

Aus der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie am Abdominalzentrum
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. T. Goeser

**Stellenwert der Endosonographie bei der differentialdiagnostischen
Abklärung einer chronischen Diarrhö**

Inaugural- Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Karoline Staniek
aus Cosel/Polen

promoviert am 20. Februar 2013

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. H.-M. Steffen

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Krone

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und der Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herrn Professor Dr. med. Hans- Michael Steffen

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den 16.01.2012

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten sind nach entsprechender Anleitung durch Herrn Professor Dr. med. Hans- Michael Steffen von mir selbst erhoben und ausgewertet worden.

Beratung zur statistischen Auswertung der Daten erhielt ich von Privatdozent Dr. rer. medic. Martin Hellmich, Mitarbeiter des Institutes für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln (Direktor: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. W. Lehmacher)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Hans- Michael Steffen für die Überlassung der Idee der Arbeit sowie für die engagierte, geduldige und freundliche Betreuung während der Erfassung der Daten, der nachfolgenden Auswertung und der Diskussion der Ergebnisse.

Großer Dank gebührt meinem Freund Marius, der mir stets Mut zugesprochen und mich in meiner Arbeit bestärkt hat. Ich danke für die Ruhe, Ausdauer und Geduld, mit der er mir zur Seite stand und mich immer wieder aufgemuntert hat. Ich möchte mich hiermit für seine unermüdliche Unterstützung während des Medizinstudiums und meiner Dissertationsarbeit ganz herzlich bedanken und dafür, dass er immer für mich da ist.

Und nicht zuletzt danke ich aus ganzem Herzen meinen lieben Eltern, die mir das Studium ermöglicht und mich auf dem Weg zum und durch das gesamte Studium fortwährend unterstützt und somit in jeglicher Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg zur Erlangung meines Traumberufes und zum Gelingen dieser Doktorarbeit gelegt haben. Ganz besonderen Dank dafür, dass Sie immer das Beste für meine Geschwister und mich tun und alles Erdenkliche bereit sind, dafür zu geben. Ihnen sei die vorliegende Arbeit von ganzem Herzen gewidmet.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1. Diarrhö: Definition, Epidemiologie und Einteilung..... | 1 |
| 1.2. Definition des Studienziels – Fragestellung..... | 4 |
| 2. Material und Methoden | 5 |
| 2.1. Patientengut und Befunddokumentation | 5 |
| 2.2. Instrumentarium..... | 7 |
| 2.3. Untersuchungsablauf – Vorbereitung und endosonographische Untersuchung des Patienten..... | 8 |
| 2.4. Der Dokumentationsbogen..... | 9 |
| 2.5. Nachforschung – Briefe an die Ärzte und Patienten..... | 10 |
| 2.6. Verwendete statistische Methoden..... | 10 |
| 3. Ergebnisse | 12 |
| 3.1. Patientenkollektiv..... | 12 |
| 3.2. Einteilung des Patientenkollektivs nach Befund..... | 13 |
| 3.2.1. Patienten mit pathologischem Befund, der zur Klärung der Diarrhö beigetragen hat..... | 13 |
| 3.2.2. Patienten mit pathologischem Befund, der nicht zur Klärung der Diarrhö beigetragen hat..... | 18 |
| 3.2.3. Unauffälliger Befund..... | 20 |
| 3.3. Merkmale des Patientenkollektivs..... | 20 |
| 3.3.1. Diagnose..... | 20 |
| 3.3.2. Dauer und Art der chronischen Diarrhö..... | 21 |
| 3.3.3. Risikofaktoren..... | 23 |
| 3.3.4. Vorerkrankungen..... | 24 |
| 3.3.5. Medikamente..... | 25 |
| 3.3.6. Laborparameter..... | 26 |
| 3.3.7. Therapie..... | 28 |

| | |
|---|------------|
| 3.3.8. CT und MRT-Befunde..... | 28 |
| 3.3.9. Briefe an die Hausärzte und Telefonate..... | 29 |
| 3.3.10. Briefe an die Patienten..... | 30 |
| 4. Diskussion..... | 32 |
| 4.1. Methodenkritik | 32 |
| 4.2. Chronische Diarrhöen durch Pankreaserkrankungen..... | 34 |
| 4.3. Die Endosonographie als diagnostisches Verfahren..... | 37 |
| 4.3.1. Historischer Überblick..... | 37 |
| 4.3.2. Geräte..... | 39 |
| 4.3.3. Die Endosonographie in der Pankreasdiagnostik..... | 40 |
| 4.3.4. Die Endosonographie als diagnostisches Verfahren in unserem Patientenkollektiv..... | 45 |
| 4.4. Stellenwert der Endosonographie und diagnostischer Algorithmus bei der Abklärung einer chronischen Diarrhö..... | 52 |
| 4.5. Die Diagnose Reizdarm in unserem Patientenkollektiv..... | 63 |
| 4.6. Studienvergleiche: Sensitivität und Spezifität der Endosonographie bei der Diagnostik von Pankreaserkrankungen..... | 66 |
| 4.6.1. Pankreaskarzinom..... | 66 |
| 4.6.2. Neuroendokrine Pankreastumoren..... | 71 |
| 4.6.3. Chronische Pankreatitis..... | 75 |
| 5. Zusammenfassung..... | 79 |
| 6. Literaturverzeichnis..... | 81 |
| 7. Anhang..... | 100 |
| 7.1. Briefe an die Hausärzte..... | 100 |
| 7.2. Briefe an die Patienten..... | 102 |
| 8. Lebenslauf..... | 103 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|---|
| Abb. | Abbildung |
| AUS | Abdomineller Ultraschall |
| BSG | Blutsenkungsgeschwindigkeit |
| CA 19-9 | Carbohydrate-Antigen 19-9 |
| cP | chronische Pankreatitis |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CT | Computertomographie/ Computertomogramm |
| DHC | Ductus hepaticus communis |
| ERC | Endoskopisch-retrograde-Cholangio-Pankreatikographie |
| ERP | Endoskopisch-retrograde-Pankreatikographie |
| EUS | Endoskopischer Ultraschall |
| FNA | Feinnadel-Aspiration |
| FNAB | Feinnadel-Aspirationsbiopsie |
| ggf. | gegebenenfalls |
| GIT | Gastrointestinaltrakt |
| KM | Kontrastmittel |
| LK | Lymphknoten |
| Lig. | Ligamentum |
| M. | Morbus |
| MRCP | Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie |
| MRT | Magnetresonanztomographie/ Magnetresonanztomogramm |
| NET | Neuroendokriner Tumor |
| NS | Nervensystem |
| ÖGD | Ösophagogastroduodenoskopie |
| RF | Raumforderung |
| SPT | Sekretin-Pankreozymin-Test |
| SRS | Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie |
| Tab. | Tabelle |
| TSH | Thyreoidea-stimulierendes Hormon/ thyreotropes Hormon |
| VIP | Vasoaktives intestinales Peptid |
| Z.n. | Zustand nach |

1. Einleitung

1.1. Diarrhö: Definition, Epidemiologie und Einteilung

Die Diarrhö ist keine eigenständige Erkrankung, sondern ein Symptom und kann Haupt- oder Begleitsymptom zahlreicher Erkrankungen des Verdauungstraktes, aber auch von Stoffwechselerkrankungen, systemischen oder neurologischen Erkrankungen sein. Unter Diarrhö (griech. dia=durch, rhein=fließen) versteht man eine gehäufte Entleerung konsistenzverminderter oder flüssiger Stühle, die mindestens drei Mal täglich erfolgt und/oder ein tägliches Gesamtstuhlgewicht von mehr als 200g (7, 45, 58, 62, 66, 111, 112).

Eine vorteilhafte und für die Klinik bedeutsame Einteilung unterscheidet die akute von der chronischen Diarrhö. Die Zuordnung entscheidet über die Behandlungsbedürftigkeit sowie Notwendigkeit und Intensität diagnostischer Maßnahmen. Aufgrund klinischer Erfahrungen hat es sich bewährt von einer chronischen Diarrhö zu sprechen, wenn der Durchfall länger als vier Wochen andauert (2, 7, 37, 66, 111, 112).

Akute und chronische Diarrhöen sind Erkrankungen jeden Alters, deren Häufigkeit ständig zunimmt. Sie gehören zu den häufigsten Gründen für einen Arztbesuch und stellen eine enorme Belastung für die Gesellschaft dar (7, 37, 58, 98, 99, 109, 112). Weltweit erkranken circa eine Milliarde Menschen ein- oder mehrmals im Jahr an einer akuten Diarrhö und mehr als zwei Millionen Menschen, mehrheitlich Kinder in Entwicklungsländern, sterben an akuten infektiösen Durchfallerkrankungen (7, 61, 62, 110). Durchschnittlich leidet jeder Erwachsene in der industrialisierten Welt unter 0,5 bis zwei Episoden einer akuten Diarrhö pro Jahr (112). So sind es beispielsweise in den USA im Schnitt 1,4 Episoden im Jahr und ein Viertel aller Krankenhausaufenthalte in den USA sind auf eine Diarrhö zurückzuführen (110, 112).

Es wird geschätzt, dass drei bis fünf Prozent der Bevölkerung an einer chronischen Diarrhö leiden (9, 62, 98, 99, 112). In Amerika liegt die Prävalenz bei zwei bis sieben Prozent (2, 7). Talley et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass insbesondere bei älteren Patienten die Prävalenz noch höher ist (109). In ihrer Studie lag die

Prävalenz bei 14,2%, wobei der jüngste Patient 65 Jahre alt war. Verlässliche internationale Daten zur Prävalenz der chronischen Diarrhö fehlen jedoch, denn diese ist aufgrund von Unterschieden in der Definition schwer einzuschätzen und dementsprechend begrenzt aussagekräftig. Hinsichtlich ihrer Häufigkeit stehen Durchfallerkrankungen in der Allgemeinarztpraxis in Deutschland an neunter Stelle und stellen den höchsten Anteil der Krankschreibungen (66).

Oft ist die Anamnese und körperliche Untersuchung unauffällig, sodass die Diagnostik selbst für erfahrene Kliniker eine Herausforderung darstellt (98). Aufgrund der hohen Prävalenz und der für den Patienten einhergehenden starken Belastung durch eine chronische Diarrhö bedarf es einer gut geplanten und schnellen Abklärung. Besonders das Selbstbewusstsein, die Lebensqualität und die Arbeitsfähigkeit des Patienten leiden stark unter der Erkrankung (98, 37).

Pathophysiologisch unterscheidet man vier Mechanismen, die einzeln oder in Kombination ursächlich für alle Durchfallerkrankungen sind: die osmotische, die sekretorische, die motilitätsbedingte und die exsudativ inflammatorische Diarrhö (45, 58, 62, 66). Die Grenzen zwischen diesen vier Formen sind jedoch fließend und die verschiedenen Mechanismen beeinflussen einander. Viele Durchfallerkrankungen sind multifaktoriell bedingt.

Während akute Diarrhöen oft selbstlimitierend und banal sind und sich die Frage stellt, ob eine Abklärung durchzuführen oder eine symptomatische Behandlung indiziert ist, sind chronische Diarrhöen immer abzuklären. Oft ist eine spezifische Therapie zur Behandlung notwendig und diese setzt eine genaue Diagnostik voraus (62, 98). Akute Diarrhöen sind meist infektiös bedingt, wobei hier die Infektionen mit Salmonellen, Shigellen, Escherichia coli, Rotaviren und Campylobacter führend sind (7, 66, 110). Bei der akuten Diarrhö kann es sich auch um die Erstmanifestation einer chronischen Diarrhö handeln sowie um den ersten Schub eines Reizdarmsyndroms (45, 112). Der chronischen Diarrhö liegt vor allem in Entwicklungsländern eine infektiöse Genese zugrunde, während sie in der industrialisierten Welt mit Ausnahme der HIV-Infektion überwiegend nichtinfektiös bedingt ist (45). Hier gibt es zahlreiche Ursachen, die ein rationales diagnostisches und therapeutisches Vorgehen erfordern, damit einerseits der Patient durch unnötige Untersuchungen nicht belastet und in seiner Lebensqualität eingeschränkt wird und andererseits eine kosteneffiziente Betreuung gewährleistet wird.

Zu den häufigsten Ursachen beim Erwachsenen zählen Erkrankungen des unteren Gastrointestinaltraktes (GIT) wie das Kolonkarzinom, die mikroskopische Kolitis, der Morbus Crohn, die Colitis ulcerosa und die Divertikulitis, während Dünndarm- und Pankreaserkrankungen mit Malassimilation seltener sind (33, 38).

Die diagnostische Abklärung einer chronischen Diarrhö beginnt normalerweise mit Anamneseerhebung, der körperlichen Untersuchung und einem Basislabor bestehend aus Stuhldiagnostik, Routinelabor und Sprue-Serologie. Schon wenige Laborparameter sowie eine sorgfältige Anamnese können wichtige Hinweise liefern und die Differenzierung zwischen einer organischen und funktionellen Diarrhö ermöglichen (9). Bei Abwesenheit von Hinweisen auf ein malassimilatorisches Geschehen nach Anamnese und Basisdiagnostik sollte man sich in erster Linie auf den unteren GIT konzentrieren (38). Als initiale bildgebende Verfahren werden der abdominelle Ultraschall, die Koloskopie und die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) mit Biopsien zur histologischen Untersuchung eingesetzt. Aufgrund der Prävalenz bestimmter Erkrankungen wie des Kolonkarzinoms ist es wichtig, diese schon zu Beginn der Diagnostik auszuschließen (111). Die diagnostische Abklärung einer Diarrhö ist nicht nur aufgrund der Vielfalt an Ursachen aufwendig, sondern auch durch das Vorhandensein zahlreicher Untersuchungsmethoden, was dazu führt, dass es keinen Goldstandard gibt. Weiterhin sind viele Methoden wegen mangelnder Spezifität und Sensitivität nicht etabliert.

Bei Patienten mit chronischer Diarrhö dient eine endosonographische Untersuchung dem Ausschluss einer Pankreaserkrankung. Sie wird normalerweise erst dann durchgeführt, wenn die oben genannten diagnostischen Verfahren nicht zur Klärung der Diarrhö beitragen konnten oder wenn aufgrund anamnestischer Informationen und initialer Basisuntersuchungen ein Verdacht auf eine Pankreaserkrankung besteht. Es stellte sich die Frage, welchen Stellenwert die Endosonographie bei der Abklärung einer chronischen Diarrhö hat und ob diese Untersuchung zu einem früheren Zeitpunkt erfolgen sollte, um somit den diagnostischen Algorithmus abzukürzen und damit das Leiden des Patienten zu mindern.

1.2. Definition des Studienziels – Fragestellung

Da langjährige unklare Diarrhöen durch eine exokrine Pankreasinsuffizienz oder endokrin aktive Pankreastumoren verursacht werden können, kann die Endosonographie einen wichtigen Beitrag bei der Ursachenklärung einer chronischen Diarrhö liefern. Der endoskopische Ultraschall (EUS) findet bei der Diagnostik von Pankreaserkrankungen zunehmend Verwendung und hat sich als technisch ausgereifte Untersuchungsmethode etabliert.

Es stellte sich die Frage, ob der Endosonographie nicht ein höherer Stellenwert bei der Diagnostik einer chronischen Diarrhö beigemessen werden sollte. Weiterhin sollte in dieser Arbeit geklärt werden, zu welchem Zeitpunkt der Diagnostik eine Endosonographie durchgeführt werden sollte.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Endosonographiebefunde des Pankreas und weitere Parameter von Patienten ausgewertet, die sich zur Abklärung einer chronischen Diarrhö in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Köln einer Endosonographie unterzogen, nachdem die vorangegangenen Standarduntersuchungen nicht zur Klärung beitragen konnten oder weil ein Verdacht auf eine Pankreaserkrankung bestand.

Der Stellenwert der Endosonographie sollte anhand folgender Fragen diskutiert werden:

1. Inwiefern hat die endosonographische Untersuchung zur Diagnosestellung beigetragen?
2. Zu welchem Zeitpunkt im Rahmen des diagnostischen Algorithmus einer chronischen Diarrhö sollte die Endosonographie eingesetzt werden?

2. Material und Methoden

2.1. Patientengut und Befunddokumentation

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Daten aller Patienten erfasst, die sich im Zeitraum von November 2000 bis Januar 2009 zur Abklärung einer chronischen Diarrhö in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Köln einer Endosonographie unterzogen.

Die Suchkriterien zur Erstellung einer Patientenliste waren: Diarrhö und Endosonographie.

Die endosonographischen Untersuchungen wurden entweder ambulant oder im Rahmen eines stationären Aufenthaltes durchgeführt. Aufgenommen wurden alle Patienten, bei denen vorherige diagnostische Maßnahmen nicht zu einer Klärung der chronischen Diarrhö beigetragen haben und deshalb die Endosonographie durchgeführt wurde, sowie Patienten, bei denen der Verdacht auf eine pankreatogene Diarrhö bestand.

Insgesamt wurden die Befunde von 44 Patienten erfasst und verschiedene Parameter ausgewertet. Ausgeschlossen wurden zwei Patienten, bei denen sich herausgestellt hat, dass schon vor der endosonographischen Untersuchung eine Erkrankung diagnostiziert wurde, der die Diarrhö zugrunde lag. Auch Patienten, bei denen vor der Untersuchung bereits ein Pankreaskarzinom diagnostiziert worden war, wurden ausgeschlossen (zwei Personen). Weiterhin gab es Patienten, die gar keine Diarrhöen hatten oder bei denen die Indikation zum EUS nicht die Diarrhö, sondern beispielsweise eine Zystendrainage war. Die Indikation zur Endosonographie wurde also falsch dokumentiert, weswegen diese Patienten zunächst in unser Patientenkollektiv aufgenommen wurden. Dies war bei fünf Patienten der Fall. Das Patientenkollektiv umfasste nach Ausschluss der eben genannten neun Patienten insgesamt 35 Personen, darunter 18 Männer und 17 Frauen im Alter von 17 bis 81 Jahren zum Zeitpunkt der endosonographischen Untersuchung.

Das Patientenkollektiv wurde entsprechend dem endosonographischen Befund und dessen Bedeutung für die Klärung der chronischen Diarrhö in drei unterschiedliche Gruppen aufgeteilt:

- Patienten mit pathologischem Befund, der zur Klärung der Diarrhö beigetragen hat (Gruppe 1)
- Patienten mit pathologischem Befund, der nicht zur Klärung der Diarrhö beigetragen hat (Gruppe 2)
- Patienten mit unauffälligem Befund (Gruppe 3)

Wurden bei Patienten im EUS Zeichen einer chronischen Pankreatitis gefunden und die Stuhlelastase lag im Normbereich, so wurden die Patienten der Gruppe mit pathologischem Befund, der nicht zur Klärung der chronischen Diarrhö beigetragen hat, zugeordnet. Bei diesen Patienten waren die im EUS gefundenen Zeichen einer chronischen Pankreatitis nicht der Grund der chronischen Diarrhö, da laborchemisch eine exokrine Pankreasinsuffizienz nicht nachgewiesen werden konnte.

In den Jahren 2007 bis 2009 wurden insgesamt 313 Patienten, die unter Diarrhöen litten, in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Köln untersucht und behandelt. Dies entspricht 104 Patienten in einem Jahr und für den Gesamtzeitraum der vorliegenden Studie hochgerechnet einer Anzahl von insgesamt 850 Patienten. Unsere 35 Patienten, die eine Endosonographie zur Abklärung der chronischen Diarrhö erhielten, entsprechen somit einem kleinen ausgewählten Kollektiv der Gesamtheit an Patienten, die sich mit Diarrhöen vorstellten ($35/850= 4,1\%$).

Die Patientendaten wurden aus stationären oder ambulanten Akten erhoben. Bei 25 Patienten lag eine stationäre Akte vor, während bei sieben Patienten die nötigen Informationen aus ambulanten Akten bezogen wurden. Nicht alle Patientenakten lieferten denselben Umfang an Informationen, sodass gewisse Parameter wie insbesondere die Laborparameter nicht immer erfasst werden konnten.

Bei drei Patienten lagen nur einzelne Untersuchungsbefunde vor, sodass es keine Möglichkeit der Einsicht in andere Parameter wie Voruntersuchungen, -erkrankungen oder Laborwerte gab.

2.2. Instrumentarium

In der folgenden Tabelle sind die technischen Daten der verwendeten Echoendoskope dargestellt.

| Tab. 1: Technische Daten der verwendeten Echoendoskope | | | | |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Pentax EG 3630 UR | Pentax EG 3830 UT | Olympus GF-UE160 | Olympus GF-UCT140 |
| Ultraschallkopf | elektronisch radial | elektronisch konvex | elektronisch radial | elektronisch konvex |
| Schallfrequenz | 5/ 7,5/ 10MHz | 5/ 7,5/ 10MHz | 5/ 6/ 7,5/ 10MHz | 5/ 6/ 7,5/ 10MHz |
| Sonogr. Blickfeld | 270° | 120° | 360° | 180° |
| Optisches Blickfeld | 60° | 120° | 100° | 100° |
| Länge | 1250mm | 1250mm | 1250mm | 1250mm |
| Durchmesser max. | 12mm | 12,8mm | 11,8 mm | 12,8mm |

Die Endosonographien wurden von unterschiedlichen, endoskopisch erfahrenen Untersuchern durchgeführt.

In der vorliegenden Studie wurde bis 2003 mit dem Olympus GIF UM20 gearbeitet, einem mechanischen Radialscanner mit Frequenzen zwischen 7,5 und 12MHz und einem sonographischen Blickfeld von 360°. Im Jahr 2003 wurde auf zwei Geräte von Pentax umgestellt: einen 120°- Longitudinalscanner (Pentax EG 3830 UT, siehe Abb.1) mit der Möglichkeit der Feinnadelpunktion sowie einen 270°- Radialscanner (Pentax EG 3630 UR). Beide Geräte erlaubten ebenso wie die neuesten Geräte den Einsatz der Doppler- und Duplexsonographie.



Abb.1: Pentax EG 3830UT - Longitudinalscanner (107)

2008 wurde erstmalig der Olympus GF-UE160 Radialscanner sowie der Olympus GF-UCT140 Longitudinalscanner eingesetzt.

2.3. Untersuchungsablauf – Vorbereitung und endosonographische Untersuchung des Patienten

Die Endosonographie erfolgte in Analgosedierung und wurde nach Standard durchgeführt.

Die endosonographische Untersuchung des Pankreas erfolgt aus dem Magenantrum, -korpus und aus dem Duodenum. Das Echoendoskop wird unter endoskopischer Sicht bis in die Pars descendens des Duodenums vorgeführt, wo der angebrachte Ballon dann mit Wasser gefüllt wird. Dadurch wird die nötige Wasservorlaufstrecke geschaffen, um den luftfreien Kontakt mit der Duodenalwand zu ermöglichen. Die Gerätespitze wird dann abgewinkelt und das Gerät durch Zurückziehen analog zur ERCP begradigt, wodurch die Papilla Vateri endoskopisch eingestellt wird. Die weitere Führung erfolgt ausschließlich anhand des sonographischen Schnittbildes, wobei sich zunächst der Pankreaskopf mit Processus Uncinatus darstellen lässt. Durch Vorwärts- und Rückwärtsschieben erhält man verschiedene Schnitte durch den Pankreaskopf, der durch Rotation in seiner Gesamtheit durchmustert werden kann. Auch die Pfortader lässt sich darstellen. Wird im weiteren Verlauf das Endoskop weiter zurückgezogen, lässt sich der Ductus Choledochus und von diesem ausgehend die papillennahe Region mit der Mündung des Ductus Choledochus, des Ductus Wirsungianus und die umgebenden Pankreaskopfanteile („stack sign“) darstellen. Nach weiterem Rückzug des Gerätes in das Magenantrum lässt sich der Übergang zwischen Pankreaskopf und -korpus darstellen. Im Magenkorpus- und Magenfundusbereich liegen dann schließlich Pankreaskopf und -schwanz der Magenhinterwand an und lassen sich ebenfalls gut darstellen. Vom Magen aus lässt sich ebenfalls der Truncus coeliacus darstellen.

Bei den Untersuchungen wurde insbesondere auf Entzündungszeichen und auf Raumforderungen geachtet.

Die morphologischen Kennzeichen einer chronischen Pankreatitis sowie von Pankreastumoren und neuroendokrinen Tumoren werden in Kapitel 4.3.3. beschrieben.

2.4. Der Dokumentationsbogen

Zur Auswertung der erhobenen Endosonographiebefunde wurde ein Dokumentationsbogen entwickelt. Dieser umfasste:

- allgemeine Daten wie das Geburtsdatum, das Untersuchungsdatum, das Alter, Geschlecht, die Größe, das Gewicht und den daraus ermittelten BMI
- Risikofaktoren wie Alkoholabusus, Zigarettenkonsum, Gallensteine, Medikamenteneinnahme, Hypertriglyceridämie oder eine Autoimmunpankreatitis
- die aus der Anamnese gewonnenen Informationen wie die bis zu diesem Zeitpunkt bestehenden Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie die Familienanamnese
- die Dauer der Diarrhö, das Vorhandensein einer Gewichtsabnahme und die Unterteilung der Diarrhö nach der Art (sekretorisch, osmotisch, funktionell)
- die bis zu diesem Zeitpunkt vorangegangenen Untersuchungen, also die Vordiagnostik
- den Befund der endosonographischen Untersuchung und die weiteren diagnostischen Maßnahmen in der Uniklinik
- Laborparameter: Kalium, CRP, BSG, Amylase, Lipase, CA 19-9, TSH
- sowie die Therapie.

2.5. Nachforschung – Briefe an die Ärzte und Patienten

Um Informationen zur weiteren Krankheitsgeschichte der Patienten einzuholen, wurden zunächst Briefe sowohl an die Hausärzte der Patienten als auch an diese selbst verschickt. Dadurch sollten weitere Informationen gewonnen werden. Im Sinne eines follow-up konnte so auch festgestellt werden, wie es insbesondere den Patienten mit auffälligem Befund ergangen ist und ob sich der Befund der Untersuchung bestätigt hat. Auch die subjektive Einschätzung der Untersuchung wurde hinterfragt.

Insgesamt antworteten 17 Hausärzte und zwölf Patienten auf die Briefe, sodass die daraus gewonnenen Informationen der Datenerhebung beigefügt werden konnten.

In dem Brief an die Patienten sollte zunächst eruiert werden, ob die Diarrhö weiterhin bestand und falls dies der Fall war, ob und wie häufig der Patient gegen diese Medikamente einnahm. Die letzte Frage sollte die subjektive Einschätzung des Patienten bezüglich der Untersuchung hinterfragen, also wie der Patient im Nachhinein die damals durchgeführte Endosonographie im Hinblick auf seine Lebensqualität einschätzte (siehe 8.2. Anhang)

Die Briefe an die Hausärzte beinhalteten ähnliche Fragen, zunächst ob der Patient weiter bei dem jeweiligen Hausarzt behandelt wurde, ob der Patient weiterhin unter Diarrhöen litt und wenn dies der Fall war, welche Therapie erfolgte (siehe 8.1. Anhang). Außerdem wurde hinterfragt, ob eine andere Ursache für die Diarrhö gefunden worden war. Damit Kontakt mit dem Patienten aufgenommen werden konnte, wurde abschließend auch noch erfragt, ob der Hausarzt Kenntnis von einem Ortswechsel hatte.

Die Hausärzte, die nicht auf die Briefe antworteten, wurden zusätzlich telefonisch kontaktiert.

2.6. Verwendete statistische Methoden

Zur Datenerfassung, Verarbeitung und statistischen Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS 18 für Windows verwendet.

Bei der Auswertung der Patientendaten wurden der Mittelwert, die Standardabweichung und der Median ermittelt. Zusätzlich erfolgte die Angabe der Spannweite und des Maximal- sowie des Minimalwertes.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie konnten 35 Patienten im Alter von 17 bis 81 Jahren eingeschlossen werden, bei denen vor der Endosonographie weder ein Pankreaskarzinom noch eine der chronischen Diarrhö zugrunde liegende Erkrankung diagnostiziert wurde. Das Durchschnittsalter betrug $47,5 \pm 17,8$ Jahre bei einem Median von 45,2 Jahren.

Unter den Patienten befanden sich 17 Frauen (48,6%) im Alter von 22 bis 81 Jahren (mittleres Alter: $52,9 \pm 20,1$ Jahre) und 18 Männer (51,4%) im Alter von 17 bis 66 Jahren (mittleres Alter: $42,5 \pm 14$ Jahre). Frauen waren durchschnittlich 10,4 Jahre älter.

