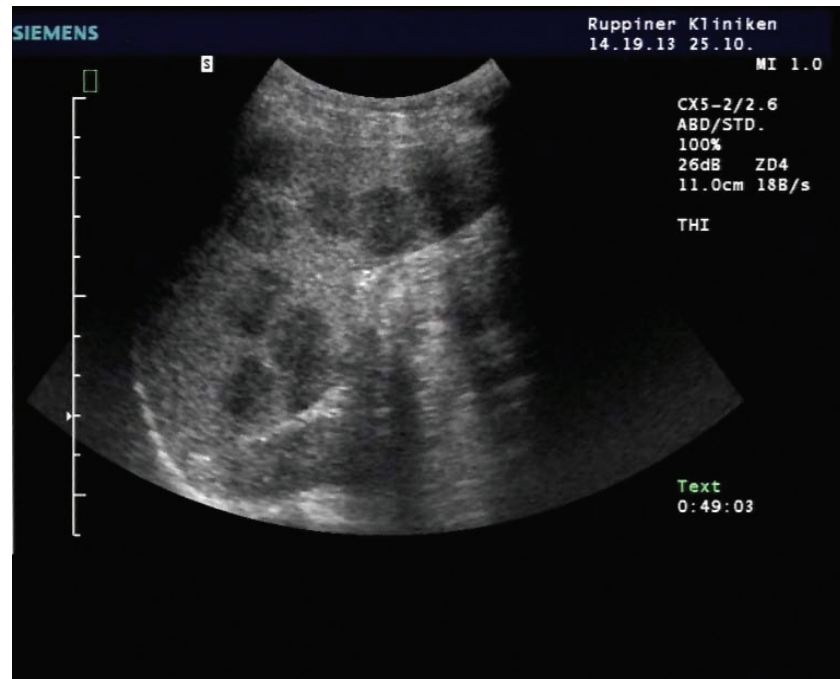


Abbildung 12 diffuse Milzinfiltrate beim hochmalignen NHL

5.2. Prospektive Ergebnisse

In der Zusammenfassung fällt zuallererst eine Steigerung der Sensitivität auf. Dies findet sich auch in der Literatur z.B. in Sammelstatistiken wieder.

Somit erscheint die Doppelpunktion tatsächlich die Methode der Wahl zur besseren Diagnostik maligner Raumforderung zu sein.

Tabelle 38 Sensitivität der Doppelpunktion prospektiv

Sensitivität (%)	GNP	FNP	FNP und GNP
Leber (55)	89,5	81,6	97,4
Niere (19)	75	83,3	91,7
Pankreas (14)	60	80	90
Lymphknoten (12)	100	90	100

Wenn man die prospektiven Ergebnisse betrachtet, so fällt schon bei den Leberpunktionen auf, dass der Anteil der malignen Diagnosen entschieden zugenommen hat (40,8% → 69,1%). Somit ist hier eine Änderung im Auswahlverhalten zu erkennen, mit zunehmender Weiterentwicklung der Bildgebung wird die zu punktierende Raumforderung besser als Malignom eingestuft. Neben der Überprüfung von Mitteilungen zu Steigerung der Ausbeute durch die Doppelpunktion war jedoch auch die Frage nach dem Tumortyp zu klären.

Tabelle 39 Vorteil einer Doppelpunktion

Autor	N	FNB	GNB	Kombination
Swobodnik `90	1213	83%	72%	k.A
Buscarini `90	2091	91%	93,5%	97,4%
Wernecke `91	180	87%	86%	94%
Tikkakoski `93	155	86%	86%	97%
Borzio `94	100	78%	81%	96%
Nürnberg `97	101	84,5%	84,5%	95,8%

Tabelle 40 Verteilung der Diagnose „Tumor“ bei Leberräumforderungen

Primärtumor	Anzahl
HCC	12
Cholangiocell Ca	8
gesamt	20

Lebermetastasen aus	
Niere	3
Darm	10
Melanom	1
Bronchial	3
Karzinoid	1
gesamt	18

Von den 53 **Leberpunktionen** konnten 36 mit einer abschließenden Diagnose hinsichtlich Metastase oder Primärtumor beendet werden.

Bei den gutartigen Diagnosen waren ebenfalls Veränderungen hinsichtlich der Abschlussdiagnose zu beobachten. Hier kam es zu einem prozentualen Anstieg der Diagnose „FNH“ gefolgt von „Zirrhose/ Knoten“.

Die Sensitivität für die Leberpunktion lag für die Grobnadel ähnlich der aus der retrospektiven Analyse (retrospektiv 90,8%, prospektiv 89,5%). Mit der Doppelpunktion erfolgt jetzt auch eine Beurteilung der Feinnadelpunktion, die vorher nur vereinzelt herangezogen wurde. Dabei lag die Sensitivität der Feinnadel mit 81,6% unter der Grobnadel. Hierfür scheint eine ungenügende Materialausbeute mit verantwortlich zu sein. Da für eine sichere Beurteilung der Pathologie mindestens sechs Periportalfelder benötigt und dabei noch drei zentrale Regionen enthalten sein sollten, scheint die Zytologie zumindest nicht geeignet, die Lebergrunderkrankung einzuordnen [6].

Tabelle 41 Falsch negative“ Befunde durch die GNP, korrigiert durch FNP

Nr.	GNP	Ergebnis GNP	FNP	Ergebnis FNP	Zyto	Ergebnis Zyto
1	FN	unauff. Lebergewebe	RP	Metastase eines Adeno Ca	RP	Adeno Ca
2	FN	entzündliches Lebergewebe	FN	verfettetes Lebergewebe	RP	unauff. Leberzellen
3	FN	fibrosiertes Lebergewebe	RP	HCC	RP	atyp. Zellen
4	FN	fibrosiertes Lebergewebe	RP	Vd hepatozellul. Ca	RP	Zellatypien

Im Fall Nr.2 wurde durch keine Methode die Diagnose des sich durch den Verlauf und eine Kontrollpunktion belegten hepatozellulären Karzinoms gesichert. Auch lag bei diesem Patienten keine Zirrhose vor, die Punktion erfolgte bei bestehendem Tumorverdacht und sonographisch jedoch nur inhomogen auffällig erscheinendem rechten Leberlappen. Eine Palliativoperation einer Metastase im Wirbelkanal ergab dann die Diagnose.

Die Patienten Nr. 3 und 4 zeigen Diagnosen die nur durch die Feinnadel gefunden wurden. Hier scheint sich trotz ausreichenden Materials zu beweisen, dass nicht nur die Menge an Material entscheidend ist, sondern auch Material aus der Umgebung als Referenzgewebe [9].



Abbildung 13: hepatozelluläres Karzinom

Im Vergleich zur Grobnadelpunktion lag der Anteil an falsch negativen Befunden durch die Feinnadelpunktion deutlich höher. In der Kombination der Methoden trat nur ein „falsch negatives“ Ergebnis auf. Bei einer Sensitivität von 97,4% ist der Vergleich der Kombination zur Feinnadelpunktion allein signifikant, zur Grobnadel allein jedoch nicht.

Tabelle 42 richtig positive Befunde durch GNP (Leber), falsch negativ in Feinnadel

Nr.	Ergebnis GNP	FNP-Histo	Ergebnis FNP	FNP-Zyto	Ergebnis Zyto
1	RP	RP	hochdifferenziertes HCC	FN	unauff. Leberzellen
2	RP	FN	Leberzirrhose,	FN	unauff. Leberzellen
3	RP	FN	tumorfrees Lebergewebe	FN	tumorfrees Leberzellen
4	RP	FN	nicht verwertbar	RP	entdiff. Ca
5	RP	FN	unauff. Lebergewebe,	FN	unauff. Zellen
6	RP	FN	unauff. Lebergewebe	FN	unauff. Zellen
7	RP	FN	Lebergewebe, Tumorfrees	FN	unauff. Leberzellen

Diese Verbesserung der Sensitivität scheint in erster Linie auf die mehrfache Punktion (hier 2x) zurückzuführen sein. [9;15;16;17;98]. Der Gewinn an Sensitivität ist aber offensichtlich ein höherer als dass er allein durch Anzahl der Punktionen zu erklären wäre. Offen-

sichtlich kommt es zu einer Summation der Vorteile der Punktionsverfahren, die in einer größeren Materialausbeute und sicheren Histologie für die GNP bestehen. Bei der FNP erreicht man ein größeres Tumoreal durch „fächerförmige“ Punktion und „Stochern“ in Tumor und Randgebiet.