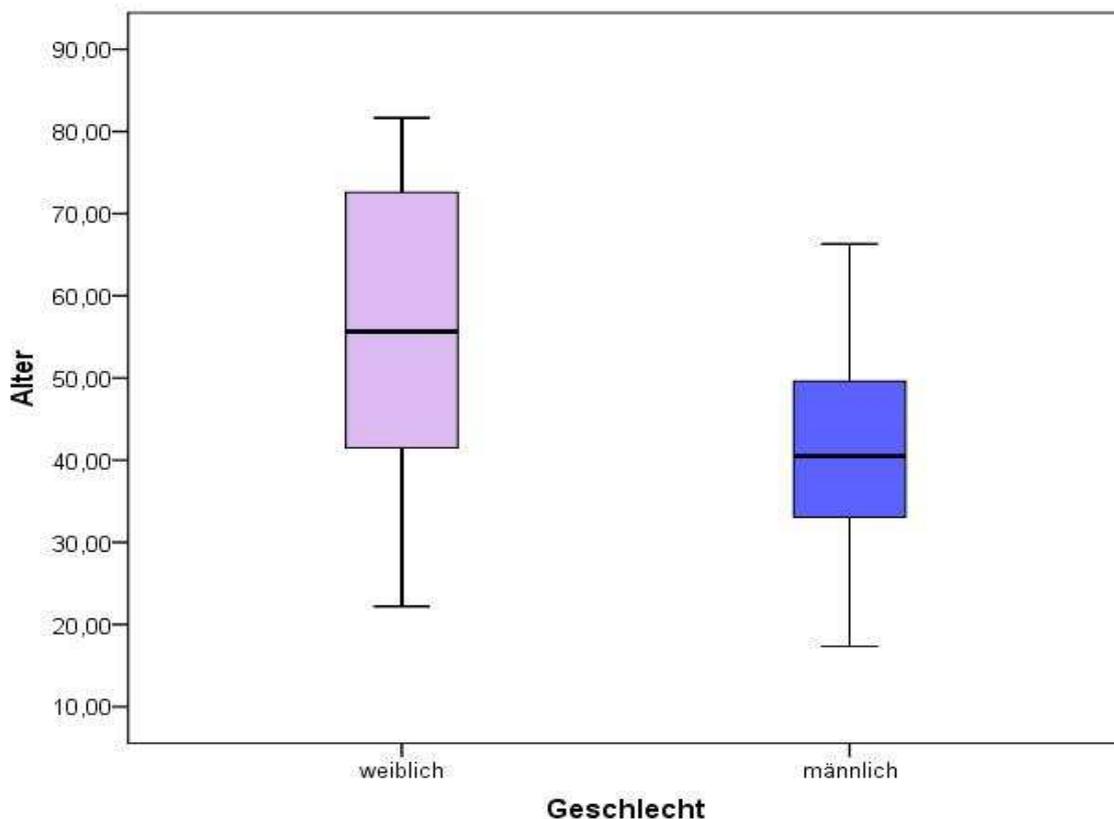


Abb. 2: Boxplot zum Alter der Patienten

3.2. Einteilung des Patientenkollektivs nach Befund

Entsprechend dem endosonographischen Befund und dessen Bedeutung für die Klärung der chronischen Diarrhö konnte das Patientenkollektiv in drei unterschiedliche Gruppen aufgeteilt werden:

- Patienten mit pathologischem Befund, der zur Klärung der Diarrhö beigetragen hat (Gruppe 1)
- Patienten mit pathologischem Befund, der nicht zur Klärung der Diarrhö beigetragen hat (Gruppe 2)
- Patienten mit unauffälligem Befund (Gruppe 3).

3.2.1. Patienten mit pathologischem Befund, der zur Klärung der Diarrhö beigetragen hat

Bei drei von 35 Patienten (8,6%) konnte die Endosonographie einen pathologischen Befund finden, der der chronischen Diarrhö zugrunde lag und somit zur Klärung der Erkrankung beitragen. Erst die endosonographische Untersuchung führte zur Erklärung der chronischen Diarrhö.

Die erste Patientin war zum Zeitpunkt der endosonographischen Untersuchung im März 2001 41 Jahre alt. Sie gab in der Anamnese an keinen Alkohol zu trinken, jedoch eine Packung Zigaretten am Tag zu rauchen. Als Vorerkrankungen wurden folgende dokumentiert: Hypothyreose bei Zustand nach Thyreoidektomie bei Hashimotothyreoditis, eine Laktoseintoleranz und Zustand nach akuter post-ERCP-Pankreatitis im November 1997. Die Patientin nahm L-Thyroxin-Tabletten 125µg ein. Aus der Familienanamnese ging hervor, dass sowohl Onkel als auch Großmutter des Vaters an einem Pankreaskarzinom erkrankt waren.

Die Patientin wurde bereits Ende 1999 stationär in Solingen aufgrund von seit drei Jahren bestehenden Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und gelegentlichen wässrigen Diarrhöen mit einer Frequenz von 6-7x/Tag aufgenommen. Die Pankreas-Elastase im Stuhl war dort jedoch normwertig ebenso wie das vasoaktive intestinale Peptid (VIP) und die 5-Hydroxyindolessigsäure im Sammelurin. Eine Abdomen-Sonographie, Gastroskopie und Endosonographie wurden durchgeführt, die

ebenfalls unauffällig waren. Lediglich das Abdomen-CT ergab einen gering aufgetriebenen Pankreaskopf bei Post-ERCP-Pankreatitis. Die ERCP konnte im Kopfbereich Unregelmäßigkeiten der Seitenäste im Sinne einer chronischen Kopfpankreatitis darstellen.

Die Patientin berichtete bei ihrer Aufnahme 2001 in der Uniklinik, dass sie meist direkt postprandial unter Diarrhöen litt. Der Stuhl sei teils ganz hell gewesen und sie hätte keine Fettstühle gehabt. Die Patientin hat in zwei Monaten 3kg abgenommen und gab an unter rezidivierenden Hypoglykämien zu leiden. Die Endosonographie in der Uniklinik Köln vom 13.03.01 zeigte eine echoarme inhomogene Zone von 17x10mm Größe im Pankreaskopf-Korpus-Übergang, die am ehesten postentzündlich bedingt war mit der Differentialdiagnose einer Neoplasie. Es bestand der Verdacht auf eine distale Choledocholithiasis. Die Nachkontrolle vom 03.04.01 zeigte die suspekta Raumforderung im Pankreaskopf mit einer Größe von 17x13mm und einen kleinen Lymphknoten im Lig. hepatoduodenale. Empfohlen wurde eine OP. Die endosonographische Nachkontrolle am 02.05.01 zeigte ebenfalls die suspekta Raumforderung im Pankreaskopf (17x13mm), die nicht größenprogredient zur Voruntersuchung vom 03.04.01 war. Der Ductus Wirsungianus war normal weit. Auch hier wurde bei Verdacht auf einen endokrinen Pankreastumor bei 17x13mm großer Raumforderung und anamnestisch rezidivierenden Hypoglykämien sowie positiver Familienanamnese weiterhin eine OP empfohlen.

AUS, CT und MRCP wurden ebenfalls in der Uniklinik durchgeführt und waren unauffällig. Im CT stellte sich lediglich eine geringe Auftreibung des Pankreaskopfes ohne eindeutige Zeichen einer tumorösen Raumforderung dar. Von den endokrinen Parametern waren am 19.04.01 das VIP, Chromogranin, Glukagon, Gastrin und Calcitonin im Normbereich. Das Insulin war mit 35,5mU/l erhöht (Norm: 3-17mU/l), ebenso wie das C-Peptid mit 6,4µg/l (Norm: 0,66- 2,5µg/l). Aufgrund dieser Werte, der Klinik sowie dem endosonographischen Befund bestand der Verdacht auf ein Insulinom. Ein Fastentest wurde jedoch nicht durchgeführt. Die Laborparameter lagen zunächst im Normbereich, dies änderte sich jedoch im Verlauf der Zeit: am 22.03.01 und 02.05.01 war die Pankreasamylase (Norm: 13-53U/l) mit 23U/l und 46U/l noch normwertig und mit 75U/l am 02.05.01 erhöht. Die Lipase (Norm: 13-60U/l) war ebenfalls am 22.03.01 (27U/l) und 17.4.01 (40U/l) normwertig und dann mit 66U/l am 02.05.01 erhöht.

In zwei Monaten wurden wie oben ersichtlich insgesamt drei Endosonographien durchgeführt, in denen die tumorverdächtige Raumforderung mit einer Größe von 17x13mm am Kopf-Korpus-Übergang detektiert wurde. Diese war zwar nicht größenprogredient, aber aufgrund der positiven Familienanamnese, der Klinik mit rezidivierenden Hypoglykämien sowie Diarrhöen und des erhöhten Insulins sowie C-Peptids wurde zur OP geraten. Anfang Mai sollte die Patienten in der Uniklinik zur OP aufgenommen werden, sie ist jedoch nicht erschienen. Im Patientenbrief antwortete sie, dass die Endosonographie zur Klärung beigetragen und ihr dadurch geholfen habe. Die Diarrhöen bestanden nach Angaben der Patientin jedoch immer noch und sie nahm keine Medikamente gegen diese ein. Da uns keine Telefonnummer der Patientin bekannt war, mussten wir sie nochmals anschreiben mit der Bitte uns diese zukommen zu lassen. Da wir keine weitere Antwort erhalten haben, konnte nicht geklärt werden, ob die Patientin operiert wurde und somit ein neuroendokriner Tumor histologisch gesichert werden konnte. Aufgrund der Symptomatik, der passenden Erhöhung des Insulins und C-Peptids und dem endosonographischen Befund bestand also der starke Verdacht auf ein Insulinom. Die Diagnose hätte durch einen Fastentest oder histologisch gesichert werden können.

Die zweite Patientin war zum Zeitpunkt der Untersuchung im Dezember 2003 74 Jahre alt. Anamnestisch konnten keine Risikofaktoren erhoben werden. Vorerkrankungen waren folgende bekannt: Zustand nach Struma-Operation im Mai 2003 (Substitution mit L-Thyroxin) und Zustand nach Hepatitis-B-Infektion. Die Patientin nahm Levothyroxin-Tabletten 100µg (1-0-0) und Ferro sanol duodenal Kapseln (1-0-0) ein. Die Diarrhöen bestanden seit etwa zehn Monaten. Die Patientin beschrieb die Diarrhöen als breiig, mit einer Frequenz von 4-5x/Tag. Morgens hatte sie normalen Stuhlgang und dann nahm die Konsistenz ab, sodass die Diarrhöen insbesondere nachmittags anfangen. Nachts hatte sie keine Diarrhöen, somit lag eine osmotische Diarrhö vor. Die Patientin hat innerhalb von elf Monaten 20kg abgenommen.

Vor der Endosonographie in der Uniklinik wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt. In einer vorausgegangenen Abdomen-Sonographie im Oktober 2003 erschien das intra- und extrahepatische Gallengangssystem unauffällig und Pankreas, Milz sowie Nieren stellten sich regelrecht dar. Es ergaben sich also insgesamt keine Hinweise auf infiltrative oder raumfordernde Prozesse. Eine

vorausgegangene ÖGD im Oktober 2003 war ebenfalls unauffällig. Das CEA am 16.09.03 war normwertig. Bereits im Februar 2003 wurden Stuhlproben untersucht, die aber unauffällig waren. In einer im Januar 2003 durchgeführten Koloskopie wurde ein Polyp abgetragen.

Die Patientin stellte sich am 13.11.03 mit Gewichtsverlust und Diarrhöen in der Uniklinik vor. Die Sprue-Antikörper waren negativ (17.11.03). Am 9.12.03 war die Stuhluntersuchung auf pathogene Keime negativ.

Der EUS in der Uniklinik wurde am 16.12.2003 durchgeführt und ergab folgenden Befund: Im Pankreasschwanz wurde ein 17x15mm großer, rundlicher, echoarmer und inhomogener Tumor mit pseudopodienartiger Randbegrenzung detektiert. Der Ductus Wirsungianus war proximal der Raumforderung ausgeprägt bis 10mm dilatiert. Das übrige Pankreasparenchym inklusive Ductus Wirsungianus erschien unauffällig. Es zeigte sich ein 4mm großer Lymphknoten am Leberhilus, es konnten keine peripankreatischen oder coeliakalen Lymphknoten nachgewiesen werden und es bestand kein Anhalt auf Infiltration in die oder Thrombosierung der V.lienalis. Es zeigte sich also das Bild eines 17x15mm großen duktales Karzinoms im Pankreasschwanz-Korpus-Übergang.

Die ERCP am 18.12.03 zeigte einen tumorverdächtigen Pankreasgangabbruch und eine hochgradige DHC-Stenose (>90%) im Cysticus-Mündungsbereich. Aus dem DHC-Stenosenbereich wurden Biopsien entnommen. Histologisch ergab sich ein hochgradiger Verdacht auf ein Karzinom, denn die Probenentnahme aus dem DHC-Bereich erbrachte den zytologischen Nachweis von Verbänden atypischer Epithelien. Die DHC-Stenose wurde bougiert und es wurde ein Plastikstent eingelegt. Empfohlen wurde eine Wiedervorstellung zur Papillotomie und Cholangioskopie mit Histologie und eventuell auch einer intraluminalen Endosonographie. Die ERCP und Cholangioskopie vom 22.12.03 zeigten eine malignitätsverdächtige Stenose im Gallengang und eine Choledocholithiasis. Die Endoprothese wurde bei bekanntem Gallengangstumor gewechselt.

Das CT-Abdomen vom 17.12.03 zeigte den bekannten Tumor am Pankreasschwanz-Korpus-Übergang mit Aufweitung des dahintergehaltenen Ductus Wirsungianus sowie Atrophie des Pankreasparenchyms im Schwanzbereich. Es zeigten sich keine metastasensuspekten Befunde. Im CT-Thorax vom 17.12.03 fanden sich zwei metastasensuspekte Rundherde im rechten Lungenunterlappen mit Hilus-Lymphknoten-Vergrößerung. Deshalb entschied man sich für eine palliative

Chemotherapie. CRP und BSG waren am 16.12.03 erhöht (CRP 12mg/l; BSG 26mm/h). Die Pankreasamylase lag mit 32U/l am 16.12.03 noch im Normbereich, war am 22.12.03 aber dann mit 72U/l erhöht. Auch die Lipase lag am 16.12.03 erst noch im Normbereich (50U/l) und war am 22.12.03 ebenfalls erhöht: 95U/l. Die restlichen erfassten Laborparameter waren normwertig. Eine palliative Chemotherapie mit Gemcitabin (Dosis 1000mg/m²) bis März 2004 wurde geplant. Dann sollte eine Verlaufskontrolle bildgebend stattfinden und eine Kreontherapie eingeleitet werden (25.000 I.E.).

Eine Wiederaufnahme erfolgte am 5.01.04. Die Abdomen-Sonographie vom 6.01.04 zeigte prominente zentrale Gallengänge bei normal weitem DHC mit liegendem Stent. Im Pankreaskopfbereich zeigte sich bei nicht vollständiger Einsehbarkeit eine echoreiche Raumforderung von 2,5cm Größe. Nur Teile des Kopfes und des Korpus waren einsehbar. Laborchemisch konnte keine Cholestase nachgewiesen werden.

Der Arzt wurde telefonisch kontaktiert und er bestätigte die Diagnose Pankreaskarzinom. Die Patientin ist mittlerweile verstorben.

Der dritte Patient war zum Zeitpunkt der endosonographischen Untersuchung im Mai 2008 38 Jahre alt. Als Vorerkrankungen wurden folgende dokumentiert: Hepatitis C (Erstdiagnose 1998), Diabetes mellitus Typ 1 und eine Hypothyreose (Erstdiagnose 2000). Der Patient nahm L-Thyroxin-Tabletten 125µg (1-0-0) und Kreon 40.000 I.E. Kapseln (2-2-2) ein und war angewiesen auf eine Insulinpumpe (Humalog 100I.E., Insulin human). Die Diarrhöen bestanden seit fünf Monaten mit einer Frequenz von 3-4/Tag. Der Hausarzt hat die Kreon-Therapie eingeleitet, woraufhin es dem Patienten besser ging. Er stellte sich deshalb mit Verdacht auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz ambulant zur Endosonographie im Mai 2008 in der Uniklinik Köln vor. Ob eine Gewichtsabnahme vorlag wurde ebenso wie die Voruntersuchungen nicht in der Akte dokumentiert. Die ambulant durchgeführte Endosonographie zeigte gering ausgeprägte Hinweise auf eine chronische Pankreatitis insbesondere im Bereich der ventralen Anlage sowie eine Verschmälerung von Pankreaskorpus und -schwanz und deutlich vergrößerte Lymphknoten im Ligamentum hepatoduodenale bei bekannter Hepatitis C. Empfohlen wurde eine Befundkontrolle nach drei Monaten, die unverändert gegenüber dem Vorbefund ebenfalls die Zeichen der chronischen Pankreatitis insbesondere im Pankreaskopf nachweisen konnte.

Laborbefunde lagen nur zu einem vier Monate nach dem ersten EUS stattgefundenen stationären Aufenthalt des Patienten vor. Diese waren bis auf eine TSH-Erhöhung (5,99mU/l) bei bekannter Hypothyreose und eine Erniedrigung der Pankreasamylase (12U/l) im Normbereich. Die Therapie bestand in der weiteren Gabe der Pankreasenzymsubstitution (Kreon 40.000 I.E., 2-2-2). Der Hausarzt berichtete uns telefonisch, dass der Patient unter der Enzymsubstitution weiterhin beschwerdefrei sei. Der Patient antwortete im Brief, dass er nicht mehr unter Durchfällen leide und weiterhin die Kreon- Kapseln einnehme. Zur subjektiven Einschätzung der Untersuchung gab der Patient an, dass die Endosonographie zur Klärung der chronischen Diarrhö beigetragen und ihm dadurch geholfen habe, denn sie habe den Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz erbracht.

3.2.2. Patienten mit pathologischem Befund, der nicht zur Klärung der Diarrhö beigetragen hat

Bei 14 der 35 Patienten (40%), darunter acht Frauen und sechs Männer, wurde ein pathologischer Befund erhoben, der jedoch nicht zur Klärung der chronischen Diarrhö beitragen konnte. Das mittlere Alter in dieser Untergruppe betrug 59,1 +/- 12,2 Jahre. Die Altersstruktur der Patienten reichte von 33 bis 75 Jahren (Spannbreite: 42 Jahre).

Die Diagnose Reizdarm war mit acht Fällen in dieser Gruppe am häufigsten (8/14= 57,1%).

Bei fünf Patienten (5/14= 35,7%) fanden sich in der Endosonographie Zeichen einer chronischen Pankreatitis ohne laborchemisch nachweisbare exokrine Pankreasinsuffizienz. Vier Patienten (4/14= 28,6%) hatten eine Pankreaslipomatose. Raumforderungen bei der endosonographischen Untersuchung wurden bei sieben Patienten detektiert (7/14= 50%). Bei einem dieser sieben Patienten zeigten sich auch Zeichen einer chronischen Pankreatitis und eine Patientin hatte fünf Monate zuvor eine akute Pankreatitis durchgemacht, sodass die Raumforderungen als Parenchyminhomogenitäten im Rahmen der entzündlichen Prozesse interpretiert wurden. Bei zwei Patienten wurden die Raumforderungen nach Kontrolluntersuchungen als Pankreaszysten oder als Pankreaslipomatose

interpretiert. Somit wurden bei den restlichen drei Patienten Befunde erhoben, die zu einer Verunsicherung des Patienten geführt haben. Der Befund konnte in weiteren Untersuchungen nicht bestätigt werden und es lag auch keine Erkrankung des Pankreas zugrunde, die diesen erklären konnte.

Bei der ersten dieser drei Patienten bestand nach dem EUS der Verdacht auf einen 10mm großen papillären Tumor mit Dilatation des distalen DHC (9mm) und Choledocholithiasis, allerdings waren hier zahlreiche Luftartefakte vorhanden. Empfohlen wurden eine ERCP und ein CT. Das CT war unauffällig und die ERCP zeigte ein unauffälliges Gangsystem und insbesondere keinen Anhalt für eine Choledocholithiasis. Der Endsonographiebefund war am ehesten vereinbar mit einer Aerobilie. Die Abdomen-Sonographie zeigte einen Zustand nach Cholezystektomie und konnte bei massiver Darmgasüberlagerung nur unter deutlich eingeschränkten Schallbedingungen durchgeführt werden. Soweit beurteilbar, konnte kein pathologischer Befund erhoben werden. Die Patientin musste sich also aufgrund des ersten EUS-Befundes einer invasiven ERCP unterziehen, obwohl sie keine Pathologie am Pankreas hatte.

Bei dem zweiten Patienten zeigte die Endosonographie eine Raumforderung unklarer Dignität am Pankreaskopf mit der Differentialdiagnose einer Neoplasie oder eines Lymphknotens. Empfohlen wurden eine ERCP und ein Dünnschicht-CT. Beide Untersuchungen waren unauffällig. Die Untersuchung liegt nun zehn Jahre zurück und der Hausarzt berichtete, dass die Patientin mittlerweile auch nicht mehr unter Diarrhöen leide, womit eine Neoplasie ausgeschlossen ist.

Beim dritten Patienten zeigte sich in der Endosonographie eine Raumforderung mit einer Größe von 11x9mm an der Grenze zwischen Pankreaskopf und Lig. hepatoduodenale mit der Differentialdiagnose Lymphknoten oder Neoplasie. Es zeigte sich kein Anhalt für eine chronische Pankreatitis. Das daraufhin durchgeführte CT-Abdomen zeigte eine normale Konfiguration und Dichte des Pankreasorgans ohne Nachweis der RF oder einer Gangerweiterung. Die Endosonographie liegt jetzt acht Jahre zurück und der Arzt antwortete uns auf den Brief, dass der Patient nicht mehr unter Diarrhöen leide und bestätigte die Diagnose Laktoseintoleranz.

3.2.3. Unauffälliger Befund

Bei 18 der 35 Patienten (51,4%) mit einem mittleren Alter von 37,9 +/- 16,2 Jahren war die endosonographische Untersuchung unauffällig. Die Patienten, darunter sieben Frauen und elf Männer, befanden sich in einem Alter zwischen 17 und 81 Jahren (Spannbreite: 64 Jahre). Bei 16 Patienten lautete die Diagnose Reizdarm (16/18= 88,9%). Bei einer Patientin wurde eine Analsphinkterinkontinenz diagnostiziert (1/18= 5,6%) und bei einem Patienten war die Diagnose unklar, vermutet wurde eine leistungssportassoziierte Diarrhö mit der Differentialdiagnose einer Laktoseintoleranz. Der Patient war ein H₂-Non-Producer und dadurch konnte eine Laktoseintoleranz nicht sicher ausgeschlossen werden.

3.3. Merkmale des Patientenkollektivs

In den folgenden Tabellen wird für das Patientenkollektiv sowie getrennt für die drei Untergruppen die Auswertung der erhobenen Merkmale dargestellt. Die Prozentangaben beziehen sich auf das Gesamtkollektiv sofern nicht anders angegeben.

3.3.1. Diagnose

Wie aus Tabelle 2 zu ersehen ist, war die Diagnose Reizdarm auf das Gesamtkollektiv bezogen am häufigsten und wurde bei 24 der 35 Patienten (68,6%) gestellt. Auffallend häufig kam die Diagnose Reizdarm in der Gruppe der Patienten mit unauffälligem Befund vor (16/18= 88,9%). Die zweithäufigste Diagnose in dem vorliegenden Kollektiv war die Laktoseintoleranz mit drei Fällen (8,6%). Jeweils bei einem Patienten (2,9%) wurden folgende Diagnosen gestellt: exokrine Pankreasinsuffizienz, neuroendokriner Pankreastumor, Pankreaskarzinom, Anastomosenstenose, Morbus Crohn, Neuropathie des autonomen Nervensystems, Analsphinkterinkontinenz und V.a. Morbus Crohn.

3. Ergebnisse

| Tab. 2: Diagnosen des Gesamtkollektivs und der drei Untergruppen | | | | |
|--|------------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| | Alle Patienten | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 |
| Reizdarm | 24 (68,6%) | 0 | 8 (22,9%) | 16 (45,7%) |
| Laktoseintoleranz | 3 (8,6%) | 0 | 2 (5,7%) | 1 (2,9%) |
| exokrine Pankreasinsuffizienz | 1 (2,9%) | 1 (2,9%) | 0 | 0 |
| neuroendokriner Pankreastumor | 1 (2,9%) | 1 (2,9%) | 0 | 0 |
| Pankreaskarzinom | 1 (2,9%) | 1 (2,9%) | 0 | 0 |
| Anastomostenstenose | 1 (2,9%) | 0 | 1 (2,9%) | 0 |
| M. Crohn | 1 (2,9%) | 0 | 1 (2,9%) | 0 |
| Neuropathie autonomes NS | 1 (2,9%) | 0 | 1 (2,9%) | 0 |
| V.a. M. Crohn | 1 (2,9%) | 0 | 1 (2,9%) | 0 |
| Analosphinkterinkontinenz | 1 (2,9%) | 0 | 0 | 1 (2,9%) |
| Gesamt | 35 (100%) | 3 (8,6%) | 14 (40%) | 18 (51,4%) |

3.3.2. Dauer und Art der chronischen Diarrhö

Bei neun von 35 Patienten (25,7%) wurde nicht dokumentiert, wie lange die Diarrhö schon bestand.

Die Dauer der Diarrhö betrug auf das gesamte Kollektiv bezogen mindestens einen Monat bei einem Maximum von 276 Monaten (Spannweite 275) und einem Median von 11,5 Monaten. Der folgenden Tabelle sind der Median, die Spannweite, das Minimum sowie Maximum der Diarrhödauer des gesamten Kollektivs und auf die drei Untergruppen aufgeteilt zu entnehmen.

| Tab. 3: Dauer der Diarrhö in Monaten | | | | |
|--------------------------------------|----------------|----------|--------------|--------------|
| | Alle Patienten | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 |
| Median | 11,5 | 5 | 16 | 10 |
| Spannweite | 275 | 9 | 274 | 131 |
| Minimum | 1 | 1 | 2 | 1 |
| Maximum | 276 | 10 | 276 | 132 |
| Fehlend | 9/35 (25,7%) | 0/3 | 5/14 (35,7%) | 4/18 (22,2%) |

3. Ergebnisse

Die Krankheitsdauer war bei Patienten mit pathologischem Befund, der nicht zur Klärung beitragen konnte und bei Patienten mit unauffälligem Befund länger. Auch die Spannweite war größer als bei den drei Patienten mit einem endosonographischem Befund, der zur Klärung beitrug. In der Gruppe mit pathologischem Befund, der nicht zur Klärung der chronischen Diarrhö beitragen konnte, litten 50% der Patienten schon länger als 16 Monate unter der Erkrankung.

Bei den Patienten aus unserem Kollektiv mit der Diagnose Reizdarm bestand die Diarrhö ebenfalls schon eine lange Zeit: der Median betrug 12 Monate bei einem Minimum von 2 Monaten sowie einem Maximum von 180 Monaten (Spannweite: 178 Monate).

Es wurden drei Arten der Diarrhö unterschieden (siehe Tab. 4): osmotisch (6/35= 17,1%), funktionell (28/35= 80,0%) und sekretorisch (1/35= 2,9%).

| Tab. 4: Diarrhöart | | | | |
|--------------------|----------------|----------|------------|------------|
| | Alle Patienten | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 |
| osmotisch | 6 (17,1%) | 3 (8,6%) | 2 (5,7%) | 1 (2,9%) |
| funktionell | 28 (80%) | 0 | 11 (31,4%) | 17 (48,6%) |
| sekretorisch | 1 (2,9%) | 0 | 1 (2,9%) | 0 |
| Gesamt | 35 (100%) | 3 (8,6%) | 14 (40%) | 18 (51,4%) |

Bei 27 der 35 Patienten (77,1%) wurde dokumentiert, ob es in den letzten Wochen oder Monaten vor der endosonographischen Untersuchung zu einer Gewichtsabnahme gekommen ist. Von einer Gewichtsabnahme berichteten 23 Patienten, also insgesamt 65,7% aller Patienten, während vier Patienten ihr Gewicht halten konnten (4/35= 11,4%). Der folgenden Tabelle ist zu entnehmen, bei wieviel Patienten des gesamten Kollektivs und der drei Untergruppen es zu einer Gewichtsabnahme gekommen ist.

| Tab. 5: Gewichtsabnahme | | | | |
|-------------------------|----------------|----------|-----------|------------|
| | Alle Patienten | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 |
| ja | 23 (65,7%) | 2 (5,7%) | 9 (25,7%) | 12 (34,3%) |
| nein | 4 (11,4%) | 0 | 1 (2,9%) | 3 (8,6%) |
| Fehlend | 8 (22,9%) | 1 (2,9%) | 4 (11,4%) | 3 (8,6%) |
| Gesamt | 35 (100%) | 3 (8,6%) | 14 (40%) | 18 (51,4%) |

3.3.3. Risikofaktoren

Alkoholabusus

19 der 35 Patienten gaben an, keinen Alkohol zu trinken (54,3%) während zehn der 35 Patienten (28,6%) laut Anamnese gelegentlich und zwei Patienten (5,7%) regelmäßig Alkohol tranken. Bei vier Patienten lagen hierzu keine Informationen vor. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse zusammengefasst.

| Tab. 6: Alkoholabusus | | | | |
|-----------------------|----------------|----------|-----------|------------|
| | Alle Patienten | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 |
| nein | 19 (54,3%) | 2 (5,7%) | 8 (22,9%) | 9 (25,7%) |
| gelegentlich | 10 (28,6%) | 1 (2,9%) | 4 (11,4%) | 5 (14,3%) |
| regelmäßig | 2 (5,7%) | 0 | 0 | 2 (5,7%) |
| Fehlend | 4 (11,4%) | 0 | 2 (5,7%) | 2 (5,7%) |
| Gesamt | 35 (100%) | 3 (8,6%) | 14 (40%) | 18 (51,4%) |

Zigarettenkonsum

20 der 35 Patienten (57,1%) waren Nichtraucher und elf Patienten (31,4%) gaben an zu rauchen. Bei vier Patienten lagen auch hierzu keine Informationen vor. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse zusammengefasst.

| Tab. 7: Zigarettenkonsum | | | | |
|--------------------------|----------------|----------|-----------|------------|
| | Alle Patienten | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 |
| nein | 20 (57,1%) | 2 (5,7%) | 8 (22,9%) | 10 (28,6%) |
| ja | 11 (31,4%) | 1 (2,9%) | 4 (11,4%) | 6 (17,1%) |
| Fehlend | 4 (11,4%) | 0 | 2 (5,7%) | 2 (5,7%) |
| Gesamt | 35 (100%) | 3 (8,6%) | 14 (40%) | 18 (51,4%) |

Zustand nach Cholezystektomie

Bei sechs der 35 Patienten (17,1%) wurde in der Akte dokumentiert, dass ein Zustand nach Cholezystektomie vorlag.

Hypertriglyceridämie/ -cholesterinämie

Eine Hypertriglyceridämie lag bei fünf der Patienten vor (14,3%) und acht Patienten (22,9%) hatten eine Hypercholesterinämie.

BMI

Der folgenden Tabelle ist die Einteilung des gesamten Kollektivs sowie der drei Untergruppen auf die drei BMI- Klassen zu entnehmen.

| Tab. 8: BMI-Klassen der Patienten | | | | |
|-----------------------------------|----------------|----------|-----------|------------|
| | Alle Patienten | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 |
| BMI < 20 | 8 (22,9%) | 0 | 3 (8,6%) | 5 (14,3%) |
| BMI 20-25 | 9 (25,7%) | 2 (5,7%) | 3 (8,6%) | 4 (11,4%) |
| BMI > 25 | 14 (40%) | 1 (2,9%) | 6 (17,1%) | 7 (20%) |
| Fehlend | 4 (11,4%) | 0 | 2 (5,7%) | 2 (5,7%) |
| Gesamt | 35 (100%) | 3 (8,6%) | 14 (40%) | 18 (51,4%) |

3.3.4. Vorerkrankungen

Vier der 35 Patienten hatten eine chronische Hepatitis C (11,4%) und fünf der Patienten bereits eine Hepatitis A und/oder Hepatitis B durchgemacht (14,3%).

Zwei Patienten (5,7%) hatten einen Zustand nach Pankreatitis. Die erste dieser zwei Patienten war die Patientin mit Verdacht auf ein Insulinom, die also zur Gruppe der Patienten gehörte, bei denen der EUS-Befund zur Klärung beitragen konnte. Es handelte sich bei dieser Patientin um einen Zustand nach akuter Post-ERCP Pankreatitis im November 1997, zu der es somit etwa drei Jahre vor der endosonographischen Untersuchung der Patientin in der Uniklinik gekommen war.

Die zweite Patientin gehörte zur Gruppe der Patienten mit pathologischem Befund, der nicht zur Klärung beitragen konnte. Diagnostiziert wurden bei ihr zwei Monate nach dem EUS während eines stationären Aufenthalts ein M. Crohn und eine chronische Pankreatitis. Im Juni 2004 hatte sie eine akute Pankreatitis und der EUS in der Uniklinik wurde im November 2004 durchgeführt.

3. Ergebnisse

In unserem Kollektiv befanden sich fünf Diabetiker (14,3%), darunter vier Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer mit Typ-1-Diabetes.

Bei ebenfalls fünf Patienten wurde unter den Vorerkrankungen eine Dickdarm-Divertikulose dokumentiert.

Neun Patienten hatten eine arterielle Hypertonie (25,7%).

Die folgende Tabelle fasst die Prävalenz der Vorerkrankungen unserer Patienten zusammen.

| Tab. 9: Vorerkrankungen | | | | |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Alle Patienten | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 |
| Chronische Hepatitis C | 4 (11,4%) | 1 (2,7%) | 2 (5,7%) | 1 (2,7%) |
| Z.n. Hepatitis A und/oder B | 5 (14,3%) | 1 (2,7%) | 3 (8,6%) | 1 (2,7%) |
| Z.n. Pankreatitis | 2 (5,7%) | 1 (2,7%) | 1 (2,7%) | 0 |
| Diabetiker | 5 (14,3%) | 1 (2,7%) | 4 (11,4%) | 0 |
| Dickdarm- Divertikulose | 5 (14,3%) | 0 | 3 (8,6%) | 2 (5,7%) |
| Arterielle Hypertonie | 9 (25,7%) | 0 | 7 (20%) | 2 (5,7%) |

3.3.5. Medikamente

Sechs Patienten nahmen bereits vor der Untersuchung Pankreasenzyme ein (17,1%). Einer der drei Patienten, bei denen die Endosonographie durch Diagnose einer exokrinen Pankreasinsuffizienz zur Klärung beitragen konnte, nahm vorher schon Pankreasenzyme ein. Dem Patienten wurde vom Hausarzt Kreon® 40.000I.E. (2-2-2) verschrieben, da er seit fünf Monaten unter Diarrhöen litt. Da es daraufhin besser wurde, stellte sich der Patient in der Uniklinik zur ambulanten Endosonographie vor und die exokrine Pankreasinsuffizienz konnte ex juvantibus und durch entsprechende morphologische Zeichen einer chronischen Pankreatitis im EUS gesichert werden.

Drei Patienten gehörten zur Gruppe mit pathologischem Befund, der nicht zur Klärung beitragen konnte. Der erste Patient hatte seit elf Monaten Diarrhöen und bekam vom Hausarzt eine Kreon®-Substitution ohne wesentliche Beeinflussung der Problematik. Im EUS zeigten sich zwar Zeichen einer chronischen Pankreatitis, die Stuhlelastase war jedoch im Normbereich und damit die chronische Pankreatitis nicht

Ursache der Diarrhö. Der Patient war Diabetiker und unter Clonidin waren die Diarrhöen rückläufig, sodass eine Neuropathie des autonomen Nervensystems diagnostiziert wurde.

Beim zweiten Patienten war die Stuhlelastase bei der Hausärztin erniedrigt und im EUS zeigten sich auch Zeichen einer chronischen Pankreatitis. Der Patient war Diabetiker und nahm Acarbose ein. Die Diarrhöen ließen sich nicht eindeutig in Richtung Pankreas interpretieren, sodass die Diagnose Reizdarm lautete mit der Differentialdiagnose einer Diarrhö im Rahmen der Acarbose- Therapie des Patienten. Die dritte Patientin hatte seit einer akuten Pankreatitis fünf Monate vor der Endosonographie in der Unklinik Diarrhöen und bekam Panzytrat® 50000 I.E. (1-1-1). Im EUS zeigte sich eine unklare, echoarme und ovale Raumforderung von 12x5mm Größe im Pankreaskopf mit der Differentialdiagnose eines Lymphknotens. Zwei Monate nach der Untersuchung wurde sie stationär aufgenommen und ein Morbus Crohn sowie eine chronische Pankreatitis diagnostiziert.

Zwei Patienten mit unauffälligem Befund nahmen Pankreasenzyme ein. Dem ersten Patienten aus dieser Gruppe wurden aufgrund von seit zehn Jahren bestehenden Diarrhöen mit dem Verdacht auf eine Pankreasinsuffizienz Kreon®-Kapseln (25.000 I.E. 1-1-1) vom Hausarzt verschrieben. Hier war der EUS-Befund unauffällig und die Diagnose lautete Reizdarm ebenso wie beim zweiten Patienten aus dieser Gruppe, der seit acht Monaten unter Diarrhöen litt.

Acht der 35 Patienten (22,9%), darunter sieben Frauen und nur ein Mann, nahmen L-Thyroxin ein. Alle drei Patienten aus der Gruppe mit endosonographischem Befund, der zur Klärung der chronischen Diarrhöen beitragen konnte, nahmen L-Thyroxin ein.

3.3.6. Laborparameter

In der folgenden Tabelle sind die pathologischen Laborbefunde zusammengefasst.

3. Ergebnisse

| Tab. 10: Laborparameter | | | | |
|-------------------------|----------------|----------|-----------|-----------|
| | Alle Patienten | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 |
| Hypokaliämie | 4 (11,4%) | 0 | 2 (5,7%) | 2 (5,7%) |
| CRP- Erhöhung | 10 (28,6%) | 1 (2,9%) | 4 (11,4%) | 5 (14,3%) |
| BSG- Erhöhung | 10 (28,6%) | 2 (5,7%) | 3 (8,6%) | 5 (14,3%) |
| Lipase- erhöht | 4 (11,4%) | 2 (5,7%) | 2 (5,7%) | 0 |
| Amylase- erhöht | 1 (2,9%) | 2 (5,7%) | 0 | 0 |
| Amylase- erniedrigt | 3 (8,6%) | 1 (2,9%) | 2 (5,7%) | 0 |

Die Lipase war sowohl bei der Patientin mit neuroendokrinem Tumor, also auch bei der Patientin mit Adenokarzinom des Pankreas leicht erhöht (66U/l, 95U/l). Bei beiden Patientinnen war ebenfalls die Amylase erhöht (75U/l, 72U/l).

Der Patient mit der exokrinen Pankreasinsuffizienz hatte eine Erniedrigung der Amylase (12U/l).

Bei zwei Patienten mit pathologischem Befund, der nicht zur Klärung beitragen konnte, war die Lipase leicht erhöht (62U/l; 67 U/l). Der erste dieser Patienten hatte im EUS Zeichen einer deutlichen chronischen Pankreatitis, die auf den Kopf und Kopf- Korpusübergangsbereich beschränkt waren. Das restliche Pankreas war unauffällig. Bei ihm lautete die Diagnose Reizdarm mit der Differentialdiagnose einer durch Acarbose-Therapie verursachten Diarrhö.

Der andere Patient hatte im EUS diskrete Hinweise auf eine chronische Pankreatitis bei sonst unauffälligem Befund. Die Ursache für die Diarrhö war auch hier ein Reizdarm.

Die Amylase war bei einer Patientin mit der Diagnose eines Morbus Crohn sowie einer chronischen Pankreatitis erniedrigt (10U/l).

Bei einer Patientin, bei der sich im EUS ein leichter chronischer Parenchymschaden und ein papillennahes Areal mit scholligen Verkalkungen zeigte, die am ehesten chronisch entzündlich bedingt waren, war sie ebenfalls erniedrigt (7U/l). Die Ursache der Diarrhö war bei dieser Patientin ein Reizdarm.

3.3.7. Therapie

Keiner der Patienten aus unserem Kollektiv wurde operiert. Bei der Patientin mit Verdacht auf ein Insulinom war eine Operation geplant, aber die Patientin ist nicht erschienen. Bei der Patientin mit Adenokarzinom des Pankreas entschied man sich für eine palliative Chemotherapie mit Gemcitabin, da sich im CT-Thorax zwei metastasensuspekte Rundherde im rechten Lungenunterlappen sowie eine Hilus-Lymphknoten-Vergrößerung zeigten.

Der Tabelle 11 ist die medikamentöse Therapie des Gesamtkollektivs sowie der drei Untergruppen zu entnehmen. Unter Sonstige wurden folgende Medikamente zusammengefasst: Clonidin, Prednison, Alizaprid.

| Tab. 11: Therapie nach EUS- Untersuchung | | | | |
|---|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Alle Patienten | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 |
| Pankreasenzyme | 1 (2,9%) | 1 (2,9%) | 0 | 0 |
| Säureblocker | 1 (2,9%) | 0 | 1 (2,9%) | 0 |
| Faserstoffe (Mucofalk®) | 5 (14,3%) | 0 | 2 (5,7%) | 3 (8,6%) |
| Krampflöser (Mebeverin) | 3 (8,6%) | 0 | 1 (2,9%) | 2 (5,7%) |
| Säureblocker+ Faserstoffe | 3 (8,6%) | 0 | 1 (2,9%) | 2 (5,7%) |
| Chemotherapie (Gemcitabin) | 1 (2,9%) | 1 (2,9%) | 0 | 0 |
| Loperamid+ Krampflöser | 1 (2,9%) | 0 | 0 | 1 (2,9%) |
| Faserstoffe+ Krampflöser | 1 (2,9%) | 0 | 0 | 1 (2,9%) |
| Mesalazin | 2 (5,7%) | 0 | 2 (5,7%) | 0 |
| Sonstige | 2 (5,7%) | 0 | 2 (11,4%) | 0 |
| Keine Medikamente | 10 (28,6%) | 1 (2,9%) | 3 (8,6%) | 6 (17,1%) |
| Fehlend | 5 (14,3%) | 0 | 2 (5,7%) | 3 (8,6%) |
| Gesamt | 35 (100%) | 3 (8,6%) | 14 (40%) | 18 (51,4%) |

3.3.8. CT und MRT-Befunde

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse von CT und MRT-Befunden zusammen, sofern welche durchgeführt und dokumentiert wurden.

| Tab. 12: CT-/ MRT-Befunde | | | | |
|---------------------------|----------------|----------|----------|----------|
| | Alle Patienten | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 |
| CT- auffälliger Befund | 3/11 (27,3%) | 2 | 1 | 0 |
| CT- unauffälliger Befund | 8/11 (72,7) | 1 | 4 | 3 |
| MRT- auffälliger Befund | 3/10 (8,6%) | 0 | 1 | 2 |
| MRT- unauffälliger Befund | 7/10 (70%) | 0 | 1 | 6 |

Das CT war bei drei Patienten auffällig. Bei der Patientin mit Verdacht auf Insulinom zeigte sich eine geringe Auftreibung des Pankreaskopfes ohne eindeutige Zeichen einer tumorösen Raumforderung. Die Raumforderung im EUS war im Pankreaskopf lokalisiert und 17x13mm groß.

Bei der Patientin mit Adenokarzinom konnte dieses im CT auch nachgewiesen werden. Das CT zeigte den bekannten Tumor am Pankreasschwanz-Korpus-Übergang mit Aufweitung des dahintergehaltenen Ductus Wirsungianus sowie eine Atrophie des Pankreasparenchyms im Schwanzbereich.

Bei der dritten Patientin mit auffälligem CT zeigte sich eine Sigmadivertikulose und langstreckige Darmwandverdickung im Sigma, welche auch durch eine Koloskopie bestätigt wurde. Die Ursache der chronischen Diarrhö war bei dieser Patientin ein Reizdarm.

Alle auffälligen MRT-Befunden waren falsch-positiv: das MRT-Sellink zeigte bei den drei Patienten eine Wandverdickung im Kolon sigmoideum vereinbar mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, welche in der Koloskopie und/oder histologisch nicht bestätigt werden konnte.

3.3.9. Briefe an die Hausärzte und Telefonate

Die Hausärzte der Patienten wurden angeschrieben und diejenigen, die nicht antworteten, wurden telefonisch kontaktiert. Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse zusammen.

3. Ergebnisse

| Tab. 13 : Antworten der Hausärzte | | | | |
|---|----------------|------------------------------|-----------|-----------|
| Antworten: 26/35 (74,3%): | | 15/35 Briefantworten (42,9%) | | |
| | | 11/35 Telefonate (31,4%) | | |
| | Alle Patienten | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 |
| Weiterhin Diarrhöen | 4 (11,4%) | 0 | 0 | 4 (11,4%) |
| Keine Diarrhöen mehr | 19 (54,3%) | 1 (2,9%) | 9 (25,7%) | 9 (25,7%) |
| Patient nicht mehr in Behandlung | 3 (8,6%) | 2 (5,7%) | 1 (2,9%) | 0 |

3.3.10. Briefe an die Patienten

Die Patienten wurden ebenfalls angeschrieben. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst.

| Tab. 14 : Briefe an die Patienten- Rücklauf | | | | |
|---|----------------|----------|-----------|----------|
| Antworten: 13/35 (37,1%) | | | | |
| | Alle Patienten | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 |
| Weiterhin Diarrhöen | 9 (25,7%) | 1 (2,9%) | 6 (17,1%) | 2 (5,7%) |
| Keine Diarrhöen mehr | 4 (11,4%) | 1 (2,9%) | 0 | 3 (8,6%) |
| a | 7 (20%) | 2 (5,7%) | 3 (8,6%) | 2 (5,7%) |
| b | 4 (11,4%) | 0 | 1 (2,9%) | 3 (8,6%) |
| c | 2 (5,7%) | 0 | 2 (5,7%) | 0 |

a= Die Untersuchung hat zur Klärung beigetragen und mir dadurch geholfen

b= Da ich danach weiterhin an Diarrhöen litt, war der Aufwand überflüssig

c= Ich litt nach der Untersuchung weiterhin an Diarrhöen und mein Zustand war sogar noch schlechter.

Von den Patienten mit pathologischem Befund, der zur Klärung beigetragen hat, antworteten zwei Patienten auf den Brief. Sie haben beide angegeben, dass die Untersuchung zur Klärung beigetragen und ihnen dadurch geholfen habe.

Zwei Patienten mit pathologischem Befund, der nicht zur Klärung beitragen konnte, antworteten, dass sie nach der Untersuchung weiter an Diarrhöen litten und ihr Zustand sogar schlechter war als zuvor.

Bei einem dieser Patienten zeigte sich im EUS eine Pankreaslipomatose und seine Diagnose war Reizdarm.

3. Ergebnisse

Bei der anderen Patientin bestand zunächst der Verdacht auf neuroendokrine Tumoren, sodass insgesamt fünf Endosonographien mit zwei Punktionen durchgeführt wurden, die den Verdacht nicht bestätigen konnten. Die zytologische Aufarbeitung erbrachte den Befund einer chronischen Pankreatitis und einer leicht adenomatösen Hyperplasie. Laborchemisch konnte keine exokrine Pankreasinsuffizienz nachgewiesen werden.

Es gab eine Diskrepanz zwischen den Antworten der Ärzte und denen ihrer Patienten bezüglich des Fortbestehens der Diarrhö. Die meisten Patienten antworteten, dass die Diarrhöen auch weiterhin bestanden. Bei fünf der neun Patienten, die angaben, dass sie weiterhin unter Diarrhöen litten, antworteten die Hausärzte, dass ihre Patienten nicht mehr unter Diarrhöen litten.

4. Diskussion

4.1. Methodenkritik

Da bei dieser retrospektiven Studie die Informationen aus den stationären und ambulanten Akten gewonnen wurden, fehlten bei vielen Patienten bestimmte Parameter wie beispielsweise die Laborparameter oder vorangegangene Untersuchungen sowie Vorerkrankungen. Dadurch, dass wir auf bereits vorhandene Unterlagen angewiesen waren, konnten nur Daten erfasst werden, die damals erhoben wurden. Eine retrospektive Datenerhebung kann einerseits unvollständig sein, da die zu erhebenden Parameter gar nicht erst erhoben wurden und andererseits birgt sie den Nachteil, dass bestimmte Parameter nicht bemerkt werden, da sie falsch dokumentiert wurden oder die Akten nicht mehr auffindbar sind. Beispielsweise kann ein Patient, der sich ambulant einer Endosonographie unterzog, die Vorbefunde mitgebracht und wieder mitgenommen haben, sodass diese im Nachhinein nicht mehr einsehbar sind. In den Akten findet man zu den Voruntersuchungen dann keine Informationen und weiß nicht, welche diagnostischen Maßnahmen schon ergriffen wurden. Die Daten sind weiterhin nicht so zuverlässig wie bei einer prospektiven Studie, weil die erhebende Person sich der späteren Bedeutung nicht im Klaren war. So konnten wir beispielsweise nicht bei allen Patienten ermitteln, wie lange die Diarrhö schon bestand, da dieser Parameter nicht immer erhoben wurde, auch wenn er für unsere Studie interessant war.

Bei drei Patienten lag nur der endosonographische Befund vor, sodass man keinen Überblick über vorangegangene Untersuchungen hatte und somit weder den Diagnoseumfang festlegen noch andere Parameter beurteilen konnte. Bei sieben Patienten lagen nur ambulante Akten vor, in denen ebenfalls nicht alle gesuchten Parameter zu finden waren. Bei einigen Patienten konnten neben dem endosonographischen Befund nur wenige Daten erfasst werden, weil keine vollständige stationäre Akte vorlag, sodass auch hier einige Parameter nicht erhoben werden konnten.

Des Weiteren konnte aufgrund einer fehlenden Nachbeobachtung bei einigen Patienten der weitere Krankheitsverlauf nicht verfolgt werden. Dies lag

beispielsweise daran, dass der Patient umgezogen ist und somit auch den Hausarzt gewechselt hat.

Die ausgewerteten Laborparameter wurden nicht immer zum Zeitpunkt der endosonographischen Untersuchung ermittelt. Es wurden diejenigen evaluiert, die möglichst zeitnah zur Untersuchung ermittelt wurden. Einige Patienten wurden lediglich ambulant endosonographisch untersucht und zu einem früheren oder späteren Zeitpunkt stationär aufgenommen, sodass nur zu diesen Aufenthalten Laborwerte vorlagen.

Eine weitere Verzerrung kann dadurch bedingt sein, dass sich während der Datenerhebungsphase, die sich von 2000-2009 erstreckte, die endosonographischen Fertigkeiten der untersuchenden Ärzte verbessert haben, sodass ähnliche Befunde innerhalb der Jahre anders interpretiert wurden. Die Fertigkeiten und die Erfahrung des Untersuchers spielen eine entscheidende Rolle bei der endosonographischen Untersuchung. Auch der Aspekt, dass die Untersuchung von unterschiedlichen Ärzten und mit der Zeit mit unterschiedlichen Geräten durchgeführt wurde, kann zu einer möglichen Verzerrung geführt haben, falls sich die endosonographischen sowie diagnostischen Fähigkeiten der Untersucher unterschieden.

Um im Sinne eines follow-up den weiteren Krankheitsverlauf zu ermitteln, wurden Briefe an die Hausärzte und auch an die Patienten verschickt. Hier lag ein weiterer Nachteil im nicht vollständigen Rücklauf. Weder alle Hausärzte noch alle Patienten waren bereit zu antworten. Limitierend war in dem Bezug auch, dass in einigen Fällen die Adressen der Hausärzte, die aus der Akte gewonnen wurden, nicht mehr aktuell waren oder der Patient den Hausarzt nach der endosonographischen Untersuchung gewechselt hat. Da auch nicht alle Patientenadressen korrekt waren, insbesondere bei solchen Patienten, die sich vor mehreren Jahren dem EUS unterzogen, konnte ebenfalls nicht zu allen Patienten Kontakt aufgenommen werden. Des Weiteren kann ein systematischer Fehler in der Auswahl des Patientenkollektivs nicht ausgeschlossen werden, da solche Patienten in die Studie aufgenommen wurden, bei denen die Suchkriterien Diarrhö und Endosonographie zutrafen. Wenn die Diarrhö als Indikation nicht dokumentiert wurde, konnte der Patient auf diesem Weg nicht auffindig gemacht werden. Kritisch bleibt schließlich anzumerken, dass die Daten bezogen auf die geschätzte Zahl der Patienten mit Diarrhö im Beobachtungszeitraum nur an einem sehr selektierten Kollektiv (4,1% aller Fälle) erhoben wurden.

4.2. Chronische Diarrhöen durch Pankreaserkrankungen

Eine chronische Diarrhö kann Ausdruck zahlreicher Erkrankungen (Tab. 15) sein und die Liste der Differentialdiagnosen ist aufgrund der unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen lang, sodass selbst erfahrene Kliniker bei der Konfrontation mit einem Patienten vor ein großes Problem gestellt werden (98).

| Tab. 15: Ursachen der chronischen Diarrhö (111) | |
|---|--|
| <u>Kolon</u> | <ul style="list-style-type: none"> • Neoplasie des Kolons • Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn • mikroskopische Kolitis |
| <u>Dünndarm</u> | <ul style="list-style-type: none"> • Sprue • Morbus Crohn • andere Erkrankungen (z.B. Morbus Whipple, tropische Sprue Amyloidose, intestinale Lymphangiektasie) • Gallensäure- Malabsorption • Disaccharidasemangel • bakterielle Überwucherung des Dünndarms • intestinale Ischämie • Strahlenenteritis • Lymphome • Giardiasis (und andere chronische Infektionen) |
| <u>Pankreas</u> | <ul style="list-style-type: none"> • Chronische Pankreatitis • Pankreaskarzinom • Mukoviszidose |
| <u>Endokrin</u> | <ul style="list-style-type: none"> • Hyperthyreose • Diabetes • Hypoparathyroidismus • Morbus Addison • Hormonsezernierende Tumoren (VIPom, Gastrinom, Karzinoid) |
| <u>Andere</u> | <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhoea factitia • Chirurgische Ursachen (z.B. Dünndarmresektion, Fisteln) • Drogen • Alkohol • Autonome Neuropathie |

Bei pankreatogenen Diarrhöen, die in Tabelle 15 hervorgehoben sind, handelt es sich entweder um osmotische Diarrhöen, die durch Malassimilation im Rahmen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz entstehen oder um sekretorische Diarrhöen im Rahmen neuroendokriner Tumoren. Osmotische Diarrhöen sind fast ausnahmslos chronische Durchfälle.

Nach Talley gehören Steatorrhöen, die beispielsweise durch chronische Pankreatitiden verursacht werden, zu den häufigsten Ursachen von ungeklärten chronischen Diarrhöen bei Patienten mit initial unauffälligen Untersuchungen (108).

Eine durch Maldigestion bedingte chronische Diarrhö entsteht durch eine verminderte Aktivität pankreatischer Verdauungsenzyme im Rahmen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz durch eine chronische Pankreatitis (cP), Mukoviszidose oder seltener ein Pankreaskarzinom. Die Mukoviszidose führt bei Kindern durch Mangel an Pankreassekret zu Diarrhöen und Fettstühlen (46).

Bei der Pankreasinsuffizienz ist vor allem die Fettaufnahme gestört, sodass sie durch eine Steatorrhö (Stuhlfett >13g/Tag) mit Gewichtsverlust und voluminösen und übelriechenden Stühlen gekennzeichnet ist (111, 112). Dies liegt daran, dass Protein- und Kohlenhydratverdauung nur geringgradig eingeschränkt sind oder durch kompensierende Enzyme wie die Amylase des Speichels ausgeglichen werden (46). Insbesondere massive Steatorrhöen weisen auf eine Pankreasinsuffizienz als Ursache der Diarrhö hin (12, 36). Die Enzymsekretion des Pankreas muss jedoch auf 20-30% absinken, damit es zu einer Maldigestion mit Durchfällen und Steatorrhö kommt (46). Andere Autoren beschreiben die Reservekapazität des gesunden Pankreas als sogar noch größer (7, 67). Nach Löser und Fölsch manifestieren sich Steatorrhöen und Gewichtsverluste im Rahmen der exokrinen Pankreasinsuffizienz erst nach Ausfall von mehr als 90% der Drüsenfunktion (67). Bei der chronischen Pankreatitis kommt es im Spätstadium zu einer endokrinen und exokrinen Insuffizienz, während das Pankreaskarzinom über einen Verschluss von Gallenwegen und Pankreasgang sowie die Zerstörung größerer Teile des Organs zu Diarrhö und Steatorrhö führt (46).

Da eine Malassimilation erst bei weit vorangeschrittener Zerstörung des Pankreasgewebes auftritt, ist dann in allen Funktionstests des Pankreas bei Patienten mit Steatorrhö aufgrund einer Pankreasinsuffizienz von pathologischen Ergebnissen auszugehen. Findet man also beispielsweise endosonographisch Zeichen einer chronischen Pankreatitis und der Patient hat dennoch eine normwertige Stuhlelastase, so ist die chronische Pankreatitis nicht die Ursache der Durchfallserkrankung.