Ein anderer Gesichtspunkt, der in der Arbeit von AUSTIN Berücksichtigung fand, ist die Anwesenheit eines Zytologen bei der Punktion [2]. Diese Möglichkeit hatten wir in der vorliegenden Studie nicht und sie ist extrauniversitär selten zu gewährleisten. Lediglich bei hämatologischen Fragestellungen liegt die notwendige Expertise gelegentlich in einer Hand, was sicher von Vorteil ist.

WEISS geht in seiner Arbeit von einer Fehlerrate von 4/100 Fällen aus, die sich selbst bei Beachtung und Ausmerzungen aller Fehlermöglichkeiten einer Diagnostik entziehen und keine 100-prozentige Methode zulassen [125].

Die **Nierenpunktion** zeigte bei den prospektiven Untersuchungen ähnliche Ergebnisse. Bei 63,2% malignen Diagnosen wurde mit der Grobnadel eine Sensitivität von nur 75% erzielt, das ist unter Berücksichtigung der retrospektiven Daten Vorergebnisse deutlich schlechter als zu erwarten war. Bei der geringen Fallzahl von 19 Punktionen wird dies jedoch verständlich. Insgesamt wurde dabei nur ein Tumor in beiden Methoden übersehen. Hierbei handelte es sich um ein Nierenzellkarzinom, das im sonographischen Bild auf beiden Seiten multilokuläre knollige Raumforderungen bot, die anfangs für Lymphominfiltrate gehalten wurden. Hier erfolgte nach dem ersten negativen Ergebnis eine zweite Punktion auf der Gegenseite, die den Tumor ebenfalls nicht sichern konnte. Erst die Operation mit Nephrektomie beiderseits ergab das seltene multilokuläre beidseitige Nierenzellkarzinom. Die beiden anderen „falsch negativen“ Ergebnisse (Nr. 2 und 3) lagen mit ihrer Größe im Bereich des Durchschnitts und konnten aber durch die Feinnadelpunktion gesichert werden. Die histologische Diagnose „unauffälliges Nierengewebe“ lässt darauf schließen, dass hier kein repräsentatives Material gewonnen wurde.



Abbildung 14 Nierentumor

Tabelle 43 falsch negative Befunde bei Nierenläsionen

Nr.	GNP	Ergebnis GNP	FNP-Histo	Ergebnis FNP	FNP-Zyto	Ergebnis
1	FN	unauff. Nierengewebe	FN	unauff. Nierengewebe	FN	unauff, Nierenzellen
2	FN	Nierenrinde	RP	Nierenzell Ca	RP	Nierenzell Ca
3	FN	unauff. Nierengewebe	RP	Nierenzell Ca	RP	Anteile eines Nierenzell Ca
4	RP	Nierenzell Ca	FN	TM freies Fettgewebe, Niere nicht getroffen	FN	Fettgewebszellen

Im Fall Nr. 4 war die bei positiver GNP-Histologie trotz einer Tumorgöße von 60 mm die FNP sowohl zytologisch wie histologisch negativ. Ein Verfehlen des Prozess erscheint unwahrscheinlich. Schwierige Ortungsbedingungen (Adipositas) lagen nicht vor. Wahrscheinlich ist eher eine zu tangential Führung der Nadel im Tumorrandbereich.

Die Untersuchungen der prospektiven **Pankreaspunktionen** lieferten bessere Ergebnisse als die retrospektive der Vorjahre. Durch die 12 Punktionen wurde nur ein Tumor nicht diagnostiziert, die Kombination der Methoden erzielte eine Sensitivität von 90%. Bei der Einzelfallbetrachtung stellt sich erneut das Problem der chronischen Pankreatitis, die bei insgesamt 3 Patienten den Tumor verschleierte und in der GNP nicht zeigt. 2 Der Fälle hatten jedoch ein positives FNP-Ergebnis.

Nach Untersuchungen von DELMASCHIO et al. liegt die Sensitivität für die CT gestützte Punktion höher im Vergleich zum Ultraschall.

Bei guter Darstellbarkeit der Raumforderung wurde die Kombination von Ultraschall und CA 19-9 als hilfreich in der Differentialdiagnose der chronischen Pankreatitis zu sehen[30].

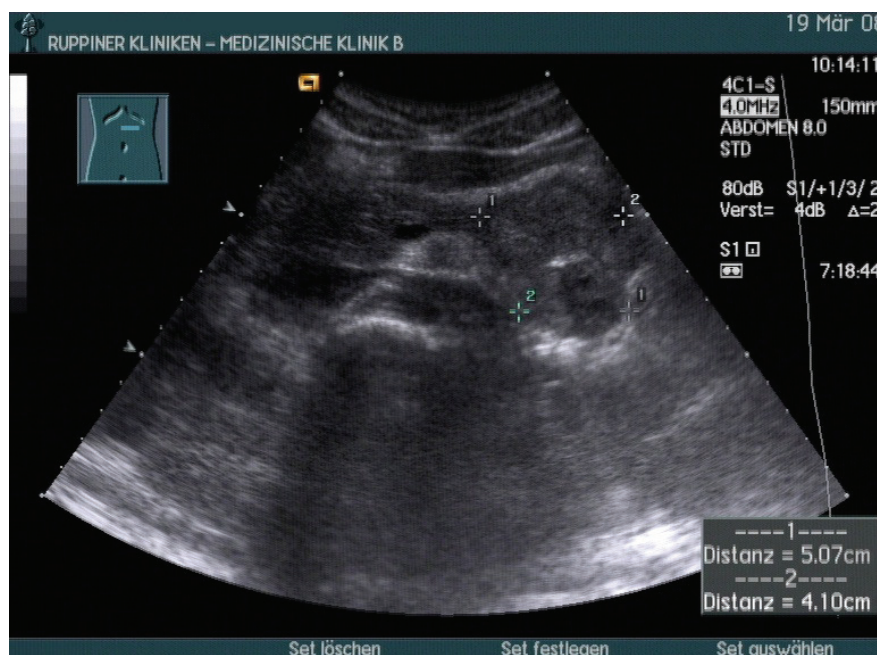


Abbildung 15 Pankreasschwanztumor

JENNINGS et al zeigten, dass auch die Verwendung einer Grobnadel (allein) keine Verbesserung in der Diagnostik erbrachte [64].

Tabelle 44 falsch negative Ergebnisse bei Pankreasprozessen

Nr.	GNP	Ergebnis GNP	FNP-Histo	Ergebnis FNP	FNP-Zyto	Ergebnis Zyto
1	FN	unauff	RP	Metastase eines Adeno Ca	RP	atyp. Tm Zellnester
2	FN	chron. Pankreatitis	FN	chron. Pankratitis	FN	chron. Pankreatitis
3	FN	Narbgewebe	RP	Adeno Ca des Pankreas	RP	Tumorzellen
4	FN	chron.narbige Pankreatitis	RP	keine Tm Zellen Trotzdem positiv wg.Zyto	RP	Adeno Ca des Pankreas
5	RP	Zystadeno Ca	FN	entzündl. Pankreasgewebe	FN	unauff Zellen

Die **Lymphknotenpunktionen** zeigten im Vergleich zur retrospektiven Betrachtung keine Veränderung, hier wurde bis auf ein „falsch negatives“ Ergebnis durch die Feinnadelpunktion jeder maligne Prozess richtig erkannt werden. Auch bei diesen Untersuchungen handelte es sich ausschließlich um abdominelle Lymphknoten, zervikale Lymphknoten sind nicht punktiert worden.

Der Befund eines Morbus Hodgkin (noduläre Sklerose) ließ sich nur in der Grobnadelpunktion belegen, die Feinnadel ergab nur Blutbestandteile.

In der Analyse einer möglichen Fehlerquelle zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung kein Einfluss der Größe einer Läsion auf die Treffsicherheit gibt, was in anderen Arbeiten beschrieben wurde [69]. Dazu muss einschränkend gesagt werden, dass die untere Grenze der Läsionsgröße in unseren Untersuchungen relativ hoch war.

Tabelle 45 minimale Läsionsgröße

Organ	minimale Größe in mm
Leber	10
Lymphknoten	10
Milz	30
Niere	20
NN	20
Pankreas	15

In unseren Untersuchungen konnten für die Doppelpunktionen insgesamt 27,4 % der Patienten einer kausalen Therapie (OP, Chemotherapie, Radiatio) mit kurativem Ansatz zugeführt werden, bei 35 % der Patienten wurde auf Grund des Ergebnisses auf weitere eingreifende Maßnahmen verzichtet. Bei den restlichen 37,6% wurde eine palliative Therapie (Stentimplantation, palliative Chemotherapie) favorisiert.

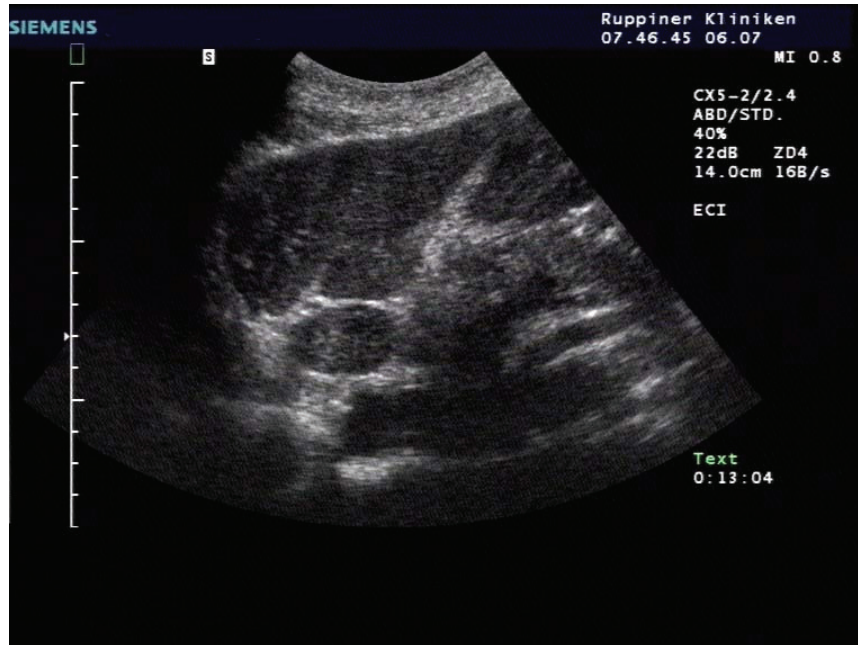


Abbildung 16 abdominelle Lymphknoten bei Magenkarzinom

5.3. Methodendiskussion

Die Biopsie als diagnostisches Verfahren ist schon relativ alt und wurde in den 30 iger Jahren erfolgreich durchgeführt, galt dann jedoch lange Zeit als besonders gefährlich [100;112]. Die Gefährdung insbesondere durch Blutungen oder Infektionen sind durch die heute verwendeten Nadeln jedoch wesentlich minimiert worden.

Die ultraschallgezielte Punktion hat wesentliche Vorteile gegenüber anderen Methoden, aber auch Nachteile [126].

Die weite Verbreitung der Sonographie gewährleistet eine breite Verfügbarkeit. Dadurch kann auch in kleineren Einrichtungen diese Methode etabliert werden.

Der geringe Zeitaufwand, die niedrigen Kosten und fehlende Strahlenbelastung sprechen ebenfalls für dieses Verfahren. Außerdem ermöglicht die Darstellung der Nadel und der Läsion eine permanente Kontrolle des Punktionsablaufs.

Auf die außerordentlich niedrige Komplikationsrate wird im folgenden Kapitel näher eingegangen.

Nachteilig wirken sich dagegen die Untersucherabhängigkeit auf das Ergebnis aus. Adipositas oder Darmgasüberlagerungen erschweren die Ortung. Zu geringe Impedanzunterschiede z.B. innerhalb einer zirrhotischen Leber lassen die Abgrenzung schwierig werden.

Vorteile der Feinnadelpunktion sind die geringe Traumatisierung und die fächerförmige Punktionsmöglichkeit um falsch negative Befunde zu reduzieren. Somit wird eine größere Fläche punktiert, dagegen ist die Materialausbeute pro Stich gering.

Die fächerförmige Vorschubbewegung wurde jedoch bei zunehmender Tiefe weniger möglich, hier musste dann die Nadel erneut zurückgezogen und eine neue Stichrichtung gewählt werden. Die wesentlich biegsamere Feinnadel war trotzdem in vertikaler Richtung sehr gut führbar, dagegen bereitete die Punktion abweichend von der vertikalen Achse deutlich mehr Probleme bei der sicheren Nadelführung.

Für die Grobnadel spricht die höhere Materialausbeute, die die Untersuchung von Zellverbänden ermöglicht. Somit sind auch ein Tumorgrading und eine Artdiagnose möglich.

6. Komplikationen

In unseren Untersuchungen wurden keine schwerwiegenden Komplikationen beobachtet. Einzig bei Punktionen des Pankreas traten in einem Fall nach der Punktion (Ergebnis: chron. Pankreatitis, „richtig positiv“) Oberbauchschmerzen auf, die jedoch nach Analgetika sistierten. Die sonst beschriebenen Probleme wie direkte Komplikationen (Blutung, Sepsis, etc), Tumorzellausschwemmung und Tumorzellverschleppung sind auch in der Literatur in so geringer Zahl angeführt, dass sie bei unseren Fallzahlen statistisch gesehen nicht zu erwarten waren. Die Nachbeobachtung der punktierten Patienten belief sich auf mindestens ein Jahr. Insbesondere eine Stichkanalmetastasierung wurde nicht beobachtet. Nach Literaturangaben kann diese mit einem Zeitintervall von 1 Woche bis zu 10 Monaten auftreten. Die Häufigkeit des Auftretens schwankt zwischen 0,003% und 0,009% [34;124]. Dabei beeinflusste das Auftreten dieser Stichkanalmetastasen in keinem Fall das Überleben der Patienten.

Eine neuere Arbeit berichtet aber von einer höheren Inzidenz von Stichkanalmetastasen nach sonographisch gestützter perkutaner Punktion hepatozellulärer und Pankreaskazinom [66].

Tabelle 46 Komplikationen der Feinnadelpunktion – Ergebnisse der DEGUM Umfrage I ('88) und II ('95)

	1988	1995
Punktionen	60949	95070
Komplikationen	337 (0,55%)	765 (0,81%)
Todesfälle	5 (0,0075%)	1 (0,0011%)
Metastasen im Stichkanal	2 (0,003%)	6 (0,0063%)

Vorschläge zum Ventilverschluss der Nadel wurden verworfen, da kaum eine Streuung beobachtet wurde [101]. Abgesehen davon gibt es schon eine frühzeitige hämatogene Metastasierung mit spontanen Tumorembolien in Niere und Lunge, ohne dass vorher eine Metastasierung diagnostiziert war. Der Metastasierungsgrad scheint aber auch von der Tumorgroße abzuhängen [40].

Tabelle 47 Feinnadelpunktion, Todesfälle und Stichkanalmetastasen [123]

Autor	Erfasste FNP		Todesfälle	%	Stichkanalmetastasen	
	Jahr	Anzahl			Anzahl	%
Smith	1986	63.108	4	0,006	3	0,005
Weiss et al.	1988	66.397	5	0,0075	2	0,003
Forniari et al.	1989	10.766	2	0,018	1	0,009
Smith	1991	16.381	5	0,31	1	0,006
Weiss et.al	1996	95.070	1	0,0011	6	0,0063

Andere Autoren berichten vom Auftreten von Tumorzellen in der Lavageflüssigkeit nach Pankreaspunktion, gleichzeitig wurde dadurch das Überleben von 11 auf 5 Monate verkürzt. Dabei blieb die Tumorgroße, die über 5 cm betrug (somit fortgeschrittenes Tumorstadium), unberücksichtigt [121]. Bei der Punktion von Lebermetastasen eines Pankreaskarzinoms änderte sich jedoch nichts am Krankheitsverlauf [28;29].

Insbesondere Blutungskomplikationen werden nach Verwendung von Nadelkaliber über 1 mm häufiger beobachtet als mit Feinnadeln und dies auch überwiegend bei Lebertumoren. Doch stellt die Blutung nach einer Punktion immer noch die häufigste schwere Komplikation dar [34;123;124].

In der Literatur zählen schwere Komplikationen zu den Raritäten und sind teilweise nur als case report publiziert [8;32;38;53;70;74;91;97;100;105;109;110;117;120].

Die Methode gilt als mit wenigen Komplikationen behaftet.