Neben den osmotischen Diarrhöen führen neuroendokrine Tumoren des Pankreas über eine gesteigerte intestinale Ionensekretion oder die Hemmung der normalen aktiven Ionenresorption zu einer drastischen aktiven Wassersekretion im Dün- und

Dickdarm und somit zu sekretorischen Diarrhöen. Sie können dann sogar als einziges Symptom dominieren (58). Obwohl sie selten sind, stellen sie das klassische Beispiel einer sekretorischen Diarrhö dar (7). Typisch für diese sekretorischen Diarrhöen sind das Persistieren der Symptomatik unter Nahrungskarenz und großvolumige Stuhlentleerungen, die auch zu Elektrolytentgleisungen führen können. Hormonsezernierende Tumoren des Pankreas sind eine seltene Ursache der chronischen Diarrhö und generell seltene Neoplasien (24, 84, 111). Am häufigsten mit einer Inzidenz von 1-2/1.000.000 und 0,5-1,5/1.000.000 sind Insulinome und Gastrinome (75), die etwa 80% der neuroendokrinen Tumoren des Pankreas ausmachen (23, 28, 91).

Insulinome werden aufgrund charakteristischer Symptome wie rezidivierender Hypoglykämien früh diagnostiziert und wenn sie noch nicht metastasiert haben. Sie sind jedoch aufgrund der kleinen Größe schwer zu detektieren (118). Beweisende Laborparameter für ein Insulinom sind ein niedriger Blutglukosewert und dabei inadäquat zu hohe Insulin- und C-Peptidwerte sowie der Fastentest.

Die Klinik des Zollinger-Ellison-Syndroms entwickelt sich aufgrund eines im Pankreas lokalisierten Gastrinoms mit ungebremster Gastrinsekretion. Viele Patienten haben eine rezidivierende Ulkuserkrankung mit ösophagealer Refluxerkrankung (5, 118). Leitsymptome sind daher Sodbrennen und Oberbauchbeschwerden. Aufgrund der Volumenbelastung des Darms und der Inaktivierung der Pankreasenzyme durch die massiv gebildete Säure kommt es bei etwa 50% der Patienten zu voluminösen, wässrigen Diarrhöen, die insbesondere in den frühen Morgenstunden auftreten (5). Bei zehn Prozent der Patienten fehlen Ulzera und die Diarrhöen sind vorrangig; normalerweise ist die Diarrhö jedoch Nebenaspekt gegenüber den Hauptsymptomen wie den Ulcera (58).

Sehr seltene im Pankreas lokalisierte neuroendokrine Tumoren sind das VIPom (Verner-Morrison-Syndrom), Glukagonom, Somatostatinom und Karzinoid (28). Während VIPome bei 100% der Patienten zu Diarrhöen führen, ist dies bei nur etwa 65% der Patienten mit Gastrinomen der Fall (111). Für Glucagonome wird der Anteil der Patienten mit Diarrhöen als noch viel niedriger eingeschätzt.

Eine Bestimmung der spezifischen Markerhormone wie beispielsweise des vasoaktiven intestinalen Peptids (VIP) sollte nur bei massiven wässrigen Diarrhöen, stark hinweisenden Symptomen oder nach Ausschluss anderer Ursachen der Diarrhö durchgeführt werden. Diese Untersuchungen werden also nur für gezielte

Fragestellungen bei klinischem Verdacht oder bei unklaren Raumforderungen im Rahmen einer endosonographischen Untersuchung des Pankreas durchgeführt, da sie als Screening-Verfahren ihre diagnostische Schärfe verlieren würden und sie ausserdem auch aufwendig und teuer sind (2, 66).

Hormonproduzierende Tumoren werden häufig früh diagnostiziert, da sie schon zu Beginn oft mit starken Diarrhöen einhergehen (33). Während VIPome und Glukagonome meist groß sind, sind Gastrinome und Insulinome oft klein, was ein wesentliches Problem bei der Lokalisation darstellt (84).

Weisen spezifische Laborparameter auf einen neuroendokrinen Tumor hin, sind bildgebende Verfahren zur präoperativen Lokalisation und zum Staging entscheidend (24).

Unter den bildgebenden Verfahren zur Lokalisation neuroendokriner Tumoren weist nur die Endosonographie eine ausreichend hohe Sensitivität auf und stellt die Lokalisationsmethode der Wahl dar (28, 91).

4.3. Die Endosonographie als diagnostisches Verfahren

4.3.1. Historischer Überblick

Die Endosonographie ist eine Kombinationstechnik aus Endoskopie und Hochfrequenz- Sonographie, mit der eine bessere Auflösung erzielt werden kann. Sie wurde entwickelt um insbesondere eine bessere Darstellung des Pankreas zu ermöglichen (115). Die Entwicklung des EUS fand in den achtziger Jahren statt und sollte die Grenzen der Computertomographie und des transabdominellen Ultraschalls (AUS) wie beispielsweise die Schallauslöschung überwinden. Erstmals in der Literatur beschrieben wurde die Methode 1980 (32, 106). Auch Probleme wie Luftansammlungen oder Fettleibigkeit, die eine Beurteilung der abdominalen Organe mittels AUS erschweren, werden umgangen. Di Magno et al. untersuchten mit Prototypen von Ultraschall-Endoskopen Hunde, wobei an der Spitze eines Seitblick-Endoskopes eine Ultraschallsonde montiert war (32). So erhielt man gleichzeitig ein endoskopisches Bild sowie ein Ultraschallbild. Die zunächst verwendeten Geräte

waren mechanische Radialscanner. Auch wenn diese Untersuchungen nur an Hunden durchgeführt wurden, legten sie den Grundstein der Endosonographie. Während anfangs die reine Bildgebung zu diagnostischen Zwecken verfügbar war, hat sich die Methode weiterentwickelt und bietet nun auch die Möglichkeit der diagnostischen und therapeutischen Organpunktion mit gezielter Gewebeentnahme. Die Limitationen etablierter Verfahren wie der Computertomographie oder des AUS führten dazu, dass die Endosonographie innerhalb der letzten Jahre eine dominante Rolle in der Diagnostik von Pankreaserkrankungen eingenommen hat.

Ein entscheidender Schritt in der Entwicklung von einer experimentellen Außenseitermethode zu einer unverzichtbaren Methode war die Einführung elektronischer Longitudinalscanner mit der Möglichkeit der endosonographisch gestützten Biopsie (52). Die Möglichkeit der Feinnadel-Aspirationsbiopsie (FNAB) festigte die diagnostischen Möglichkeiten des EUS. Im Zeitraum von 1980 bis April 2009 erschienen 3365 wissenschaftliche Zeitschriftenartikel über die Endosonographie, von denen zwei Drittel in den letzten zehn Jahren publiziert wurden (52).

Heutzutage hat die Endosonographie einen festen Stellenwert in der Diagnostik von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes. Sie ist aufgrund der Nähe zum untersuchten Organ (5-10mm) mit Verwendung höherer Frequenzen und dadurch besserer Auflösung anderen bildgebenden Verfahren beispielsweise bei der Erkennung von Frühstadien der chronischen Pankreatitis und beim Tumorstaging überlegen (115). Sie liefert eine detaillierte Darstellung der Wandschichten des GIT und der angrenzenden Organe und ist dadurch sehr präzise im Staging gastrointestinaler Tumoren (60). Neben Kolon-, Magen- und Ösophaguskarzinomen sind Pankreasraumforderungen die wichtigsten Indikationen für eine endosonographische Untersuchung. Die Endosonographie dient insbesondere dem präoperativem Staging (60, 92). In der Diagnostik von umschriebenen Pankreasveränderungen ist der EUS durch seine hohe Auflösung und Darstellung des gesamten Organs dem CT und MRT überlegen und in der Beurteilung der Wandschichten des oberen und unteren GIT unübertroffen, wobei die Wertigkeit von der Gerätetechnik und insbesondere der Erfahrung des Untersuchers und der Indikation abhängt (31, 60, 113, 116). Die Endosonographie zeigt bei der Abklärung umschriebener Pankreasveränderungen die höchste Auflösung in der Darstellung des gesamten Pankreas sowie seiner Beziehungen zu den benachbarten Organen

und Gefäßen (31). Insbesondere die präoperative Darstellung von neuroendokrinen Tumoren und kleinen Pankreastumoren ist aufgrund der hohen Sensitivität und diagnostischen Genauigkeit als Domäne der Endosonographie anzusehen (24, 76, 77, 83, 91).

4.3.2. Geräte

Echoendoskope unterscheiden sich darin, ob sie diagnostisch im oberen oder unteren GIT verwendet werden. Für den oberen GIT wird an der Spitze des Echoendoskops ein kleiner Ultraschallkopf mit Seitblickoptik befestigt. Die verwendeten Ultraschallfrequenzen liegen zwischen 5 und 20MHz und sind somit generell höher als bei der transkutanen Sonographie mit 3,5MHz (103). Dadurch wird eine höhere Auflösung und ebenfalls auch bessere Bildqualität ermöglicht, die schon kleinere Strukturen erkennen lässt. Der EUS kann Läsionen einer Größe von 0,2-0,5cm detektieren (91, 119).

Der Ultraschall wird entweder elektronisch oder mechanisch erzeugt, wobei bei der elektronischen Technik auch ein Farbdoppler-Ultraschall integriert werden kann, der die Identifikation von Strukturen verbessert. Umgekehrt proportional zur Auflösung verringert sich die Eindringtiefe bis maximal 6cm und lässt nur die Erkennung nahe liegender Strukturen und Organe zu („high resolution, low penetration“) (31).

Die verwendeten Schallköpfe arbeiten nach zwei unterschiedlichen technischen Prinzipien. Zu den anfangs im oberen GIT ausschließlich verwendeten Radialscannern sind später auch Longitudinalscanner hinzugekommen, deren Vorteil durch komplette Einsehbarkeit der gesamten Nadellänge in der Möglichkeit der endoskopisch ultraschallgesteuerten Punktion liegt und außerdem in der Möglichkeit der farbkodierten und gepulsten Dopplersonographie. Der konvexe Schallkopf hat eine wählbare Schallfrequenz zwischen 5 und 10MHz (49). Andererseits liegt der Vorteil des Radialscanners in einem besseren Überblick über die Gastrointestinalwand und die benachbarten Strukturen. Radialscanner liefern ein kreisförmiges Sektorbild von 360° im rechten Winkel zur Geräteachse, während Longitudinalscanner ein lineares Bild erzeugen, das parallel zur Endoskop- oder Sondenachse verläuft. Radialscanner arbeiten mit Schallfrequenzen zwischen 5 und 20MHz (49) und sind durch ihre alleinige bildgebende Nutzung in den Hintergrund

getreten, während heutzutage Longitudinalscanner aufgrund der Punktionsmöglichkeit bevorzugt werden. Etwa zeitgleich zur Entwicklung der Longitudinalscanner Anfang der 1990er-Jahre wurde die Minisonden- Sonographie mit hochfrequenten Sonden (7,5 bis 30MHz) entwickelt. Die Minisonden können während der Untersuchung durch den Arbeitskanal des Standardendoskopes eingeführt werden und sind insbesondere für den intraduktalen Ultraschall (Pankreasgang, Gallenwege) geeignet (35).

4.3.3. Die Endosonographie in der Pankreasdiagnostik

Der EUS ermöglicht die komplette Darstellung des Pankreas sowie der benachbarten Gefäße und des Gallenganges und hat, verglichen mit den anderen bildgebenden Verfahren, die höchste Auflösung (113). Normalerweise lässt sich das komplette Pankreas darstellen (103). Das normale Pankreasparenchym präsentiert sich im EUS mit einem homogenen Echobild und einer regulären Lobulierung durch zarte echogene Binnenechos („Salz-und-Pfeffer“-Textur) (53). Das Pankreas präsentiert sich dabei echodichter als die Leber und die Organgrenzen sind glatt (23, 103). Der durchschnittliche Durchmesser des Kaput beträgt 25-30mm, des Korpus bis zu 20mm und der Kauda 20-30mm (53). Normwerte für die Organgrößen, insbesondere den Pankreaskopf, sind klinisch jedoch von geringerer Bedeutung, da die Schnittebenen schlechter standardisiert werden können und Meßabweichungen zwischen unterschiedlichen Untersuchern bestehen. Abgesehen davon werden raumfordernde Prozesse in erster Linie aufgrund eines unterschiedlichen Echomusters vergleichsweise zum übrigen Pankreas differenziert. Die Grenzen des Pankreas werden entweder von der gastroduodenalen Wand, von Gefäßen oder vom peripankreatischen Gewebe gebildet. Bei vielen gesunden Menschen (75%) ist im Pankreaskopf eine umschriebene echoarme, variabel scharf abgegrenzte und regulär lobulierte Struktur darstellbar, die der embryologisch ventralen Anlage entspricht (53, 97). Bei Patienten mit einer Raumforderung im Pankreaskopf oder einer chronischen Pankreatitis ist die Darstellung dieser Anlage weniger wahrscheinlich. Wichtig ist auch die Kenntnis, dass Parenchymechogenität und Gangweite altersabhängig zunehmen, sodass viele ältere Patienten ein leicht inhomogenes Echomuster zeigen (88, 103, 117). Solche Parenchymveränderungen

sind schlecht definiert und variabel und meist nicht von den morphologischen Kriterien einer chronischen Pankreatitis abzugrenzen. Bei etwa 25% aller Untersuchungen wird ein echoverdichtetes Pankreasparenchym gefunden (53).

Auch beim Gesunden umgeben kleine Lymphknoten das Pankreas und machen eine Differenzierung zu kleinen Pankreastumoren sehr schwierig oder unmöglich.

Das Pankreasparenchym kann bei einer Lipomatose echogen erscheinen, ohne dass es sich um einen pathologischen Befund handelt und wodurch die Differenzierung zum peripankreatischen Fettgewebe eingeschränkt ist (53).

Der Pankreasgang ist charakterisiert als zarte echofreie Struktur mit regulärer Kontur und einer Weite kleiner als 2mm. Er weist keine Kaliberschwankungen auf (103). Die Darstellung des normal weiten Ductus Choledochus gelingt in 80-90% der Fälle, während der dilatierte Gang in über 95% nachweisbar ist (23).

Chronische Pankreatitis

Es gibt viele Schwierigkeiten in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis (cP), beginnend bei der Differenzierung zwischen rezidivierender akuter Pankreatitis und den Frühstadien einer chronischen Pankreatitis. Die morphologischen Kennzeichen der chronischen Pankreatitis variieren stark mit dem Stadium der Erkrankung. Das Pankreas kann entweder vergrößert, von normaler Größe oder aber auch geschrumpft sein, sodass dieser Aspekt keinen Anhaltspunkt gibt. Das Parenchym ist meist durch eine inhomogene Binnenstruktur gekennzeichnet, in der sich echodichte Areale als Zeichen einer Fibrosierung mit echoarmen Arealen abwechseln (23, 78). Dieser charakteristische Strukturwechsel kommt zustande durch die zunehmende Fibrosierung und Vernarbung (echodicht) im Wechsel mit lokalen Entzündungsarealen (echoarm). Meistens sind diese Veränderungen diffus verteilt, sie können sich jedoch auch auf ein bestimmtes Segment beschränken. Parenchymverkalkungen zeigen sich als diffus verteilte, echoreiche Einlagerungen mit kräftigen Schallschatten. Das gesamte Pankreas erscheint durch fortschreitende hyperdense Fibrosierung lobuliert und auch seine äußere Begrenzung wird unscharf, wellig und unregelmäßig (78, 117). Eine höckerig gewellte und unregelmäßige Organbegrenzung zeigt sich in fast 90% der frühen Stadien einer cP (23). Als Veränderungen im Bereich des Pankreasganges manifestieren sich Gangdilatationen, intraduktale Konkremente und irreguläre sowie hyperdense

Wandstrukturen. Kaliberschwankungen und Dilatationen lassen sich zuverlässig in 90% der Fälle der kalzifizierenden Pankreatitis nachweisen (23). Auch im Bereich der Seitenäste kann es zu einer Ektasie kommen, wodurch diese ebenfalls erweitert erscheinen. Diese Veränderungen manifestieren sich meist in fortgeschrittenen Stadien.

Nattermann et al. fanden in ihrer Studie bei mäßiggradigen Pankreatitiden bei 80% Gangveränderungen, während bei einer milden cP keine Gangveränderungen vorzufinden waren (78). Typisch für ein fortgeschrittenes Stadium waren Kalkeinlagerungen im Ductus Wirsungianus sowie ausgeprägte Veränderungen wie Kaliberschwankungen und deutliche Erweiterungen, die auch bis in die Seitenäste darstellbar waren. In einigen Studien wird das Vorkommen von echoarmen Arealen, die von echoreicheren Septen umgeben sind, als eine der ersten morphologischen Veränderungen in frühen Stadien der cP beschrieben (56, 116).

Endosonographische Kriterien der cP nach Catalano et al. sind in Tabelle 16 dargestellt.

| Parenchymkriterien | Duktale Kriterien |
|--|----------------------------------|
| • inhomogenes Echomuster | • Pankreasgangdilatation (> 3mm) |
| • Foci reduzierter Echogenität (1-3mm) | • geschlängelter Pankreasgang |
| • vermehrt echogene Reflexe | • intraduktale echogene Foci |
| • prominente lobuläre Septen | • echogene Gangkontur |
| • lobulierte Außenkontur | • Ektasie von Seitenästen |
| • große echofreie Kavitäten (> 5mm) | |

Häufig kommt es zur Ausbildung von Pseudozysten, die echofrei und rund erscheinen und entweder solitär oder zusammen mit mehreren Zysten auftreten. Die Wand der Pseudozysten kann unregelmäßig oder verdickt sein und sie können schon bei sehr kleinen Durchmessern erfasst werden. Pseudozysten können auch echodichtes Material wie Blut enthalten oder septenartig unterteilt sein (23). Ebenfalls häufig induziert die cP reaktiv oder entzündlich vergrößerte Lymphknoten. Die kürzlich im Resultat einer Konsensus-Konferenz publizierte Rosemont-Klassifikation (Tab.17) soll die Diskussion um die Anzahl der für die sichere Diagnose einer chronischen Pankreatitis erforderlichen EUS-Kriterien endgültig beenden (17).

| Tab. 17: Rosemont-Klassifikation für die endosonographische Diagnose der chronischen Pankreatitis (17) |
|---|
| • definitive cP |
| A. 1 Major-A-Kriterium (+) \geq 3 Minorkriterien |
| B. 1 Major-A-Kriterium (+) Major-B-Kriterium |
| C. 2 Major-A-Kriterien |
| • Verdacht auf cP |
| A. 1 Major-A-Kriterium (+) $<$ 3 Minorkriterien |
| B. 1 Major-B-Kriterium (+) \geq 3 Minorkriterien |
| C. $>$ 5 Minorkriterien |
| • mögliche cP |
| A. 3 oder 4 Minorkriterien, keine Major-kriterien |
| B. Major- B- Kriterium alleine oder mit $<$ 3 Minorkriterien |
| • normal: |
| 0-2 Minorkriterien, keine Major-kriterien |
| Major A: Echogene schattengebundene Parenchymreflexe, Pankreasgangsteine |
| Major B: Akzentuierte Lobularität (Honigwabemuster) |
| Minor (8 Kriterien): Zysten, Gangdilatationen ($>$ 3,5mm), irreguläre Gangkontur, dilatierte Seiten-äste ($>$ 1mm), echogene Gangkontur, Streifenzeichnung, nicht schattengebende echogene Reflexe, fokale Lobularität |

Pankreaskarzinom

Pankreaskarzinome stellen sich in der Regel inhomogen und echoarm oder schwächer echogen als das übrige Pankreas dar und können abhängig von ihrer Größe auch eine relativ scharfe Begrenzung aufweisen, wobei dies insbesondere auf kleine Tumoren unter 3cm zutrifft (29, 31). In über 90% der Fälle findet sich jedoch eine irreguläre, pseudopodienartige Begrenzung mit Unschärfe zur direkten Umgebung. Etwa 75% aller Pankreaskarzinome sind im Pankreaskopf oder im Übergang zum Korpus lokalisiert, 15-20% im Korpus und nur 5-10% im Pankreasschwanz (29). Echoreiche Areale im Tumor können Kalzifikationen und echofreie Areale Tumornekrosen entsprechen, die mit zunehmender Größe des Tumors gehäuft auftreten. Je nach Größe kann sich die Neoplasie auf das Organ beschränken oder die Organgrenzen überschreiten. Kommt es zu einer direkten Infiltration des Pankreas- oder Gallenganges findet sich eine prästenotische Dilatation. Kleine Tumoren zeigen häufig ein gleichmäßiges Echomuster und sind glatt begrenzt.

Neuroendokrine Pankreastumoren

Da neuroendokrine Tumoren des Pankreas häufig früh klinisch Symptome der exzessiven Hormonausschüttung zeigen, sind insbesondere die funktionell aktiven Tumoren bei Diagnosestellung oft noch sehr klein (85). Im EUS präsentieren sich neuroendokrine Tumoren größenabhängig sehr unterschiedlich. In den meisten Fällen sind sie homogen, echoarm und scharf zur Umgebung hin abgegrenzt (23, 85). Sie können aber auch inhomogen, echoreich und unscharf begrenzt sein. Eine Differenzierung zu Lymphknoten kann schwierig sein, wenn diese unmittelbar an das Pankreas angrenzen. Bei der Detektion von neuroendokrinen Tumoren im Bereich des Pankreas beziehungsweise des peripankreatischen Gewebes ist die Endosonographie den anderen bildgebenden Verfahren überlegen und Methode der Wahl zur Lokalisationsdiagnostik (28, 91). Sie ermöglicht eine Darstellung von pathologischen Strukturen einer Größe von 2-3mm (119). Die Größe der Tumoren wird in der Literatur variabel zwischen 0,5cm und 5cm angegeben (28, 42, 84, 87, 91, 100, 118, 119). Die Endosonographie sollte als Lokalisationsmethode genutzt werden, sofern ein Verdacht bei vorherrschender Symptomatik und dem Vorhandensein pathologischer Laborparameter besteht. Da der EUS insbesondere bei der Detektion kleiner Raumforderungen eine hohe Sensitivität aufweist, gelangen in den letzten Jahren mittels EUS Verbesserungen in der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren und die Endosonographie gilt derzeit als treffsicherste Methode.

4.3.4. Die Endosonographie als diagnostisches Verfahren in unserem Patientenkollektiv

Die erste Frage, die es zu beantworten galt, war inwiefern die endosonographische Untersuchung zur Diagnosestellung beigetragen hat. Um diese Frage zu beantworten, musste die Untergruppe der Patienten mit pathologischem Befund, der zur Klärung der Diarrhö beigetragen hat, näher betrachtet werden.

Bei drei von 35 Patienten (8,6%) ergab die endosonographische Untersuchung einen pathologischen Befund, der zur Diagnosestellung und somit zur Klärung beitragen konnte. Für die Klärung einer chronischen Diarrhö errechnete sich also eine number needed to endoscope von zwölf. Das bedeutet, dass jede zwölfte Endosonographie, die bei Patienten mit chronischen Diarrhöen in der Uniklinik Köln durchgeführt wurde, einen Befund liefern konnte, der zur Ursachenklärung beigetragen hat. Anders betrachtet mussten sich für die Ursachenklärung der chronischen Diarrhö bei einem Patienten elf Patienten einer endosonographischen Untersuchung unterziehen, die einen unauffälligen Befund zeigte oder einen pathologischen Befund, der nicht zur Klärung der chronischen Diarrhö beitragen konnte.

Bei der ersten Patientin ging aus der Familienanamnese hervor, dass sowohl Onkel als auch Großmutter des Vaters an einem Pankreaskarzinom erkrankt waren. Es wurden insgesamt drei Endosonographien in zwei Monaten durchgeführt, in denen die tumorverdächtige Raumforderung dargestellt werden konnte und nicht großenprogredient war. Das Insulin war mit 35,5mU/l ebenso erhöht wie das C-Peptid mit 6,4µg/l. Aufgrund dieser Werte, der Klinik mit chronischen Diarrhöen sowie rezidivierenden Hypoglykämien, der positiven Familienanamnese sowie dem endosonographischen Befund bestand der hochgradige Verdacht auf ein Insulinom. Der Patientin wurde deshalb zur Operation geraten und sie sollte Anfang Mai 2008 zur Operation aufgenommen werden. Es konnte jedoch keine stationäre Akte zu dem geplanten Aufenthalt gefunden werden, da die Patientin nicht erschienen ist. Eine histologische Sicherung oder ein Fastentest hätten den Verdacht bestätigen können. Dieser stellt das zuverlässigste Verfahren zur Diagnose eines Insulinoms dar (8). In der Uniklinik wurden ebenfalls eine Abdomen- Sonographie sowie ein CT und eine MRCP durchgeführt. Keine der genannten bildgebenden Verfahren konnte die Raumforderung nachweisen.

Die Endosonographie stellt die Methode der Wahl bei der Detektion von neuroendokrinen Tumoren des Pankreas dar. In einer Studie von Zimmer et al. betrug die Sensitivität des EUS bei der Detektion von 17 Insulinomen 94% und war den anderen bildgebenden Verfahren eindeutig überlegen (AUS: 12%, CT: 29%, MRT: 13%, SRS: 12%). Acht der 17 Läsionen konnten nur mittels EUS lokalisiert werden (118).

Gouya et al. konnten in ihrer Studie, in der 30 Patienten mit 32 nachgewiesenen Insulinomen einen EUS bekamen, ebenfalls die exzellente Sensitivität der Endosonographie bestätigen (93,8%) (42). Sie wird als Goldstandard für die präoperative Lokalisation kleiner Pankreasinsulinome angesehen.

Auch Meyenberger et al. kamen zu demselben Schluss (73). In ihrer Studie wurden elf Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Insulinom untersucht. Endosonographisch konnte bei sieben Patienten ein Tumor detektiert werden, während keins der Insulinome mittels CT oder AUS nachgewiesen werden konnte. Aus diesem Ergebnis schlussfolgerten sie, dass bei klinischem Verdacht auf ein Insulinom die Endosonographie dank ihrer hohen Treffsicherheit frühzeitig in der präoperativen Abklärung eingesetzt werden sollte.

Bei unserer Patientin war der Tumor am Pankreaskopf-Korpus-Übergang lokalisiert. In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Sensitivität bei der Detektion von neuroendokrinen Tumoren auch von der Lokalisation abhängig war (84, 100, 104). Die Sensitivität war für Insulinome, die im Kopf lokalisiert waren, höher als für Insulinome des Pankreasschwanzes. Die Sensitivität des EUS für die Detektion von Insulinomen lag in einer kürzlich publizierten Studie insgesamt bei 89,5% und für die Detektion von Läsionen im Pankreaskopf, -korpus und -schwanz bei 92,6%, 78,9% und 40,0% (104).

Auch in einer Studie von Palazzo et al. waren die Insulinome, die nicht mittels EUS detektiert werden konnten, im Schwanz lokalisiert (84).

Die Endosonographie ist insbesondere bei der Detektion von kleinen Tumoren mit einer Größe kleiner als 20mm und bei der Detektion neuroendokriner Tumoren den anderen konventionellen bildgebenden Verfahren wie der Sonographie oder dem CT klar überlegen und ist hier als Such- und Lokalisationsmethode der ersten Wahl anzusehen (3, 4, 11, 24, 32, 42, 65, 73, 76, 77, 83, 87, 91, 93, 94, 118, 119) . In Kapitel 4.6.2. sind die Ergebnisse mehrerer Studien zur Bedeutung der Endosonographie bei der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren

zusammengefasst.

Bei der zweiten Patientin bestanden die osmotischen Diarrhöen seit zehn Monaten. In einer drei Monate zuvor durchgeführten Abdomensonographie stellte sich das Pankreas sowie das intra- und extrahepatische Gallengangssystem unauffällig dar und es ergaben sich insgesamt keine Hinweise auf infiltrative oder raumfordernde Prozesse. Der EUS in der Uniklinik zeigte ein 17x15mm großes duktales Karzinom im Pankreasschwanz-Korpus-Übergang. Die daraufhin durchgeführte ERCP konnte einen tumorverdächtigen Pankreasgangabbruch und eine hochgradige DHC-Stenose im Cysticus-Mündungsbereich und durch Biopsieentnahme aus dem DHC zytologische Verbände von atypischen Epithelien nachweisen. Das nachfolgende CT-Abdomen zeigte ebenfalls den bekannten Tumor am Pankreasschwanz-Korpus-Übergang mit Aufweitung des dahintergehaltenen Ductus Wirsungianus. Eine drei Wochen nach dem EUS durchgeführte Abdomen-Sonographie detektierte schließlich eine echoreiche Raumforderung mit einer Größe von 2,5cm im Pankreaskopf. Bei dieser Patientin konnten also die anderen bildgebenden Verfahren die Raumforderung auch nachweisen, wobei die Abdomen-Sonographie den Tumor erst nachdem bekannt war, dass die Patientin ein Karzinom hatte, auch darstellen konnte. Da die Patientin, wie sich im CT-Thorax zeigte, jedoch bereits zwei metastasensuspekten Rundherde im rechten Lungenunterlappen und eine Hilus-Lymphknoten-Vergrößerung hatte, ist davon auszugehen, dass der Tumor bei der ersten Sonographie übersehen wurde. Rösch et al. konnten in ihrer Studie die Überlegenheit des EUS bei der Detektion von Pankreastumoren nachweisen: die Sensitivität des EUS bei der Diagnose eines Pankreastumors lag bei 99% und war höher als die der ERCP (90%), des konventionellen CT (77%) und des abdominellen Ultraschalls (67%) (93). Sie war signifikant besser als diejenige der CT und des AUS. Insbesondere bei kleinen Tumoren war die Sensitivität der Endosonographie signifikant besser als die der anderen bildgebenden Verfahren. Bei Tumoren kleiner als 3cm, wie bei unserer Patientin mit dem duktalem Pankreaskarzinom, war der EUS mit einer Sensitivität von 100% dem CT (55%) und dem AUS (50%) signifikant überlegen (93). In Kapitel 4.6.1. werden die Ergebnisse mehrerer Studien bezüglich der Bedeutung der Endosonographie bei der Detektion von Pankreaskarzinomen diskutiert.