7. Zusammenfassung

Die sonographisch gestützte Feinnadelpunktion ist eine etablierte Methode in der onkologischen Diagnostik. Sie stellt ein risikoarmes Verfahren zur Gewinnung von zytologischem bzw. histologischem Material dar. Damit leistet sie einen wichtigen Beitrag zur Therapieentscheidung in der modernen Onkologie.

Die Sensitivität der sonographisch gestützten Punktion wurde anhand einer retrospektiven Analyse bei 487 Patienten eines Versorgungskrankenhauses untersucht und mit Angaben der Literatur verglichen. Dabei wurde auf die Ergebnisse an den Organen Leber (n=240), Pankreas (n= 66), Niere und Lymphknoten gesondert eingegangen.

Insgesamt wurde eine Sensitivität von 93,9%, bei einer Spezifität von 100% und einer Treffsicherheit von 96,4%. Im Einzelnen wurden folgende Sensitivitäten ermittelt: Leber - 90,8 %, Niere – 96,4 %, Pankreas – 68 %, Lymphknoten – 100 %. Bei gleichzeitigem Gewinn von zytologischem und histologischem Material lag die Sensitivität deutlich höher: Leber – 96,4 %, Niere – 100 %, Pankreas – 72,2 %. Diese Ergebnisse sind mit denen der Literatur vergleichbar. Auch die deutlich niedrigere Sensitivität und Treffsicherheit beim Pankreas (68 % bzw. 84,9 %) wird beschrieben.

Mit einer prospektiven Untersuchung an 113 Patienten die kombiniert mit Fein- und Grobnadel punktiert wurden, sollte gezeigt werden, ob die kombinierte Verwendung zweier Nadeltypen bzw. Punktionsprinzipien eine höhere Ausbeute bei gleich bleibend niedrigem Risiko sichert. Bei 100 dieser Patienten wurde mit beiden Verfahren auswertbares Material gewonnen (89,9 %). Die Sensitivität lag im gesamten Patientengut für die Grobnadelpunktion (Histologie) bei 84,5 % und für die Feinnadelpunktion (Zytologie) ebenfalls bei 84,5%. In der Kombination der Verfahren wurde aber eine Sensitivität von 95,8 % ermittelt (accuracy 97 %). Im Einzelnen lagen die Sensitivitäten der Doppelpunktion bei 97,4 % für die Leber (n=55), 91,7 % für die Niere (n=19), 90 % für Pankreas (n=14) und 100 % für die Lymphknotenpunktion (n=12). Es konnte gezeigt werden, dass keine der Methoden einen eindeutigen Vorteil für sich verbuchen konnte, nur die Doppelpunktion führte zu einem signifikanten Anstieg der Sensitivität.

Dies galt auch für die Punktion von Pankreasraumforderungen. Die Sensitivität konnte durch die Kombination (prospektive Untersuchung) im Vergleich zu den retrospektiven Untersuchungen von 68% auf 90% erhöht werden (ohne Signifikanznachweis bei zu kleinen Fallzahlen).

Schwere Komplikationen mit Notwendigkeit zur operativen Vorgehen wurden in der prospektiven Untersuchung nicht beobachtet. Konservativ zu beherrschende Schmerzsituationen wurden bei 3 % der Patienten beobachtet. Eine höhere Komplikationsrate durch Nutzung der kaliberstärkeren Nadel wurde nicht beobachtet.

Die us-FNP erwies sich als effizientes diagnostisches Verfahren zur Gewinnung von histologischem und zytologischem Material. Die sonographische Ortung zeigt wegen der ubiquitären Verbreitung und leichten Handhabung deutliche Vorteile zu radiologischen Ortungsverfahren insbesondere in der Hand des Klinikers.

Die Doppelpunktion steigert die Materialausbeute und wird schlussfolgernd im klinischen Alltag insbesondere bei primären Fehlpunktionen bzw. negativer Materialausbeute in der Primärpunktion empfohlen.

Thesen zur Dissertation

Thema: Retrospektive Analyse der diagnostischen ultraschallgestützten Feinnadelpunktion eines onkologischen Patientengutes in einem Versorgungskrankenhaus und prospektive Bewertung der Doppelpunktion

1. Die sonographisch gestützte Punktion ist ein valides diagnostisches Instrument im Rahmen der Dignitätsbestimmung von Raumforderungen. In der Hand des geübten Untersuchers sind nachprüfbare Ergebnisse zu erzielen.
2. Durch die Punktion mit einer Grobnadel lassen sich Tumoren mit einer Sensitivität von bis zu 90% beurteilen. Dabei sind Schwankungen zwischen den einzelnen Organgruppen erkennbar.
3. Das Pankreas stellt eine eigenständige Besonderheit hinsichtlich der Differenzierung zwischen einer chronischen Pankreatitis und einem hochdifferenzierten Adenokarzinom dar. Die Sensitivität der ultraschallgestützten Punktion ist unzureichend.
4. Die Tumorgroße hat in bestimmten Grenzen keinen Einfluss auf die Treffsicherheit. Die Materialausbeute scheint unabhängig vom Nadeltyp zu sein.
5. Die Doppelpunktion erbringt eine höhere Sensitivität, auch die Diagnostik maligner Pankreasraumforderungen lässt sich somit auf ein akzeptables Maß verbessern.
6. Bei ausreichend großen Fallzahlen lässt sich der Anstieg der Sensitivität statistisch signifikant zwischen der Einzelmethode und der Kombination belegen.
7. Die Doppelpunktion führt zu keinem wesentlichen Mehrbedarf an Zeit und zu keiner zusätzlichen Beeinträchtigung des Patienten. Es wird kein Anstieg an Komplikationen beobachtet.
8. Nur wenn eine therapeutische Relevanz hinter der Punktion steht, ist diese Methode sinnvoll, wird eine Operation ohnehin angestrebt, sollte bei problematischen Situationen (Zugangsweg, Patient, Blutungsneigung) die Punktion unterbleiben.

Literaturverzeichnis

1. al Mofleh IA: Ultrasound-guided fine needle aspiration of retroperitoneal, abdominal and pelvic lymph nodes. Diagnostic reliability. *Acta Cytol.* 1992; 36: 413-415.
2. Austin JHM, Cohen MB: Value of Having a Cytopathologist Present During Percutaneous Fine-Needle Aspiration Biopsy of Lung: Report of 55 Cancer Patients and Metaanalysis of the Literature. *AJR.Am.J.Roentgenol.* 1993; 160: 175-177.
3. Adler G, Seufferlei, Bischoff SC: Carcinoma of the pancreas: summary of guidelines 2007, issued jointly by 15 German specialist medical societies. *Dtsch.Med. Wochenschr.* 2007; 132(33): 1696-1700.
4. Baatenburg de Jong RJ, Knecht P, Verwoerd CD: Assessment of cervical metastatic disease. *ORL J.Otorhinolaryngol.Relat.Spec.* 1993; 55: 273-280.
5. Bakkevold KE, Arnesjo B, Kambestad B: Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. *Norwegian Pancreatic Cancer Trial.* 1992;
6. Bilger R, Otto RCh: Ultraschallgeleitete Eingriffe für Diagnose und Therapie. *Klinische abdominale Ultraschalldiagnostik* 1989; 531-546.
7. Boland GW, Lee MJ, Mueller PR, Mayo Smith W, Dawson SL, Simeone JF: Efficacy of sonographically guided biopsy of thyroid masses and cervical lymph nodes. *AJR.Am.J.Roentgenol.* 1993; 161: 1053-1056.
8. Bordas JM, Bru C, Bruguera M: Hypotension and Bradycardia after Liver Biopsy. *Lancet* 1974;
9. Borzio M, Borzio F, Macchi R, et al: The evaluation of fine-needle procedures for the diagnosis of focal liver lesions in cirrhosis. *J.Hepatol.* 1994;
10. Boudjerra N, Hamladji R, Abdennebi A, Colonna P: Value and limits of fine needle aspiration biopsy in Hodgkin disease. Usefulness in developing countries. *Bull.Cancer Paris.* 1993;
11. Bozkurt T, Butsch B, Langer M, Lux G: Stellenwert der sonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion am therapeutischen Vorgehen bei benignen und malignen Befunden. *Ultraschall in Klinik und Praxis* 1992; 7: 285-288.
12. Bozkurt T, Butsch B, Lederer PC, Lux G: Welche Konsequenzen ergeben sich nach einer Fnp bei benignen und malignen Erkrankungen ? *Ultraschall in Klinik und Praxis* 1990; 5: 178
13. Bret P, Labadie M, Bretagnolle M: Hepatocellular carcinoma: Diagnosis by percutaneous fine needle biopsy. *Gastrointest.Radiologie* 1988; 13: 253-255.
14. Brown KT, Fulbright RK, Avitabile AM, Bashist B: Cytologic Analysis in Fine-Needle Aspiration Biopsy: Smears vs Cell Blocks. *AJR.Am.J.Roentgenol.* 1993; 161: 629-631.
15. Buscarini L, Fornari F, Bolondi L, et al: Ultrasound guided fine needle biopsy of focal liver lesions: techniques, diagnostic accuracy and complications. A retrospective study on 2091 biopsies. *J.Hepatol.* 1990; 11: 344-348.
16. Caturelli E, Ghittoni G, Roselli P, De Paolo M, Anti M: Fine needle biopsy of focal liver lesions: The hepatologist's point of view, *Liver Transpl.* 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S26-9. Review.
17. Caselitz M, Masche N, Flemming P, Stern C, Gebel M, Bleck JS: Increasing sensitivity of morphological diagnosis in hepatocellular carcinoma (HCC) by combination of cytological and fine-needle histological examination after ultrasound guided fine needle biopsy. *Z Gastroenterol.* 2003 Jun;41(6):559-64.