Der dritte Patient hatte eine exokrine Pankreasinsuffizienz und wurde aufgrund des Ansprechens auf eine Kreon-Therapie beim Hausarzt mit Verdacht auf diese zur

ambulanten Endosonographie überwiesen. Diese konnte eine chronische Pankreatitis sichern. Eine Besserung der chronischen Diarrhö durch eine Enzymsubstitution allein ist kein Beweis für eine exokrine Pankreasinsuffizienz, deshalb hat die Endosonographie mit dem passenden Befund einer chronischen Pankreatitis bei diesem Patienten zur Klärung beigetragen.

Auch wenn in unserer Studie elf Patienten ohne Ursachenklärung der chronischen Diarrhöen endosonographisch untersucht wurden, bis bei einem Patienten ein Befund erhoben werden konnte, dem die chronische Diarrhö zugrunde lag, war die Ausbeute mit einer number needed to endoscope von 12 hoch. Die Endosonographie zählt zwar zu den invasiven Verfahren, ist jedoch verglichen mit anderen invasiven Verfahren eine harmlose Untersuchung, bei der es selten zu Verletzungen und Komplikationen kommt (14, 54, 74).

So ist beispielsweise das Risiko der Endosonographie eine akute Pankreatitis auszulösen verglichen mit der ERCP viel geringer (115).

In den Jahren 2004 bis 2006 wurden in einer retrospektiven Analyse von Jenssen et al. 67 deutsche Zentren im Rahmen einer strukturierten Umfrage gebeten über die bis dahin aufgetretenen Komplikationen der Endosonographie und der endosonographischen Interventionen zu berichten (54). Die Komplikationsrate des diagnostischen EUS lag ohne Berücksichtigung von Prämedikationskomplikationen bei 0,034%, die der EUS-FNA bei 0,29% und die der therapeutischen Interventionen bei 1,1%. Die Komplikationsrate war nicht von der Fallzahl der Zentren abhängig. Es handelte sich bei den Komplikationen der diagnostischen Endosonographie fast ausschließlich um Perforationen des Duodenums und des Ösophagus. Aus diesen Ergebnissen schlussfolgerten Jenssen et al., dass endosonographische Untersuchungen sowie Interventionen sichere Methoden sind. Zur selben Schlussfolgerung kamen auch Buscarini et al. in ihrer retrospektiven Studie über Komplikationen der Endosonographie. Unter 10731 konventionellen endosonographischen Untersuchungen kam es zu fünf Komplikationen und die Komplikationsrate war demnach mit 0,046% ähnlich niedrig wie in der Arbeit von Jenssen et al. (14). Auch wenn diese retrospektiven Analysen die Häufigkeit besonders leichter Komplikationen vermutlich unterschätzen, sind sie dennoch ein deutliches Indiz dafür, dass die Endosonographie sowie EUS-FNA auch im breiten klinischen Alltagseinsatz sehr sichere Methoden sind.

Die Studie von Buscarini et al. zeigte auch, dass es eine Korrelation zwischen der

Erfahrung des Untersuchers und der Komplikationsrate der konventionellen Endosonographie gab, die statistisch signifikant war (14). Hieraus wird die Notwendigkeit eines adäquaten Trainings des Untersuchers deutlich.

Die Erfahrung des Untersuchers sowie seine diagnostischen Fertigkeiten sind entscheidend bei der endosonographischen Untersuchung (60, 116). Hierbei geht es nicht nur um die Vermeidung von Komplikationen, sondern auch um die diagnostischen Fähigkeiten des Untersuchers. Insbesondere die Untersuchung des Pankreas erfordert viel Übung und Können, sodass mindestens 100 Untersuchungen notwendig sind, um die notwendige Kompetenz zu erlangen (60).

Die American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) fordert für eine umfassende Kompetenz in allen Aspekten des EUS ein Minimum von 150 endosonographischen Untersuchungen, darunter 75 mit pankreatobiliären Fragestellungen und 50 EUS-FNA (34).

Die endosonographische Untersuchung kann aus Sicht des Patienten mit einem niedrigem Niveau an Schmerzen, Unbehagen und Ängsten durchgeführt werden und ist somit für diesen keine starke Belastung (74).

Die in unsere Studie eingeschlossenen 35 Patienten, die eine Endosonographie zur Abklärung der chronischen Diarrhöen erhielten, entsprachen mit 4,1% ($35/852=4,1\%$) einem kleinen Anteil aller Patienten, die sich mit Diarrhöen vorstellten. Zu beachten ist hier, dass das Kollektiv von 852 Patienten auch die Patienten einschließt, die sich mit akuten Diarrhöen vorstellten. Bei 95,9% der Patienten, die sich mit akuten oder chronischen Diarrhöen in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Köln vorstellten, konnten also Anamnese, Basisdiagnostik oder andere vorangegangene Untersuchungen zur Ursachenklärung beitragen, sodass eine endosonographische Untersuchung des Pankreas überflüssig war.

In unserem Kollektiv gab es fünf Patienten, bei denen in der endosonographischen Untersuchung Zeichen einer chronischen Pankreatitis gefunden wurden. Die chronische Pankreatitis war jedoch nicht die Ursache der chronischen Diarrhöen, da es noch nicht zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz gekommen war. Die Endosonographie ist durch Beurteilung sowohl des Parenchyms als auch der Organbegrenzung und des duktales Systems sehr sensitiv in der Erkennung früher Stadien einer cP (13, 56, 115, 114). In unserem Kollektiv musste bei Vorliegen von Zeichen einer cP eruiert werden, ob diese in Zusammenhang mit den chronischen

Diarrhöen der Patienten standen. Da die Enzymsekretion weit absinken muss, damit sich eine exokrine Pankreasinsuffizienz als Diarrhö manifestiert (14, 24, 67), muss bei Zeichen einer chronischen Pankreatitis auch die Stuhlelastase bestimmt werden. Liegt diese im Normbereich, so ist die Enzymsekretion durch den entzündlichen Prozess noch nicht so weit eingeschränkt, dass der Patient unter Diarrhöen leidet. Ein Problem der Endosonographie ist, dass bei Nichtberücksichtigung der klinischen und anamnestischen Daten die Gefahr einer Überdiagnostik besteht (115). Insbesondere bei älteren Patienten können auch endosonographisch fassbare Veränderungen auftreten, bei denen jedoch klinisch keine chronische Pankreatitis vorliegt.

Mithilfe der kürzlich publizierte Rosemont-Klassifikation (siehe Tabelle 17) soll die Diskussion um die Anzahl der für die sichere Diagnose einer chronischen Pankreatitis erforderlichen EUS-Kriterien endgültig beendet werden (17).

In Kapitel 4.6.3. sind mehrere Studien zur Sensitivität der Endosonographie bei der Detektion der cP zusammengefasst.

Bei sieben Patienten zeigte sich in der endosonographischen Untersuchung eine Raumforderung, die jedoch entweder nicht durch andere bildgebende Verfahren bestätigt werden konnte, in einer Kontrolluntersuchung dann nicht mehr aufzufinden war oder bei der im Nachhinein eine andere Ursache gefunden wurde, die den Befund erklärte. Diese sieben Patienten zählten zu der Gruppe mit pathologischem Befund, der jedoch nicht zur Klärung der chronischen Diarrhö beitragen konnte. Bei den Patienten konnte durch nachfolgende Untersuchungen und ein follow-up ein Tumor ausgeschlossen werden.

Kleine Läsionen können auch durch Schübe einer chronischen Pankreatitis zustande kommen. Bei einer Patientin mit chronischer Pankreatitis und einer Patientin mit anamnestisch akuter Pankreatitis fünf Monate zuvor wurden die Raumforderungen als Parenchyminhomogenitäten im Rahmen der entzündlichen Erkrankung gewertet. Bei einer Patientin zeigten sich in einer Kontroll- Endosonographie, die zwei Monate später durchgeführt wurde, typische Pankreaszysten. Bei der vierten dieser sieben Patienten konnten mehrere echoreichere Läsionen bei inhomogenem Pankreasparenchym dargestellt werden, sodass hier auch die Differentialdiagnose einer inhomogenen Pankreaslipomatose geäußert wurde. In einer zwei Tage später durchgeführten Abdomensonographie zeigte sich das typische Bild einer Pankreaslipomatose.

Bei den übrigen drei Patienten handelte es sich bei den initial endosonographisch gefundenen Raumforderungen um einen falsch-positiven Befund (Aerobilie) oder Lymphknoten. Bei allen drei Patienten war das Abdomen-CT unauffällig. Bei einer Patientin wurden auch eine Abdomensonographie und eine ERCP und bei einem der Patienten eine ERCP durchgeführt, die ebenfalls unauffällig waren. Auch beim Gesunden umgeben kleine Lymphknoten das Pankreas und machen eine Differenzierung zu kleinen Pankreastumoren sehr schwierig oder unmöglich.

In unserer Studie gab es also sowohl drei Patienten, bei denen die Endosonographie zur Klärung der chronischen Diarrhö beitragen konnte, als auch drei Patienten mit vermuteten Raumforderungen, die dazu führten, dass der Patient verunsichert wurde und weitere Untersuchungen wie eine ERCP oder ein CT erfolgen mussten. Um also bei Patienten mit unklaren chronischen Diarrhöen einen richtig-positiven Befund mit Ursachenklärung im EUS zu erheben, mussten gleichzeitig bezogen auf die Diarrhö ebenso viele falsch-positive Raumforderungen in Kauf genommen werden. Aus diesen Ergebnissen konnte geschlossen werden, dass Spezifität und positiver prädiktiver Wert des EUS in unserem Patientenkollektiv schlecht waren.

Im Einzelfall macht die endosonographische Untersuchung bei Patienten mit chronischen Diarrhöen also Sinn, da sie Pathologien des Pankreas sensitiv aufdecken kann und in unserem Kollektiv dadurch in drei Fällen zur Aufklärung beitragen konnte. Die Möglichkeit der Aufklärung beinhaltet jedoch auch die Inkaufnahme einer gleich großen Anzahl an falsch-positiven Befunden, worüber sich der Untersuchende im Klaren sein sollte.

4.4. Stellenwert der Endosonographie und diagnostischer Algorithmus bei der Abklärung einer chronischen Diarrhö

Eine der zu beantwortenden Fragen in dieser Arbeit war, zu welchem Zeitpunkt im Rahmen des diagnostischen Algorithmus einer chronischen Diarrhö die Endosonographie als Verfahren eingesetzt werden sollte.

Eine chronische Diarrhö kann auf schwerwiegende Erkrankungen hinweisen und sollte deshalb immer sorgfältig abgeklärt werden. Sie stellt für jeden Arzt eine klinische Herausforderung dar (98). Eine zu Beginn ausführlich durchgeführte Anamnese und körperliche Untersuchung ist aufgrund der umfangreichen Differentialdiagnose entscheidend für die Planung und den gezielten und organisierten Einsatz der weiterführenden und apparativen Diagnostik sowie Voraussetzung für die Abgrenzung von organischen gegenüber funktionellen Beschwerden (7, 45). Die ungezielte Anwendung diagnostischer Verfahren führt nicht nur zu hohen Kosten, sondern kann auch zu einer unangemessenen Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten führen (45, 58). Ein logisches Vorgehen beinhaltet zunächst den Ausschluss häufiger Ursachen um sich danach den selteneren Ursachen chronischer Diarrhöen zu widmen. Die Vielfalt an diagnostischen Möglichkeiten muss sinnvoll und zielgerichtet genutzt werden und hängt in erster Linie von anamnestischen Angaben ab (66). Mittels Anamnese, Routinelaboruntersuchungen und der körperlichen Untersuchung sollte es gelingen die Pathophysiologie der chronischen Diarrhö näher einzugrenzen. Dieses Procedere wird in der Literatur als Ausgangspunkt für die weiteren diagnostischen Schritte beschrieben (2, 7, 9, 33, 37, 45, 58, 62, 66, 98, 111, 112). Schon wenige Laborparameter sowie eine sorgfältige Anamnese können wichtige Hinweise liefern und die Differenzierung zwischen einer organischen und funktionellen Diarrhö ermöglichen (9, 112). Zum Basislabor gehören ein standardisiertes Routinelabor, die Stuhlmikroskopie- und kultur sowie serologische Untersuchungen auf Sprue (111, 112).

Mithilfe der Anamnese sollte es gelingen grundsätzlich zu unterscheiden, ob eine funktionelle oder organische Diarrhö vorliegt (siehe Tab. 18). Als weitere Hinweise auf eine organische Diarrhö werden auch eine erhöhte BSG, ein niedriger Hämoglobin- und Albuminwert, ein Stuhlgewicht über 400g/Tag sowie ein

Gewichtsverlust von über 5kg beschrieben (9, 33). Generell ist zu beachten, dass es keine spezifischen Symptome oder klinischen Kriterien gibt, die eine genaue Differenzierung zwischen funktionellen und organischen Diarrhöen ermöglichen (108).

| | |
|---------------------------------|----------------------------|
| • Fieber | • Hautausschlag |
| • signifikanter Gewichtsverlust | • nächtliche Diarrhö |
| • Blut im Stuhl | • kontinuierliche Diarrhö |
| • Kolonkarzinom in der Familie | • Therapie mit Antibiotika |
| • Arthralgien | • Vorgeschichte <3 Monate |

Gewisse Risikofaktoren wie eine positive Familienanamnese, vorangegangene Operationen, Pankreaserkrankungen, Alkoholabusus oder systemische Erkrankungen wie die Hyperthyreose sollten in der Anamnese erfragt werden, da sie wichtige Hinweise über die Ätiologie liefern können.

Der körperliche Untersuchungsbefund von Patienten mit chronischen Durchfällen ist meist normal, kann aber auch wichtige Hinweise erbringen (37).

Zum Routinelabor gehören: Blutbild, Blutsenkung, CRP, Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte, Leberwerte, Kalzium, Albumin, Vitamin B12, Folsäure, Eisen, Ferritin und TSH (111, 112). Liegt einer oder mehrere dieser Parameter im pathologischen Bereich, so ist die Spezifität für das Vorliegen einer organischen Krankheit sehr hoch. In einer Studie von Bertomeu et al. hatten etwa 2/3 der Patienten mit organischer Ursache mindestens einen pathologischen Parameter (9).

Die Sprue- Serologie sollte aufgrund der Prävalenz bei Patienten mit chronischer Diarrhö immer durchgeführt werden und früh im Rahmen der diagnostischen Abklärung stattfinden (111, 112). Neuere Untersuchungen in Europa haben gezeigt, dass die Sprue mit einer Prävalenz von 1:130 bis 1:300 zu den häufigsten genetischen Erkrankungen zählt (39).

Die Stuhldiagnostik auf okkultes Blut, Leukozyten, kulturell auf pathogene Bakterien und mikroskopisch auf Wurmeier und Parasiten und die Bestimmung der osmotischen Lücke sowie des pH-Wertes ist der letzte Aspekt des Basislabors (2, 45). Dadurch sollte es möglich sein die Diarrhö als osmotische, sekretorische, inflammatorische Diarrhö oder Steatorrhö zu klassifizieren.

Durch eine Inspektion des Stuhls kann oft eine Unterscheidung nach der wahrscheinlichen Lokalisation der Ursache einer Diarrhö erfolgen. Während beispielsweise voluminöse, fettige und übelriechende Stühle auf eine Maldigestion

hinweisen, sind entzündliche oder sekretorische Formen der Diarrhö gekennzeichnet durch wässrige Diarrhöen mit Blut- oder Schleimbeimengungen (111).

Eine Steatorrhö, die als Fettausscheidung von mehr als 7g/Tag definiert ist, weist auf Störungen proximal des Kolons hin (7, 37, 62). Hierbei ist zu beachten, dass bei Patienten mit chronischen Diarrhöen Steatorrhöen ab 14g/Tag eher aussagekräftig und spezifisch für Störungen der Fettabsorption oder Fettverdauung sind (37, 108). Die Fettausscheidung bei exokriner Pankreasinsuffizienz übersteigt 32g (7).

Nach Talley gehören Steatorrhöen, die beispielsweise durch chronische Pankreatitiden verursacht werden, zu den häufigsten Ursachen von ungeklärten chronischen Diarrhöen, bei denen die initialen Untersuchungen unauffällig sind (108). Zu den unspezifischen Tests gehören die Untersuchung der Stuhlosmolalität und die Berechnung der osmotischen Lücke und des Fettgehaltes, die ebenfalls der Klassifizierung der Diarrhö dienen. Während der Stuhl früher drei Tage lang gesammelt wurde um den Fettgehalt zu bestimmen, ist dieser Test mittlerweile obsolet (37). Semiquantitative Methoden oder die Messung der Fettkonzentration zeigen ähnliche Ergebnisse, sind jedoch noch nicht weit verbreitet, sodass den spezifischen Tests eine größere Bedeutung zukommt (111).

Infektionen als Ursache einer chronischen Diarrhö sind in der westlichen Welt zwar selten, jedoch sollte der Stuhl insbesondere bei kürzlich erfolgten Reisen routinemäßig untersucht werden. Dafür werden drei frische Stuhlproben auf Eier, Zysten und Parasiten untersucht, wobei die Sensitivität dieser Methode bei 60-90% liegt (111).

Besteht aufgrund der Informationen aus Anamnese, Routinelabor oder der körperlichen Untersuchung ein konkreter Verdacht, kann der diagnostische Algorithmus abgekürzt werden. Findet sich beispielsweise Blut im Stuhl, sollte sofort eine Koloskopie zum Ausschluss eines Kolonkarzinoms erfolgen, während bei Zustand nach einer akuten Pankreatitis die Stuhlelastase bestimmt werden sollte und bildgebende Verfahren wie der EUS oder ein CT zum Ausschluss einer chronischen Pankreatitis oder eines Pankreaskarzinoms durchgeführt werden sollten (112).

Wenn Anamnese und Laborwerte noch nicht ausreichen um aufgrund eines Verdachtes spezifische Untersuchungsmethoden einzuleiten, sollte es gelingen anhand gewisser Laborparameter, den anamnestischen Informationen und der Stuhlbeschaffenheit zu unterscheiden, ob eine Erkrankung des unteren Gastrointestinaltraktes oder eine Dünndarm- oder Pankreaserkrankung mit

Malassimilation vorliegt, die jedoch zu den selteneren Ursachen der chronischen Diarrhö zählen (112). Dadurch kann man schrittweise handeln und erst die Erkrankungen ausschließen, die am wahrscheinlichsten sind.

Hinweise auf eine Malassimilation in der Anamnese sind eine Milchunverträglichkeit, Sprue in der Familie, frühere Pankreaserkrankungen sowie Magen- oder Dünndarmoperationen (112). Es findet sich eine Steatorrhö und ein Stuhlfettgehalt von über 7g/Tag. Laborparameter, die auf eine Malassimilation hinweisen, sind eine positive Sprue-Serologie, ein Eisenmangel und erhöhte Transaminasen unklarer Genese (112).

Schiller beschreibt das Vorgehen bei Patienten mit Diarrhöen, für die keine konkrete Diagnose wahrscheinlich ist und die somit den Patienten aus unserem Patientenkollektiv entsprechen, als „categorize, test, and treat“- Strategie (98). Als Grundlage dient hier die Charakterisierung der Diarrhö als wässrige, entzündliche Diarrhö oder Steatorrhö. Eine Stuhlprobe sollte immer entnommen werden, wobei Natrium-, Kalium-, Leukozyten- und Stuhlfettbestimmung sowie ein Hämoculttest obligat sind. Die Einteilung der Diarrhö führt durch Eingrenzung der möglichen Diagnosen zu einer gezielteren Diagnostik.

Nach Kiehne et al. sollte nach der Anamnese zunächst ein Fastentest zur Unterscheidung malabsorptiver von sekretorischen Formen und die Untersuchung des Stuhlgewichtes und Fettgehaltes über eine dreitägige Sammelperiode erfolgen (58). Auch andere Autoren empfehlen einen Fastentest über 48 Stunden (111).

In ihren Leitlinien zur Abklärung einer chronischen Diarrhö schreiben auch Thomas et al., dass der Kliniker mithilfe der Basisdiagnostik entscheiden sollte, ob weitere Maßnahmen notwendig sind, und falls dies der Fall ist, ob er sich dabei auf Erkrankungen des Kolons, des Dünndarms oder des Pankreas konzentrieren sollte (111).

Kann die Basisdiagnostik die Ursache der Diarrhö nicht klären, sollten zunächst die häufigsten Ursachen ausgeschlossen werden, wobei ein schrittweises Vorgehen empfohlen wird.

Wird von einer organischen Genese ausgegangen, sollten bei Abwesenheit von Hinweisen auf ein malassimilatorisches Geschehen nach Anamnese und der Basisdiagnostik zunächst Erkrankungen des unteren GIT ausgeschlossen werden (38, 111, 112).

Bei chronisch wässrigen Diarrhöen ohne Erregernachweis ist eine Koloskopie mit

Biopsien auch bei unauffälligem endoskopischem Bild notwendig (66). Chronisch sekretorische Diarrhöen werden durch entzündliche Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Divertikulitis, Strahlenenterokolitis oder die mikroskopische Kolitis ausgelöst. Der Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa gehören zu den häufigsten Ursachen organisch bedingter chronischer Diarrhöen beim Erwachsenen (7).

Bei HIV-negativen Patienten unter 45 Jahren wird eine Sigmoidoskopie mit Biopsien empfohlen, denn das pathologische Geschehen in dieser Altersgruppe ist hauptsächlich auf das distale Kolon beschränkt und somit erbringt eine hohe Koloskopie mit Ileoskopie keinen zusätzlichen diagnostischen Vorteil (111). So zeigte eine Studie von Fine et al., dass bei 99,8% der Patienten die richtige Einschätzung anhand von Biopsien des distalen Kolons getroffen werden konnte, wobei die mikroskopische Kolitis, der Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa die häufigsten Diagnosen waren (38). Eine hohe Koloskopie war somit nur bei 0,3% der Patienten von diagnostischem Nutzen, weshalb die flexible Sigmoidoskopie hier Methode der Wahl sein sollte.

Sind Patienten über 45 Jahre alt, sollte eine hohe Koloskopie erfolgen. In einer Studie von Neugut et al. betrug die Prävalenz für das kolorektale Karzinom bei Patienten mit Stuhlunregelmäßigkeiten 27,3% (79). Da insbesondere ältere Patienten an Kolonkarzinomen erkranken und die Neoplasien oft proximal der Flexura coli sinistra lokalisiert sind, ist eine Einsicht in das gesamte Kolon bei Patienten über 45 Jahren empfohlen (111). Die hohe Koloskopie mit Ileoskopie ist hier also Methode der Wahl. Studien belegten, dass bei Patienten mit chronischer Diarrhö die Koloskopie mit Biopsie mit einer Ausbeute von bis zu 31% von hohem diagnostischen Nutzen sein kann (86, 101). Die häufigsten Krankheiten waren der Morbus Crohn, die Colitis ulcerosa und die mikroskopische Kolitis. Eine Ileoskopie kann insbesondere bei der Indikation chronische Diarrhö zusätzliche diagnostische Informationen liefern.

In einer Studie von Zwas et al. ergab die Untersuchung bei 29% der Patienten mit chronischer Diarrhö eine positive Diagnose (121). Die Koloskopie ist die bevorzugte Methode zur Sicherung einer mikroskopischen Kolitis, die bei Patienten mit chronischer Diarrhö zu den häufigsten Diagnosen gehört (101). Hier ist zu beachten, dass selbst bei makroskopisch unauffälliger Schleimhaut immer eine Biopsie vom gesamten Kolon oder mindestens bis zum Kolon transversum entnommen werden

sollte um eine mikroskopische Kolitis definitiv auszuschließen, da diese makroskopisch auch unauffällig erscheinen kann (33, 81).

Patienten, die unter einer malabsorptiven Diarrhö leiden, stellen einen kleinen Anteil des Kollektivs dar und die initiale Anamnese sollte hier die Unterscheidung zwischen Pankreas- und Dünndarmerkrankungen liefern (111). Erst wenn Erkrankungen des unteren GIT ausgeschlossen sind oder wenn aufgrund der Anamnese und der Basisdiagnostik Hinweise auf eine Malassimilation vorliegen, sollten diese Organe untersucht werden. Bei negativer Sprue-Diagnostik sollte zunächst eine Ösophagogastroduodenoskopie mit tiefer Duodenalbiopsie erfolgen um andere Erkrankungen des Dünndarms auszuschließen, sofern keine anamnestischen Angaben oder eine ausgeprägte Steatorrhö auf eine Pankreaserkrankung hinweisen (112). Die häufigsten Ursachen der Malassimilation sind die Sprue, der Morbus Whipple, das Kurzdarmsyndrom und die Lambliasis (66). Ist die chronische Diarrhö von einem Gewichtsverlust begleitet, ist sie im Allgemeinen Folge einer Malassimilation (66).

Die Sprue-Diagnostik umfasst die Untersuchung auf IgA-Transglutaminase-Autoantikörper und ist hochspezifisch, jedoch ersetzt sie die duodenale Biopsie mittels ÖGD nicht (66). Sie gehört wie bereits erwähnt zur Basisdiagnostik und sollte initial erfolgen. Viele Fälle der Diarrhöen aufgrund von Malabsorption können durch die Sprue-Diagnostik aufgedeckt werden (111). Studien zeigten, dass Anti-Transglutaminase-Antikörper bei Patienten mit negativen Anti-Endomysium-Antikörpern positiv waren und aufgrund ihrer hohen Sensitivität (90- 95%) als Marker zur Aufdeckung einer Sprue am bedeutsamsten waren und deshalb favorisiert werden sollten (10, 29, 69, 96). Auszuschließen ist jedoch ein IgA-Mangel durch Serum-IgA-Bestimmung, da dieser bei Sprue-Patienten mit 1,7%- 2,6% eine höhere Prävalenz aufweist als bei der restlichen Bevölkerung (19, 20). Bei Patienten mit einem IgA-Mangel zeigten sich in Studien IgG-Anti-Transglutaminase und IgG1-Anti-Endomysium Antikörper als diagnostische Alternative sinnvoll, während sie jedoch nicht geeignet waren um eine Antwort auf eine glutenfreie Diät zu erfassen (18).

Patienten mit negativer Sprue-Diagnostik sollten eine ÖGD mit duodenalen Biopsien erhalten um weitere seltene Dünndarmerkrankungen auszuschließen (111).

Beim Vorliegen einer Steatorrhö sollten auch nach Lankisch et al. zur Abklärung einer Dünndarmerkrankung eine ÖGD mit tiefen Dünndarmbiopsien und eine Ileokoloskopie mit Biopsien aus dem terminalen Ileum erfolgen (62). Zur Abklärung

einer exokrinen Pankreasinsuffizienz empfiehlt er als indirekten Test die Elastase- oder Chymotrypsinbestimmung im Stuhl und als direkten Test den Sekretin-Caerulein-Test.

Hammer ordnet die ÖGD in die erste diagnostische Ebene ein, während die Koloskopie außer beim Vorliegen von entzündlichen Krankheitsbildern zur zweiten diagnostischen Ebene gehört (45).

Nach Kiehne et al. und Talley sollte sich die Diagnostik beim Vorliegen einer Steatorrhö auf den Dünndarm und das Pankreas konzentrieren (58, 108). Hier wird auch die ÖGD mit Biopsien als invasive Untersuchungsmethode empfohlen (58).