18. Cavanna L, Artioli F, Vallisa D, et al: Primary lymphoma of the spleen. Report of a case with diagnosis by fine-needle guided biopsy. *Haematologica* 1995; 80: 241-243.
19. Cavanna L, Civardi G, Fornari F, et al: Ultrasonically guided percutaneous splenic tissue core biopsy in patients with malignant lymphomas. *Cancer* 1992; 69: 2932-2936.
20. Chaffin MK, Schmitz DG, Brumbaugh GW, Hall DG: Ultrasonographic characteristics of splenic and hepatic lymphosarcoma in three horses. *J.Am.Vet.Med.Assoc.* 1992; 201: 743-747.
21. Chang KJ, Albers CG, Erickson RA, Butler JA, Wuerker RB, Lin F: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic carcinoma. *Am.J.Gastroenterol.* 1994; 89: 263-266.
22. Chow LT, Chan SK, Chow WH: Fine needle aspiration cytodiagnosis of leiomyosarcoma of the renal pelvis. A case report with immunohistochemical study. *Acta Cytol.* 1994; 38: 759-763.
23. Civardi G, Vallisa D, Berte R: Ultrasound-guided fine needle biopsy of the spleen; high clinical efficacy and low risk in a multicenter Italian study. *Am J Haem.* 2001; 67(2):93-99.
24. Cullmann HJ: [Current value of transrectal fine needle biopsy. High predictive value in the diagnosis of prostate carcinoma, minimal discomfort to the patient]. *Fortschr.Med.* 1991; 109: 518-520.
25. Dalal BI, Greenberg H, Quinonez GE, Gough JC: Inflammatory pseudotumor of the spleen. Morphological, radiological, immunophenotypic, and ultrastructural features. *Arch.Pathol.Lab.Med.* 1991; 115: 1062-1064.
26. Das DK, Pant CS: Fine needle aspiration cytologic diagnosis of gastrointestinal tract lesions. A study of 78 cases. *Acta Cytol.* 1994; 38: 723-729.
27. Das KM, Kochhar R, Gupta NM, Rajwanshi A, Suri S: Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of carcinoma involving the intra-abdominal oesophagus. *Clin.Radiol.* 1992; 45: 185-186.
28. de Sio I, Castellano L, Calandra M: Subcutaneous needle-tract seeding after fine needle aspiration biopsy of pancreatic liver lesions. *Eur J Ultrasound.* 2002, 15(1-2):65-8
29. de Pauw FF, Francque SM, Bogers JP: Fine needle trucut biopsy in focal liver lesions: a reliable and safe methode in identifying the malignant nature of the leasion. *Acta Gastroenterol Belg.* 2007; 1: 1-5.
30. DelMaschio A, Vanzulli A, Sironi S, Castrucci M: Pancreatic Cancer versus Chronic Pancreatitis: Diagnosis with CA 19-9 Assessment., US., CT, and CT-guided Fine-Needle Biopsy. *Radiology* 1991; 178: 95-99.
31. Du SD, Chang TC, Chen YL, Hsiao YL, Kuo SH: Ultrasonography and needle aspiration cytology in the diagnosis and management of parathyroid lesions. *J.Formos.Med.Assoc.* 1994; 93: 153-159.
32. Edoute Y, Tibon-Fisher O, Haim SB, Malberger E: Ultrasonically Guided Fine-Needle Aspiration of Liver Lesions. *Am.J.Gastroenterol.* 1992; 87: 1138-1141.
33. Engelstein D, Mukamel E, Cytron S, Konichezky M, Slutzki S, Servadio C: A comparison between digitally-guided fine needle aspiration and ultrasound-guided transperineal core needle biopsy of the prostate for the detection of prostate cancer. *Br.J.Urol.* 1994; 74: 210-213.
34. Fornari F, Civardi G, Cavanna L, et al: Complications of Ultrasonically guided fine needle abdominal biopsy. *Scand.J.Gastroenterol.* 1989; 24: 949-955.
35. Fornari F, Filice C, Rapaccini GL, et al: Small (< or = 3 cm) hepatic lesions. Results of sonographically guided fine-needle biopsy in 385 patients. *Dig.Dis.Sci.* 1994;

36. Franseen CC: Aspiration biopsy with a description of a new type of needle. *N.Eng.J.Med.* 1941; 224: 1054
37. Franzén S, Giertz G, Zajicek J: Cytological diagnosis of prostatic tumors by transrectal aspiration biopsy. A preliminary report. *Br.J.Uro.* 1960; 32: 193-196.
38. Frider B, Rebora N, Bistoletti R, Ocampo C, Sookoian S, Oria A: The diagnostic efficacy of ultrasonography-guided puncture cytology in hepatic masses. *G.E.N.* 1992; 46: 218-222.
39. Frieling T, Bach D, Lübke H, Strohmeyer G, Erckenbrecht JF, Wienbeck M: Nutzen und Risiken ultraschallgeführter perkutaner Punktionen. *Ultraschalldiagnostik -Dreiländertreffen* 1986; 559-569.
40. Fröhlich,E.; Wehrmann,K.; Seeliger,H.; Vierling,P.; Frühmorgen,P.: Ultraschallgezielte Feinnadelzytologie und Feinnadelhistologie bei umschriebenen Pankreasprozessen. *Leber Magen Darm* 1988 5; 236-244
41. Goerg C, Schwerk W, Goerg K: Splenic lesions: sonographic patterns, follow-up, differential diagnosis. *Eur.J.Radiol.* 1991; 13: 59-66.
42. Goerg C, Schwerk WB, Goerg K: Splenic lesions: sonographic patterns, follow-up, differential diagnosis. *.Eur.J.Radiol.* 1991; 13: 59-66.
43. Goerg C, Weide R, Schwerk WB: Ultrasound assessment of extranodal abdominal lymphoma involvement: an overview. *.Bildgebung.* 1995a; 62: 102-108.
44. Goerg C, Weide R, Schwerk WB: Ultrasound involvement of the spleen in non-Hodgkin's lymphomas. *.Ultraschall.Med.* 1995b; 16: 104-108.
45. Goerg C, Weide R, Schwerk WB, Koppler H, Havemann K: Ultrasound evaluation of hepatic and splenic microabscesses in the immunocompromised patient: sonographic patterns, differential diagnosis, and follow-up. *.J.Clin.Ultrasound.* 1994; 22: 525-529.
46. Goldberg B, Gramiak R, Freimanis AK: Early History of Diagnostic Ultrasound: The Role of American Radiologists. *AJR.Am.J.Roentgenol.* 1993; 160: 189-194.
47. Goldberg B, Pollack HH: Ultrasonic aspiration transducer. *Radiology* 1972; 102: 187-189.
48. Gorg C, Schwerk W, Bittinger A, Ever B, Gorg K: Sonographically guided fine-needle puncture of adrenal Tumors. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 1992; 117: 448-454.
49. Gorg, C. "The forgotten organ: Contrast enhanced sonography of the spleen." *Eur.J.Radiol.* (2007).
50. Greig, E.D., Note on the lymphatic glands in sleeping sickness. *Lancet I* 1904;1570
51. Greiner L: Diagnostische und therapeutische Punktionssonographie in der Gastroenterologie. Thieme Coppythek 1985;
52. Guggenmoos-Holzmann I, Medizinische statistik, Blackwell-Wissenschaftsverlag 1996
53. Herszenyi L, Farinati F, Cecchetto A, et al: [Ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of hepatocellular carcinoma]. *Orv.Hetil.* 1995; 136: 1545-1549.
54. Hess CF, Kurtz B, Hoffmann W, Bamberg M: Ultrasound diagnosis of splenic lymphoma: ROC analysis of multidimensional splenic indices. *.Br.J.Radiol.* 1993; 66: 859-864.
55. Holm HH, Kristensen JK: Ultrasound as a guide in percutaneous puncture technique. *Ultrasonic* 1972; 10:83-86.