Bei negativem Befund der ÖGD erfolgen zum Ausschluss einer Laktoseintoleranz oder einer bakteriellen Fehlbesiedlung H₂-Atemtests mit Laktose und danach mit Glukose, die eine gute Alternative zu der Stuhluntersuchung bei Verdacht auf Malabsorption darstellen (58, 112). Der Laktasemangel ist einer der häufigsten Gründe einer chronischen Diarrhö beim Erwachsenen, etwa drei Viertel der Nichtweißen leiden weltweit an einer Laktoseintoleranz (7). Es existieren mehrere Methoden, wobei jedoch keine einen Goldstandard darstellt (111). Der Atemtest ist die am weitesten verbreitete Methode. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass mit 21% ein großer Teil der Bevölkerung gar kein H₂ produziert und somit die Atemtests falsch negativ sind (95). Ob ein Non-Producer vorliegt, kann man anhand des Laktulose-Atemtests überprüfen. Aufgrund dieser Gegebenheiten ist die Sensitivität der Atemtests mit 62- 68% auch nicht hoch, die Spezifität ist mit 83% für den Glukosetest jedoch akzeptabel (111, 22). Es kann bei bis zu 25% der Fälle zu einem falsch-negativen Ergebnis kommen (111). Deshalb sollte ein negatives Ergebnis die Diagnose Laktoseintoleranz oder bakterielle Überwucherung nicht ausschließen und bei weiter bestehendem Verdacht beispielsweise eine laktosefreie Kost verabreicht werden oder Dünndarmbiopsien zum Ausschluss der bakteriellen Überwucherung entnommen werden. Diese gehören trotz besserer Sensitivität noch nicht zum Standard. Einige empfehlen vor der weiterführenden Diagnostik als Basismaßnahme eine laktosefreie Diät für einige Tage, da die Laktoseintoleranz als Grund für eine chronische Diarrhö oft vorkommt (9, 33).

Die Dünndarmdiagnostik kann noch mittels radiologischer Verfahren wie dem Enteroklysma nach Sellink, der Hydro-MRT, Intestinoskopie oder Kapselendoskopie ergänzt werden, zunächst sollte eine Laktoseintoleranz jedoch ausgeschlossen werden (111, 112).

Erst wenn die Malassimilation nicht auf eine Laktoseintoleranz oder Dünndarmerkrankung zurückzuführen ist, wird die Diagnostik auf das Pankreas gelenkt. Eine intraluminale Maldigestion resultiert am häufigsten aus einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (7).

Zu den nicht invasiven Funktionstests des Pankreas gehören beispielsweise die Bestimmung der Serumkonzentration der Pankreaslipase, -amylase und von Trypsin. Für die Diagnostik einer Pankreasinsuffizienz sind sie jedoch nicht geeignet, da die Erkrankung sehr weit fortgeschritten sein muss, damit die Enzyme im Serum signifikant reduziert sind.

Nach Kiehne et al. sollte die Pankreasfunktion zunächst nichtinvasiv durch Bestimmung der Stuhlelastase untersucht werden (58). Die Bestimmung der Pankreaselastase im Stuhl hat sich aufgrund ihrer hohen Sensitivität bei geringem Aufwand als am meisten geeigneter nicht-invasiver Funktionstest des Pankreas erwiesen (41, 68, 71, 111). Des Weiteren ist der Test auch nicht teuer und leicht auszuführen und stellt deshalb ein ideale Methode bei der Abklärung einer chronischen Diarrhö dar (71).

Nach Masoero et al. hat die Stuhlelastase eine wichtige Rolle bei der Abklärung einer chronischen Diarrhö, denn ein normaler Wert schließt eine Malabsorption im Rahmen einer Pankreaserkrankung aus, während erniedrigte Werte meistens mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz einhergehen (71).

Bei einer Grenze von 200 µg/g Stuhl lag die Sensitivität in einer Studie von Löser et al. bei 63% für eine leichte Insuffizienz, 100% für eine mittelgradige Insuffizienz und ebenfalls 100% für eine schwere Insuffizienz (68). Insgesamt lag die Sensitivität bei 93% für alle Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz, während die Spezifität bei 93% lag (68). Die Sensitivität war somit insbesondere bei mittelgradigen und schweren Stadien exzellent. Die Stuhlelastase war bei Patienten mit einer cP in allen Stadien signifikant niedriger als die von gesunden Patienten oder Patienten mit Erkrankungen des GIT. Im Gegensatz dazu war die Aktivität des Chymotrypsins bei Patienten mit milder cP verglichen mit gesunden Patienten oder Patienten mit GIT-Erkrankungen nicht signifikant reduziert.

In einer Studie von Glasbrenner et al. war die Stuhlelastase mit einer Sensitivität von 79% für alle Stadien der Chymotrypsin-Bestimmung (Sensitivität: 48%) und dem Pankreolauryltest (71%) überlegen (41).

Die Pankreaselastase im Stuhl ist nicht nur ein zuverlässiger Parameter bei der

Diagnose einer exokrinen Pankreasinsuffizienz als Grund einer Diarrhö, sondern kann auch differenzieren, ob eine malassimilatorische Diarrhö durch eine Pankreaserkrankung bedingt ist oder nicht, da eine normwertige Stuhlelastase eine Malabsorption pankreatischen Ursprungs ausschließt. Bei der Unterscheidung einer pankreatogenen von einer nicht-pankreatogenen Diarrhö überzeugt die Stuhlelastase durch die hohe Sensitivität (97%) und den hohen negativen Vorhersagewert von 100% (71). Zu beachten ist jedoch, dass erst bei starker Einschränkung der Pankreasfunktion die Enzymsekretion soweit beeinträchtigt ist, dass eine Diarrhö eintritt und sich deshalb die Stuhlelastase nicht als Suchtest eignet, sondern bei Verdacht auf eine Pankreaserkrankung zur Bestätigung eingesetzt werden sollte.

Der Sekretin-Pankreozymin-Test (SPT) galt als Goldstandard der Diagnostik einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (67). Aufgrund der Invasivität, der hohen Kosten, des Aufwands sowohl für den Patienten als auch für den Untersucher und der Belastung des Patienten ist jedoch der Bestimmung der Stuhlelastase Vorrang zu geben (37, 68). Sie gilt als sensitivste indirekte Methode und ist in der Praxis Standard der exokrinen Pankreasfunktionsdiagnostik (41, 67).

Eine exokrine Pankreasinsuffizienz tritt auf, wenn das Pankreas mehr als 90% seiner sekretorischen Funktion eingebüßt hat (7, 67). Findet man bei einem Patienten im EUS Zeichen einer cP und die Stuhlelastase liegt im Normbereich, so ist die cP nicht die Ursache der chronischen Diarrhö. Schwere Pankreasschäden, die mit einer exokrinen Insuffizienz einhergehen, sind nach Masoero et al. immer mit einem Stuhlelastasewert unter 100µg/g Stuhl verbunden und eine normale Stuhlelastase schließt bei Patienten mit chronischer Diarrhö einen pankreatischen Ursprung der Erkrankung aus (71). In unserer Studie hatten fünf Patienten mit pathologischem Befund, der nicht zur Klärung der chronischen Diarrhö beitragen konnte, Zeichen einer chronischen Pankreatitis im EUS. Die cP war bei ihnen jedoch nicht die Ursache der chronischen Diarrhöen.

Die Stuhlelastase ist spezifisch für das Pankreas und kann somit im Gegensatz zu der Stuhlfettuntersuchung unterscheiden, wo die Ursache der Diarrhö lokalisiert ist, weshalb diese nicht mehr empfohlen wird (111).

Als bildgebende Verfahren stehen bei der Diagnostik von Pankreaserkrankungen viele zur Verfügung: AUS, ERCP, MRCP, CT, MRT und die Endosonographie. Insbesondere die Beurteilung des Pankreasparenchyms steht bei Patienten mit chronischen Diarrhöen im Vordergrund, sodass als bildgebende Verfahren der EUS,

AUS, das CT und MRT im Vordergrund stehen (36). Die ERCP sollte in Erwägung gezogen werden, wenn therapeutische Interventionen geplant sind oder ein unklarer endosonographischer Befund bestätigt werden soll. Im nächsten Kapitel wird die Sensitivität und Spezifität dieser Verfahren bei der Diagnostik von Pankreastumoren, neuroendokrinen Tumoren und der chronischen Pankreatitis ausführlich diskutiert.

Die Domäne des EUS ist die Diagnostik insbesondere kleiner und neuroendokriner Tumoren (3, 4, 11, 24, 32, 42, 65, 73, 76, 77, 83, 87, 91, 93, 94, 118, 119). Andere bildgebende Verfahren weisen hier eine signifikant niedrigere Sensitivität auf. Auch bei unserer Patientin mit neuroendokrinen Tumor waren Abdomen- Sonographie und CT unauffällig und konnten den Tumor nicht detektieren. In Anbetracht dieser Tatsachen sollte die Endosonographie bei Patienten mit chronischer Diarrhö bei der Abklärung einer möglichen Pankreaserkrankung als erstes bildgebendes Verfahren genutzt werden. Da sie sowohl CT als auch MRT bei der Diagnostik von Pankreaserkrankungen überlegen ist, sollten diese Verfahren erst im nächsten Schritt durchgeführt werden. In unserem Kollektiv waren alle MRT- Befunde falsch-positiv, während das CT in drei von elf Fällen einen pathologischen Befund erheben konnte. Es konnte zwar das Adenokarzinom darstellen, jedoch bei der Patientin mit Verdacht auf ein Insulinom diesen Tumor nicht detektieren.

Die Endosonographie gehört nicht zur First-Line-Diagnostik. Erst wenn Anamnese, einfaches Basislabor, körperliche Untersuchung, Stuhluntersuchung auf pathogene Erreger, initiale bildgebende Verfahren (AUS, Koloskopie, ÖGD) und H₂-Atemtests nicht zur Klärung beitragen konnten oder ein begründeter Verdacht auf eine Pankreaserkrankung besteht, sollte sich der Patient einer Endosonographie unterziehen um eine Pankreaserkrankung auszuschließen. Bei Hinweisen auf eine Malassimilation wie beispielsweise einer erniedrigten Stuhlelastase, sollte eine Endosonographie als nächstes Verfahren eingesetzt werden. Bei einem unserer Patienten mit pathologischem Befund, der zur Klärung der Diarrhö beitragen konnte, hat der Hausarzt eine Kreontherapie eingeleitet, woraufhin die Beschwerden sich auch besserten. Da somit ein Verdacht auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz bestand, erfolgte schon im nächsten Schritt eine Endosonographie, die auch Zeichen einer chronischen Pankreatitis nachweisen und somit den Befund sichern konnte. Durch dieses Vorgehen blieben dem Patienten andere invasive Untersuchungen wie die ÖGD oder Koloskopie erspart und das diagnostische Vorgehen konnte sinnvoll abgekürzt werden.

Der diagnostische Algorithmus und damit der Stellenwert des EUS bei der Abklärung einer chronischen Diarrhö sollte in folgenden Stufen ablaufen:

1. Anamnese, körperliche Untersuchung und Basislabor bestehend aus:
 - Stuhldiagnostik auf okkultes Blut, Leukozyten, kulturell auf pathogene Keime, mikroskopisch auf Wurmeier und Parasiten und die Bestimmung der osmotischen Lücke sowie des pH-Wertes
 - Routinelabor: Blutbild, Blutsenkung, CRP, Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte, Leberwerte, Kalzium, Albumin, Vitamin B12, Folsäure, Eisen, Ferritin und TSH
 - Sprue-Serologie: IgA-Anti-Transglutaminase-Autoantikörper
2. Abdomensonographie, Koloskopie, ÖGD mit tiefer Duodenalbiopsie, H₂-Atemtest mit Laktose und Glukose, ggf. Laktulose
3. Stuhlelastase, EUS
4. MRT, CT, bei Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor: VIP, Glukagon, Gastrin und Chromogranin A im Serum, 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin sowie Hungerversuch mit Insulin- und C-Peptid-Bestimmung im Serum, ggf. Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie.

Hierbei ist zu beachten, dass lediglich die erste und zweite Stufe obligat sind und die darauf folgenden Untersuchungen nur dann durchgeführt werden sollten, wenn es weiterhin nicht zu einer Klärung gekommen ist. Untersuchungen können übersprungen werden, sofern ein begründeter Verdacht auf eine Erkrankung besteht und dadurch der diagnostische Algorithmus abgekürzt werden kann.

4.5. Die Diagnose Reizdarm in unserem Patientenkollektiv

Auffallend häufig war in unserem Patientenkollektiv die Diagnose Reizdarm bei 24 von 35 Patienten (68,6%). Bei der Abklärung einer chronischen Diarrhö ist die Unterscheidung zwischen der organischen Diarrhö und den funktionellen Beschwerden im Sinne eines Reizdarms wichtig. Beim Reizdarm sind Anamnese, Basislabor sowie die klinische Untersuchung unauffällig. Diskrete Veränderungen der Motilität, Störungen der neuronalen Regulation zwischen zentralem und enteralem Nervensystem sowie verstärkte Schmerzsensitivität werden als Ursachen dieser funktionellen Störungen beschrieben und stehen anamnestisch oft in Zusammenhang mit Stress- und Belastungssituationen. Charakteristisch für das Syndrom sind Bauchschmerzen, Blähungen und Änderungen in den Stuhlgewohnheiten (105). Meist leiden die Patienten schon lange an Diarrhöen, klagen über Bauchschmerzen und es zeigt sich eine Verschlechterung der Symptome unter Stress (37). Shah et al. fanden ähnlich wie in unserer Studie unter den von ihnen untersuchten Patienten mit chronischen Diarrhöen bei 56% ein Reizdarmsyndrom (101).

Die Prävalenz des Reizdarmsyndroms beträgt 5-12%, wobei Frauen häufiger erkranken als Männer (7, 55).

Spiller et al. verglichen in ihren Leitlinien mehrere Studien und je nach Kriterien variierte die Prävalenz stark zwischen 2,5-37% (105). Das Reizdarmsyndrom ist somit eine weit verbreitete Krankheit. Das verdeutlicht, dass bei vielen Patienten mit ungeklärter chronischer Diarrhö die umfangreiche und oft invasive Diagnostik nicht zur Klärung der Erkrankung führt, wie es bei einem Großteil unserer Patienten auch der Fall war.

Früher war das Reizdarmsyndrom eine Ausschlussdiagnose, die nach einer negativen Serie von verschiedenen diagnostischen Methoden gestellt wurde (64). Solch ein Vorgehen ist nicht nur frustrierend für den Arzt, sondern auch für den Patienten und ebenfalls mit hohen Kosten verbunden.

Die Diagnose kann heute anhand typischer Symptome, einer unauffälligen klinischen Untersuchung und Anamnese sowie unauffälligem Basislabor und dem Fehlen von typischen Hinweisen auf eine organische Diarrhö wie Gewichtsverlust, Anämie oder nächtliche Diarrhöen gestellt werden (siehe Tabelle 18). Sie kann sich jedoch als schwierig erweisen und mit einer Belastung des Patienten durch die Untersuchungen

einhergehen (58). Bei vielen Patienten kommt es nicht zu einer dauerhaften Besserung (58).

Bei den Patienten aus unserem Kollektiv mit der Diagnose Reizdarm bestand die Diarrhö schon lange: der Median betrug 12 Monate bei einem Minimum von 2 Monaten sowie einem Maximum von 180 Monaten (Spannweite: 178 Monate). Die Hälfte der Patienten litt also schon mindestens seit einem Jahr unter der chronischen Diarrhö. Anhand des follow-up durch das Anschreiben der Ärzte und Patienten stellte sich heraus, dass eine große Anzahl dieser Patienten auch weiterhin unter Diarrhöen litt. Sechs der 24 Patienten antworteten uns ($6/24= 25\%$), von denen 5 angaben ($5/24= 20,8\%$), dass sie auch weiterhin unter Diarrhöen litten.

Charakteristisch für solche Patienten ist die Diskrepanz zwischen der oft eindringlichen Schilderung der Symptome und Beschwerden und dem meistens normalen körperlichen Befund bei gutem Allgemeinzustand. Zur Abgrenzung einer funktionellen Herkunft können die Manning und Rom-I- bis -III-Kriterien herangezogen werden (Tab. 19-22).

| Tab. 19: Manning Kriterien (70) |
|---|
| • Schmerzerleichterung nach Defäkation |
| • Schmerzbeginn assoziiert mit: verminderter Stuhlkonsistenz häufigerem Stuhlgang |
| • abdominelles Spannungsgefühl |
| • Schleimabgang |
| • Gefühl der inkompletten Entleerung |

Bis auf das Gefühl der inkompletten Entleerung besteht kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad eines Reizdarmsyndroms und den gastrointestinalen Beschwerden. Auch der Schweregrad von psychischen Symptomen ist nicht mit dem Schweregrad der Krankheit korreliert, während die Lebensqualität stark mit dem wahrgenommenem Reizdarmsyndrom assoziiert werden kann (44).

4. Diskussion

Tab. 20: Rom I Kriterien (64)

Mindestens über 3 Monate kontinuierliche oder rezidivierende abdominelle Schmerzen oder Beschwerden mit:

- Erleichterung nach Defäkation
- und/ oder veränderter Stuhlfrequenz
- und/ oder veränderter Stuhlkonsistenz
- und/ oder mindestens 2 der folgenden Kriterien an mindestens 1/4 der Tage:
 - veränderte Stuhlfrequenz
 - veränderte Stuhlkonsistenz
 - veränderte Defäkation (Stuhldrang, Schmerzen, Gefühl der unvollständigen Entleerung)
- Schleimabgang
- meist mit abdominellem Spannungsgefühl und Blähungen

Tab. 21: Rom II Kriterien (64)

Abdominelle Schmerzen oder Beschwerden mit 2 von 3 Charakteristika über mindestens 12 Wochen in den letzten 12 Monaten:

- Erleichterung nach Defäkation
- Assoziation mit veränderter Stuhlfrequenz
- Assoziation mit veränderter Stuhlkonsistenz

Symptome, die darüber hinaus die Diagnose stützen:

- Abnorme Stuhlfrequenz ($> 3/\text{Tag}$ oder $< 3/\text{Woche}$)
- Abnorme Stuhlkonsistenz (hart, breiig, wässrig) $> 1/4$ der Defäkationen
- Abnorme Stuhlpassage (Stuhldrang, Anstrengung, Gefühl der unvollständigen Entleerung) $> 1/4$ der Defäkationen
- Schleimabgang $> 1/4$ der Defäkationen
- Blähungen oder abdominelles Spannungsgefühl $> 1/4$ der Tage

Tab. 22: Rom III Kriterien (112)

Rezidivierende abdominelle Schmerzen oder Beschwerden mit 2 von 3 Charakteristika über mindestens 3 Tage pro Monat während der letzten 3 Monate, mit Beginn der Symptome mindestens 6 Monate vor Diagnose:

- Erleichterung nach Defäkation
- Assoziation mit veränderter Stuhlfrequenz
- Assoziation mit veränderter Stuhlkonsistenz

4.6. Studienvergleiche: Sensitivität und Spezifität der Endosonographie bei der Diagnostik von Pankreaserkrankungen

Die Endosonographie ist hinsichtlich ihrer Ortsauflösung ohne Zweifel konkurrenzlos und erlaubt die Detektion minimaler struktureller Veränderungen sowohl des Pankreasparenchyms als auch des Pankreasganges (52).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zahlreicher Studien zur Bedeutung der Endosonographie bei der Diagnostik von Pankreaskarzinomen, neuroendokrinen Tumoren und der chronischen Pankreatitis dargestellt und diskutiert.

4.6.1. Pankreaskarzinom

Die Überlegenheit der Endsonographie gegenüber den anderen bildgebenden Verfahren bei der Detektion von Pankreaskarzinomen konnte in vielen Studien bestätigt werden.

In einer Studie von Rösch et al. lag die Sensitivität des EUS bei der Diagnose eines Pankreastumors bei 99% und war höher als die der ERCP (90%), des konventionellen CT (77%) und des abdominellen Ultraschalls (67%) (93). Die Sensitivität war signifikant besser als diejenige des CT und des AUS. Die Endosonographie war hochspezifisch, da keine falsch-positive Diagnose einer Pankreasraumforderung gemacht wurde. Die Spezifität der Endosonographie war mit 100% signifikant besser als die von CT (53%), ERCP (73%) und AUS (40%) und somit sollte sie Methode der Wahl zum Ausschluss eines Tumors sein. Bezogen auf Tumoren kleiner als 3cm war das Ergebnis noch eindeutiger: Der EUS war mit einer Sensitivität von 100% dem CT (55%) und AUS (50%) signifikant überlegen.

In einer neueren Studie von Jemaa et al. betrug die Sensitivität der Endosonographie 100% verglichen mit 88% für das CT, wobei der EUS auch hier insbesondere bei der Diagnostik kleiner Tumoren überlegen war (50).

Auch nach Müller et al. war die Sensitivität des EUS mit 94% den anderen bildgebenden Verfahren überlegen (CT: 69%, MRT: 83%) (76). Die Spezifität für den EUS und das MRT betrug in ihrer Studie 100%, für das CT 64%. Neben Tumorgöße

konnte zusätzlich die Ausdehnung und der Befall benachbarter Strukturen beurteilt werden. Bei kleinen Tumoren (< 3cm) war der Unterschied zwischen der Sensitivität der zwei bildgebenden Verfahren noch eindeutiger (93% versus 53%). Die Endosonographie war demnach die Methode mit höchster Sensitivität und Spezifität bei der Diagnostik von Pankreastumoren.

Sie spielt weiterhin eine wichtige Rolle beim Staging von Pankreastumoren. Gress et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass der EUS beim Staging von Pankreaskarzinomen treffsicherer war als das CT (43). Bezogen auf T1-, T2- und T3-Tumoren war das Ergebnis auch statistisch signifikant.

Tabelle 23 zeigt eine Übersicht über die Sensitivität der bildgebenden Verfahren in der Pankreasdiagnostik. Es wird deutlich, dass die Endosonographie den anderen bildgebenden Verfahren in der Sensitivität für die Detektion des Pankreaskarzinoms klar überlegen ist.

Tab. 23: Übersicht der Sensitivität verschiedener bildgebender Verfahren bei der Diagnostik von Pankreastumoren

| Autoren | Patienten (n) | Sensitivität (%) | | | | |
|--------------------------------|---------------|------------------|----|------|-----|------|
| | | EUS | CT | MRT | AUS | ERCP |
| Rösch et al. 1991 (93) | 102 | 99 | 77 | | 67 | 90 |
| Palazzo et al. 1993 (83) | 49 | 96 | 69 | | 65 | |
| Müller et al. 1994 (76) | 33 | 94 | 69 | 83 | | |
| Giovannini und Seitz 1994 (40) | 30 | 100 | 69 | | 48 | |
| Nakaizumi et al. 1995 (77) | 49 | 94 | 65 | | 78 | |
| Legmann et al. 1998 (65) | 30 | 100 | 92 | | | |
| Mertz et al. 2000 (72) | 31 | 93 | 53 | | | |
| Rivadeneira et al. 2003 (89) | 44 | 100 | 68 | | | |
| DeWitt et al. 2004 (26) | 80 | 98 | 86 | | | |
| Borbath et al. 2005 (11) | 48 | 98 | | 87,5 | | |
| Jemaa et al. 2009 (50) | 42 | 100 | 88 | | | |

In einer Studie von DeWitt et al. war die Endosonographie mit einer Sensitivität von 98% bezüglich der Tumordetektion und dem Staging der Multidetektor- CT überlegen (Sensitivität: 86%) (26). Der EUS konnte von 19 Tumoren mit einem Durchmesser von unter 25mm nur zwei nicht ausfindig machen, während die Multidetektor- CT neun Tumoren nicht detektieren konnte.

Hunt et al. fassten vier Studien zusammen und schlussfolgerten, dass die Sensitivität der Endosonographie mit 97% derjenigen des CT überlegen war (73%) und dass der EUS auch treffsicherer bei der Beurteilung der Resektabilität (91% versus 83%) war (47).

Auch Mertz et al. zeigten, dass der EUS (93%) bei der Detektion von Pankreastumoren dem CT (53%) als bis dahin geltenden Standard überlegen war (72).

Bei der Evaluation von periampullären Raumforderungen war die Endosonographie in einer Studie von Rivadeneira et al. signifikant sensitiver (100%) und spezifischer (75%) als das CT (68%, 50%) (89).

Die endosonographische Diagnose „unauffälliges Pankreas“ ist sehr verlässlich, sodass der EUS die diagnostische Methode der Wahl zum Ausschluss eines Pankreaskarzinoms ist (21, 59). Der Ausschluss eines Pankreaskarzinoms ist insbesondere bei morphologisch unauffälligem Parenchym möglich, während bei Parenchymveränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis die Ausschlussdiagnostik weniger treffsicher ist.

Klapman et al. ermittelten in ihrer Studie den negativen prädiktiven Wert bei Patienten mit Verdacht auf ein Pankreaskarzinom (59). Bei 155 Patienten stellte sich das Pankreas im EUS komplett unauffällig dar. Informationen durch ein follow-up konnten bei 135 dieser Patienten bezogen werden. Der negative prädiktive Wert des EUS beim Ausschluss von Pankreaskarzinomen war bei diesen Patienten 100%. Die Endosonographie war somit also hoch spezifisch bei der Diagnostik von Pankreastumoren. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei Patienten mit dem klinischen Verdacht auf ein Pankreaskarzinom der EUS als initiale diagnostische Methode in Betracht gezogen werden sollte.

Zum selben Ergebnis kamen auch Catanzaro et al. (21). Sie untersuchten ebenfalls Patienten mit dem Verdacht auf ein Pankreaskarzinom. Von den 80 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, hatten 58 Patienten einen normalen endosonographischen Befund. Bei diesen Patienten waren keine weiteren diagnostischen Maßnahmen notwendig und auch hier entwickelte ebenfalls keiner der Patienten mit einem normalen EUS während des follow-up ein Pankreaskarzinom. Sie kamen auch zu dem Schluss, dass der EUS die Methode der Wahl bei der Evaluation von Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Pankreaskarzinom ist.

In einer neueren Studie konnte auch bestätigt werden, dass mittels EUS Pankreasläsionen detektiert werden können, die mit dem CT nicht klar dargestellt werden können (102). In der Studie sollte die Effizienz des EUS bei 107 Patienten mit unklarem Befund im CT eruiert werden. Bei 22 der 107 (21%) Patienten konnte in

der endosonographischen Untersuchung ein Pankreaskarzinom detektiert werden. Insbesondere beim Nachweis von kleinen Tumoren (< 3cm) ist die Endosonographie den anderen Verfahren überlegen, was von besonderer Bedeutung ist, da Prognose und Resektabilität von endosonographisch diagnostizierten Pankreastumoren mit einem Durchmesser < 20mm dramatisch günstiger sind als bei Tumoren > 30mm (1). In der Studie von Müller et al., bei der 49 Patienten mit Verdacht auf ein Pankreaskarzinom untersucht wurden, betrug die Sensitivität für die Entdeckung eines kleinen Tumors (< 3cm) für den EUS 93%, für das CT 53% und 67% für das MRT (76).

In der Studie von Palazzo konnte der EUS alle 7 Tumoren kleiner als 25mm darstellen, während das CT und der AUS nur einen darstellen konnten (83).

Auch Nakaizumi et al. stellten fest, dass der EUS dem CT und dem AUS bei der Diagnostik des Pankreaskarzinoms überlegen war und insbesondere bei der Detektion von Tumoren kleiner als 3cm signifikant zuverlässiger war (77).

Borbath et al. berichteten bei der Detektion von Tumoren kleiner als 2,5cm von einer Sensitivität von 100%, während mittels MRT lediglich die Hälfte der Tumoren detektiert werden konnte (11).

In einer neueren Studie von Sakamoto et al. hatte der EUS verglichen mit dem CT mit Kontrastmittel (50%) eine signifikant höhere Sensitivität von 94,4% bei der Detektion von Pankreaskarzinomen kleiner als 2cm (94).

Tabelle 24 zeigt zusammenfassend die Überlegenheit des EUS bei der Detektion von kleinen Tumoren verglichen mit dem CT und dem AUS.

| Autoren | Patienten (n) | Größe (cm) | Sensitivität (%) | | |
|----------------------------|---------------|------------|------------------|------------|-----|
| | | | EUS | CT | AUS |
| Rösch et al. 1991 (93) | 27 | < 3cm | 100 | 55 | |
| Palazzo et al. 1993 (83) | 7 | < 2,5cm | 100 | 14 | 14 |
| Müller et al. 1994 (76) | 15 | < 3cm | 93 | 53 | |
| Müller et al. 1994 (76) | 10 | < 2cm | 90 | 40 | |
| Nakaizumi et al. 1995 (77) | 8 | < 2cm | 88 | 38 | |
| Nakaizumi et al. 1995 (77) | 16 | < 3cm | 94 | 44 | |
| Legmann et al. 1998 (65) | 6 | < 1,5cm | 100 | 67 | |
| Ardengh et al. 2003 (4) | 17 | < 3cm | 100 | 94 | 65 |
| Borbath et al. 2005 (11) | 12 | < 2,5cm | 100 | | |
| Sakamoto et al. 2008 (94) | 36 | < 2cm | 94,4 | 50 (KM-CT) | |

Kleine Pankreastumoren können somit als Domäne der Endosonographie angesehen werden, da sie hier den anderen bildgebenden Verfahren eindeutig überlegen ist. Trotz der hohen Sensitivität ist keine Frühdiagnose und somit Verbesserung der Prognose des Pankreaskarzinoms möglich, da die Endosonographie bisher bei asymptomatischen Patienten nicht als Screeninguntersuchung eingesetzt wird (23, 92, 93). Dies ist eins der größten Probleme des Pankreaskarzinoms und erklärt die schlechte 5-Jahresüberlebensrate von nur fünf Prozent (80). Das duktales Adenokarzinom ist mit 90% das häufigste Pankreaskarzinom und weist die höchste Mortalität unter den gastrointestinalen Malignomen auf (25, 30, 80). Die meisten Patienten mit Pankreaskarzinomen befinden sich in einem fortgeschrittenen oder bereits metastasierten Stadium, sodass der Tumor auch nicht mehr komplett chirurgisch entfernt werden kann (80, 113).

De Witt et al. fassten 2006 die Ergebnisse mehrerer Studien, die CT und EUS bei der Diagnostik von Pankreaskarzinomen verglichen, zusammen (27). Sie analysierten elf Studien mit insgesamt 678 Patienten. In allen Studien war die diagnostische Sensitivität der Endosonographie derjenigen des CT überlegen. Dieses Ergebnis war noch eindeutiger bei Pankreastumoren mit einer Größe kleiner als 3cm.

In unserer Studie konnten sowohl EUS, CT als auch AUS das Adenokarzinom bei einer Patientin mit Befund, der zur Klärung der chronischen Diarrhö beitragen konnte, detektieren. Eine zwei Monate zuvor durchgeführte Sonographie war jedoch falsch-negativ und der Tumor konnte somit erst detektiert werden, als er schon bekannt war. Das CT wurde auch nach der endosonographischen Untersuchung durchgeführt, sodass der Untersucher sich der Diagnose ebenfalls schon bewusst war.

Bei der Abklärung von Raumforderungen und umschriebenen Veränderungen des Pankreas hat die Endosonographie die höchste Auflösung und sollte Methode der Wahl zum Ausschluss eines Pankreastumors sein, wobei die Vorteile hier insbesondere bei der Detektion von kleinen Tumoren mit einem Durchmesser kleiner als 2cm liegen. MRT und CT sind notwendig für ein komplettes Staging um Metastasen zu detektieren (76). Bei der Primärdiagnostik von Pankreastumoren weist die Beurteilung aus einer Kombination von AUS, CT und ERCP eine ähnlich hohe Sensitivität auf wie die Endosonographie alleine (92). Die aktuelle Literatur verdeutlicht, dass die Endosonographie die sensitivste Methode zur Detektion von Pankreaskarzinomen ist und auch einen hohen Stellenwert beim Staging einnimmt

(11, 26, 43, 48, 50). Durch die exzellente Spezifität sollte sie bei klinischem Verdacht auf ein Pankreaskarzinom als initiale diagnostische Methode in Betracht gezogen werden (21, 59, 76). Die Möglichkeit der Gewebeentnahme mittels Feinnadel-Aspirationsbiopsie festigt die Stellung des EUS in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms zunehmend. Die Endosonographie ist mit einer hohen Spezifität und Sensitivität das zuverlässigste bildgebende Verfahren für die frühe Diagnostik, den Ausschluss und das Staging eines Pankreaskarzinoms und könnte in Zukunft vielleicht auch als sinnvolle Screeningmethode eingesetzt werden (77).

4.6.2. Neuroendokrine Pankreastumoren

Neuroendokrine Tumoren sind meist sehr klein (<20mm) und dadurch schwer zu detektieren (113). Die Inzidenz neuroendokriner Tumoren (NET) mit Primärlokalisierung im Pankreas beträgt nach Mullan et al. 5/1.000.000 pro Jahr (75), wobei Insulinome und Gastrinome mit 80% die weitaus häufigsten Tumoren sind (23, 28, 85, 91). Funktionelle Tumoren werden aufgrund ihrer Aktivität meist erkannt, wenn sie noch klein sind (85).

Die wichtige Rolle der Endosonographie bei der Detektion von NET des Pankreas wurde 1992 in einer Studie von Rösch et al. dargestellt (91). Seit damals wurde der EUS bei der Lokalisation neuroendokriner Tumoren in zunehmendem Maße genutzt. In der Studie hatten 37 Patienten 39 endokrine Tumoren, von denen 32 (Sensitivität: 82%) mit dem EUS nachgewiesen werden konnten (91). Die Patienten hatten Tumoren, die präoperativ schwer zu lokalisieren waren, da nur Patienten in die Studie aufgenommen wurden, bei denen mittels CT und Ultraschall in keinem Fall ein Tumor nachgewiesen werden konnte. Die Endosonographie war signifikant sensitiver als die Angiographie (27%). Der EUS war außerdem extrem effektiv bei der präoperativen Lokalisation neuroendokriner Tumoren. Mittels Endosonographie konnte die Größe sowie genaue Lokalisation der Tumoren präoperativ gut eingeschätzt werden, was entscheidend für die nachfolgende Operation war. In der Studie konnte eine Spezifität in Höhe von 95% für den EUS ermittelt werden. Nach Rösch et al. sollte die Endosonographie aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität bei der präoperativen Detektion und Lokalisation genutzt werden, sobald der Verdacht auf einen endokrinen Pankreastumor besteht.

Proye et al. ermittelten eine Sensitivität von 77% und einen positiven prädiktiven Wert von 94% bei der Detektion von Insulinomen und Gastrinomen im Pankreas (87).

In einer Studie von De Angelis et al. konnten mittels EUS 15 von 18 im Pankreas lokalisierte endokrine Tumoren korrekt lokalisiert werden, während die anderen Verfahren bedeutend schlechter abschnitten: AUS: 11,1%, CT: 27,8%, MRT: 27,3% (24). Die Endosonographie war zuverlässig und höchst sensitiv bei der Detektion von neuroendokrinen Tumoren des Pankreas und stellte hier die wichtigste präoperative Lokalisationsmethode dar.

Mit einer Inzidenz von 1-2/1.000.000 und 0,5-1,5/1.000.000 gehören Insulinome und Gastrinome zu den häufigsten endokrinen Tumoren des Pankreas (75).

Die Sensitivität des EUS bei der Detektion von 17 Insulinomen in einer Studie von Zimmer et al. betrug 94% und war den anderen Verfahren eindeutig überlegen (AUS: 12%, CT: 29%, MRT: 13%, SRS: 12%). Acht der 17 Läsionen konnten nur mittels EUS lokalisiert werden (118). Die Endosonographie stellte die Lokalisationsmethode der Wahl für Insulinome dar und machte weitere Untersuchungen überflüssig, es sei denn, es lagen Metastasen vor. In diesem Fall sollte ein Staging mittels CT und MRT erfolgen.

Auch bei der Detektion von pankreatischen Gastrinomen zeigte der EUS in der Studie von Zimmer die höchste Genauigkeit (118).

Insulinome sind die häufigsten neuroendokrinen Tumoren des Pankreas und sind oft besonders klein und deshalb schwer aufzufinden, sodass sie sogar der intraoperativen Palpation entgehen (8, 42, 73, 84). Nur fünf bis 15 Prozent der Insulinome sind maligne, während 50 Prozent der anderen NET des Pankreas maligne sind (8). Patienten mit Insulinomen sollten sich also einer operativen Entfernung unterziehen.

In einer Studie von Gouya et al. wurden die Daten von 30 Patienten mit 32 nachgewiesenen Insulinomen ausgewertet (42). Die exzellente Sensitivität der Endosonographie konnte bestätigt werden (93,8%) (42). Sie wurde als Goldstandard für die präoperative Lokalisation kleiner Pankreasinsulinome beschrieben.

In einer Studie von Meyenberger et al. konnte keins der sieben endosonographisch detektierten Insulinome mittels CT oder AUS nachgewiesen werden (73).

Schuhmacher et al. zeigten in ihrer prospektiven Studie, dass die Sensitivität bei der Detektion nicht nur abhängig war von der Größe des Tumors, sondern auch von der

Lokalisation (100). So war die Sensitivität für Insulinome, die im Kopf lokalisiert waren, mit 83% höher als für Insulinome des Pankreasschwanzes (37%). Zehn Patienten bekamen auch ein CT, welches jedoch nur einen Tumor detektieren konnte (Sensitivität: 10%).

Diese Ergebnisse konnten auch in einer neueren Studie bestätigt werden (104). Die Sensitivität des EUS für die Detektion von Insulinomen lag insgesamt bei 89,5% und für die Detektion von Läsionen im Pankreaskopf, -korpus und -schwanz bei 92,6%, 78,9% und 40,0%.

Auch in einer Studie von Palazzo et al. waren die Insulinome, die nicht mittels EUS detektiert werden konnten, im Schwanz lokalisiert (84). In dieser Studie konnten bei zwölf Patienten mit 13 Insulinomen zehn Tumoren mittels Endosonographie nachgewiesen werden, davon sieben sogar nur mittels EUS (Sensitivität: 77%). Der größte Teil der Tumoren war kleiner als 15mm. Die Endosonographie war den anderen Verfahren klar überlegen (Sensitivität CT: 15%, AUS: 8%) (22).

Bei klinischem Verdacht auf ein Insulinom sollte der EUS dank seiner hohen Sensitivität frühzeitig in der präoperativen Abklärung eingesetzt werden (42, 120,).

Während die präoperative Lokalisation von Insulinomen mittels EUS sehr erfolgreich gelingt, ist die Detektion von Gastrinomen wesentlich schwieriger, was jedoch an der extrapancreatischen Lokalisation einiger dieser Tumoren liegt (60). Die meisten Studien, bei denen die Sensitivität der Endosonographie bei der Detektion von Gastrinomen nicht so hervorragend war wie die von Insulinomen, umfassten auch Gastrinome, die außerhalb des Pankreas lokalisiert waren.

Kann fasste 2007 die Ergebnisse einiger Studien zur Detektion von Gastrinomen zusammen und kam ebenfalls zu dem Schluss, dass die korrekte Lokalisation pankreatischer Gastrinome mittels EUS in den meisten Fällen zuverlässig möglich war, während die Erfolgsrate bei extrapancreatischen Gastrinomen enttäuschend war (57).

Die Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie (SRS) zeigte in einer Studie bei der Lokalisation von neuroendokrinen Tumoren ähnlich gute Ergebnisse wie die Endosonographie und die Kombination von EUS und Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie erhöhte die Sensitivität (120). Bei einem Verdacht auf ein Insulinom oder Gastrinom sollte nach Proye et al. die Kombination aus Endosonographie und SRS aufgrund der hohen Sensitivität von 89% für Insulinome und 93% für Gastrinome als erste diagnostische Maßnahme eingesetzt werden (87).

Andere Studien konnten zeigen, dass die SRS nur bei Gastrinomen eine hohe Sensitivität hatte, während sie bei der Detektion von Insulinomen weniger treffsicher war (51, 119).

In der bereits erwähnten Studie von Zimmer et al. betrug die Sensitivität des EUS für Gastrinome 79% (SRS: 86%, CT/ AUS/ MRT: 29%) und für Insulinome 93% (SRS: 14%, CT: 21%, AUS/ MRT: 7%) (119).

Anderson et al. konnten in ihrer Studie bei 54 Patienten 100 neuroendokrine Tumoren detektieren. Die Sensitivität des EUS betrug 93% und die Spezifität 95% und beide Werte waren damit höher als diejenigen des CT und AUS (3). Auch diese Studie bestätigte die Endosonographie als primäre diagnostische Methode in der Evaluation und im Management von Patienten mit NET des Pankreas.

Verglichen mit den anderen bildgebenden Verfahren ist die Endosonographie zusammenfassend eindeutig überlegen, nur die SRS weist für Gastrinome ähnlich gute Ergebnisse auf, ist jedoch nicht sensitiv für Insulinome. CT, MRT und AUS stellen lediglich gute Methoden zur Darstellung von Metastasen dar.

Bei einer der drei Patienten in unserer Studie, bei denen die Endosonographie zur Klärung der chronischen Diarrhö beitragen konnte, bestand aufgrund EUS-Befund, Klinik und Laborparametern der hochgradige Verdacht auf ein Insulinom. Im EUS stellte sich dieses als suspekter Raumforderung im Pankreaskopf mit einer Größe von 17x13mm dar. Sowohl das CT als auch die Sonographie des Abdomens, die daraufhin durchgeführt wurden, konnten die beschriebene Raumforderung nicht nachweisen. Hier zeigte sich also eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Studien. Insbesondere bei kleinen Tumoren (< 20mm) wie Insulinomen ist die Endosonographie den anderen bildgebenden Verfahren überlegen. Die Endosonographie konnte bei unserer Patientin als einziges bildgebendes Verfahren die Raumforderung nachweisen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Endosonographie zurzeit Such- und Lokalisationsmethode der Wahl bei der Darstellung eines neuroendokrinen Pankreastumors ist, sofern ein klinischer Verdacht besteht. Sie ist den anderen bildgebenden Verfahren klar überlegen. Sie kann bei der Detektion von Gastrinomen sinnvoll durch die SRS ergänzt werden. Die Endosonographie hat einen hohen Stellenwert bei der Lokalisation insbesondere von Insulinomen und sollte frühzeitig zur präoperativen Abklärung genutzt werden. Die konventionellen Verfahren wie MRT, CT und Ultraschall sollten in erster Linie zum Ausschluss von Metastasen

durchgeführt werden (119).

4.6.3. Chronische Pankreatitis

Die ERCP war lange Zeit der Goldstandard für den Nachweis einer chronischen Pankreatitis (67). Vergleich man Ergebnisse der ERCP mit direkten Funktionstests wie dem Sekretin-Pankreozymin-Test (SPT), zeigten sich Übereinstimmungen. Die ERCP war bei der Diagnostik von Pankreaskarzinomen zuverlässiger und der SPT bei der Diagnostik der chronischen Pankreatitis (63, 90). Diese beiden Untersuchungen galten insbesondere in der Diagnostik der cP in vielen Studien als Goldstandard, sind jedoch mit hohen Kosten und einer Belastung für den Patienten verbunden (63, 82). Der SPT ist das empfindlichste Verfahren und die aussagekräftigste Methode zur Kontrolle und Beurteilung einer Pankreasinsuffizienz, findet jedoch aufgrund seiner Nachteile und hohen Kosten in der klinischen Praxis heute selten Anwendung.

Während einerseits Anamnese und Symptome der chronischen Pankreatitis nicht charakteristisch sind, ist die Sensitivität der bildgebenden Verfahren wie des CT und des AUS unzureichend bei der Erkennung von Frühstadien der Erkrankung.

Mittels ERCP werden die entzündlichen Veränderungen des Gangsystems erfasst und somit alle Prozesse nicht erfasst, die das Gangsystem nicht tangieren. Gerade in Frühstadien der chronischen Pankreatitis hat die ERCP nicht so eine Aussagekraft wie andere Verfahren, deren Vorteil in der Beurteilbarkeit des gesamten Organs liegt und dadurch das Aufdecken von Veränderungen des Parenchyms ermöglicht.

Die Endosonographie hat in der Diagnostik und Therapieplanung der chronischen Pankreatitis im Vergleich zur ERCP an Bedeutung gewonnen, was nicht zuletzt an der niedrigeren Komplikationsrate liegt. Die sehr hohe diagnostische Genauigkeit beruht auf der gleichzeitigen Beurteilbarkeit von Parenchym- und Gangkriterien. Dies ist gerade in der Frühphase und bei mittelgradigen chronischen Pankreatitiden entscheidend.

Schwächen des EUS liegen bei Fragestellungen wie der Abgrenzung von Frühformen der chronischen Pankreatitis gegen Altersveränderungen, Residuen einer akuten Pankreatitis und diffuser alkoholtoxischer Fibrose, der Differenzierung

echoarmer Raumforderungen bei chronischer Pankreatitis sowie zystischer Pankreasläsionen (53).

Die Genauigkeit des EUS bei der Diagnostik der chronischen Pankreatitis bei Patienten, die unter dem Verdacht auf eine Pankreaserkrankung untersucht worden sind, zeigt Tabelle 25. Als Goldstandard diente außer bei Kahl et al. (Entwicklung des ERCP-Befundes im Verlauf) eine Kombination aus ERCP, klinischen Kriterien und Pankreasfunktionstests.

| Autoren | Sensitivität EUS (%) | Sensitivität ERCP (%) | Spezifität EUS (%) | Fallzahl (n) |
|---|-----------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------|
| Nattermann et al. 1992 (78) | 88-100 ¹ | – | 100 ² | 51 |
| Wiersema et al. 1993 (116) | 80 | 50 ³ | 86 | 30 |
| Giovannini/Seitz 1994 (40) | 93 | 76 | 56 | 17 |
| Buscail et al. 1995 (13)⁴ | 88 | 74 | 100 | 81 |
| Kahl et al. 2002 (56) | 100 | 80,7 | – ⁵ | 130 |

¹Sensitivität für Stadium I: 88%; Stadium II und III: 100%

²Pankreasgesunde im Vergleichskollektiv zeigten stets eine homogene Parenchymstruktur und eine glatte Organbegrenzung

³Sensitivität nur für „frühe cP“ (Sensitivität des EUS für „frühe cP“: 86%)

⁴Sensitivität: CT 75% und AUS 58%; Spezifität: ERCP 100%, CT 95%, AUS 75%

⁵ Da keine Patienten ohne klinischen Pankreatitisverdacht eingeschlossen wurden, konnte die Spezifität nicht berechnet werden

Die Tabelle verdeutlicht, dass die Sensitivität des EUS verglichen mit dem Goldstandard ERCP in mehreren Studien höher war. Bei Patienten mit einer cP konnten mittels EUS Veränderungen am Parenchym, an der Organbegrenzung und am Pankreasgang erhoben werden, die zusammen eine klare Diagnose ergaben (23, 78). Die Ausprägung dieser Befunde erlaubte eine Differenzierung verschiedener Schweregrade, die auch mit den Befunden der ERP korrelierten.

Da Veränderungen des Pankreasganges erst nach parenchymalen Veränderungen auftreten, ist der EUS gegenüber der gangdarstellenden ERCP durch den Nachweis von Parenchyminhomogenitäten oder Konturveränderungen insbesondere in den Frühstadien überlegen. Andere bildgebende Verfahren wie CT oder AUS sind limitiert, da sie außer bei starken Dilatationen keine Gangveränderungen darstellen können.

Buscail et al. ermittelten eine Sensitivität in Höhe von 88% für den EUS, 74% für die ERCP, 75% für das CT und 58% für den AUS (13).

Unter 38 Patienten mit einer normalen ERCP in der Studie von Kahl et al. zeigten

sich bei 32 Patienten mittels EUS (84,2%) Veränderungen, die mit der Diagnose chronische Pankreatitis vereinbar waren (56). Die ERCP konnte diese nicht nachweisen, da sie auf das Gangsystem limitiert war (15, 56). Während alle 32 Patienten parenchymale Veränderungen hatten, konnte der EUS bei fünf Patienten zusätzlich duktale Auffälligkeiten finden. Erst im follow-up konnte eine cP bei 22 von diesen 32 Patienten mittels ERCP bestätigt werden. Nach Kahl et al. ist der EUS die sensitivste Methode zur Beurteilung duktaler und parenchymaler Veränderungen bei Patienten mit alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis, insbesondere was frühe Formen der Erkrankung angeht. Jedoch sollte der EUS nur im Kontext klinischer Daten bewertet werden, also beispielsweise mit dem gleichzeitigen Vorliegen eines Alkoholabusus. Bei Patienten mit positiver Anamnese und typischen Symptomen stellt die Endosonographie nach Kahl et al. die sensitivste Methode dar. Der EUS konnte bei allen Patienten, bei denen mittels ERCP eine cP erkannt wurde, parenchymale oder duktale Veränderungen nachweisen.

Dies war auch in einer Studie von Wiersema et al. der Fall (116). In ihrer Studie war bei 20 Patienten mit früher oder milder cP die Sensitivität mit 86% für den EUS höher als für die ERCP (50%).

Wallace und Hawes zeigten ebenfalls, dass mittels EUS Merkmale der cP erkannt werden können, die kein anderes Verfahren zu erkennen mag (115). Um eine Überdiagnostik zu vermeiden, sind klare Definitionen der Merkmale einer cP jedoch entscheidend.

Auch bei Nattermann et al. erwies der EUS sich mit einer Sensitivität von 88% für das Stadium 1 und jeweils 100% für die Stadien 2 und 3 als sensitives Verfahren (78). Patienten mit einer cP konnten von gesunden Patienten zuverlässig abgegrenzt werden.

Die Endosonographie wird als valides, im Gegensatz zur ERCP komplikationsloses Verfahren beschrieben. Werden klinische und anamnestische Daten nicht berücksichtigt, besteht die Gefahr, mittels EUS zu häufig die Diagnose einer chronischen Pankreatitis zu stellen, da insbesondere bei gesunden älteren Patienten endosonographisch fassbare Veränderungen auftreten, auch wenn keine cP vorliegt. Die kürzlich im Resultat einer Konsensus-Konferenz publizierte Rosemont-Klassifikation (siehe Tabelle 17) soll die Diskussion um die Anzahl der für die sichere Diagnose einer chronischen Pankreatitis erforderlichen EUS-Kriterien endgültig beenden (17).

In ihren Leitlinien von 2007 schreibt die ASGE ebenfalls, dass die Endosonographie das sensitivste bildgebende Verfahren bei der Detektion von strukturellen Veränderungen der chronischen Pankreatitis ist (6).

In einer neueren Studie von 2007 hatte die Endosonographie eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 86% für die nichtkalzifizierende chronische Pankreatitis, also die cP in ihrem Frühstadium (114). Die Patienten unterzogen sich aufgrund anderer Indikationen einer Pankreasresektion und es bestand eine exzellente Korrelation zwischen EUS und histologischem Befund (114).

Zusammenfassend kann man sagen, dass der EUS bei der Diagnostik der cP mindestens genauso sensitiv ist wie die ERCP und insbesondere in Frühstadien Veränderungen aufdeckt, die mittels ERCP nicht darstellbar sind (13, 56, 114, 115). Der EUS sollte bei einer rein diagnostischen Indikation die ERCP ersetzen. Aufgrund des hohen negativen Vorhersagewertes von 100% macht es Sinn den EUS als erstes bildgebendes Verfahren zu nutzen, da ein normaler Befund eine cP ausschließt und somit eine ERCP mit möglichen Komplikationen wie einer Post-ERCP-Pankreatitis verhindert (16).

Von einigen Autoren wird die Endosonographie aufgrund der sehr hohen diagnostischen Genauigkeit, die sich auf die gleichzeitige Beurteilbarkeit von Parenchym- und Gangkriterien sowie der Organbegrenzung gründet, als neuer morphologischer Goldstandard angesehen (103). Auch aufgrund der niedrigeren Komplikationsrate verglichen mit der ERCP hat die Endosonographie zunehmend an Bedeutung gewonnen (103, 115). Das Risiko des EUS eine akute Pankreatitis auszulösen ist verglichen mit der ERCP viel geringer (56) und obwohl sie zu den invasiven Verfahren zählt, gilt die diagnostische Endosonographie aufgrund der niedrigen Komplikationsrate als sichere Methode (14, 54). Die Spezifität der Endosonographie ist aufgrund der erschwerten Abgrenzung von Frühformen der cP gegenüber Residuen einer akuten Pankreatitis und diffuser alkoholtoxischer Fibrose sowie gegenüber Altersveränderungen abhängig von den untersuchten Kollektiven und der geforderten Mindestanzahl an diagnostischen Kriterien. Hierbei ist zu beachten, dass man die Ergebnisse im Kontext mit der erfolgten Anamnese und den klinischen Angaben betrachtet, da sonst das Risiko besteht zu häufig die Diagnose chronische Pankreatitis zu stellen.

5. Zusammenfassung

Chronische Diarrhöen gehören zu den häufigsten Gründen für einen Arztbesuch und stellen eine enorme Belastung für die Gesellschaft dar. Die Abklärung einer chronischen Diarrhö stellt selbst für erfahrene Kliniker eine Herausforderung dar und geht mit einer aufwendigen Diagnostik, hohen Kosten und einer großen Belastung für den Patienten einher. Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie sollte der Stellenwert der Endosonographie bei der differentialdiagnostischen Abklärung einer chronischen Diarrhö ermittelt werden.

Hierzu wurden die Daten aller Patienten erfasst, die sich im Zeitraum von November 2000 bis Januar 2009 zur Abklärung einer chronischen Diarrhö in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Köln einer Endosonographie unterzogen. Eingeschlossen wurden 35 Patienten in einem Alter von 17 bis 81 Jahren (mittleres Alter 47,5 +/- 17,8 Jahre).

Entsprechend dem endosonographischen Befund und dessen Bedeutung für die Klärung der chronischen Diarrhö konnte das Patientenkollektiv in drei unterschiedliche Gruppen aufgeteilt werden. Bei 14 der 35 Patienten (40%) wurde ein pathologischer Befund erhoben, der jedoch nicht zur Klärung der chronischen Diarrhö beitragen konnte und 18 der 35 Patienten (51,4%) hatten einen unauffälligen endosonographischen Untersuchungsbefund.

Bei drei der 35 Patienten (8,6%) ergab die endosonographische Untersuchung einen pathologischen Befund, der zur Klärung der chronischen Diarrhöen beitragen konnte. Die Diagnosen dieser drei Patienten lauteten: duktales Pankreaskarzinom im Pankreasschwanz-Korpus-Übergang, exokrine Pankreasinsuffizienz durch chronische Pankreatitis und Verdacht auf Insulinom. Für die Klärung einer chronischen Diarrhö errechnete sich somit eine number needed to endoscope von zwölf. Um einen richtig-positiven Befund zu erheben, mussten bezogen auf die Diarrhö ebenso viele falsch-positive Befunde in Kauf genommen werden, da sich bei ebenfalls drei Patienten in den endosonographischen Untersuchungen nicht den Durchfall erklärende Raumforderungen zeigten. Hieraus konnte geschlossen werden, dass Spezifität und positiver prädiktiver Wert der Endosonographie in unserem Patientenkollektiv sehr niedrig waren.

Mehrere Studien haben den hohen Stellenwert der Endosonographie bei der Diagnostik von Pankreastumoren, neuroendokrinen Tumoren sowie der chronischen Pankreatitis belegt. Aufgrund ihrer hohen Sensitivität bei der Detektion von Pathologien des Pankreas sollte die Endosonographie bei Patienten mit chronischen Diarrhöen als diagnostisches bildgebendes Verfahren der ersten Wahl zum Ausschluss einer Pankreaserkrankung eingesetzt werden. Der diagnostische Algorithmus bei der Abklärung einer chronischen Diarrhö sollte in folgenden Stufen erfolgen, wobei nur die erste und zweite Stufe obligat sind und die weiteren Untersuchungen nötig sind, sofern es noch nicht zu einer Klärung der Ursache gekommen ist:

1. Anamnese, körperliche Untersuchung und Basislabor bestehend aus:
 - Stuhldiagnostik auf okkultes Blut, Leukozyten, kulturell auf pathogene Keime, mikroskopisch auf Wurmeier und Parasiten und die Bestimmung der osmotischen Lücke sowie des pH-Wertes
 - Routinelabor: Blutbild, Blutsenkung, CRP, Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte, Leberwerte, Kalzium, Albumin, Vitamin B12, Folsäure, Eisen, Ferritin und TSH
 - Sprue-Serologie: IgA-Anti-Transglutaminase-Autoantikörper
2. Abdomensonographie, Koloskopie, ÖGD mit tiefer Duodenalbiopsie, H₂-Atemtest mit Laktose und Glukose, ggf. Laktulose
3. Stuhlelastase, EUS
4. MRT, CT, bei Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor: VIP, Glukagon, Gastrin und Chromogranin A im Serum, 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin sowie Hungerversuch mit Insulin- und C-Peptid-Bestimmung im Serum, ggf. Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie.

Die Endosonographie gehört somit nicht zur First-Line-Diagnostik, sondern sollte bei Abwesenheit von Hinweisen auf eine mögliche pankreatogene Diarrhö erst erfolgen, wenn Erkrankungen des unteren Gastrointestinaltraktes und des Dünndarms ausgeschlossen wurden.

Die endosonographische Untersuchung bei Patienten mit chronischen Diarrhöen ist sinnvoll, da sie Pathologien des Pankreas sensitiv aufdecken kann. In unserem Patientenkollektiv konnte sie dadurch in drei Fällen zur Klärung der chronischen Diarrhö beitragen, wobei die Möglichkeit der Aufklärung auch die Inkaufnahme einer gleich großen Anzahl an irreführenden Befunden einer Raumforderung beinhaltete.

6. Literaturverzeichnis

1. Agarwal B, Correa AM, Ho L

Survival in pancreatic carcinoma based on tumor size.

Pancreas 2008; 36 (1): e15–e20

2. American Gastroenterological Association (AGA)

American Gastroenterological Association medical position statement: Guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea.

Gastroenterology 1999; 116 (6): 1461–1463

3. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM

Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas.