56. Holm, H. H. and Kristensen, J. K. *Ultrasound in Med. & Biol.* 1996; Vol. 22. No. 7: 773-789.
57. Holtkamp W, Theilmeier A, Droese M, Ebert R, Reis HE: *Ultraschallgesteuerte Feinnadelpunktion, Grenzen der Methode im Abdomen und Retroperitoneum.* *Dtsch.Med.Wochenschr.* 1990; 115: 809-812.
58. Hopper KD, Abendroth CS, Sturtz KW, Matthews YL: *Adjustable-Depth Biopsy Device: Comparison with a Single-Depth Biopsy Gun in Cadaveric Organs.* *AJR.Am.J.Roentgenol.* 1993; 161: 1307-1308.
59. Hopper KD, Abendroth CS, Sturtz KW, Matthews YL, Shirk SJ, Stevens LA: *Blinded Comparison of Biopsy Needles and Automated Devices In Vitro: 1. Biopsy of Diffuse Hepatic Disease.* *AJR.Am.J.Roentgenol.* 1993a; 161: 1293-1297.
60. Hopper KD, Abendroth CS, Sturtz KW, Matthews YL, Shirk SJ, Stevens LA: *Blinded Comparison of Biopsy Needles and Automated Devices In Vitro: 2. Biopsy of Medical Renal Disease.* *AJR.Am.J.Roentgenol.* 1993b; 161: 1299-1301.
61. Horn T, Andersen CB, Nerstrom H: *Electron microscopy of needle biopsies from cancer patients with unknown primary tumors.* *Ugeskr.Laeger* 1993; 155: 1126-1129
62. Hühnerbein M, Schlag P: *Endosonographisch gesteuerte Feinnadelbiopsie von Tumoren des oberen GI-Traktes.* *Ultraschall in in der Medizin* 1996; 17: 1702
63. Jan GM, Mahajan R: *Ultrasound guided percutaneous fine needle aspiration biopsy (FNAB) of intraabdominal and retroperitoneal masses.* *Indian J.Gastroenterol.* 1989; 8: 99-100.
64. Jennings P, Donald JJ: *Ultrasound guided core biopsy.* *Lancet* 1989; 1: 1369
65. Jorda M, Essensfeld H, Garcia E, Ganjei P: *The value of fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of inflammatory pancreatic masses.* *Diagn Cytopathol.* 1992;8(1):65-7.
66. Kosugi C, Furuse J, et al. *Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma and pancreatic carcinoma after ultrasound-guided percutaneous puncture- clinical and pathological characteristics and the treatment of needle tract implantation.* *World J Surg* 2004;28(1):29-32
67. Lal A, Ariga R, Gattuso P, Nemcek AA, Nayar R : *Splenic fine needle aspiration and core biopsy. A review of 49 cases* *J Acta Cytol.* 2003; 47(6):951-9
68. Lebert H: *Traité pratique des maladies cancéreuses et des affections curables confondues avec le cancer.* Baillière, Paris 1851;
69. Lencioni R, Bagnolesi P, Cilotti A, Di Coscio G, Tessa C, Bartolozzi C: *Ultrasound-guided biopsy of small abdominal lesions. Methodology implications.* *Radiol.Med.Torino.* 1992; 84: 410-415.
70. Leveille R, Partington BP, Biller DS, Miyabayashi T: *Complications after ultrasound-guided biopsy of abdominal structures in dogs and cats: 246 cases (1984-1991).* *J.Am.Vet.Med.Assoc.* 1993; 203: 413-415.
71. Lin BP, Chu JM, Rose RA: *Ultrasound guided fine needle biopsy of the liver for cytology and histology.* *Australas.Radiol.* 1991; 35: 33-37.
72. Ljung BM, Chew K, Deng G, Matsumura K, Waldman F, Smith H: *Fine needle aspiration techniques for the characterization of breast cancers.* 1994;
73. Lumachi F, Borsato S, Brandes AA et al. *Fine-needle aspiration cytology of adrenal masses in noncancer patients: clinicoradiologic and histologic correlations in functioning and nonfunctioning tumors.* *Cancer* 2001; 93: 323–329

74. Lundstedt C, Stridbeck H, Andersson R, Tranberg KG, Andren Sandberg A: Tumor seeding occurring after fine-needle biopsy of abdominal malignancies. 1991;
75. Lunetta P, Piatti B, Ferrario D, Zuccoli E, Tricomi P, Rossi G: Cystic papillary tumors of the pancreas: 3 new case]. *Pathologica*. 1994; 86: 211-216.
76. Lutz H: *Ultraschalldiagnostik in der Inneren Medizin, Lehrbuch und Atlas*. Springer, Bln.-Heidelberg-New York 1978;
77. Lutz H: Sonographisch geleitete Nadelbiopsie. *Internist* 1982; 23: 548-548.
78. Lutz H, Weidenhiller S, Rettenmaier G: Ultraschallgezielte Feinnadelbiopsie der Leber. *Schweiz.med.Wochenschau* 1973; 103: 1030-1031.
79. McIvor NP, Freeman JL, Salem S, Elden L, Noyek AM, Bedard YC: Ultrasonography and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of head and neck lesions: a surgical perspective. *Laryngoscope* 1994; 104: 669-674.
80. Munker R, Stengel A, Stabler A, Hiller E, Brehm G: Diagnostic accuracy of ultrasound and computed tomography in the staging of Hodgkin's disease. Verification by laparotomy in 100 cases. *Cancer* 1995; 76: 1460-1466.
81. Muth R: The safety of percutaneous renal biopsy. *J.Urolog.* 1965; 94: 1-3.
82. Nagano T, Nakai Y, Kira T, et al: Diagnosis of paraaortic and pelvic lymph node metastasis by ultrasound guided percutaneous fine needle aspiration biopsy (FNAB). *Nipon. Sanka.Fujinka.Gakkai.Zasshi*. 1989; 41: 1979-1982.
83. Nagano T, Nakai Y, Taniguchi F, et al: Diagnosis of paraaortic and pelvic lymph node metastasis of gynecologic malignant tumors by ultrasound-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 1991; 68: 2571-2574.
84. Neumann F, Wehle K, Schoppe WD: Die Wertigkeit der Feinnadelaspirationszytologie in der ultraschallgezielten Punktionsdiagnostik abdomineller und thorakaler Raumforderungen. *Ultraschall in in der Medizin* 1995; 1: 1.1
85. Nürnberg D, Sonographie von Nebennierentumoren- Wann ist die Punktion indiziert? *Ultraschall in in der Medizin* 2005; 26: 1-12
86. Otto RCh, Antonucci F, Koch E, Burger H: Ultraschallgeleitete Gewebeentnahme mit der Schneidbiopsiekanüle-Indikationen, Ergebnisse, Risiken. *Ultraschalldiagnostik -Dreiländertreffen* 1986; 566-569.
87. Otto, R. Ch. and Wellauer, J. *Ultraschallgeführte Biopsie*. 1985. Die Radiologische Klinik, Springer Verlag.
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
88. Oyen RH, Van Poppel HP, Ameye FE, Van de Voorde WA, Baert AL, Baert LV: Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. *Radiology* 1994; 190: 315-320.
89. Pan J-F, Yang PC, Chang DB, Lee YC, Kuo SH, Luh KT: Needle aspiration biopsy of malignant lung masses with necrotic centers: improved sensitivity with ultrasonic guidance. *Chest* 1993; 103: 1452-1456.
90. Pavlovskii AV, Granov DA, Ubranskii AI: Percutaneous needle biopsy in the diagnosis of pancreatic cancer. *Vopr Onkol.* 2003; 49(4):487-92