Am J Gastroenterol 2000; 95 (9): 2271–2277

4. Ardengh JC, de Paulo GA, Ferrari AP

Pancreatic carcinomas smaller than 3.0 cm: endosonography (EUS) in diagnosis, staging and prediction of resectability.

HPB (Oxford) 2003; 5 (4): 226-230

5. Arnold R

Neuroendokrine Tumoren

Best Practice Onkologie 2008; 3: 20-31

6. ASGE Standards of Practice Committee, Gan SI, Rajan E, Adler DG, Baron TH, Anderson MA, Cash BD, Davila RE, Dominitz JA, Harrison ME 3rd, Ikenberry SO, Lichtenstein D, Qureshi W, Shen B, Zuckerman M, Fanelli RD, Lee KK, Van Guilder T

Role of EUS.

Gastrointest Endosc 2007; 66 (3): 425-434

7. Baumgart DC, Wiedenmann B

Diarrhö und Obstipation.

In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M (Hrsg.) Harrisons Innere Medizin- Band 1
(17.Auflage)

ABW Wissenschaftsverlag, Berlin 2009; 310-320

8. Baumgart DC, Wiedenmann B

Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems

In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M (Hrsg.) Harrisons Innere Medizin- Band 2
(17.Auflage)

ABW Wissenschaftsverlag, Berlin 2009; 2898- 2911

9. Bertomeu A, Ros E, Barragán V, Sachje L, Navarro S

Chronic diarrhea with normal stool and colonic examinations: organic or functional?

J Clin Gastroenterol 1991; 13 (5): 531–536

**10. Biagi F, Ellis HJ, Yiannakou JY, Brusco G, Swift G.L, Smith PM, Corazza GR,
Ciclitira PJ**

Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease.

Am J Gastroenterol 1999; 94 (8): 2187–92)

**11. Borbath I, Van Beers BE, Lonneux M, Schoonbroodt D, Geubel A, Gigot JF,
Deprez PH**

Preoperative assessment of pancreatic tumors using magnetic resonance imaging,
endoscopic ultrasonography, positron emission tomography and laparoscopy.

Pancreatology 2005; 5 (6): 553–561

12. Brüning A

Magen Darm- Trakt.

In: Krautzig S, Renz- Polster H (Hrsg.) Basislehrbuch Innere Medizin.

Urban & Fischer, München, Jena 2008; 592- 612

13. Buscail L, Escourrou J, Moreau J, Delvaux M, Louvel D, Lapeyre F, Tregant P, Frexinos J

Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis: a comparative prospective study with conventional ultrasonography, computed tomography and ERCP.

Pancreas 1995; 10 (3): 251–257

14. Buscarini E, De Angelis C, Arcidiacono PG, Rocca R, Lupinacci G, Manta R, Carucci P, Repici A, Carrara S, Vallisa D, Buscarini L, Cosentino F, Pera A, Rizzetto M, Testoni PA, Zambelli A

Multicentre retrospective study on endoscopic ultrasound complications.

Dig Liver Dis 2006; 38 (10): 762–767

15. Catalano MF, Geenen JE

Diagnosis of chronic pancreatitis by endoscopic ultrasonography.

Endoscopy 1998; 30 (suppl 1): A111-A115

16. Catalano MF, Lahoti S, Geenen JE, Hogan WJ

Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis.

Gastrointest Endosc 1998; 48 (1): 11-17

17. Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W, Freeman M, Yamao K, Canto M, Hernandez LV

EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification.

Gastrointestinal Endoscopy 2009; 69 (7): 1251-1261

18. Cataldo F, Lio D, Marino V, Picarelli A, Ventura A, Corazza GR

IgG(1) antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency. Working Groups on Celiac Disease of SIGEP and Club del Tenue.

Gut 2000; 47 (3): 366–369

19. Cataldo F, Marino V, Bottaro G, Greco P, Ventura A

Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency.

J Pediatr 1997; 131 (2): 306–308

20. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR

Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease.

Gut 1998; 42 (3): 362–365

21. Catanzaro A, Richardson S, Veloso H, Isenberg GA, Wong RC, Sivak MV Jr, Chak A

Long-term follow-up of patients with clinically indeterminate suspicion of pancreatic cancer and normal EUS.

Gastrointest Endosc 2003; 58 (6): 836–840

22. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, Rasciti L, Vaira D, Lecchini R, Avanzini P, Chezzi C, Gasbarrini G

The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing.

Gastroenterology 1990; 98 (3): 302–309

23. Dancygier H

Endoskopische Sonographie des oberen Gastrointestinaltraktes und des Kolons.

In: Dancygier H (Hrsg.) Endoskopische Sonographie in der Gastroenterologie.

Thieme Stuttgart, New York 1997; 17-177

24. De Angelis C, Repici A, Arena V, Pellicano R, Rizzetto M

Preoperative endoscopic ultrasonography in decision-making and management for pancreatic endocrine tumors: A 6-year experience.

Endoscopy 1998; 30 (suppl 1): A182- A186

25. De Angelis C, Repici A, Carucci P, Bruno M, Goss M, Mezzabotta L, Pellicano R, Saracco G, Rizzetto M

Pancreatic cancer imaging: the new role of endoscopic ultrasound.

JOP 2007; 8 (suppl 1): 85–97

26. De Witt J, Devereux BM, Chriswell M, McGreevy K, Howard T, Imperiale TF, Ciaccia D, Lane KA, Maglinte D, Kopecky K, LeBlanc J, McHenry L, Madura J, Aisen A, Cramer H, Cummings O, Sherman S

Comparison Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer.

Ann Intern Med 2004; 141 (10): 753-763

27. DeWitt J, Deveraux BM, Lehman GA, Sherman S, Imperiale TF

Comparison of Endoscopic Ultrasound and Computed Tomography for the Preoperative Evaluation of pancreatic cancer: A systematic review.

Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4 (6): 717-725

28. Dietrich CF, Barreiros AP, Jenssen C

Zystische, neuroendokrine und andere seltene Pankreastumoren.

In: Dietrich CF (Hrsg.) Endosonographie. Lehrbuch und Atlas des endoskopischen Ultraschalls.

Thieme, Stuttgart, New York 2008; 314-323

29. Dietrich CF, Carrara S, Arcidiacono PG

Duktales Adenokarzinom des Pankreas.

In: Dietrich CF (Hrsg.) Endosonographie. Lehrbuch und Atlas des endoskopischen Ultraschalls .

Thieme, Stuttgart, New York 2008; 270-84

30. Dietrich CF, Jenssen C, Allescher HD, Hocke M, Barreiros AP, Ignee A

Endosonografische Differenzialdiagnose von Pankreastumoren.

Z Gastroenterol 2008; 46 (6): 601–617

31. Dietrich CF, Seifert H

Endosonographie.

In: Lembcke B, Wehrmann T (Hrsg.) Die gastroenterologische Endoskopie- Eine Einführung.

Einhorn-Presse Verlag, Reinbeck 1999; 327-352

32. DiMagno EP, Buxton JL, Regan PT, Hattery RR, Wilson DA, Suarez JR, Green PS

Ultrasonic endoscope.

Lancet 1980; 1 (8169): 629-631

33. Donowitz M, Kokke FT, Saidi R

Evaluation of Patients with Chronic Diarrhea.

New Engl J Med 1995; 332 (11): 725-729

34. Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JA, Petersen BT, Raddawi HM, Ryan ME, Vargo JJ, Young HS, Wheeler-Harbaugh J, Hawes RH, Brugge WR, Carrougher JG, Chak A, Faigel DO, Kochman ML, Savides TJ, Wallace MB, Wiersema MJ, Erickson RA

Guidelines for credentialing and granting privileges for endoscopic ultrasound.

Gastrointest Endosc 2001; 54 (6): 811–814

35. Engstrom CF, Wiechel KL

Endoluminal ultrasound of the bile ducts.

Surg Endosc 1990; 4 (4):187-190

36. Farthing MJ

The patient with refractory diarrhoea.

Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007; 21 (3): 485-501

37. Fine KD, Schiller LR

AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea.

Gastroenterology 1999; 116 (6): 1464–1486

38. Fine KD, Seidel RH, Do K

The prevalence, anatomic distribution, and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea.

Gastrointest Endosc 2000; 51 (3): 318–326

39. Fried M, Bauerfeind P, Müllhaupt B

Diarrhöen.

In: Siegenthaler W (Hrsg.) Siegenthalers Differenzialdiagnose: Innere Krankheiten- vom Symptom zur Diagnose.

Thieme, Stuttgart, New York 2005; 818-837

40. Giovannini M, Seitz JF

Endoscopic ultrasonography with a linear-type echoendoscope in the evaluation of 94 patients with pancreatobiliary disease.

Endoscopy 1994; 26 (7): 579-585

41. Glasbrenner B, Schön A, Klatt S, Beckh K, Adler G

Clinical evaluation of the faecal elastase test in the diagnosis and staging of chronic pancreatitis.

Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8 (11): 1117–1120

42. Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B, Palazzo L, Louvel A, Chaussade S, Legmann P

CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas.

AJR Am J Roentgenol 2003; 181 (4): 987–992

43. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Cummings O, Kopecky K, Sherman S, Wiersema M, Lehman GA

Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience.

Gastrointest Endosc 1999; 50 (6): 786–791

44. Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S, Mayer E

Patient-perceived severity of irritable bowel syndrome in relation to symptoms, health resource utilization and quality of life.

Aliment Pharmacol Ther 1997; 11 (3): 553-559

45. Hammer HF

Diagnostik und Therapie der chronischen Durchfallerkrankung.

J Ernährungsmed 2002; 4 (3): 25-31

46. Heesen D

Diarrhö.

In: Kaufmann W (Hrsg.) Internistische Differentialdiagnostik. Entscheidungsprozesse in Flußdiagrammen.

Schattauer, Stuttgart, New York 1997; 693-719

47. Hunt GC, Faigel DO

Assessment of EUS for diagnosing, staging, and determining resectability of pancreatic cancer: a review.

Gastrointest Endosc 2002; 55 (2): 232–237

48. Iglesias García J, Lariño Noia J, Domínguez Muñoz JE

Endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of pancreatic cancer.

Rev Esp Enferm Dig. 2009 Sep; 101 (9): 631-638

49. Jacobson BC

EUS instruments, room setup and assistants.

In: Gress FG, Savides TJ (eds.) Endoscopic Ultrasonography.

Wiley- Blackwell, Chichester 2009; 15-22

50. Jemaa Y, Houissa F, Trabelsi S, Moussa A, Belhouchet H, Mouelhi L, Bouraoui M, Bouzaidi S, Debbeche R, Ben Yedder J, Salem M, Najjar T

Endoscopic ultrasonography versus helical CT in diagnosis and staging of pancreatic cancer.

Tunis Med. 2008; 86 (4): 346-349

51. Jensen RT, Gibril F, Termanini B

Definition of the role of somatostatin receptor scintigraphy in gastrointestinal neuroendocrine tumor localization.

Yale J Biol Med 1997; 70 (5-6): 481–500

52. Jenssen C

Diagnostische Endosonografie –State of the Art 2009.

Endo heute 2009; 22 (2): 89–104

53. Jenssen C, Dietrich CF

Endosonographie bei chronischer Pankreatitis- Diagnostik, Differenzialdiagnose, Therapie.

In: Dietrich CF (Hrsg.) Endosonographie. Lehrbuch und Atlas des endoskopischen Ultraschalls.

Thieme, Stuttgart, New York 2008; 232-264

54. Jenssen C, Faiss S, Nürnberg D

Komplikationen der Endosonografie und endosonografischer Interventionen – Ergebnisse einer Umfrage an deutschen Zentren.

Z Gastroenterol 2008; 46 (10): 1177–1184

55. Jones J, Boorman J, Cann P, Forbes A, Gomborone J, Heaton K, Hungin P, Kumar D, Libby G, Spiller R, Read N, Silk D, Whorwell P

British Society of Gastroenterology guidelines for the management of the irritable bowel syndrome.

Gut 2000; 47 (suppl 2):1–19

56. Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, Pross M, Schulz HU, Malfertheiner P

EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study.

Gastrointest Endosc 2002; 55 (4): 507-511

57. Kann PH

The value of endoscopic ultrasound in localizing gastrinoma.

Wien Klin Wochenschr 2007; 119 (19-20): 585–587

58. Kiehne K, Herzig KH, Stüber E, Fölsch UR

Chronische Diarrhö.

Der Internist 1998; 39 (8): 841-855

59. Klapman JB, Chang KJ, Lee JG, Nguyen P

Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer.

Am J Gastroenterol 2005; 100 (12): 2658–2661

60. Kochman ML, Scheiman J

Endosonography. Is it sound for the masses?

J clin Gastroenterol 1994; 19 (1): 2-5

61. Kosek M, Bern C, Guerrant RL

The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000.

Bull World Health Organ 2003; 81 (3): 197-204

62. Lankisch PG, Mahlke R, Lübbers H, Lembcke B, Rösch W

Leitsymptom Diarrhö.

Deutsches Ärzteblatt 2006, 103 (5): A261-A269

63. Lankisch PG, Seidensticker F, Otto J, Lübbers H, Mahlke R, Stöckmann F, Fölsch UR Creutzfeldt W

Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis.

Pancreas 1996; 12 (2): 149-152

64. Lea R, Hopkins V, Hastleton J, Houghton LA, Whorwell PJ

Diagnostic criteria for irritable bowel syndrome: utility and applicability in clinical practice.

Digestion 2004; 70 (4): 210–213

65. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, Coste J, Louvel A, Roseau G, Couturier D, Bonnin A

Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography.

AJR Am J Roentgenol 1998; 170 (5): 1315-1322

66. Lembcke B

Diarrhö: Notwendige und sinnvolle Diagnostik. Pathophysiologische Bezüge und praktische Erfahrungen.

Dtsch Med Wochenschr 2001; 126 (Suppl. Gastroenterol. 1): S16–23

67. Löser C, Fölsch UR

Diagnostik der chronischen Pankreatitis.

Dtsch Med Wschr 1996; 8: 243-247

68. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR

Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test.

Gut 1996; 39 (4): 580–586

69. Malberg K, Malfertheiner P, Bannert N, Günther T

IgA-tissue transglutaminase (tTG)- antibodies are highly sensitive serum markers for celiac disease.

Am J Gastroenterol 1999; 94 (10): 3079–3080

70. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF

Towards a positive diagnosis of the irritable bowel.

Br Med J. 1978; 2 (6138): 653-654

71. Masoero G, Zaffino C, Laudi C, Lombardo L, Rocca R, Gallo L, Della Monica P, Pera A

Fecal Pancreatic Elastase 1 in the Work Up of Patients with Chronic Diarrhea.

Int J Pancreatol 2000; 28 (3): 175-179

72. Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD

EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma.

Gastrointest Endosc. 2000; 52 (3): 367-371

73. Meyenberger C, Bertschinger B, Zala GF, Marincek B

Die Endosonographie in der Diagnostik des Insulinoms.

Ultraschall Med. 1995; 16 (5): 224-227

74. Mortensen MB, Fristrup C, Holm FS, Pless T, Durup J, Ainsworth AP, Nielsen HO, Hovendal C

Prospective evaluation of patient tolerability, satisfaction with patient information, and complications in endoscopic ultrasonography.

Endoscopy 2005; 37 (2): 146-153

75. Mullan MH, Gauger PG, Thompson NW

Endocrine tumours of the pancreas: review and recent advances.

ANZ J Surg 2001; 71 (8): 475–482

76. Müller MF, Meyenberger C, Bertschinger P, Schaer R, Marincek B

Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging.

Radiology 1994; 190 (3), 745-751

77. Nakaizumi A, Uehara H, Iishi H, Tatsuta M, Kitamura T, Kuroda C, Ohigashi H, Ishikawa O, Okuda S

Endoscopic ultrasonography in diagnosis and staging of pancreatic cancer.

Dig Dis Sci 1995; 40 (3): 696-700

78. Nattermann C, Goldschmidt AJ, Dancygier H

Endosonography in chronic pancreatitis. A comparative study of endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic sonography.

Ultraschall Med 1992; 13 (6): 263-270

79. Neugut AI, Garbowski GC, Waye JD, Forde KA, Treat MR, Tsai JL, Lee WC

Diagnostic Yield of Colorectal Neoplasia with Colonoscopy for Abdominal Pain, Change in Bowel Habits, and Rectal Bleeding.

Am J Gastroenterol 1993; 88 (8): 1179-1183

80. Oettle H, Sinn M

Pankreaskarzinom

In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M (Hrsg.) Harrisons Innere Medizin- Band 1 (17.Auflage)

ABW Wissenschaftsverlag, Berlin 2009; 728-731

81. Offner FA, Jao RV, Lewin KJ, Havelec L, Weinstein WM

Collagenous colitis: a study of the distribution of morphological abnormalities and their histological detection.

Hum Pathol 1999; 30 (4): 451–457

82. Pais SA, DeWitt J

Endoscopic ultrasound for pancreatitis.

In: Gress F, Savides TJ (eds.) Endoscopic Ultrasonography. Second edition

Wiley- Blackwell, Chichester 2009; 138-150

83. Palazzo L, Roseau G, Gayet B, Vilgrain V, Belghiti J, Fékéte F, Paolaggi JA

Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan.

Endoscopy 1993; 25 (2): 143-150

84. Palazzo L, Roseau G, Salmeron M

Endoscopic ultrasonography in the preoperative localization of pancreatic endocrine tumors.

Endoscopy 1992; 24 (suppl 1): 350–353

85. Patel KK, Kim MK

Neuroendocrine tumors of the pancreas: endoscopic diagnosis.

Curr Opin Gastroenterol. 2008; 24 (5): 638-642

86. Patel Y, Pettigrew NM, Grahame GR, Bernstein CN

The diagnostic yield of lower endoscopy plus biopsy in nonbloody diarrhea.

Gastrointest Endosc 1997; 46 (4): 338–343

87. Proye C, Malvaux P, Pattou F, Filoche B, Godchaux JM, Maunoury V, Palazzo L, Huglo D, Lefebvre J, Paris JC

Noninvasive imaging of insulinomas and gastrinomas with endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy.

Surgery 1998; 124 (6): 1134 –1144

88. Rajan E, Clain JE, Levy MJ, Norton ID, Wang KK, Wiersema MJ, Vazquez-Sequeiros E, Nelson BJ, Jondal ML, Kendall RK, Harmsen WS, Zinsmeister AR

Age-related changes in the pancreas identified by EUS: a prospective evaluation.

Gastrointest Endosc 2005; 61(3):401-406

89. Rivadeneira DE, Pochapin M, Grobmyer SR, Lieberman MD, Christos PJ, Jacobson I, Daly JM

Comparison of linear array endoscopic ultrasound and helical computed tomography for the staging of periampullary malignancies.

Ann Surg Oncol 2003; 10 (8): 890- 897

90. Rolny P, Lukes PJ, Gamklou R, Jagenburg R, Nilson A

A comparative evaluation of endoscopic retrograde pancreatography and secretin-CCK test in the diagnosis of pancreatic disease.

Scand J Gastroenterol 1978; 13 (7): 777–781

91. Rösch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV, Yasuda K, Heyder N, Palazzo L, Dancygier H, Schusdziarra V, Classen M

Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography.

New Engl J Med 1992; 326 (26): 1721-1726

92. Rösch T, Lorenz R, Braig C, Classen M

Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic and biliary tumors.

Endoscopy 1992; 24 (suppl 1): 304-308

93. Rösch T, Lorenz R, Braig C, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, Meinhard Classen

Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis.

Gastrointest Endosc 1991; 37 (3): 347-352

94. Sakamoto H, Kitano M, Suetomi Y et al.

Utility of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography for diagnosis of small pancreatic carcinomas.

Ultrasound Med Biol 2008; 34 (4): 525–532

95. Saltzberg DM, Levine GM, Lubar C

Impact of age, sex, race, and functional complaints on hydrogen (H₂) production.

Dig Dis Sci 1988; 33 (3): 308–313

96. Sárdy M, Kárpáti S, Péterfy F, Rásky K, Tomsits E, Zágoni T, Horváth A

Comparison of a tissue transglutaminase ELISA with the endomysium antibody test in the diagnosis of gluten-sensitive enteropathy.

Z Gastroenterol 2000; 38 (5): 357–364

97. Savides TJ, Gress FG; Zaidi SA, Ikenberry SO, Hawes RH

Detection of embryologic ventral pancreatic parenchyma with endoscopic ultrasound.

Gastrointest Endosc 1996; 43 (1):14-19

98. Schiller LR

Chronic Diarrhoea.

Gastroenterology 2004; 127: 287-293

99. Schiller LR

Diarrhea and malabsorption in the elderly
Gastroenterol Clin North Am. 2009; 38 (3): 481-502

100. Schuhmacher B, Lübke HJ, Frieling, Strohmeyer G, Starke AAR

Prospective study on the detection of insulinomas by endoscopic ultrasonography.
Endoscopy 1996; 28 (3): 273–276

101. Shah RJ, Fenoglio-Preiser C, Bleau BL, Giannella RA

Usefulness of colonoscopy with biopsy in the evaluation of patients with chronic diarrhea.
Am J Gastroenterol 2001; 96 (4):1091–1095

102. Singh S, Reddymassu S, Waheed S, Vail M, He J, Talapaneni J, Olyae M

Endoscopic ultrasonography findings in patients with non-specific changes of the pancreas on computed tomography: a single center experience.
Dig Dis Sci 2008; 53 (10): 2799-2804

103. Snady H

Endoscopic ultrasonography in benign pancreatic disease.
Surg Clin North Am 2001; 81(2): 329-344

104. Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, Shahraeeni S, Ainechi S, Zeinali F, Kolahdoozan S

Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma.
Endocrine 2007; 31 (3): 238–241

105. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, Kumar D, Rubin G, Trudgill N, Whorwell P

Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management.
Gut 2007; 56 (12): 1770-1798

106. Strohm WD, Phillip J, Hagenmüller F, Classen M

Ultrasonic tomography by means of an ultrasonic fiberendoscope.

Endoscopy 1980; 12 (5): 241-244

107. Sudholt HW, Vilmann P

Die endosonographisch gesteuerte diagnostische Feinnadelpunktion- Ausrüstung und Technik.

In: Dietrich CF (Hrsg.) Endosonographie. Lehrbuch und Atlas des endoskopischen Ultraschalls.

Thieme, Stuttgart, New York 2008; 76

108. Talley NJ

Chronic unexplained diarrhea: what to do when the initial workup is negative?

Rev Gastroenterol Disord. 2008; 8 (3): 178-185

109. Talley NJ, O’Keefe EA, Zinsmeister AR, Melton LJ

Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: a population-based study.

Gastroenterology 1992; 102 (3): 895–901

110. Thielman NM, Guerrant RL

Clinical practice. Acute infectious diarrhea.

N Engl J Med 2004; 350 (1): 38–47

111. Thomas PD, Forbes A, Green J, Howdle P, Long R, Playford R, Sheridan M, Stevens R, Valori R, Walters J, Addison GM, Hill P, Brydon G

Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition.

Gut 2003; 52 (suppl 5): 1-15

112. Töx U

Diarrhö.

In: Steffen HM, Griebenow R, Meuthen I, Schrappe M, Ziegenhagen DJ(Hrsg.)

Internistische Differenzialdiagnostik. Ausgewählte evidenzbasierte

Entscheidungsprozesse und diagnostische Pfade.

Schattauer, Stuttgart 2008; 309-325

113. Varadarajulu S, Eloubeidi MA

The role of endoscopic ultrasonography in the evaluation of pancreatico-biliary cancer.

Surg Clin North Am 2010; 90 (2): 251-263

114. Varadarajulu S, Eltoun I, Tamhane A, Eloubeidi MA

Histopathologic correlates of noncalcific chronic pancreatitis by EUS: a prospective tissue characterization study.

Gastrointest Endosc 2007; 66: 501-509

115. Wallace MB, Hawes RH

Endoscopic ultrasound in the evaluation and treatment of chronic pancreatitis.

Pancreas 2001; 23 (1): 26-35

116. Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA, Kochman ML, Sherman S, Kopecky KK

Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin.

Endoscopy 1993; 25 (9): 555-564

117. Wiersema MJ, Wiersema LM

Endosonography of the pancreas: Normal variation versus changes of early chronic pancreatitis.

Gastrointest Endosc Clin N Am 1995; 5 (3): 487-496

118. Zimmer T, Scherübl H, Faiss S, Stölzel U, Riecken EU, Wiedenmann B

Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours.

Digestion 2000; 62 (suppl 1): 45-50

119. Zimmer T, Stölzel U, Bäder M, Koppenhagen K, Hamm B, Buhr H, Riecken EO, Wiedenmann B

Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas.

Gut 1996; 39 (4): 562-568

120. Zimmer T, Ziegler K, Liehr RM, Stölzel U, Riecken EO, Wiedenmann B

Endosonography of neuroendocrine tumors of the stomach, duodenum, and pancreas.

Ann NY Acad Sci. 1994; 733:425-436

121. Zwas FR, Bonheim NA, Berken CA, Gray S

Diagnostic yield of routine ileoscopy.

Am J Gastroenterol 1995; 90 (9): 1441–1443

7. Anhang

7.1. Briefe an die Hausärzte

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege!

Im Rahmen einer Dissertation wollen wir herausfinden, welchen Stellenwert die Endosonographie bei der differenzialdiagnostischen Abklärung einer chronischen Diarrhö hat.

Ihre Patientin/ Ihr Patient wurde im Jahre wegen einer chronischen Durchfallserkrankung in unserer Klinik untersucht. Für die vorgesehene Analyse wäre es sehr hilfreich, wenn wir erfahren könnten, wie es Frau/Herrn inzwischen geht, insbesondere ob die seinerzeit erhobenen Befunde im weiteren Verlauf bestätigt wurden. Wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie uns kurz die nachfolgenden Fragen beantworten und per Fax (0221-47886581) oder E-Mail (Hans-Michael.Steffen@uk-koeln.de) zuschicken könnten.

- | | | |
|--|----|------|
| 1. Wird Herr/Frau weiter bei Ihnen behandelt | Ja | Nein |
| 2. Besteht die Diarrhö weiterhin? | Ja | Nein |
| Wenn ja, welche Therapie erfolgt? | | |
| 3. Wurde eine andere Ursache gefunden? | Ja | Nein |
| Wenn ja, welche?..... | | |

Wir wollen zudem versuchen, mit Herrn/Frau persönlich in Kontakt zu treten, um Auskunft über die aktuelle Lebensqualität aus der Sicht der Betroffenen zu erhalten. Haben Sie Kenntnis von einem Ortswechsel?

- | | | |
|-------------------------------------|----|------|
| Ortswechsel | Ja | Nein |
| Wenn ja, neue Adresse bekannt?..... | | |

Wenn wir Interesse geweckt haben sollten, werden wir Sie gerne nach Abschluss unserer Untersuchungen über die Ergebnisse informieren.

Ich bin an den Ergebnissen interessiert

Ja

Nein

Für Ihre Hilfe möchten wir uns schon jetzt ganz herzlich bedanken und verbleiben mit freundlichen Grüßen

Karoline Staniek, cand. med.

Prof. Dr. med. Hans-Michael Steffen

7.2. Briefe an die Patienten

Sehr geehrte(r) Frau/Herr.....!

Im Rahmen meiner Doktorarbeit will ich herausfinden, welchen Stellenwert die Endosonographie (Ultraschalluntersuchung der Bauchspeicheldrüse über die Speiseröhre) bei der Abklärung einer chronischen Durchfallerkrankung hat. Sie wurden im Jahre wegen einer chronischen Durchfallerkrankung am Universitätsklinikum Köln untersucht. Um die Frage zu beantworten, ob die Endosonographie wirklich zur Klärung beiträgt oder ob zukünftig bei Patienten mit chronischem Durchfall darauf verzichtet werden kann, wäre es sehr hilfreich, wenn ich erfahren könnte, wie es Ihnen inzwischen geht und ob die Durchfälle weiterhin bestehen. Ich wäre Ihnen sehr dankbar, wenn Sie mir die nachfolgenden Fragen beantworten und das Ergebnis an die oben angegebene Anschrift, Fax-Nr. oder Email-Adresse schicken könnten.

1. Besteht der Durchfall weiterhin? Ja Nein
 Wenn ja, wie häufig?.....

2. Nehmen Sie Medikamente gegen den Durchfall ein? Ja Nein
 Wenn ja, welche?.....

3. Wie würden Sie im Nachhinein die damals durchgeführte endosonographische Untersuchung im Hinblick auf Ihre Lebensqualität einschätzen?
 Die Untersuchung hat zur Klärung beigetragen und mir dadurch geholfen.
 Da ich danach weiterhin an Durchfällen litt, war der Aufwand überflüssig.
 Ich litt nach der Untersuchung weiter an Durchfällen und mein Zustand war sogar schlechter.

Für Ihre Hilfe und Mühe möchte ich mich im Voraus ganz herzlich bedanken und verbleibe mit freundlichen Grüßen

Karoline Staniek, cand. med.

Prof. Dr. med. Hans-Michael Steffen

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.