91. Pasieka JL, Thompson NW: Fine-needle aspiration biopsy causing peritoneal seeding of a carcinoid tumor. 1992;
92. Perrella RR, Kimme-Smith C, Tessler FN, Ragavendra N, Grant EG: A New Electronically Enhanced Biopsy System: value in improving Needle-Tip Visibility During Sonographically Guided Interventional Procedures. *AJR.Am.J.Roentgenol.* 1992; 158: 195-198.
93. Pettinato G, Manivel JC, Ravetto C, et al: Papillary cystic tumor of the pancreas. A clinicopathologic study of 20 cases with cytologic, immunohistochemical, ultrastructural, and flow cytometric observations, and a review of the literature [published erratum appears in *Am J Clin Pathol* 1993 Jun;99(6):764. 1992;
94. Rahemtullah A, Misdraji J: Adenosquamous carcinoma of the pancreas: cytologic features in 14 cases. *Cancer* 2003;99 (6): 372-8
95. Rapaccini GL, Pompili M, Caturelli E, et al: Ultrasound-guided fine-needle biopsy of hepatocellular carcinoma: comparison between smear cytology and microhistology. *Am.J.Gastroenterol.* 1994; 89: 898-902.
96. Reisser Ch, Goertler K, Feichter G, Maier H: Die Feinnadelbiopsie in der Diagnostik zervikaler Lymphknotenveränderungen. *HNO* 1990; 38: 412-416.
97. Riemann B, Konturek J, Domschke W: Ergebnisse und Komplikationen von 312 sonographisch gezielten Punktionen abdomineller Organe mit dem automatischen Autovac-Biopsie-System. *German Journal of Endoscopy and other imaging methods* 1997; 10: 85
98. Sangalli G, Livraghi T, Giordano F: Fine needle biopsy of hepatocellular carcinoma: improvement in diagnosis by microhistology. *Gastroenterology* 1989; 96: 524-526.
99. Schoengen A, Binder T, Fembacher P, Zeelen U: Die Feinnadelaspirationszytologie malignomverdächtiger Lymphknoten. *Dtsch.med.Wschr.* 1995; 120: 549-554.
100. Schütterle G: Tödliche Komplikation nach Nierenblindpunktion. *Med.Klin.* 1965; 60: 184-189.
101. Schwerk WB, Schmitz-Moormann P: Sonographisch gezielte perkutane transperitoneale Aspirationsbiopsie raumfordernder Pankreasprozesse. *Dtsch.med.Wschr.* 1980; 105: 1019-1023.
102. Seitz K, Stuböck J, Littmann M, Schnitzler S, Seitz G: Histologically proven results of sonographical and computed tomographic tumor diagnosis. *European Journal of Ultrasound* 1996; 4: 43-43.
103. Siniluoto T, Paivansalo M, Tikkakoski T, Apaja Sarkkinen M: Ultrasound-guided aspiration cytology of the spleen. *Acta Radiol.* 1992; 33: 137-139.
104. Siniluoto TM, Tikkakoski TA, Lahde ST, Paivansalo MJ, Koivisto MJ: Ultrasound or CT in splenic diseases? *Acta Radiol.* 1994; 35: 597-605.
105. Smith EH: Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. Review. *Radiology* 1991; 178: 253-258.
106. Sneige N, Fornage BD, Saleh G: Ultrasound-guided fine-needle aspiration of nonpalpable breast lesions. Cytologic and histologic findings. *Am.J.Clin.Pathol.* 1994; 102: 98-101.
107. Stewart CJ, Coldewey J, Stewart IS: Comparison of fine needle aspiration cytology and needle core biopsy in the diagnosis of radiologically detected abdominal lesions. *J Clin Pathol.* 2002 Feb;55(2):93-7.

108. Swobodnik W, Janowitz P, Kratzer W, Wechsler JG: Vergleich ultraschallgezielter Fei- und Grobnadel-punktionen bei umschriebenen Läsionen im Abdomen. *Ultraschall in Med.* 1990; 11: 287-289.
109. Tikkakoski T, Lohela P, Taavitsainen M, et al: Thoracic lesions: diagnosis by ultrasound-guided biopsy. *RöFo.Fortschr.Röntgenstr.* 1993; 159: 444-449.
110. Tikkakoski T, Paivansalo M, Siniluoto T, et al: Percutaneous ultrasound-guided biopsy. Fine needle biopsy, cutting needle biopsy, or both? *Acta Radiol.* 1993; 34: 30-34.
111. Tikkakoski T, Siniluoto T, Ollikainen A, Paivansalo M, Lohela P, Apaja Sarkkinen M: Ultrasound-guided aspiration cytology of enlarged lymph nodes. *Acta Radiol.* 1991; 32: 53-56.
112. Ulys A: Ultrasound guided percutaneous biopsy of renal tumors. *European Journal of Ultrasound* 1996a; 4: 62
113. Ulys A: Ultrasound guided punctions with biopsy in the diagnosis of renal adenoma. *European Journal of Ultrasound* 1996b; 4: 62
114. van den Brekel MW, Stel HV, Castelijns JA, Croll GJ, Snow GB: Lymph node staging in patients with clinically negative neck examinations by ultrasound and ultrasound-guided aspiration cytology. *Am.J.Surg.* 1991; 162: 362-366.
115. van Overhagen H, Lameris JS, Zonderland HM, Tilanus HW, van Pel R, Schutte HE: Ultrasound and ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of supraclavicular lymph nodes in patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 585-587.
116. Vera Sempere FJ, Camanas Sanz A, Prieto Rodriguez M, Navarro Hervas M, Ramos Fernandez V, Artes Martinez J: The diagnostic value of liver aspiration puncture with echographic control. *Rev.Esp.Enferm.Dig.* 1994; 85: 440-448.
117. Voravud N, Shin DM, Dekmezian RH, Dimery I, Lee JS, Hong WK: Implantation metastasis of carcinoma after percutaneous fine- needle aspiration biopsy. 1992;
118. Wagner S, Gebel M, Lange P, et al: Ultraschallgezielte Feinnadel- Zytologie und Histologie in der Diagnostik von Lebertumoren. *Ultraschall in Klinik und Praxis* 1990; 5: 177
119. Wang HF, Wang CE, Chang CP: The application and value of ultrasonic diagnosis of liver abscess. *J.of Chin.med.* 1964; 83: 133-133.
120. Wechsler JG, Binder T, Kratzer W, Janowitz P, Weidenmaier W: Pneumatosis coli - eine Komplikation nach Feinnadelpunktion des Pankreas (Case report). *Ultraschall in Klinik und Praxis* 1993; 8: 31-33.
121. Warshaw, A.L.: Implications of peritoneal cytology for Staging of early pancreatic cancer, *Am.J.Surg.* 161 1991, 26-30
122. Weidenhiller S, Lutz H, Petzold R: Ultraschallgezielte Feinnadelpunktionen von Abdominal -und Retrope-ritonealtumoren. *Med.Klin.* 1975; 70: 973-975.
123. Weiss H, Düntsch U: Komplikationen der Feinnadelpunktion
DEGUM-Umfrage II*. *Ultraschall in in der Medizin* 1996; 17: 118-130.
124. Weiss H, Düntsch U, Weiss A: Risiken der Feinnadelpunktion- Ergebnisse einer Umfrage in der BRD (DEGUM). *Ultraschall in in der Medizin* 1988; 9: 121-127.
125. Weiss H, Weiss A, Bersch W: Die ultraschallgezielte Feinnadelpunktion-
Die komplikationslose Methode mit hoher Sensitivität und Spezifität. *Krankenhaus Arzt* 1993; 66: 552-556.

126. Wernecke K, Mertens G, Bassewitz DBv, Peters PE: Möglichkeiten und Grenzen der perkutanen Nadelbiopsie in der histologischen Klassifikation von malignen Tumoren. *RöFo.Fortschr.Röntgenstr.* 1991; 155: 538-544.
127. Werner J, *Biomathematik und medizinische Statistik*, Urban und Schwarzenberg 1992
128. Winternitz T, Flautner L, Tihany T: Intraoperative Ultrasound Examinations of the Pancreas. *European Journal of Ultrasound* 1996; 4: 65
129. Wohlgemuth B: *Epidemiologie und Pathologie maligner Pankreastumoren*. Gastroenterologisches Kolloquium, Neuruppin 1997;
130. Xu GA: Ultrasonically guided fine-needle biopsy of space-occupying lesions in liver. *Chung.Hua.Chung.Liu.Tsa.Chih.* 1989; 11: 368-370.
131. Zanetta G, Brenna A, Pittelli M, Lissoni A, Trio D, Riotta S: Transvaginal ultrasound-guided fine needle sampling of deep cancer recurrences in the pelvis: usefulness and limitations. *Gynecol.Oncol.* 1994; 54: 59-63.
132. Zeppa P, Vetrani A, Luciano L, et al: Fine needle aspiration biopsy of the spleen. A useful procedure in the diagnosis of splenomegaly. *Acta Cytol.* 1994; 38: 299-309.

Danksagung

Ganz besonderer Dank gilt *Herrn Professor Dr. D. Nürnberg* für die Überlassung des Themas. *Herrn Prof.Dr.A. Bunk* danke ich in gleicher Weise für die engagierte Mitbetreuung sowie die Unterstützung bei der Verwirklichung und Umsetzung. Ebenso möchte ich mich für die Beantwortung aller Fragen bedanken, sowie für die Ideen und Ratschläge, die er mir gegeben hat.

Ebenfalls besonderer Dank an *Frau Dr.med. A.Jung*, die maßgeblichen Anteil an der Probengewinnung hat.

Bedanken möchte ich mich auch ganz herzlich bei *Herrn Dr. med. Zahradka*, der als Pathologe für die zytologische und histologische Aufarbeitung verantwortlich war.

Und schließlich bin ich *Herrn Prof.Dr S. Liebe* dankbar für die wertvollen Hinweise bei der Zusammenfassung der Ergebnisse und der Abfassung der Arbeit.

Tabellen und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Punktionsschallkopf.....	9
Abbildung 2 links Chiba Nadel Fa Angiomed 0,7mmrechts TruCut Nadel (BiopsyCut Fa. BARD) 1,2mm.....	10
Abbildung 3 Schussapparat.....	11
Abbildung 4: Punktion mit Aspirationsspritze [73].....	15
Abbildung 5: Punktion mit der Feinnadel.....	15
Abbildung 6 Organverteilung retrospektive Daten.....	18
Abbildung 7 Verteilung maligner Diagnosen - Leber.....	20
Abbildung 8 Verteilung benigner Diagnosen Leber.....	21
Abbildung 9 Verteilung der Punktionsergebnisse - Niere.....	22
Abbildung 10 maligne Pankreasbefunde.....	23
Abbildung 11 NN-Metastase eines Bronchialkarzinoms.....	42
Abbildung 12: diffuse Milzinfiltrate beim hochmalignen NHL.....	43
Abbildung 13: hepatozelluläres Karzinom.....	46
Tabelle 1: Anzahl der punktierten Organe 1999-2000.....	8
Tabelle 2 Nadelaussendurchmesser.....	10
Tabelle 3 Anzahl der punktierten Organe 1992-99.....	18
Tabelle 4 Verteilung maligner Diagnosen bei Leberpunktionen.....	19
Tabelle 5 benigne Diagnosen bei Leberpunktionen.....	21
Tabelle 6 Anteil an malignen Befunden bei Nierenpunktionen.....	22
Tabelle 7 Anteil an malignen Befunden Pankreas.....	23
Tabelle 8 Anteil an Benignen Befunden Pankreas.....	24
Tabelle 9 Anteil benigner und maligner Diagnosen bei Nierenpunktionen.....	24
Tabelle 10 Anteil benigner und maligner Diagnosen bei Lymphknotenpunktion.....	25
Tabelle 11 Ergebnisse retrospektive Analyse.....	25
Tabelle 12 Leberpunktionen retrospektiv.....	26
Tabelle 13 Nierenpunktionen retrospektiv.....	26
Tabelle 14 Pankreaspunktionen retrospektiv.....	26
Tabelle 15 Lymphknoten retrospektiv.....	27
Tabelle 16 Anzahl punktierter Organe prospektiv.....	28
Tabelle 17 Verteilung maligner Diagnosen Leber, prospektiv.....	28
Tabelle 18 benigne Diagnosen bei Leberpunktionen.....	29
Tabelle 19 Anteil der Punktionsergebnisse Niere, prospektiv.....	29
Tabelle 20 maligne Punktionsergebnisse Pankreas.....	30
Tabelle 21 benigne Punktionsergebnisse Pankreas.....	30
Tabelle 22 benigne und maligne Diagnosen bei Nebenniere.....	30
Tabelle 23 benigne und maligne Diagnosen bei Lymphknoten.....	31
Tabelle 24 Ergebnisse aus der Doppelpunktion für die Leber.....	31
Tabelle 25 Ergebnisse für die Doppelpunktion aus der Niere.....	32
Tabelle 26 Ergebnisse für Doppelpunktion aus Pankreas.....	32
Tabelle 27 Ergebnisse aus Doppelpunktion Lymphknoten.....	33
Tabelle 28 Sensitivität und Spezifität ausgewählter Autoren für die Feinnadelpunktion von Leberläsionen.....	35
Tabelle 29 Leberpunktionsergebnisse retrospektiv.....	36
Tabelle 30 Falsch negative Ergebnisse durch die Grobnadel.....	37
Tabelle 31 Falsch negative Ergebnisse durch Zytologie.....	37
Tabelle 32 Sensitivität und Spezifität ausgewählter Autoren für die Feinnadelpunktion von Nierenläsionen.....	38
Tabelle 33 falsch negative Ergebnisse der GNP bei Nierenpunktionen.....	38
Tabelle 34 falsch negative Ergebnisse bei Zytologie.....	39
Tabelle 35 Sensitivität und Spezifität ausgewählter Autoren für die ultraschallgezielte Punktion.....	39
Tabelle 36 falsch negative Histologie und Zytologie bei Pankreasläsionen.....	40
Tabelle 37 Verteilung der Lymphknotenmetastasen im Punktionsgut.....	41
Tabelle 38 Sensitivität der Doppelpunktion prospektiv.....	44
Tabelle 39 Vorteil einer Doppelpunktion.....	44
Tabelle 40 Verteilung der Diagnose „Tumor“ bei Leberräumforderungen.....	45
Tabelle 41 Falsch negative“ Befunde durch die GNP, korrigiert durch FNP.....	45
Tabelle 42 richtig positive Befunde durch GNP (Leber), falsch negativ in Feinnadel.....	46
Tabelle 43 falsch negative Befunde bei Nierenläsionen.....	48

Tabelle 44 falsch negative Ergebnisse bei Pankreasprozessen.....	49
Tabelle 45 minimale Läsionsgröße	49
Tabelle 46 Komplikationen der Feinnadelpunktiopn – Ergebnisse der DEGUM Umfrage I (`88) und II (`95).....	52
Tabelle 47 Feinnadelpunktion, Todesfälle und Stichkanalmetastasen [105]	52

Lebenslauf

geboren am: 15.12.1962

Geburtsort: Hennigsdorf

Wissenschaftlicher Werdegang

- 1984 – 1990
 - Studium für Humanmedizin an der Humboldtuniversität Berlin
 - 1.9.1990 Approbation als Arzt
 - Abschluß als Diplom-Mediziner
 - Thema der Diplomarbeit „Die Lage und Häufigkeit von Venae perforantes am Unterschenkel und ihre klinische Bedeutung“ (Betreuer Prof.Dr.Staudt, Institut f. Anatomie der Charite Berlin)
- 1990 –1997
 - Facharztausbildung zum Internisten an den Ruppiner Kliniken, Neuruppin
 - 9.8.1997 Facharzt für Innere Medizin
- 1998 Oberarzt Medizinische Klinik B, Ruppiner Kliniken
- 1999 Ausbildungshospitalation Onkologie, Charite Berlin
- 2000 Ausbildungshospitalation Onkologie, Robert Rössle Klinik Berlin Buch
 - 4.4.2001 Teilgebietsanerkennung Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie
- 1.4.2007 Teilnahme an der Kassenärztlichen Versorgung, Eröffnung der Onkologischen Schwerpunktpraxis im MVZ II, Neuruppin
- Mitglied der OSHO, DGHO, OSP
- Dozent an der Bildungsakademie Neuruppin
- Dozent am Brandenburgischen Bildungswerk Potsdam
- Seit 1996 regelmäßige Koorganisation der Berlin-Brandenburgischen Sonographietagung
- Fachvorträge auf Tagungen des Onkologischen Schwerpunktes NordwestBrandenburg e.V.

Christoph Löschner

Neuruppin den 28.08.2008

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Christoph Löschner